



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital General de Puebla.
"Dr. Eduardo Vázquez Navarro"

"Nombre de la Tesis"

"Frecuencia de complicaciones por el retraso del diagnóstico de mieloma múltiple de pacientes del complejo médico sur durante el periodo comprendido entre enero 2019 - julio 2024 "

Tesis para obtener
el Diploma de Especialidad en: Medicina Interna

Presenta:

Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermudez

Directores

Dr. Wilfrido Herrera Olivares _

Asesor experto _

Dra. Rocío Hernández Morales _

Asesor metodológico _



H. Puebla de Z. noviembre de 2024

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	5
ANTECEDENTES GENERALES	5
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
OBJETIVOS	30
OBJETIVO GENERAL	30
OBJETIVOS PARTICULARES	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	39
BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN

El mieloma múltiple es una patología oncohematológica de gran importancia ya que se encuentra entre las principales 20 causas de muerte de origen oncológico, sin embargo, el diagnóstico aún se retrasa por la falta de sospecha diagnóstica y la falta de material, técnicas y, equipo especializado hospitalario lo hacen más difícil.

Se realizó la búsqueda de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el complejo médico sur de Puebla, desde el 01 de enero de 2019 hasta el 01 de julio de 2024 y se analizó cuáles fueron los síntomas y signos debutantes en los pacientes y cuánto tiempo pasó desde el inicio clínico hasta la confirmación diagnóstica, además del análisis de los factores sociodemográficos que pudieron influir en cada uno de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma múltiple (MM) es un cáncer de la sangre de células plasmáticas (CP) monoclonales que se acumulan en la médula ósea (MO) y producen proteína M (conocida también como inmunoglobulina monoclonal o paraproteína)(1). Sin embargo, en el 15-20% de los pacientes, las células de mieloma múltiple solo secretan cadenas ligeras libres monoclonales y, en <3% de los pacientes, estas células no secretan ninguna proteína monoclonal(2). El mieloma evoluciona más comúnmente a partir de una gammapatía monoclonal de significado clínico indeterminado (GMSI) que progresa a mieloma latente y, finalmente a mieloma sintomático(3).

Las gammapatías son enfermedades de compleja biología y **el diagnóstico temprano del MM permite que el tratamiento dirigido aumente la sobrevida del paciente que actualmente se ubica en un promedio de 10 años(4).**

La importancia del conocimiento y diagnóstico temprano ayudaran a un tratamiento más oportuno con esto la disminución de las secuelas importantes sobre todo en este grupo de población tan vulnerable. La mayoría de los pacientes con el diagnóstico final de MM llegan al hematólogo después de un largo camino a través de diversas especialidades y posterior al estudio de complicaciones como fracturas patológicas, sintomatología relacionada a insuficiencia renal y anemia(4).

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

Es importante distinguir el MM sintomático que requiere tratamiento de los estadios precursores de la GMSI y del mieloma múltiple latente, y que la observación es la norma para estos trastornos(2).

EPIDEMIOLOGÍA

Es la segunda neoplasia maligna hematológica más frecuente(1), solo por detrás del linfoma no Hodgkin(2), en los países de renta alta y suele comenzar como enfermedad precursora **asintomática** (GMSI o mieloma múltiple latente) en la que ya existen anomalías genéticas iniciales, como hiperploidía y translocaciones de la cadena pesada de inmunoglobulinas(1).

El primer estudio sobre la prevalencia de GMSI se realizó en Suecia hace más de 50 años con 294 sujetos de más de 70 años seguido de otro con 6995 adultos mayores de 25 años en los que se detectó una proteína M en el 3,1% y 2,5% de los sujetos respectivamente. A partir de ese estudio se han reportado prevalencias similares en cohortes italianas, francesas y estadounidenses. Otros autores reportan que el 3.2% de los individuos mayores de 50 años están afectados por GMSI(5) La GMSI se detecta dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y tres veces más a menudo en pacientes de ascendencia africana, curiosamente en estos pacientes se asocia a niveles más bajos de proteína M, un índice más alto de cadenas ligeras libres (CLL), una distribución media de edad más joven y una prevalencia más baja de gammapatía IgM. Aunque la prevalencia de la GMSI es mayor en los pacientes de raza negra, la tasa de progresión a MM es la misma(6). Aunque el MM representa el 1% de la carga del cáncer(1), y el 13% de los cánceres hematológicos(2), en nuestro país representa la decimonovena neoplasia más frecuente en adultos y está considerada dentro de las 20 principales causas de muerte por cáncer(4). Su prevalencia aumenta conforme la población envejece(1). En los países occidentales, la incidencia anual ajustada por edad es de 5,6:100,000 personas(7), pero es de dos a tres veces mayor en individuos de raza negra que en individuos de raza blanca, menor en individuos asiáticos e hispanos, y ligeramente

más común en hombres que en mujeres(8). Se requieren herramientas novedosas de vigilancia epidemiológica para monitorizar avances en su tratamiento(2). Entre 1990 y 2016, se produjo un aumento del 126% en incidencia de MM, debido al crecimiento demográfico, el envejecimiento de la población mundial y el aumento de tasas de incidencia específicas por edad. Entre los factores de riesgo se incluyen la obesidad, la inflamación crónica, la exposición a pesticidas, disolventes orgánicos(1), dioxinas, agente naranja, ser bombero, radiación(9), (exposición >0,5Gy)(2) y ser portador de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o Hepatitis C(10). Debido a la naturaleza multifocal de la plasmocitosis de médula ósea, la cuantificación del porcentaje puede resultar difícil. Sin embargo, estos criterios han ayudado a integrar la investigación clínica mediante la identificación de estudios de cohortes con diferentes probabilidades de desarrollo y diagnosticar GMSI y de evolucionar a MM. En el momento del diagnóstico, predecir la progresión de la GMSI a MM y la estabilidad de la enfermedad es todo un reto(5).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se recibía un promedio de 60 casos nuevos con MM; hoy con la gratuidad en la salud, esta cifra parece duplicarse. El 90% de los pacientes es diagnosticado por primera vez y el 10% es paciente refractario progresivo(4).

De acuerdo con información de GLOBOCAN, en México se diagnosticaron 1,642 nuevos casos de mieloma múltiple durante 2018 y 2,390 durante 2020 y se estima que durante ese mismo año murieron 1,538 pacientes, con una prevalencia de 5,924 a 5 años para todas las edades(4).

Dado que el número de pacientes que desarrollan GMSI es mayor que el MM la realización de estudios exhaustivos sobre los síntomas asociados a la GMSI puede tener un gran impacto en la asistencia sanitaria, mejorando el diagnóstico y el pronóstico y retrasando la progresión a la enfermedad. A pesar de todo eso la GMSI sigue siendo una enfermedad subestimada(5).

FACTORES DE RIESGO

Un estudio de más de 4 millones de veteranos varones en Estado Unidos identificó 6,687 personas con un trastorno de CP y descubrió que la GMSI/MM está asociada con amplias categorías de trastornos(6), inflamatorios (glomerulonefritis, síndrome

nefrótico y osteoartritis), infecciosos (neumonía, hepatitis, meningitis, septicemia, herpes zoster y poliomelitis) y autoinmunes (polimiositis/dermatomiositis, esclerosis sistémica, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa y espondilitis anquilosante), con riesgos relativos medios de 1,18, 1,29 y 1,15 respectivamente(5) y algunos otros no modificables como la edad avanzada, la raza negra y sexo masculino o conductuales como el tabaquismo y a obesidad. A pesar de que la importancia clínica de estas asociaciones no se ha validado, un estudio sueco halló asociaciones similares, particularmente entre los individuos que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), los informes de incidencia de GMSI oscilaron entre el 2,5% y 61% en un informe, con un riesgo 4,5 veces mayor de desarrollar MM(6).

EXPOSICIONES AMBIENTALES

En un estudio sobre 52,525 sobrevivientes de la bomba atómica de Nagasaki se estableció una asociación entre la GMSI y la exposición a la radiación. Aunque la prevalencia en Japón es de 2,4% en las personas de 50 años de edad, se observó una mayor prevalencia de la GMSI en las personas que vivían a menos de 1,5 Km del hipocentro de la bomba, en comparación con las que vivían a 3 Km con una relación de prevalencia media de 1,4. Este hallazgo se observó en las personas que estuvieron expuestas a una dosis elevada de radiación (>0.1 Gy) a una edad \leq 20 años, sin embargo este grupo informó de una baja tasa e progresión a MM del 0.7% anual(6).

Un estudio prospectivo sobre 555 hombre que trabajaban con pesticidas (dieldrina, tetracloruro de carbono/carbondisulfuro y clorotalonil) halló una prevalencia de GMSI del 6,8%, de forma similar, un estudio de 479 veteranos expuestos al herbicida "Agente naranja" halló un aumento de riesgo (OR 2.37) y de prevalencia (7.1%) de GMSI(6).

PATOGENESIS

El mieloma surge de una proliferación premaligna asintomática de células plasmáticas monoclonales que derivan de células B del centro posgerminal(7), pero para comprenderlo de una mejor forma es necesario el conocimiento del desarrollo de las células B y de la biología de las células plasmáticas. En un individuo sano,

tras la exposición a antígenos (p. ej., infecciones víricas o bacterianas), las células B ingenuas suelen proliferar y posteriormente sufren hipermutación somática de las secuencias IgH e IgL VDJ. Este proceso produce células plasmáticas de larga vida en la parte inferior de la médula ósea y son un componente importante de la inmunidad humoral. El desarrollo de una población de células plasmáticas clonales anormales imita los procesos biológicos normales, pero da como resultado cantidades excesivas de inmunoglobulina intacta(9). Las células B con un complejo IgH-IgL (es decir, un receptor de células B) es la superficie celular migran a órganos linfoides secundarios, como el ganglio linfático o el bazo. En estos órganos linfoides secundarios, las células B se someten a varios procesos (como la maduración por afinidad, la hipermutación somática y la recombinación por recambio de clase) que dan lugar a la producción de anticuerpos que tienen una alta afinidad por antígenos específicos y con diferentes propiedades funcionales (es decir, diferentes inmunoglobulinas). Las roturas de doble cadena de ADN en los loci de inmunoglobulina son necesarias para la recombinación por conmutación de clases y la hipermutación somática. Sin embargo, las roturas de ADN pueden fusionarse con otras roturas que se producen en otras partes del genoma, dando lugar a fusiones aberrantes de ADN y traslocaciones cromosómicas, la mayoría de esta son intrascendentes, ya que estas células no producen progenie, lo que muy probablemente se deba a la falta de ventaja de crecimiento conferida por la traslocación. Sin embargo, las traslocaciones que implican oncogenes específicos pueden conferir a las células una ventaja de crecimiento, lo que puede conducir al desarrollo de estados patológicos como GMSI o MM(2). En casi todos los pacientes, el MM comienza como una GMSI, una discrasia de células plasmáticas aclonales presente en el 3% al 5% de las personas mayores de 65 años y en el 10% de los mayores de 80 años(11).

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI)

La GMSI es un trastorno clonal premaligno. Se clasifica en función de la inmunoglobulina (proteína M) implicada: no inmunoglobulina M (IgM), IgM y cadena ligera, que puede evolucionar a MM, un trastorno linfoproliferativo, amiloidosis o enfermedad por depósito de cadena ligera a ritmo de 1% anual(6).

Las infecciones pueden ser el catalizador de las traslocaciones y la posterior expansión clonal de las células plasmáticas; los datos de dos poblaciones distintas apoyan esta teoría. La mayor probabilidad de desarrollar GMSI en las personas con un sistema inmunitario dañado y en las que ha padecido previamente infecciones bacterianas o víricas potencia la patogénesis inmunológica de la enfermedad(5).

Los pacientes con GMSI IgM tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, amiloidosis de cadenas ligeras y macroglobulinemia de Waldenström (MW)(6), actualmente llamado linfoma linfoplasmocítico(12), con una tasa del 1.5% anual. El subtipo de cadena pesada más frecuente en la GMSI es la IgG presente en el 70% de los pacientes, seguida de la IgM con el 15%, la IgA 12% y la gammapatía biclonal con 3%. La GMSI no IgM se define como proteína monoclonal en suero no IgM, 3g/dL, 10% de las células plasmáticas (CP) monoclonales en la médula ósea (MO) y ausencia de eventos definitorios de mieloma (EDM) o criterios CRAB. La GMSI IgM describe la presencia de proteína monoclonal IgM, 3g/dL en ausencia de criterios, acontecimientos definitorios de mieloma, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o daños en otros órganos finales atribuibles a paraproteínas anormales(6).

La GMSI de cadenas ligeras se define como un cociente anormal de cadenas ligeras libres (CLL) (<0.26 o >1.65) en presencia de un valor sérico aumentado de la cadena ligera implicada, $<10\%$ de CP clonales en MO y ausencia de inmunoglobulina monoclonal de cadena pesada en suero y orina, criterios CRAB y amiloidosis(6).

La GMSI está asociada a la progresión de mieloma múltiple activo (sintomático), con una tasa aproximada del 1% a 2% anual, y un riesgo de progresión a mieloma múltiple a 20 años de aproximadamente el 18%. El mieloma múltiple latente (MML) es un trastorno de células plasmáticas más avanzado, con 4,100 pacientes diagnosticados anualmente en Estado Unidos(13).

El mieloma múltiple latente (MML) es un estadio intermedio, tiene entre un 10% y 59% de afectación de MO y/o proteína M de 3g/dL y un mayor índice de progresión a MM(14).

La GMSI es heterogénea tanto desde el punto de vista biológico como clínico, con un espectro de pacientes que acaban progresando y otro que evoluciona de forma indolora(8) .

ANOMALIAS CROMOSÓMICAS

Las anomalías cromosómicas que contribuyen al desarrollo de la GMSI se descubrieron mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Se han identificado hiperploidías, translocaciones, desregulación de la vía retinoblastoma/ciclina D y deleciones del cromosoma 13 en la patogénesis de la GMSI. La aneuploidía, en particular la hiperploidía, se observa en alrededor del 50% de los pacientes con GMSI. En comparación, la aneuploidía cromosómica era presente en alrededor del 75% de los pacientes con MM o neoplasias linfoplasmocíticas. Casi la mitad de los pacientes con GMSI presentaban translocaciones que afectaban al locus de a cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH) en el cromosoma 14q32. Alrededor del 50% de las GMSI no IgM muestran evidencias de translocaciones n el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina, 14q32. En cambio, no hay translocaciones de 14q32 en el subtipo de GMSI IgM. Según Avet-Loiseau et al, t(11;14) (q13;q32) es la translocación más prevalente en la GMSI, afectando a casi una sexta parte de los pacientes. En otro estudio, entre el 0,5% y el 16% de los individuos con GMSI presentaban t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20) y t(6;14). Otro estudio descubrió que las translocaciones IGH compuestas por t(4;14), t(11;14), t(14;16) y t(14;20) rondaban el 27%, cifra comparable a la observada en el MM, lo que respalda el concepto de lesión primaria (5).

Además de las traslocaciones IGH, en la GMSI pueden encontrarse anomalías en el número de copias (ANC), como ganancias de 1q, 3p, 6p, 11q, 19p, 21q y deleciones de 1p, 16q y 22q, aunque con una frecuencia menor (60.6%) en comparación con el MM (100%). Por el contrario, los ANC más prevalentes para la GMSI/MW IgM son del 6q, +18q, trisomía 4, 5 12 y monosomía 8. Desde el punto de vista hematológico, la GMSI no requiere tratamiento(5).

MICROAMBIENTE TUMORAL

La médula ósea (MO) es un conjunto de componentes celulares (inmunes, endoteliales, adipocitos, células madre mesenquimales, reticulares y osteolíneas) y no celulares, matriz extracelular (MEC) y factores solubles, todos los cuales mantienen la hematopoyesis homeostática. Por lo tanto, los estudios han empezado a centrarse en la composición de la MO como microambiente permisivo para la selección clonal y la progresión de GMSI a MM(6).

La MO es un entorno hipóxico y se vuelve aún más hipóxico en presencia de células de MM, lo que induce la neoangiogénesis de células endoteliales a través de la expresión de IL-17, sindecan 1, factor 1 inducible por hipoxia y factor de crecimiento endotelial vascular. Se sabe que esta hipoxia impulsa la transición epitelial a mesenquimal de las células del MM, disminuyendo la expresión de E-cadherina y aumentando la expresión de CXCR4, lo que favorece la diseminación del MM(6).

La caracterización de la firma proteómica de la MEC de la MO identificó un total de 11 proteínas en la GMSI, en comparación con los controles sanos y el MM, incluidas 2 proteínas centrales (proteoglicanos 2 y 3) y 9 proteínas asociadas al matrisoma, como la ficolina 1, la catepsina G, las serpinas, la HRNR, la S100A8 y la S100A9 (6).

COMPOSICIÓN INMUNITARIA

La evasión y supresión del sistema inmunitario del huésped es un paso importante en la progresión de la GMSI a MM. Normalmente, las células natural killer (NK) y los linfocitos T citotóxicos son los responsables de provocar una respuesta inmunitaria contra las células cancerosas; sin embargo, las células tumorales pueden suprimir estas respuestas anticancerígenas. La supresión inmunitaria incluye la pérdida de la presentación de antígenos, la función celular inmunitaria defectuosa, el agotamiento de las células T específicas del mieloma y el aumento de los tipos celulares inmunosupresores, como las células supresoras derivadas de mieloides y las células T reguladoras (Tregs). La expansión de las células T se observa tanto

en pacientes con GMSI como con MM, pero es más robusta cuando la carga tumoral es baja en GMSI y disminuye durante la progresión a MM(6).

Curiosamente, aunque la expansión de las células NK es fácilmente discernible en la sangre periférica y en la MO de los pacientes con MM, su actividad disminuye debido a una regulación a la baja de la NKG2D en las células NK mediada por las células tumorales. El aumento de la supresión inmunitaria es paralelo al aumento de las células T-helper17 (Th17), la secreción de varias citocinas y factores de crecimiento, y la inducción de la expansión de las células Treg por parte del MM de forma dependiente del contacto, a través del ligando inducible costimulador(6) .

PRESENTACIÓN Y CONSECUENCIA CLÍNICAS DE LA GMSI

La GMSI se asocia a infecciones, fracturas, neuropatía periférica, tromboembolismo y gammapatía de importancia renal (GMIR), este último es el más estudiado (6).

Se cree que el aumento de fracturas de cadera y de columna es el resultado de una alteración de la resistencia y la microarquitectura ósea y puede estar relacionado con ratios elevados de RANK/OPG. Los pacientes con GMSI presentan una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento de las tasas de osteoporosis, pero con un aumento del tamaño óseo y de la porosidad cortical y disminución del grosor cortical, lo que sugiere que la densidad y resistencia están alteradas de forma distinta a la disminución de la mineralización(6).

La neuropatía periférica se encuentra en 5-10% de los pacientes con GMSI y es más frecuente en el tipo IgM(6). Se observan autoanticuerpos contra la glicoproteína asociada a la mielina (anti-MOG) en el 50% de los casos, en los pacientes con GMSI IgG e IgA se asocia con anticuerpos antigangliosido, o anticuerpos Asialo ganglio-N-tetraosilceramida (asialo-GM1)(5). Asimismo, se asocia a una neuropatía desmielinizante simétrica adquirida distal que se presenta con ataxia sensorial y déficits motores distales leves(6).

La gammapatía monoclonal de importancia ocular, describe a los pacientes diagnosticados con GMSI que tienen pérdida visual debido a queratopatía

paraproteinéica (también conocida como depósito cristalino corneal), es relativamente rara y solo se han reportado unos casos(5).

La GMIR es un término que describe cualquier trastorno clonal de células B o células plasmáticas que no cumple los criterios para cáncer, pero produce una inmunoglobulina monoclonal nefrotóxica que conduce a lesión o enfermedad renal(6). Este término fue introducido en 2012 por el Grupo Internacional de Investigación sobre Riñón y Gammapatía Monoclonal(5).La GMIR ha surgido como una causa importante de lesión renal y es responsable de variedad de lesiones glomerulares tubulointersticiales y vasculares dentro del riñón(12). Esta gammapatía incluye glomerulopatías con depósito de inmunoglobulinas como las que cursan con amiloidosis fibrilar; inmunoglobulina de cadena ligera (AL), de cadena pesada (AH), y de cadena ligera y pesada (ALH), microtubular; crioglobulinemia tipo I y tipo II, glomerulopatía inmunotactoide, o depósitos no organizados; enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD)(6).

Los criterios hematológicos actuales para clasificar la gammapatía monoclonal se basa en la presencia de una masa clonal y de daño en los órganos finales. Una vez alcanzada la carga tumoral mínima, e tratamiento está indicado cuando la función de un órgano se ve afectada. Puede existir una discrepancia entre la carga tumoral y el daño del órgano (riñón). En el MM, el criterio de afectación renal del CRAB se limita a la lesión renal derivada de la nefropatía por cilindros. En la actualidad, la nefropatía por cilindros se cadenas ligeras se considera un acontecimiento definitorio del mieloma porque casi todos los casos de este tipo cumplen el criterio de carga tumoral. Sin embargo, las lesiones renales distintas de la nefropatía por cilindros no cumplen el criterio de afectación renal para el mieloma sintomático; por lo tanto, no se puede diagnosticar MM en un paciente que presenta MIDD a menos que estén presentes otros criterios de CRAB. El criterio de clasificación se vuelve aún más confuso cuando no se cumple la carga tumoral (infiltración de CP en MO <10%). Esto ha llevado al uso inexacto del término “idiopático”, que se ha interpretado erróneamente como enfermedad benigna(12).

La laguna en los criterios diagnósticos ha dificultado las recomendaciones terapéuticas para estos pacientes. En las últimas dos décadas, ha quedado claro que los trastornos renales pueden ser inducidos por inmunoglobulinas monoclonales nefrotóxicas, independientemente de la carga tumoral(12).

Las enfermedades renales asociadas a GMIR se caracterizan por 3 rasgos: en primer lugar, estas enfermedades no responden bien a los regímenes inmunosupresores utilizados en el tratamiento de las nefropatías autoinmunes; en segundo lugar, los pacientes afectados tienen una tasa muy alta de recurrencia tras el trasplante renal (aproximadamente el 90%) si la gammapatía monoclonal no se elimina antes o inmediatamente después del trasplante y en tercer lugar, los pacientes afectados corren el riesgo de progresar al cáncer hematológico correspondiente(12).

La GMIR se asocia con mayor frecuencia a niveles bajos de gammapatía monoclonal, y el mecanismo más común es el mal plegamiento de un fragmento de cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal, que da lugar a la formación de multímeros amiloides tóxicos y fibrillas amiloides. Las cadenas ligeras de inmunoglobulina también pueden presentar mutaciones en el dominio variable, haciéndolas resistentes al proceso proteolítico que recicla las cadenas ligeras libres en el compartimento endolisosomal de las células tubulares proximales y dando lugar a la formación de cristales intracitoplasmáticos. Dichos cristales o inclusiones de cadenas ligeras alteran la función lisosomal, induciendo lesiones celulares, perjudicando la función de reabsorción y provocando una tubulopatía proximal por cadenas ligeras. Las inmunoglobulinas monoclonales de la MIDD presentan características fisicoquímicas peculiares del dominio variable, incluyendo residuos hidrofóbicos, glicosilación anormal y carga positiva, estas características promueven su agregación y deposición en el mesangio y a lo largo de las membranas basales glomerulares y tubulares cargadas negativamente. Estas inmunoglobulinas monoclonales también activan la proliferación celular y las vas de remodelación de la MEC, lo que conduce a un cambio fenotípico en las células mesangiales(12).

DIAGNÓSTICO DE GMIR

Dos estudios independientes han demostrado que las enfermedades relacionadas con GMIR están presentes en el 40 a 45% de los pacientes con gammapatía monoclonal que se someten a una biopsia renal. Un nivel elevado de proteínas urinarias (>1,5 g por día) una relación anormal de cadenas ligeras libres en suero y hematuria microscópica están asociados con lesiones de GMIR. Por lo tanto, se debe considerar una biopsia renal para los pacientes que tienen gammapatía monoclonal con estos hallazgos de laboratorio o una rápida pérdida de la función renal. Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad relacionada con GMIR, debe realizar una evaluación hematológica para identificar en clon que segrega la inmunoglobulina monoclonal patógena(12).

CRIBADO DE LA GMSI

Actualmente no existen directrices para el cribado de la GMSI(5,6).

MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

El acontecimiento inicial que impulsa el desarrollo maligno es la adquisición de hiperploidía o una translocación que afecta al locus del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina. Las traslocaciones etiológicas significan que los oncogenes están controlados por el potenciador del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina fuerte (IGH)(1,9); t(11;14) que se encuentra en el 14% de todos los pacientes con mieloma múltiple, da lugar a un aumento de la expresión de CCND1, cuyo producto es la ciclina D1, es importante para la progresión del ciclo celular, t(4;14) presente en el 11% de los pacientes da lugar a una sobreexpresión del NSD2 (que provoca una desregulación epigénética) y, a menudo, del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), t(14;16) que implica MAF(3% de los pacientes), t(14;20) que implica MAFB y se encuentra en 1,5% de los pacientes y t(6;14) que implica CCND3 presente en <1% de los pacientes(2). Los eventos genéticos adquiridos incluyen anomalías en el número de copias, translocaciones secundarias y mutaciones somáticas, muchos de estos eventos convergen para desregular el ciclo celular. Las anomalías en el número de copias dan lugar a regiones cromosómica de pérdida o ganancia, se halla asociada en mayor medida

la ganancia en el brazo largo del cromosoma 1 en alrededor del 40% de los pacientes, a menudo en asociación con t(4;14)(1). A estas mutaciones se suma la inactivación de los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina CDKN2A Y CDKN2C(7).

MYC, un importante regulador, se identificó recientemente como un factor desregulado en hasta el 49% de los pacientes con mieloma múltiple, entre los que se encontraban tanto pacientes recién diagnosticados como previamente tratados. MYC regula hasta el 15% de todos los genes, incluida la regulación al alza de CCN2, que interviene en la regulación del ciclo celular, y la regulación al alza de ENO1, que interviene en la glucólisis(2).

Otras vías de señalización afectadas son la vía NF- κ B (afectada por pérdida del número de copias, mutaciones y traslocaciones) y la vía PI3K (desregulada en ausencia de cambios genéticos). Los pacientes con t(4;14), es una histona 3 lisina 36 metiltransferasa, y presentan un patrón distinto de metilación del ADN, que podrían a ser responsable de las diferencias en la expresión génica posterior(1).

La migración de las células de mieloma múltiple a la médula ósea es similar a la de las células plasmáticas maduras e implica un aumento de la expresión del receptor de quimiocinas CXC de tipo 4 (CXCR4) en las células, lo que provoca la migración hacia las regiones del nicho de la médula ósea que contiene el factor 1 derivado de células estromales (SDF1; también conocido como CXCL12). Las células endoteliales podrían desempeñar un papel en la migración de las células de mieloma múltiple ya que secretan ciclofilina A extracelular (conocida también como peptidil-proil-cis-trans isomerasa A), que se une a CD147 (conocida también como basigina (BSG)) en la superficie de las células de mieloma múltiple, contribuye a la migración. La formación del clon inicial en la médula ósea se ha descrito como micrometastásica, y la formación de la localización adicional de células de mieloma múltiple en la médula ósea como colonización(2).

En última instancia, se produce una coevolución del clon del mieloma múltiple y del microentorno de la medula ósea, con aumento de las células inmunitarias promotoras del tumor y una pérdida de la inmunidad antitumoral(1). Esto por las

interacciones entre células del mieloma y las células de la médula ósea o las proteínas de la matriz extracelular mediada a través de receptores de la superficie celular (integrinas, cadherinas, selectinas y moléculas de adhesión celular) aumentan el crecimiento, la supervivencia, a migración y la resistencia a los fármacos de los tumores. La adhesión de las células de mieloma a las células hematopoyéticas y estromales inducen la secreción de citocinas y factores de crecimiento, entre ellos la interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento β -1 (TGF- β 1) y la interleucina 10 (IL-10). Estos factores de crecimiento y citocinas se encuentran en las superficies de las células de mieloma(7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunas de las manifestaciones clínicas del mieloma múltiple pueden deberse a los altos niveles de producción de proteínas monoclonales, como consecuencia de ello, las cadenas ligeras libres pueden acumularse en el riñón. En individuos sanos, las cadenas ligeras se filtran en el glomérulo y se reabsorben en los túbulos proximales. En el mieloma múltiple se sobrepasa la capacidad de esta reabsorción, lo que es la causa de la acumulación de cadenas ligeras en el segmento distal de la nefrona, donde las cadenas ligeras pueden combinarse con la glucoproteína urinaria de Tamm-Horsfall (también llamada uromodulina) y precipitar formando cilindros obstructivos, lo que da lugar a enfermedad renal, aunque el deterioro renal puede estar causado por la hiperviscosidad y la infiltración de células de mieloma(2).

EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación clínica del mieloma múltiple incluye los antecedentes médicos y familiares, además de la exploración física. Los antecedentes familiares deben centrarse en los parientes de primer grado con diagnóstico de neoplasias hematológicas, especialmente linfoma, leucemia linfocítica crónica y discrasias de las células plasmáticas. Los antecedentes médicos deben centrarse en las comorbilidades y enfermedades concomitantes que puedan afectar a las decisiones terapéuticas, como la hipertensión, diabetes y enfermedad renal. Debe solicitarse

un hemograma completo con diferencial, incluido un frotis de sangre periférica. También debe realizarse un análisis bioquímico completo que incluya pruebas de función hepática y renal. El International Myeloma Working Group (IMWG) recomienda la realización de una biopsia renal para aclarar la causa subyacente de la insuficiencia renal. Otras pruebas de laboratorio incluyen la evaluación de los niveles de β -2 microglobulina y proteínas monoclonales tanto en suero como en orina, esto mediante electroforesis de proteínas(2).

La inmunofijación del suero es el método óptimo utilizado tanto para confirmar la presencia de proteína monoclonal como para distinguir sus tipos de cadena pesada y cadena ligera. Debe tomarse una muestra de orina de 24 horas y utilizar la electroforesis de proteínas para detectar y medir los niveles de proteína monoclonal. También se recomienda medir los niveles de cadena libre en suero, especialmente en los casos de mieloma múltiple oligosecretor o no secretor. Para el diagnóstico de mieloma múltiple también se requiere un aspirado unilateral de médula ósea y/o una biopsia de médula ósea, y el diagnóstico se confirma si >10% de las células de la médula ósea son células plasmáticas clonales en presencia de un evento definitorio de mieloma (características CRAB). La clonalidad de las células plasmáticas de la médula ósea puede evaluarse mediante inmunohistoquímica de la biopsia de médula ósea utilizando tinciones de CD138 (también conocido como syndecan1) o alternativamente mediante tinción de inmunoperoxidasa o inmunofluorescencia. El inmunofenotipado de las células mediante citometría de flujo también es posible para identificar la clonalidad(2).

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos más aceptados son los criterios actualizados del Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma: IMWG, los cuales se basan en los niveles de proteínas monoclonales, la infiltración de células plasmáticas clonales en la médula ósea, además de los nuevos biomarcadores validados y las características CRAB(2).

Se han propuesto varios sistemas de clasificación del riesgo de mieloma múltiple, como el Sistema Internacional de Estadificación (ISS). Junto con las anomalías

citogenéticas, otras pruebas de laboratorio son relevantes para la evaluación del pronóstico, entre ellas los niveles de albúmina y β -2 microglobulina, que constituye la base del ISS. Los niveles de deshidrogenasa láctica y las anomalías citogenéticas se añadieron posteriormente al sistema de clasificación, dando así lugar al ISS revisado, que incorpora muchos de los factores pronósticos relevantes y distingue tres subgrupos de pacientes con pronóstico diferente. Además se han descrito otros factores pronósticos que tienen un efecto variable en los resultados de supervivencia. El ISS no se utiliza actualmente para determinar las estrategias de tratamiento(2).

En aproximadamente 86% de las personas con mieloma múltiple, la electroforesis de proteínas séricas revela una proteína monoclonal, definida como la presencia de anticuerpos atípicos en la sangre. Es importante realizar una prueba de proteínas en orina de 24 horas para cuantificar la proteína de Bence-Jones, con el fin de documentar la presencia de proteinuria basal y evaluar la evidencia de amiloidosis de segunda cadena ligera, que a menudo se manifiesta como proteinuria en rango nefrótico. Documentar la abundancia de proteínas monoclonales y cadenas ligeras en suero al inicio del estudio es importante para evaluar la extensión de la enfermedad de base y la respuesta a la terapia. En los pacientes con sospecha de MM debe realizarse un aspirado unilateral de MO y una biopsia; el análisis de la misma incluye la morfología de las CP, la cuantificación de las células plasmáticas CD138+, en la biopsia central mediante inmunohistoquímica, citometría de flujo, hibridación fluorescente in situ (FISH) y citogénica convencional(9).

Para los nuevos diagnósticos de mieloma múltiple, se debe realizar una tomografía computada (TC) de dosis baja, de cuerpo entero, una resonancia magnética (RM) de cuerpo entero o una tomografía por emisión de positrones (PET-TC) de cuerpo entero. Las imágenes pueden documentar fracturas por compresión lesiones líticas o fracturas patológicas(9).

A partir de 2014 el IMWG amplió los criterios para el diagnóstico para el diagnóstico de mieloma múltiple activo o sintomático que requieren tratamiento para incluir “biomarcadores definitorios de mieloma múltiple”; un 60% más de células

plasmáticas en flechas de carbono, una proporción de cadenas ligeras implicadas superior a 100 o más de una lesión focal en la resonancia magnética que mida al menos 5mm, más los criterios clásicos:10% o más de células plasmáticas anormales en la médula ósea y al menos de los eventos de órgano final (CRAB)(9).

Relación de cadena ligera libre de suero de 100 o mayor: El ensayo de cadena ligera libre (ECL) es un ensayo nefelométrico automatizado, que identifica y mide las cadena ligeras de inmunoglobulina κ y λ , que circulan sin unir a cadenas pesadas en el suero. La relación normal para ECL κ/λ es de 0.26-1.65. En los trastornos de células plasmáticas clonales, el exceso de producción de un tipo de ECL (cadena ligera implicada) a menudo da como resultado una proporción de ECL anormal(4).

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE RECIÉN DIAGNOSICADO

El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple es aumentar la supervivencia y la calidad de vida, reduciendo las complicaciones relacionadas con la enfermedad mediante la supresión de la neoplasia a largo plazo. Las terapias suelen tener como objetivo reducir la abundancia de células plasmáticas malignas en la médula ósea, que se mide en parte por el nivel de la proteína monoclonal y las cadenas ligeras libres en suero. Una mayor reducción de estas células plasmáticas malignas se correlaciona con un control más duradero de la enfermedad. Los avances más significativos en el tratamiento del mieloma múltiple han sido la introducción de inhibidores de proteasoma (bortezomib, ixazomib y carfilzomib), agentes inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, y yomalidomida), anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de la superficie de las células mielomatosas (daratumumab, elotuzumab e isatuximab) y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas(9).

La terapia estándar de primera línea en EE.UU. para el mieloma múltiple recién diagnosticado, tanto en pacientes elegibles para trasplante como en los no elegibles, es la **RVd**, una combinación de lenalidomida (inmunomodulador), bortezomib (inhibidor de proteasoma) y esteroides (dexametasona)(9).

Una vez confirmado el diagnóstico de mieloma múltiple, debe iniciarse tratamiento (de inducción) y evaluarse la elegibilidad para un trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Se considera que los pacientes son aptos para un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas si tienen una función orgánica adecuada y un buen estado funcional. La edad avanzada no es una contraindicación para el trasplante, aunque la mayoría de los pacientes que se someten al procedimiento tienen menos 75 años(9).

Los pacientes aptos para trasplante suelen recibir entre 3 y 6 meses de terapia de inducción antes del trasplante. Aunque no es la práctica habitual, puede administrarse un tratamiento de consolidación, es decir, ciclos de tratamiento adicionales tras el trasplante. Esta terapia de mantenimiento se refiere a la terapia antimieloma a dosis bajas, con el objetivo de prolongar la remisión tras la terapia inicial, actualmente la terapia inicial estándar para pacientes elegibles para trasplante es RVd. Los resultados de los ensayos clínicos GRIFFIN y CASIOPEIA han estudiado la combinación del anticuerpo anti-CD38, daratumumab, con regímenes de inhibidor del proteasoma + agentes inmunomoduladores + glucocorticoides para pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente, las tasas de respuesta completa fueron significativamente superiores en el grupo de daratumumab + (bortezomib, + talidomida + dexametasona) VTd en comparación con el VTd solo(9).

Las principales toxicidades del tratamiento de inducción incluyen la neuropatía periférica (33% de los pacientes tratados con RVd), la reactivación de la varicela, los episodios tromboembólicos venosos, la neutropenia, las infecciones y la teratogenicidad con agentes inmunomoduladores. Los anticuerpos monoclonales se asocian a reacciones relacionadas con la infusión, consistentes en disnea, tos, escalofríos, erupción cutánea, rinitis alérgica y náusea, normalmente con la primera dosis, en hasta el 45% de los pacientes(9).

En los pacientes sometidos a un trasplante autólogo de células madre, se utiliza un factor estimulante de colonias, quimioterapia (ciclofosfamida) para estimular y movilizar las células madre de la sangre periférica, que se recogen mediante

aféresis. Tras la extracción de las células madre, los pacientes reciben una alta dosis de melfalán intravenoso (un potente agente antimieloma), seguido de una reinfusión de células madre(9).

Entre los efectos secundarios más frecuentes del trasplante se encuentra la mucositis, las náuseas, vómito, anorexia y mielosupresión. Existe un pequeño aumento de neoplasias malignas secundarias, en particular el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda, en pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con lenalidomida a largo plazo tras el trasplante(9).

Para los pacientes o susceptibles de trasplante, el tratamiento recomendado consiste en regímenes combinados de tres fármacos, como, RVd o daratumumab + lenalidomida + dexametasona, seguidos de mantenimiento con lenalidomida. Los pacientes de edad avanzada que no pueden tolerar la RVd, pueden recibir tratamiento con lenalidomida + bortezomib + dexametasona. La respuesta del tratamiento se mide mediante el seguimiento del recuento completo de células sanguíneas, la electroforesis en suero y orina, los niveles de cadenas ligeras libres en suero, la biopsia de médula ósea y la obtención de imágenes. La desaparición de la proteína monoclonal, y la mejora de los recuentos sanguíneos, la función renal y la ausencia del dolor son indicativos de éxito(9).

Para la medición de la enfermedad residual mínima en mieloma múltiple existen nuevas tecnologías para la evaluación de los pacientes; la secuenciación de nueva generación del gen de la inmunoglobulina en las células del mieloma permite detectar la presencia de células plasmáticas maligna, permite detectar 1 anormal en más de mil millones de células normales y ya ha sido aprobado por la Food and Drug administration (FDA)(9).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El mieloma múltiple se complica con disfunciones orgánicas: Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y destrucción ósea (criterios CRAB)(1).

La edad media de visita al médico por primera vez relacionada con padecimientos secundarios al mieloma oscila en torno a los 70 años, esto en países de renta alta(1). Por lo que la mediana de la edad del diagnóstico es igualmente 70 años, 37% con menores de 65 años, y el 26% tienen entre 65 y 74 años, y el 37% tienen 75 años o más. En aquellos pacientes que se presenta con menos de 60 años, la supervivencia a 10 años es de aproximadamente el 30%(7). La referencia temprana de estos pacientes a la consulta de medicina interna o hematología depende de la experiencia y conocimiento del médico de primer contacto, quien debe tener en mente las manifestaciones clínicas de la enfermedad para poder ser sospechada.^[1]

Los datos más frecuentes son: Anemia (73%), dolor óseo (52%), fatiga (32%), elevación de creatinina (48%), hipercalcemia (28%), la fiebre se presentó en solo el 0.7% de los casos^[1]. La mayor causa de morbilidad corresponde a las infecciones que se presentan durante los primeros dos meses de tratamiento, siendo los microorganismos más frecuentes *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* (10).

Las lesiones óseas están causadas por un desequilibrio en la función de osteoblastos y osteoclastos. La inhibición de la vía Wnt suprime los osteoblastos, mientras que la amplificación de la vía RANK y la acción de la proteína inflamatoria de macrófagos 1α (MIP- 1α) activan los osteoclastos. La inducción de moléculas proangiogénicas (por ejemplo VEGF) aumenta la densidad microvascular de la médula ósea y explica la estructura anormal de los vasos tumorales del mieloma (1).

LESIONES OSTEOLÍTICAS

Las lesiones osteolíticas son una de las características distintivas del MM y se deben principalmente a la regulación al alza del ligando activador del receptor NF- $\kappa\beta$ (RANK-L) y a la regulación a la baja de osteoprotegerina (OPG) en los osteoblastos, que activa los osteoclastos. Aunque en la GMSI no se observan

lesiones óseas, el riesgo de fractura y de RANK-L/OPG ya es mayor. Los estudios con modelos de ratón de MM han demostrado que las células de MM pueden secretar proteína 1 relacionada con Dickkopf (DKK1), un inhibidor de la vía Wnt/ β -catenina, y los factores antiosteoblásticos: factor de crecimiento β y factor de crecimiento de hepatocitos, que a su vez pueden suprimir BMP2 y RUNX2 que inducen la apoptosis y suprimen la proliferación y diferenciación de los osteoprogenitores(6).

Aunque estas vías se estudian principalmente en ratones, sigue siendo imprescindible que dilucidemos su presencia en humanos (6).

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD ÓSEA EN MIELOMA MÚLTIPLE

Los criterios del IMWG de 2003 para el diagnóstico de mieloma múltiple concluyeron que la resonancia magnética (RM) y la tomografía computada (TC) podrían usarse para aclarar la presencia de enfermedad ósea. Aunque no establecieron explícitamente que estas modalidades puedan utilizarse de forma aislada para cumplir los criterios CRAB en ausencia de enfermedad ósea en la radiografía esquelética, la intención de los investigadores fue que una lesión osteolítica definida detectada en la TC se debe considerar como el cumplimiento de los criterios CRAB, incluso si no era visible en la radiografía esquelética convencional. La TC y la RM fueron igualmente sensibles; por lo tanto, se puede usar cualquiera de las pruebas según la disponibilidad y el acceso, de hecho la presencia de uno o más sitios de destrucción osteolítica (>5mm) cumple para enfermedad ósea de mieloma múltiple, el aumento en la captación de tomografía por emisión de positrones contrastada (PET-CT) solo, no es adecuado para el diagnóstico de mieloma múltiple; se necesita evidencia de destrucción ósea osteolítica subyacente en la porción del examen de contraste(4).

INSUFICIENCIA RENAL

Las inmunoglobulinas monoclonales pueden causar daño renal a través de varios mecanismos que pueden separarse por la presencia de una carga tumoral alta o baja. La lesión renal debida a una carga tumoral elevada está representada por la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, que se caracteriza por cadenas ligeras

monoclonales que se unen a la proteína Tamm-Horsfall (también conocida como uromodulina) a través de su dominio variable para formar cilindros obstructivos. Este proceso requiere niveles elevados de cadenas ligeras libres en suero (normalmente >150 mg/dL), que suelen darse solo en pacientes con MM, linfoma linfoplasmocítico o LLC de alto grado; esto explica porque la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras no se considera una lesión renal relacionada con el GMIR(12).

En los criterios del IMWG del 2003 se define la insuficiencia renal como una concentración sérica de creatinina de más de 173 $\mu\text{mol/l}$ (aproximadamente >2 mg/dl) atribuible al mieloma múltiple. Este valor corresponde a un aumento de 40% por encima del límite superior normal de la creatinina sérica.

Sin embargo, el uso de una concentración fija de creatinina sérica para definir la insuficiencia renal da como resultados pacientes que necesitan niveles ampliamente diferentes de disfunción renal, basados en edad, sexo y raza para cumplir los criterios de diagnóstico para el mieloma múltiple. Por ejemplo, una concentración de creatinina sérica de 173 $\mu\text{mol/L}$ en un individuo que pesa 70 kg corresponde a las tasas de filtración glomerular de 38 ml/min en un hombre de 40 años, 28 ml/min en una mujer de 40 años, 35 ml /min en un hombre de 65 años y 26 ml / min en una mujer de 65 años(4).

Este inconveniente es bien conocido y ya se ha abordado en la mayoría de los ensayos clínicos modernos, en los que se utiliza el aclaramiento de creatinina (tasas de filtración glomerular estimadas) para los criterios de elegibilidad. Por lo tanto, el IMWG recomienda tomar en cuenta las tasas de filtración glomerular medidas o estimadas (según la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD] o la colaboración de epidemiología de la enfermedad renal crónica [CKD-EPI]), menores de 40 ml/min (que corresponde a aproximadamente una disminución del 40 % del límite inferior de las tasas de filtración glomerular normales) en lugar de una concentración de creatinina sérica fija para cumplir con los criterios CRAB.

Ello asegura que se utiliza un nivel similar de disfunción renal atribuible al trastorno subyacente de células plasmáticas para definir la enfermedad. Los criterios también

se han actualizado para aclarar que solo la insuficiencia renal causada por nefropatía de cadenas ligeras, basada en cambios histológicos típicos o diagnóstico presuntivo por presencia de niveles altos de FLC implicados (típicamente > 1500 mg/l) se considera evento que define el mieloma múltiple(4).

Se recomienda una biopsia renal para aclarar la causa subyacente de la insuficiencia renal en pacientes con sospecha de nefropatía por cadenas ligeras, especialmente si los niveles de FLC en el suero son menores de 500 mg/l (4).

REQUISITOS DE PROTEÍNA MONOCLONAL

Los criterios de IMWG 2003 reconocieron que la proteína monoclonal sérica o urinaria no está presente en todos los pacientes con mieloma múltiple, y que existe un subconjunto distinto de pacientes con mieloma múltiple no secretor (que representa alrededor del 3 % de mieloma múltiple), que no tienen anomalías detectables en la inmunofisiología del suero o la orina(4).

Aproximadamente el 30 % de estos pacientes también tiene suero normal en el ensayo de FLC (4). No se incluye un nivel específico según la OMS, pero se hace referencia a que dicha proteína monoclonal en la mayoría de casos es >30g/L de IgG y > 25 g/L de IgA o > de 1g/24h de cadenas ligeras urinarias, pero algunos pacientes presentan niveles menores a estos. En relación a las células plasmáticas clonales en médula ósea en mieloma sintomático, generalmente exceden el 10% de las células nucleadas, pero OMS determina que no hay un nivel mínimo, debido a que 5% de los pacientes presentan niveles menores a 10% (10). Debido a que estos pacientes claramente tienen mieloma múltiple en virtud de cumplir otros criterios requeridos, y dado que la naturaleza clonal de la proliferación de células plasmáticas se establece en histopatología, el requisito de la presencia de proteína monoclonal como parte de los criterios de diagnóstico no es obligatorio. En cambio, la presencia o ausencia de una proteína monoclonal se utiliza para subdividir el mieloma múltiple en tipos secretorios y no secretores (4). Hay que recordar que la proteína monoclonal se asocia al desarrollo de anticoagulante lúpico, deficiencia adquirida de proteína S, resistencia adquirida a la proteína C, e inhibición del activador tisular

del plasminógeno, por lo que el mieloma múltiple El mieloma se puede asociar tanto a hemorragia como a trombosis (10).

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Se define por la presencia de un 20% o más de células plasmáticas en la sangre periférica y se asocia con una supervivencia a 4 años del 28%, incluso en pacientes que reciben un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (9).

AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERA

Se caracteriza por la deposición de cadenas ligeras mal plegadas (amiloides) en órganos vitales. Aproximadamente entre el 10% y el 15% de los pacientes con mieloma múltiple son diagnosticados de amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulinas durante el curso de su enfermedad (9). El deterioro de la capacidad de los órganos vitales debido a la cardiomiopatía o nefropatía amiloide es una complicación bien conocida. La amiloidosis de cadenas ligeras debe tenerse en cuenta en pacientes con mieloma múltiple que presentan proteinuria de rango nefrótico, macroglosia, equimosis periorbitaria, agrandamiento de glándulas submandibulares o una miocardiopatía inexplicable (9).

OTRAS MANIFESTACIONES

Se encuentra hipercalcemia en 18 a 30% de individuos. Alrededor del 13% cuentan con calcio >11 mg/dL, las manifestaciones clínicas son: fatiga, estreñimiento, náusea o confusión. El exceso de calcio se precipita en los túbulos exacerbando la insuficiencia renal. Alrededor de 25% de enfermos al diagnóstico cuentan con cifras de creatinina > 2 mg/dL, otro 25% posee niveles elevados, pero en menor proporción. Clínicamente estos pacientes presentan anemia, fatiga fácil, oliguria y manifestaciones de síndrome urémico.

La asociación de síndrome urémico, datos clínicos de hipercalcemia, dolor óseo e hiperviscosidad (cefalea, visión borrosa, edema de papila, vasos retinianos en "salchicha", hemorragias retinianas, epistaxis, púrpura y falla cardíaca) sugieren el diagnóstico de mieloma múltiple. La manifestación clínica más frecuente es el síndrome anémico. En 40 a 73% de los enfermos hay < 12 g/dL de hemoglobina, y 82% presentan fatiga (10).

En pacientes recién diagnosticados de mieloma múltiple, aproximadamente el 3.3% presenta enfermedad extramedular (definida como la presencia de 1 o más plasmocitomas extraóseos en imágenes transversales), afección del sistema nervioso central o leucemia de células plasmáticas (9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es un cáncer hematológico incurable de aparición silente que previamente se presentaba en los pacientes de la tercera edad alrededor de los 65 años, sin embargo, en la última década se han presentado casos que rompen este patrón de aparición ya que el caso más joven reportado en América Latina es de 17 años. Esto, sumado a la tardanza en el diagnóstico, implica grandes complicaciones para la salud de los pacientes, relacionado con las secuelas propias de la enfermedad (enfermedad renal, fracturas patológicas, anemia).

Debido a que las complicaciones de mieloma múltiple pocas veces se relacionan con la misma patología, se intenta identificar el debut de los pacientes y el tiempo que se tardó hasta llegar al diagnóstico y todas las secuelas que quedaron en el paciente, esperando que con esto la sospecha diagnóstica forme parte del argot médico en la consulta externa del día a día.

Se pretende que al determinar las complicaciones relacionadas con un diagnóstico tardío de mieloma múltiple se concientice a la población médica sobre la sospecha temprana de este padecimiento, y los relacionados con el mieloma múltiple ya que no existen hasta el momento lineamientos bien establecidos sobre la búsqueda intencionada, referencia, manejo por el médico de primer contacto, así como tampoco se cuenta de manera institucional con ningún método diagnóstico que nos ayude a la certeza diagnóstica.

De esta forma, concientizar al sector salud sobre la importancia de un diagnóstico prematuro y un manejo oportuno, reduciría costos de tratamiento y rehabilitación, además de mejorar la calidad de vida del paciente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de complicaciones por el retraso del diagnóstico de mieloma múltiple de pacientes del complejo médico sur durante el periodo comprendido entre enero 2019- julio 2024

OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con mieloma múltiple
- Describir las complicaciones por el retraso del diagnóstico de mieloma múltiple
- Determinar la prevalencia de complicaciones por el retraso del diagnóstico de mieloma múltiple

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación se realizó en pacientes que ingresaron al complejo médico sur de Puebla y se les hizo el diagnóstico de mieloma múltiple por inmunohistoquímica, citometría de flujo, hibridación fluorescente in situ o aspirado de médula ósea, se tomó el número de expediente de los censos del servicio de Medicina Interna y del servicio de Oncología médica durante el periodo de enero 2019 a julio 2024 y se analizaron un total de 43 expedientes.

Del total de expedientes revisados se buscó que fuera de pacientes con edades de entre 18 y 90 años, con la confirmación diagnóstica en el periodo de búsqueda, aquellos que no hubieran completado el protocolo diagnóstico por abandono del seguimiento, por pérdida del expediente o por muerte del paciente, fueron excluidos. El tipo de estudio fue observacional, descriptivo y retrospectivo, se revisaron los expedientes del periodo de estudio en el archivo clínico del complejo médico sur (Hospital General "Eduardo Vázquez Navarro y Unidad de Oncología) de pacientes con diagnóstico en mieloma múltiple, plasmocitoma solitario o leucemia de células plasmáticas que cumplían los criterios de inclusión y se obtuvieron las variables de estudio que se vaciaron en una base de datos para su análisis.

El tamaño de muestra fue por conveniencia y se utilizó un tipo de muestreo no probabilístico además de medidas de tendencia central, media, mediana, promedios y medidas de dispersión, desviación estándar, rangos, intercuartiles y proporciones y se calculó la prevalencia.

BIOÉTICA

Este estudio de apegara a la ley general de salud y la declaración de Helsinki. En base los buenos preceptos de la bioéticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, con esto protegiendo los datos personales grupos vulnerables y con la finalidad de encontrar datos para ser usados de forma posterior en la detección oportuna de esta patología y así prevenir indeseables complicaciones, limitando así causas de invalidez o muerte prematura en la población afectada por esta causa médica.

RESULTADOS

Se realizó esta investigación en el hospital general “Dr. Eduardo Vázquez N.” y la unidad de oncología (complejo médico del sur de Puebla) en donde se revisaron 43 expedientes de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, de los cuales 38 cumplieron los criterios de inclusión, la edad media de aparición entre los pacientes fue de 61 años y encontrando una proporción ligeramente mayor para el sexo masculino, como puede observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia por sexo de pacientes con mieloma múltiple en el complejo médico sur de Puebla

Sexo	Frecuencia	Porcentaje %
MUJER	18	47.4
HOMBRE	20	52.6
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Tabla2. Proporción por escolaridad de los pacientes con mieloma múltiple.

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje
ANALFABETA	11	28.9
PRIMARIA	17	44.7
SECUNDARIA	8	21.1
PREPARATORIA/ TECNICA	2	5.3
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Al analizar la variable escolaridad, se encontró que la mayor parte de los pacientes tenían escolaridad básica como puede verse en la tabla 2.

Ningún paciente refirió antecedentes oncohematológicos en familiares de primer o segundo grado.

Tabla 3. Frecuencia por ocupación de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
AGRICULTOR	15	39.5
OBRERO	5	13.2
HOGAR	16	42.1
OTRO	2	5.3
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el análisis al evaluar la ocupación de los pacientes se encontró que cerca de 40% de ellos estaban dedicados a la agricultura como puede observarse en la tabla 3.

Tabla 4. Proporción de tabaquismo en los pacientes con mieloma múltiple

Tabaquismo	Frecuencia	Porcentaje
SI	10	26.3
NO	28	73.7
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

La variable tabaquismo mostro que más del 70% de los pacientes no lo consumían como lo muestra la tabla 4.

Tabla 5. Frecuencia de obesidad en los pacientes con mieloma múltiple.

Obesidad	Frecuencia	Porcentaje
SI	11	28.9
NO	27	71.1
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Al analizar obesidad se encontró que solo 29% de los pacientes la tenían, como lo muestra la tabla 5

Todos los pacientes diagnosticados con mieloma presentaron síntomas inespecíficos al momento su protocolo de estudio.

Tabla 6. Frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que debutaron con lesión/enfermedad renal

Lesión/ Enfermedad renal	Frecuencia	Porcentaje
SI	2	5.3
NO	36	94.7
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

La enfermedad/lesión renal fue la comorbilidad de inicio en el 5.3% de los pacientes estudiados como lo muestra la tabla 6.

Tabla 7. Frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que debutaron con fractura patológica

Fractura patológica	Frecuencia	Porcentaje
SI	30	78.9
NO	8	21.1
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

La fractura patológica fue la enfermedad de presentación en el casi 79% de los pacientes con mieloma múltiple como lo muestra a tabla 7, y el dolor óseo y fatiga afecto al 95% de los pacientes.

Tabla 8. Frecuencia de anemia en los pacientes con mieloma múltiple.

Anemia	Frecuencia	Porcentaje
SI	35	92.1
NO	3	7.9
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

La anemia se presentó en el 92% de los pacientes como se puede observar e la tabla 8.

Tabla9. Proporción de pacientes con medición de cadenas libres en suero

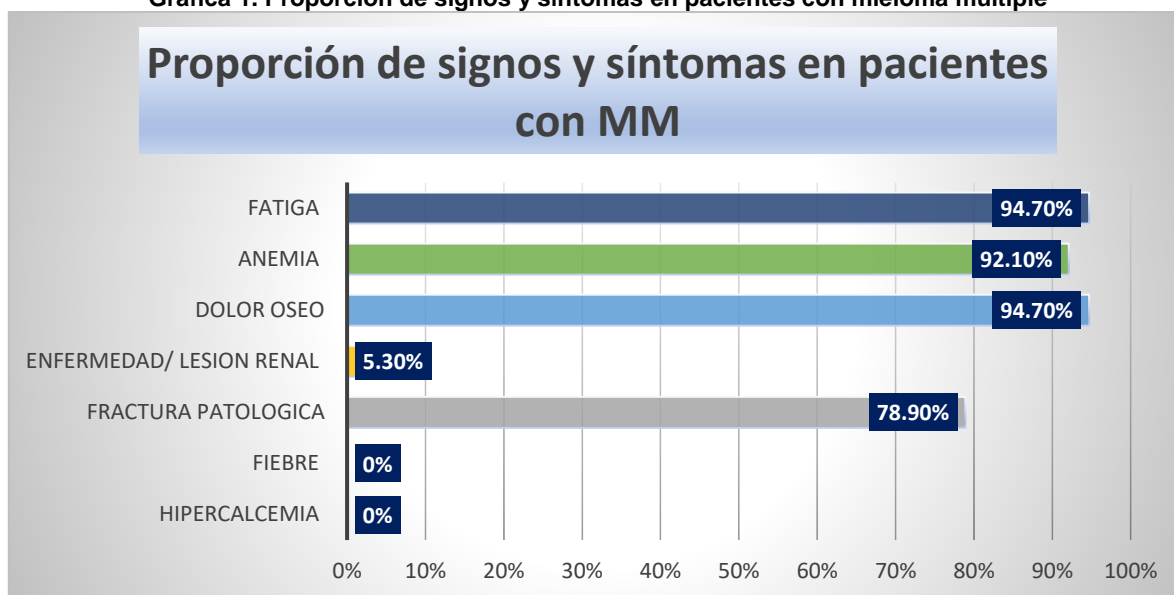
Medición de cadenas libres	Frecuencia	Porcentaje
NO	23	60.5
SI	15	39.5
Total	38	100.0

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Al realizar el análisis de pacientes con medición de cadenas libres en suero se realizó en el casi 40% de los pacientes como se puede observar en la tabla 9.

Gráficos

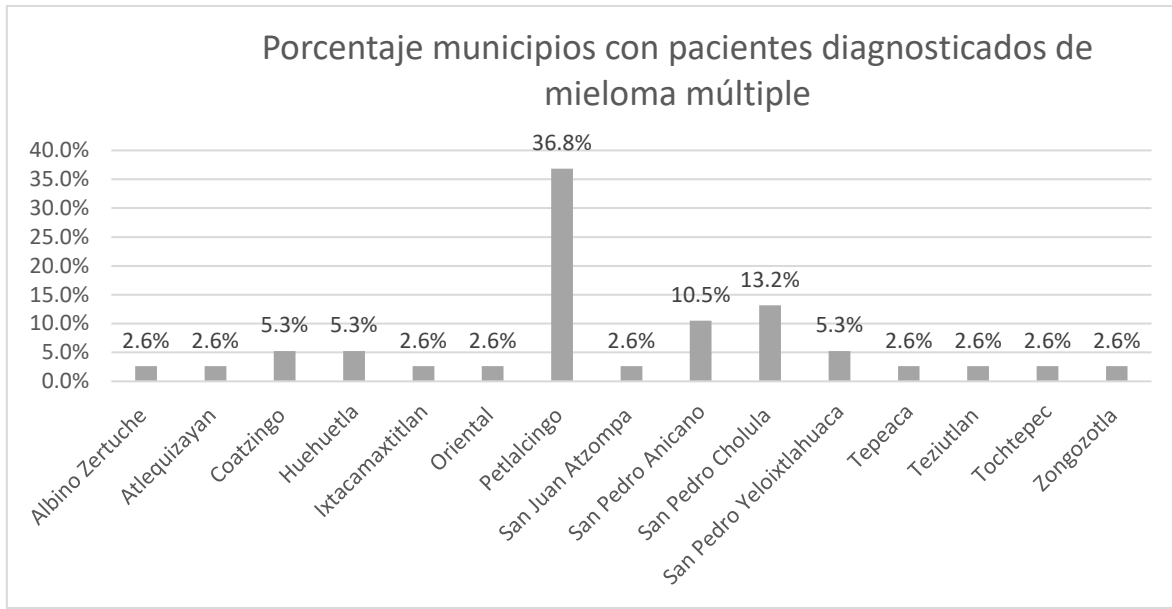
Gráfica 1. Proporción de signos y síntomas en pacientes con mieloma múltiple



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Como puede observarse en el gráfico 1 al analizar los signos y síntomas más frecuentes de los pacientes estudiados se encontró que fatiga y dolor óseo fueron los más reportados.

Gráfica 2. Proporción de pacientes con mieloma múltiple por municipio.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

El municipio con más pacientes diagnosticados con mieloma múltiple fue Petlalcingo con casi 37% de los casos, seguido de San Andrés Cholula con el 13.0%, tal como se observa en la gráfica 2.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad hematológica poco frecuente, sin embargo, es una de las 20 principales causas de muerte de origen oncológico en el país.

Como lo marcan algunos estudios (1,3), destaca la predominancia del sexo masculino, sin embargo, varia la edad de aparición respecto a dichos textos científicos, ya que sus cohortes mencionan edades mayores a 65 años, y la edad de aparición entre los pacientes evaluados en esta investigación fue de 61 años y se presentaron 3 casos de pacientes de 30 años de edad.

Las características sociodemográficas de estos pacientes fueron las siguientes: el 44% solo tenía estudios básicos (primaria) y el 40% de ellos se dedicaba a actividades relacionadas con la agricultura, lo que podría concordar con la revisión del autor Andrew J. Cowan(1), acerca de la exposición a pesticidas como factor de riesgo para mieloma múltiple, en esta investigación no se tiene evidencia de que los pacientes hayan estado expuestos solo por el hecho de dedicarse a la agricultura, y de haberlo estado desconocemos el tipo de pesticida y tiempo de exposición.

En la revisión hecha por Marc Braunstein (6), en el 2023 se menciona al tabaquismo como factor de riesgo para mieloma múltiple, sin embargo no menciona el índice tabáquico (IT) necesario para considerarlo como factor de riesgo, en la población estudiada se encontró a un 26.3% con positividad a tabaquismo, a ninguno se le calculó el IT ni se identificó si todos los fumadores se dedicaban a la agricultura lo que dificulta relacionarlo a un posible factor de riesgo, que no fue uno de los objetivos de esta investigación identificar factores de riesgo sin embargo en próximas investigaciones valdría la pena investigarlo.

En el artículo de revisión de Andrew J. Cowan (1), sobre mieloma se considera a la obesidad como un factor de riesgo para el desencadenamiento de la enfermedad por tratarse de un proceso inflamatorio crónico, el 28.9% de nuestra población presentó obesidad ($IMC \geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$). Es importante hacer más estudios relacionados a este tema para determinar cuanto tiempo a partir del inicio de la obesidad es necesario para generar la formación de gammapatía monoclonal y enfatizar en el mantenimiento del peso ideal como una medida más a la promoción de un estilo de vida saludable

Hay una variedad amplia de signos y síntomas como debut del mieloma sin embargo entre los que más se encontraron fue el debut de la enfermedad con lesión/enfermedad renal, de la cual fue un 5.3% de la población y de los cuales el 50% ya se encontraba en terapia de sustitución de la función renal. Todas las literaturas nacionales e internacionales (1,3,4,7,9) concuerdan en que las fracturas patológicas son los signos que llevan a la sospecha de mieloma múltiple, después de un amplio recorrido por múltiples especialidades, en esta revisión el 78.9% de los pacientes debutaron con fractura patológica, siendo esta la más prevalente de las patologías, de entre las fracturas el 92% fueron encontradas a nivel de columna lumbar, siendo esta la principal causa de limitación funcional y perdida de la calidad de vida, el 8% restante se repartieron entre fracturas claviculares y una de humero.

La guía de práctica clínica mexicana (11), para el diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple refiere que la presencia de anemia se presenta el aproximadamente el 80% de la población, en los expedientes revisados se encontró que el 92% de todos los pacientes presentó anemia, de acuerdo a la gravedad por la Organización Mundial de la Salud (15), el 72% fue grado I, 23% grado II y el 5% grado III, sin embargo a pesar de la presentación de anemia sin un origen aparente, solo el 47% se sometió a pruebas complementarias por la sospecha de mieloma múltiple.

De entre otros signos y síntomas que se presentan de forma frecuente en el debut de mieloma múltiple según Antonio Palumbo (2), están la fiebre de origen desconocido y la hipercalcemia, sin embargo, posterior a la revisión de expedientes ninguno de los pacientes presentó alguno de estos síntomas ni previo al diagnóstico ni posterior a él.

De entre los 217 municipios del estado de Puebla se encontraron pacientes solo de 15 municipios, de los cuales el 36.8% pertenecían al municipio de Petlalcingo, el cual es un municipio que se encuentra al sur de la entidad, entre las principales actividades que se desempeñan en el municipio esta la agricultura, lo que coincide con la actividad que reportan en las historias clínicas. Sería oportuno una investigación más meticulosa en dicha población para la identificación puntual de los factores de riesgo.

Todo esto converge de forma importante en la relevancia de conocer la enfermedad o tenerla como sospecha diagnóstica ante pacientes que presentan dolor óseo crónico, fatiga y anemia, ya que del 100% de los expedientes revisados, en ninguno se sospechó de mieloma múltiple como un diferencial hasta llegar a hematología, esto llevo al retraso en el diagnóstico con tiempos muy variados, que fueron de 24 hasta 120 semanas con una media de 49 semanas, lo que por consiguiente reduce la oportunidad de inicio temprano de quimioterapia y así mismo reduce la sobrevida estimada de 10 años.

Por último, al finalizar el vaciado de datos y analizarlos se encontró con que el síntoma más frecuentemente identificado por la población y el médico de primer contacto fue la fatiga persistente, seguido del dolor óseo de predominancia en la región lumbar que es en donde se presentaron la mayoría de las fracturas.

CONCLUSIÓN

Determinar los signos y síntomas que se presentan como antecedente para el diagnóstico de mieloma múltiple es importante para la sospecha temprana de la misma patología, ya que son inespecíficos, sin embargo, la sospecha se debe iniciar desde la anamnesis ya que la edad de aparición y el sexo son de suma importancia;

se presenta en hombres, predominantemente mayores de 65 años. Aunque esto no es absoluto, es lo más frecuente, igualmente se deben tener en cuenta los antecedentes familiares, las exposiciones ambientales y los factores de riesgo para asociar los síntomas a una edad más temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. C J van de Donk NW, Pawlyn C, Yong KL. Seminar Multiple myeloma [Internet]. Vol. 397, www.thelancet.com. 2021. Disponible en: www.thelancet.com
2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. el 20 de julio de 2017;3.

3. Mikhael J, Bhutani M, Cole CE. Multiple Myeloma for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Diagnosis Among Diverse Populations. Vol. 136, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2023. p. 33–41.
4. Espinoza Zamora JR, Zapata Canto NP, Lozano Zavaleta V, Cadena Eumaña C, García Méndez J, Baz Gutiérrez P, et al. Oncoguía de mieloma múltiple 2023. Latin american journal of clinical sciences and medical technology. el 29 de noviembre de 2023;5(1):170–83.
5. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, Bandi PS, Varma S, Onwughalu CJ, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. Vol. 23, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. Elsevier Inc.; 2023. p. e195–212.
6. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance [Internet]. 2019. Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/23/2484/1553607/bloodbld2019846782c.pdf>
7. Palumbo A, Anderson K, Battista SG. Medical Progress Multiple Myeloma.
8. México de. Volumen 156-Suplemento 2 • Septiembre 2020 Gaceta Médica. 2020;
9. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. Vol. 327, JAMA. American Medical Association; 2022. p. 464–77.
10. Guía de Práctica Clínica GPC Diagnóstico y Tratamiento de Mieloma Múltiple Evidencias y recomendaciones [Internet]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/gpc.htm>
11. Ramiro Espinoza-Zamora J, Figueroa-Acosta R, de la Caridad Ledesma-Osorio Y. The burden of multiple myeloma in Mexico: An epidemiologic investigation of the national health system. Gaceta Mexicana de Oncología. el 1 de abril de 2020;19(2):1–8.
12. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. New England Journal of Medicine. el 20 de mayo de 2021;384(20):1931–41.
13. Carlos J, Santamaría O, Ramiro J, Zamora E. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA.
14. Ramos-Peñafiel C, Madera-Maldonado C, Santoyo Sánchez A, Rojas-González E, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, et al. Mieloma múltiple: consideraciones especiales al diagnóstico. Revista Colombiana de Cancerología. el 26 de marzo de 2021;25(2).
15. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad VMNIS | 2.