



EL SABER DE MIS HIJOS
HARA MI GRANDEZA

UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL SUR

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS
Y AGROPECUARIAS

"MIELOMA MÚLTIPLE"

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

PRESENTA

MANUEL DE JESÚS PÉREZ MANCILLAS

NAVOJOA, SONORA

DICIEMBRE 2014

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



“El saber de mis hijos
hará mi grandeza”



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

APROBACIÓN

Los miembros del jurado asignado para revisar la Tesis Teórica de Manuel de Jesús Pérez Mancillas, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el título de Químico Biólogo Clínico.



Q.B. Manuel Ignacio Imay Jacobo

Presidente



M.C. Gabriela de los Angeles Díaz Reyes

Secretario



Q. B. Juan José Bojórquez Guardado

Vocal



Q.B. Martín Gustavo Echeverría Jacobo

Suplente

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta Tesis Teórica, sin permiso especial de los autores, siempre y cuando se dé crédito correspondiente a los autores y a la Universidad de Sonora Unidad Regional Sur.

Para la publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta Tesis Teórica, se deberá dar créditos a la Universidad de Sonora, previa aprobación por escrito del documento en cuestión, por el Director de Proyecto de Servicio Social

M.C. Ramona Icedo García

Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por sus bendiciones constantes y por permitirme llegar a la meta impuesta.

A mis maestros: A cada uno de ellos mi reconocimiento eterno, quienes me facilitaron el intercambio de ideas en un ambiente de confianza y respeto, siempre dispuestos a brindarnos su apoyo o un consejo.

DEDICATORIAS

A mis padres: Por su invaluable apoyo en cada una de las etapas de mi vida.

A mi abuela: Por ser lo más valioso que tengo. Fuente de amor, sabiduría, consejos y bendiciones constantes, Motivo de orgullo y de unión en nuestra familia.

A mi novia Magaly: Por inspirarme día a día para cumplir nuestros sueños ¡Te amo amor!

A mis hermanos Baude y Amy: Amigos incondicionales de toda la vida.

A mi sobrino Baude: Alegría y orgullo de mi familia. Espero verte un día en un momento como éste.

A mis asesores de tesis: Gracias MAESTROS, ustedes fueron un invaluable apoyo para la realización de esta tesis.

CONTENIDO

	Página
APROBACIÓN	II
DECLARACION INSTITUCIONAL	III
AGRADECIMIENTOS	IV
DEDICATORIAS	V
CONTENIDO	VI
LISTA DE TABLAS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
OBJETIVOS	XI
JUSTIFICACION	XII
RESUMEN	13
INTRODUCCION	14
ANTECEDENTES	16
Células plasmáticas	18
Inmunoglobulinas y su función	19
Clases de inmunoglobulinas	19
Proteína monoclonal	23
GAMMAPATIAS MONOCLONALES	24
Concepto	24
Clasificación	24
Clasificación de las gammapatías monoclonales	25
Gammapatías monoclonales malignas	25
Gammapatía monoclonal de significado incierto	26
MIELOMA MÚLTIPLE	27
Bajos recuentos sanguíneos	29
Alteración del calcio en los huesos	29
Infecciones	31

Problemas renales	31
Factores de riesgo	32
Edad	32
Incidencia según el sexo	32
Raza	32
Radiación	33
Antecedentes familiares	33
Obesidad	33
Padecer otras enfermedades de las células plasmáticas	33
ETIOLOGIA	35
SIGNOS Y SINTOMAS	36
Problemas óseos	37
Bajos recuentos sanguíneos	38
Altos niveles de calcio en la sangre	38
Síntomas en el sistema nervioso	39
Hiperviscosidad	39
DIAGNOSTICO	40
Pruebas de laboratorio	42
Pruebas especiales de laboratorio	43
Electroforesis	43
Beta-2-microglobulina	43
Citogenética	44
Biopsia de la médula ósea	44
Estudios por imágenes	45
Radiografías de los huesos	45
Tomografía computarizada	45
Imágenes por resonancia magnética	45
Pronóstico	48
Mieloma múltiple quiescente (SMM)	49
TRATAMIENTO	50
Quimioterapia y otros medicamentos para el mieloma múltiple	51

Quimioterapia tradicional	51
Corticoesteroides	52
Agentes inmunomoduladores	52
Talidomida	52
Bortezomib	53
BIBLIOGRAFIA	54

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Clasificación de las gammapatías monoclonales.	25
2. Incidencia de Americanos Africanos contra A. Caucásicos cada 100,000 habitantes en EUA.	34
3. Criterios de diagnóstico para GMSI, mieloma asintomático y mieloma sintomático.	41

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Estructura de la molécula de inmunoglobulina	22
2. Células de Mieloma.	28
3. Lesiones osteolíticas en húmero.	30
4. Lesión osteolítica en cráneo.	47

OBJETIVO GENERAL

Proporcionar elementos teóricos para dar a conocer el Mieloma Múltiple.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proporcionar información sobre como diagnosticar el Mieloma Múltiple.
- Conocer los nuevos tratamientos para mejorar la calidad de vida del paciente, con este padecimiento.

JUSTIFICACION

Debido a que en la actualidad este padecimiento se presenta principalmente en personas adultas que rondan la edad de los 65 años, y por lo general se presentan primero las etapas asintomáticas, esto ocasiona que las personas sin darse cuenta dejen pasar tiempo, y posteriormente debido a ello se presentan los síntomas del mieloma como anemia, problemas óseos e infecciones, estos síntomas hacen que la vida del paciente se vea afectada considerablemente y que se reduzca su supervivencia de vida. Sin embargo los problemas que ocasiona el mieloma deben ser tratados para poder mejorar la calidad de vida de la persona que padece mieloma múltiple.

Este trabajo se realiza con la finalidad del proporcionar conocimientos teóricos sobre el diagnóstico del mieloma múltiple y sobre los nuevos tratamientos que están saliendo en la actualidad, debido a que estas personas deben estar en continuo monitoreo para poder ofrecer un tratamiento lo antes posible y así mejorar su calidad de vida.

RESUMEN

El propósito del presente trabajo es presentar los resultados obtenidos de una revisión bibliográfica, para dar a conocer información general del mieloma múltiple, esta enfermedad se presenta principalmente en adultos de alrededor de los 65 años y se caracteriza en que los pacientes tienen un mal pronóstico de supervivencia al momento de ser diagnosticados, sin embargo hay casos en que los pacientes no son diagnosticados correctamente y esto ocasiona que dejen pasar tiempo valioso para tratarse el mieloma y los demás síntomas característicos de esta enfermedad, como son las lesiones óseas, anemias e infecciones. Sigue siendo una enfermedad incurable hasta la fecha, sin embargo en la actualidad existen tratamientos que ayudan a combatir la enfermedad, como son las quimioterapias tradicional, agentes inmoduladores, corticoesteroides y cuando la persona sufre una recaída existen otros medicamentos como la talidomida y el bortezomib, debido a estos nuevos tratamientos se puede aumentar la supervivencia de vida de quien la padece.

Las personas que son diagnosticadas deben de estar en continuo monitoreo y en tratamiento para así poder mejorar su calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple es un trastorno de las células plasmáticas malignas, es la segunda patología oncohematológica más frecuente. Caracterizada por lesiones líticas óseas, anemia y elevación de las globulinas séricas por encima de 3g/dL (Estrada, 2012). La presencia de globulinas homogéneas sugiere la transformación maligna de un solo clon de células derivadas de la diferenciación del linfocito B, existiendo la posibilidad de que la proliferación de células neoplásicas pueda estar relacionada con una respuesta inapropiada a un estímulo antigénico inicial (Dávalos, 2006).

Las células afectadas son las células plasmáticas (un tipo de células de la serie blanca de la sangre) que son las productoras de nuestros anticuerpos (inmunoglobulinas). Estas células plasmáticas malignas se denominan células del mieloma. El mieloma se denomina "múltiple" ya que frecuentemente afecta a huesos donde se producen múltiples parches o agujeros (Durie, 2005).

De acuerdo con los criterios de diagnóstico del International Myeloma Working Group, el mieloma múltiple se diagnostica en la presencia de una proteína monoclonal detectable en la sangre o en la orina, células plasmáticas restringidas de cadena ligera en la médula ósea, y daño de órgano relacionado con mieloma, en ocasiones se manifiesta como una lesión única y se denomina plasmocitoma solitario.

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es una discrasia de células plasmáticas asintomática que está presente en más del 3% de la población blanca en general mayor de 50 años de edad y tiene un riesgo promedio para presentar mieloma múltiple del 1% por año (Kyle, 2006).

Mieloma múltiple quiescente (SMM) es otro trastorno de las células de plasma asintomática pero conlleva un mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple, en comparación con GMSI. De hecho, tanto GMSI y SMM representan el modelo por excelencia para el estudio de la enfermedad precursora mieloma múltiple, y para desarrollar estrategias de intervención temprana(Álvarez, 2012).

ANTECEDENTES

El primer caso de Mieloma Múltiple fue llamado "mollities y fragilitas ossium" que significa "huesos blandos y frágiles" identificado en 1845 y se identificó en Londres (Durie, 2011).

Thomas Alexander Mcbean de 44 años fue el primer paciente diagnosticado con mieloma múltiple en 1845 que fue atendido en Londres por el Dr. William Macintyre (Kyle, 2000).

El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Doctores Macintyre y Watson (éste último asesoró al primero en el tratamiento del Sr. McBean) y describió las llamadas proteínas de Bence Jones (BJ) (Durie, 2011).

Durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo.

Este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y recién en las últimas décadas fue considerada como una gammapatía monoclonal.

En 1873 Rustizkyse refirió por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes (Durie, 2011).

El primer caso publicado en E.U.A. fue en 1894 por los Doctores Herrick y Hektoen.

En 1903 Weber asociado con dos colaboradores, concluyó que el sitio de producción de la proteína de BJ era la médula ósea, mencionando que "su

presencia era de significado fatal” y que ”casi siempre, si no siempre, indicaba que el paciente padecía de mieloma múltiple”(Durie, 2011).

El término de “célula plasmática” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer–Hartz (1836–1921) (Waldeyer, 2003).

James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, fue quien publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que eran las células malignas del mieloma (Durie, 2011).

En 1939 Longsworth y colaboradores emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma múltiple demostrando la existencia del pico monoclonal el cual indica que el paciente pueda estar padeciendo mieloma múltiple (Longsworth, 2002).

Células Plasmáticas

Células de la serie blanca de la sangre especiales que producen anticuerpos, cuando se convierten en células malignas del mieloma estas producen anticuerpos que han perdido su función protectora, las células plasmáticas normales producen anticuerpos para luchar contra las infecciones (Durie, 2005).

Estas ayudan a proteger al sistema inmunitario del cuerpo y a combatir la enfermedad.

Los anticuerpos son un tipo de proteína que detectan a cualquier sustancia que sea ajena al cuerpo (bacterias, hongos, parásitos, virus y químicos). Cada tipo de anticuerpo es único y defiende al organismo de un tipo específico de antígeno(Hidalgo, 2011).

Las células plasmáticas malignas también llamadas células del mieloma producen una cantidad elevada de anticuerpos de una manera rápida, (funcionalmente ineficaces), produciendo una proteína monoclonal.

Las células en el mieloma son células que muestran características morfológicas típicas que son: células redondas u ovals con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina bastante agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona perinuclear clara que contiene el aparato de Golgi y pueden ser binucleadas y multinucleadas(Parham, 2005).

La mayor parte de las células plasmáticas se encuentran en los cordones medulares de los ganglios linfáticos, aunque una estimulación intensa del sistema inmunitario puede ocasionar que se encuentren en sangre periférica (Parham, 2005).

Se puede llegar a encontrar células plasmáticas en la sangre en enfermedades como la rubeola, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, sífilis tuberculosis y mieloma múltiple (Hidalgo, 2011).

Inmunoglobulinas y su Función.

También son llamadas anticuerpos y son producidas por los linfocitos B y células plasmáticas, están constituidas por dos pares de cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (Figura 1).

Las inmunoglobulinas se forman de cadenas de proteína: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Algunas veces los riñones excretan en la orina porciones de la proteína monoclonal, esta proteína en la orina es conocida como proteína Bence-Jones que es la parte de la inmunoglobulina llamada cadena ligera y se utilizan pruebas como la electroforesis y la inmunofijación (Durie, 2005).

Clases de Inmunoglobulinas

Inmunoglobulina M

Es la inmunoglobulina más grande, está formado por cinco subunidades ligadas por enlace de disulfuro.

Son los primeros anticuerpos que se forman por un recién nacido.

El cáncer puede causar una gran producción de inmunoglobulina M, cuando esta se produce se crea la enfermedad llamada macroglobulinemia de Waldenström, en raras ocasiones la sobreproducción de IgM se asocia a Mieloma Múltiple. Por lo general esta se presenta cuando la IgM se encuentra por encima de 3 g/dL (Waldenstrom, 2012).

Inmunoglobulina G

Es la más abundante de las inmunoglobulinas representa aproximadamente el 80% del total, se encuentra en espacios extravasculares, neutraliza tóxicos, puede cruzar la barrera materno fetal.

Esta es la inmunoglobulina que emerge como un clon maligno en un 65% de los casos aproximadamente en el mieloma múltiple (Durie, 2005).

Inmunoglobulina A

Representa del 5 al 15 % de las inmunoglobulinas del suero, esta predomina en secreciones externas (lágrimas, saliva, etc.)

Desempeña una función importante en la defensa del huésped contra infecciones virales y bacterianas, ya que bloquean el transporte de microbios por la mucosa.

Cuando se presenta esta inmunoglobulina se tiene una tendencia a desarrollar tumores fuera del hueso (Durie, 2005).

Inmunoglobulina D

Se encuentra presente en algunos casos de lupus eritematoso y en artritis reumatoide.

La aparición de esta inmunoglobulina en el mieloma múltiple la asocia a leucemia de células plasmáticas y alteración renal, el Mieloma de IgD se presenta en muy raras ocasiones (Durie, 2005).

Inmunoglobulina E

También conocida como Reagina, esta es responsable de la respuesta inmunológica de las alergias o de hipersensibilidad.

Valores aumentados de esta Inmunoglobulina pueden indicar infestación por helmintos.

Se necesitan técnicas de cuantificación para poder identificar esta inmunoglobulina debido a que es poco común que se presente en grandes cantidades. Se encuentra alrededor de 500,000 veces menor que la inmunoglobulina G, se necesita de una alta sensibilidad.

Este es el mieloma menos frecuente (Durie, 2005).

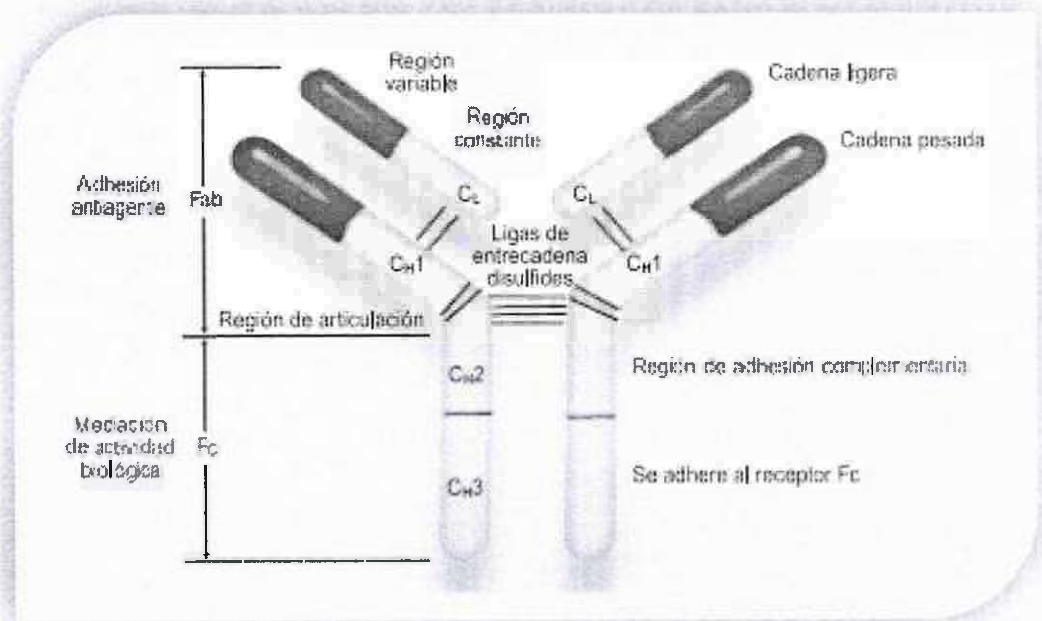


Figura 1. Estructura de la molécula de inmunoglobulina (Durie, 2011)

Proteína Monoclonal

Las células de mieloma producen una cantidad elevada de un clon de proteínas monoclonales, estas son grupos de células que son idénticas en su estructura, características metabólicas y funciones (Dávalos, 2006).

La proteína monoclonal es una inmunoglobulina o un fragmento/componente de una inmunoglobulina.

Las proteínas del mieloma tienen, una secuencia de aminoácidos y una estructura anormal, la función de la inmunoglobulina como anticuerpo desaparece (Durie, 2011).

Consecuencias de la inmunoglobulina cuando es anormal:

- El exceso de proteína M se acumula en la sangre periférica y/o es excretada en la orina como un pico monoclonal.
- Las moléculas monoclonales anormales se adhieren unas con otras y/o con otros tejidos como las células de sangre, las paredes de los vasos sanguíneos y esto puede ocasionar que se reduzca el flujo sanguíneo.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Concepto

Las gammapatías monoclonales (GM), también conocidas como discrasias de células plasmáticas, son un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación de células plasmáticas las cuales producen una inmunoglobulina monoclonal (Ferreira, 2013).

Clasificación

Las gammapatías monoclonales, actualmente se clasifican en dos grupos: Malignas y Benignas (Tabla 1).

Según los criterios establecidos por El International MyelomaWorkingGroup (IMWG) en el año 2003 una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) se puede diagnosticar con la presencia de un componente M sérico <3 g/dL y una infiltración medular por células plasmáticas inferior al 10%, cuando el componente M sérico es >30 g/L, una proteinuria de cadenas ligeras superior a 1g en orina de 24 horas, o cuando hay $>10\%$ de células plasmáticas en medula ósea se tiene un mieloma(Kyle, 2003).

Tabla 1. Clasificación de las gammopatías monoclonales (Delgado, 2014).

Gammopatías monoclonales malignas	Gammapatía monoclonal de significado incierto
<p>A. Mieloma múltiple</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mieloma múltiple sintomático 2. Mieloma quiescente 3. Leucemia de células plasmáticas 4. Mieloma no secretor 5. Síndrome de POEMS 	<p>A. Gammapatía monoclonal idiopática (significado incierto)</p>

Gammapatía Monoclonal De Significado Incierto (GMSI)

Estas gammapatías se diagnostican habitualmente en pacientes asintomáticos, sin embargo esta en una fase premaligna que con el tiempo va a evolucionar a Mieloma Múltiple, Plasmocitoma o Macroglobulinemia de Waldenstrom (Fant, 2010).

Se define como la presencia de una proteína sérica monoclonal a una concentración de 3g/dL o menor, sin lesiones líticas óseas, anemia, hipercalcemia, ni insuficiencia renal relacionada a la proteína monoclonal y con una proporción de células plasmáticas en la médula ósea de 10 % o menor (Kyle, 2006).

Está presente en más del 3% de la población blanca en general mayor de 50 años de edad y tiene un riesgo promedio para presentar mieloma múltiple del 1% por año (Kyle, 2006).

MIELOMA MULTIPLE

Es un cáncer que se presenta debido a la presencia de células plasmáticas malignas (Figura 2). Las células plasmáticas se encuentran principalmente en la médula ósea y son un componente importante del sistema inmunológico.

Cuando las células plasmáticas se tornan cancerosas y crecen sin control, pueden producir un tumor llamado plasmocitoma. Estos tumores generalmente se originan en los huesos, aunque en raras ocasiones también se encuentran en otros tejidos. Si tiene un solo tumor de células plasmáticas, la enfermedad se le llama plasmocitoma aislado (o solitario). Cuando se tiene más de un plasmocitoma, entonces padece mieloma múltiple (González, 2006).

Las células plasmáticas alteradas patológicamente producen anticuerpos o fragmentos de anticuerpos (paraproteínas), que no proporcionan una defensa adecuada ante las infecciones. Ya no son capaces de llevar a cabo sus funciones específicas de resistencia contra infecciones (Hidalgo, 2011).

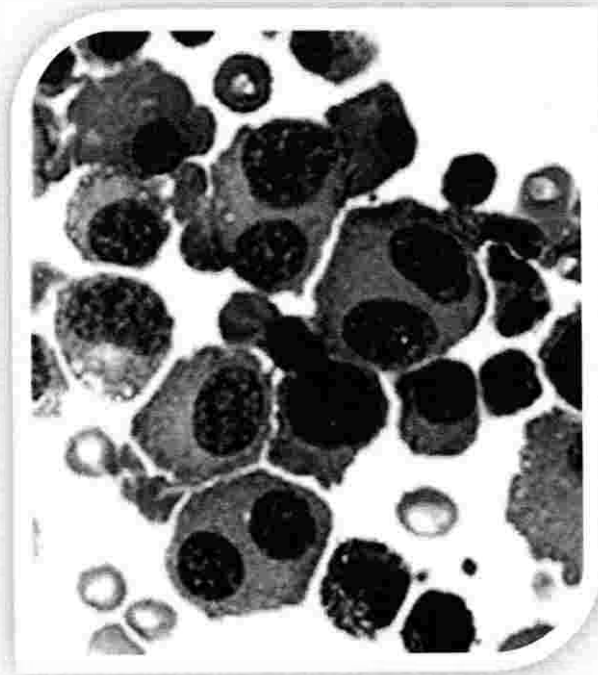


Figura 2. Células de Mieloma (Alsina, 2013).

Bajos Recuentos Sanguíneos

En el mieloma múltiple, la proliferación desmedida de células plasmáticas en la médula ósea puede causar anemia, debido a que desplaza las células productoras de células sanguíneas normales.

Las personas que tienen anemia presentan palidez, debilidad y cansancio.

El mieloma múltiple puede causar trombocitopenia, esto puede provocar un aumento en el sangrado y en la aparición de moretones.

La leucopenia también se puede presentar, lo cual ocasiona problemas para combatir infecciones (Durie, 2005).

Alteración del calcio en los huesos

Las células del mieloma también desestabilizan a las células que ayudan a mantener fuertes y saludables a los huesos. Las células del mieloma producen una sustancia que indica a los osteoclastos que aceleren la disolución de los huesos, mientras que los osteoblastos no reciben una señal para generar hueso nuevo. Esto provoca que los huesos se debiliten y se fracturen fácilmente (Figura 3). El aumento en la degeneración de los huesos puede provocar altos niveles de calcio en la sangre (hipercalcemia) (Musa, 2011).



Figura 3. Lesiones osteolíticas en húmero (Moreno, 2002).

Infecciones

Las células plasmáticas anormales no protegen al organismo de las infecciones, y los anticuerpos producidos por las células del mieloma no ayudan a combatir las infecciones debido a que pierden sus funciones protectoras (Gómez-Almaguer, 2009).

Las células del mieloma desplazan las células plasmáticas de modo que no se pueden producir anticuerpos para combatir infecciones.

Problemas renales

Las células del mieloma pueden llegar a ocasionar daño en los riñones y provocar insuficiencia renal. Los signos de daño renal se podrían notar en un análisis de sangre o de orina, debido a que cuando empiezan a fallar estos pierden su capacidad de eliminar exceso de sales, líquidos y productos de desecho corporal, pudiendo ocasionar debilidad, inflamación de las piernas, dificultad para respirar y picazón (Alberts, 2006).

FACTORES DE RIESGO

Hasta la actualidad se han encontrado pocos factores de riesgo que puedan afectar la probabilidad de una persona de padecer mieloma múltiple (Gómez-Almaguer, 2009).

Edad

A medida que las personas envejecen tienen más probabilidad de padecer mieloma múltiple. La mayor parte de quienes padece esta enfermedad tiene al menos 65 años de edad, solo del 5 al 10% de los pacientes tienen menos de 40 años al ser diagnosticados (Durie, 2013).

Incidencia según el sexo

Los hombres tienen una ligera probabilidad de 3/2 de padecer mieloma múltiple en comparación con las mujeres (Durie, 2011).

Raza

El mieloma múltiple se presenta con una frecuencia mayor del doble en personas de raza negra a comparación de personas de raza blanca. Es más común en la población de americanos africanos que en la raza caucásica, la incidencia de mieloma entre la población de Americanos Africanos es de 9.8/100,000 contra 4.3/100,000 en la población de raza caucásica en Estados Unidos, la incidencia varía dependiendo el país, el país con menos incidencia es China <1/100,000 (Tabla 2) (Durie, 2011).

Radiación

Personas que estuvieron expuestas a una radiación muy elevada tal como la producida por una bomba atómica tuvieron un mayor riesgo de mieloma múltiple (Durie, 2011).

Las radiaciones ionizantes pueden inducir el mieloma, basándose en la elevada mortalidad en radiólogos y en empleados de plantas nucleares (Estrada, 2012).

Antecedentes familiares

Una persona que tenga un hermano(a) o uno de sus padres con mieloma múltiple tiene cuatro veces más probabilidad de padecerlo (Durie, 2011).

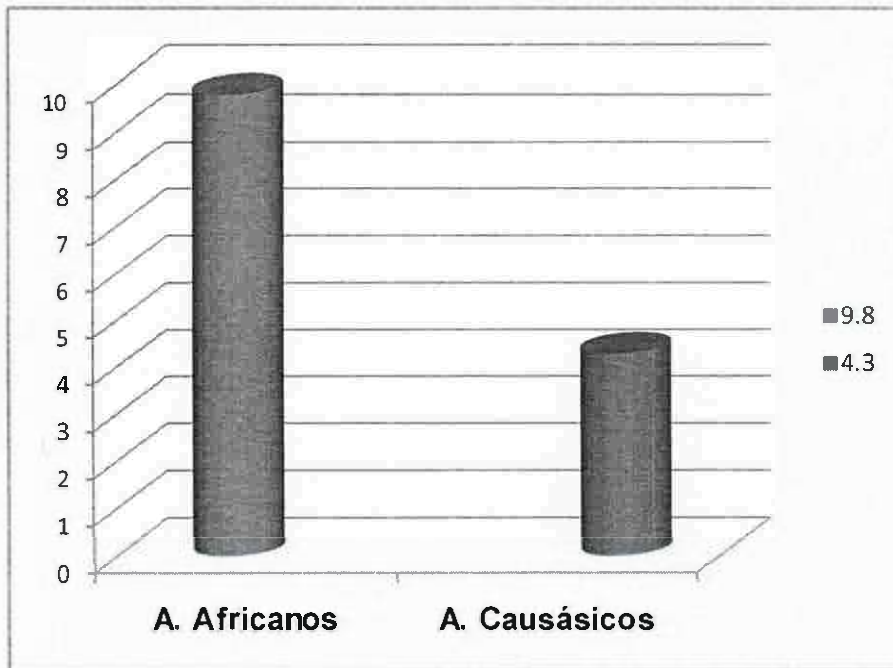
Obesidad

Un estudio de la Sociedad Americana Contra El Cáncer ha encontrado que estar con sobrepeso u obeso aumenta el riesgo de una persona de padecer mieloma múltiple (Durie, 2011).

Padecer otras enfermedades de las células plasmáticas

Muchas personas afectadas por la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) o por el plasmocitoma solitario eventualmente padecerán mieloma múltiple (Durie, 2011).

Tabla 2. Incidencia de Americanos Africanos contra A. Causásicos cada 100,000 habitantes en Estados Unidos (Durie, 2013).



ETIOLOGIA

Se desconoce su etiología, los conocimientos actuales sobre la etiología del mieloma múltiple son inadecuados para el desarrollo de estrategias de prevención. Factores de riesgo establecidos son la edad, la ascendencia africana, el sexo masculino, y una historia familiar de mieloma múltiple o de sus estados precursores, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), plasmocitoma solitario y el mieloma múltiple quiescente (Durie, 2011).

Existe la posibilidad de que la proliferación de células neoplásicas pueda estar relacionada con una respuesta inapropiada a un estímulo antigénico inicial.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Es un padecimiento de la edad adulta de alrededor de los 65 años, sin embargo se puede observar esta enfermedad en personas más jóvenes, los síntomas más frecuentes son anemia, dolor óseo e infección. El dolor óseo es el síntoma más frecuente en mieloma múltiple, el dolor óseo suele ser más común en la espalda(González, 2006).

Las lesiones óseas del mieloma están causadas por la proliferación de células tumorales y por la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso(Hidalgo, 2011).

La insuficiencia renal es una característica clínica común de mieloma múltiple sintomático. Algunos grados de insuficiencia renal o fallo renal están presentes al momento del diagnóstico o se producirá durante el curso de la enfermedad, y que si no se invierte, afectará negativamente a la supervivencia global y la calidad de vida del paciente (Alberts, 2006).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con mieloma múltiple en la actualidad está recibiendo diálisis.

Es necesario el mantenimiento de una alta producción de orina (3 L / día) ya que es importante en la prevención de insuficiencia renal en los pacientes con altos niveles de cadenas ligeras monoclonales en la orina.

En la mayoría de los estudios, una creatinina de 2 mg/dL se utiliza para definir la presencia de disfunción renal en los pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple(Podar, 2009).

A pesar de los avances de la terapia en la última década que han aumentado las tasas de supervivencia, el mieloma múltiple sigue siendo incurable. Un clon maligno eventualmente re emerge, y la recaída puede ocurrir junto con la insuficiencia renal(Kumar, 2013).

Problemas óseos

Las células del mieloma secretan ciertas sustancias estimuladoras de los osteoclastos e inhibidoras de los osteoblastos que trae como consecuencia la destrucción del tejido óseo, pudiendo provocar osteoporosis, los huesos más afectados son las vértebras, el cráneo, la jaula torácica, la pelvis y la región proximal del fémur y el húmero (Estrada, 2012).

Debido a esto se puede ocasionar que un esfuerzo mínimo provoque una fractura, que pierdan su resistencia(Sánchez, 2003).

Una nueva e importante observación es que las drogas que actúan como hipocolesterolemiantes (los inhibidores de la enzima hidroximetilglutámico-CoA reductasa) pueden estimular la actividad de los osteoblastos y promover la creación de hueso sano, al igual que bortezomib como lenalidomida ha demostrado favorecer la curación ósea, además de ejercer una potente actividad antimieloma(Durie, 2011).

Bajos recuentos sanguíneos

La disminución de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas es común en el mieloma múltiple debido a que la sobreproducción de células plasmáticas malignas interfiere con la producción normal de células en la médula ósea, esto se debe a que citoquinas y moléculas de adhesión del micromedioambiente medular inhiben específicamente la producción de serie roja(Durie, 2005).

- Con la disminución de glóbulos rojos, puede presentarse anemia que es un rasgo característico del mieloma, que esta produce debilidad, dificultad para respirar, capacidad reducida para hacer ejercicios y mareos.
- La disminución de glóbulos blancos (leucopenia) provoca poca resistencia ante las infecciones.
- El bajo nivel de plaquetas (trombocitopenia) puede ocasionar sangrados profusos con solo raspones, cortadas o hasta moretones menores.

Altos niveles de calcio en la sangre

La hipercalcemia (bajos niveles de calcio en sangre) puede ocasionar(VanderWall, 2013):

- Deshidratación
- Problemas renales e incluso insuficiencia renal
- Mucha sed, requiriendo beber muchos líquidos
- Debilidad
- Dolor abdominal
- Pérdida de apetito

Síntomas en el sistema nervioso

Al momento de debilitar los huesos las células del mieloma, pueden ocasionar que colapsen y presionen los nervios espinales (compresión de la médula espinal) y puede causar: Dolor de espalda repentino e intenso, entumeciendo las piernas con más frecuencia y debilidad muscular con más frecuencia en las piernas(Sánchez, 2003).

Hiperviscosidad

Esto ocurre en algunos pacientes cuando es secretada una proteína del mieloma en grandes cantidades y provoca que la sangre se ponga “espesa” lo que se conoce como hiperviscosidad, pudiendo retardar el flujo sanguíneo al cerebro y causar: confusión, mareos y síntomas de ataque al cerebro como debilidad en un lado del cuerpo y habla mal articulada(Durie, 2011).

DIAGNÓSTICO

Por lo general el diagnóstico de mieloma múltiple se suelen hacer pruebas de laboratorio de sangre y orina, radiografías de los huesos y una biopsia de la médula ósea. Se confirma con la presencia de una proteína monoclonal en el suero u orina, o por lesiones líticas en estudios de rayos X, junto con aumento de células plasmáticas en médula ósea(Cerrato, 2013).

Debido a que la mayoría de los pacientes con proteína M en suero tendrá gammapatía monoclonal de significado inciertomás que mieloma múltiple, se toman criterios de diagnóstico para poder diferenciar GMSI, mieloma asintomático y mieloma sintomático (Tabla 3) (Kyle *et al*, 2003).

Tabla 3. Criterios de diagnóstico para GMSI, mieloma asintomático y mieloma sintomático (Adaptado de International Myeloma Working Group [IMWG], 2003) (Kyle, 2003).

GMSI	Mieloma asintomático	Mieloma sintomático
Proteína en suero <3g/dL Células plasmáticas en el aspirado de medula ósea <10% Sin daño en órganos o tejidos con mieloma (incluyendo lesiones óseas) o síntomas	Proteína en suero >3g/dL Más del 10% de células plasmáticas en la biopsia de la medula ósea. Sin disfunción de algún órgano o tejido relacionado con mieloma (incluyendo lesiones óseas o síntomas)	Proteína M en suero o en orina Células plasmáticas en la medula ósea o Plasmocitoma probado por biopsia Alteraciones por daño orgánico: Hipercalcemia Insuficiencia renal Anemia Lesiones óseas

Pruebas de Laboratorio

Se hace una prueba para verificar los niveles de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre ya que en esta enfermedad se encuentran bajos niveles, si se encuentran demasiadas células de mieloma en el aspirado de médula ósea esto ocasionara que las células sanguíneas tengan bajos niveles, debido a que desplazan la producción de las células sanguíneas. Lo más común es un recuento bajo de glóbulos rojos, pudiendo ocasionar anemia (Durie, 2011).

Los niveles del nitrógeno ureico y creatinina, van a indicar si funcionan bien sus riñones, el incremento en estos significa que no están funcionando adecuadamente, esto llega a ser algo común en las personas con mieloma. También se verifican los niveles de albumina y calcio (Alberts, 2006).

Pruebas especiales de laboratorio

Electroforesis

La prueba de electroforesis de proteínas en suero se realiza para medir la cantidad de inmunoglobulinas en la sangre y detectar una inmunoglobulina monoclonal, esta inmunoglobulina anormal es producida por las células del mieloma (Figura 4).

El primer paso para detectar mieloma múltiple es encontrar esta proteína monoclonal (también llamada inmunoglobulina monoclonal pico M o paraproteína).

Al momento de corroborar la proteína monoclonal se hace otra prueba (inmunofijación) para identificar qué tipo de inmunoglobulina anormal se encuentra elevada (IgG, IgA, IgE, IgD, IgM)(Delgado, 2014).

Beta-2-microglobulina

Esta proteína es producida por las células malignas, esta proteína no causa problemas, aunque puede ser un indicador útil del pronóstico del paciente, cuando se encuentran altos niveles de esta indican que la enfermedad está en un estadio avanzado y un peor pronóstico(Durie, 2011).

Citogenética

Esta es una prueba que ayuda a detectar si las células de mieloma tienen demasiados cromosomas, pocos cromosomas o anomalías cromosómicas.

En todos los casos de mieloma múltiple es posible identificar anormalidades citogenéticas cuando son estudiados por FISH, en esta es posible agrupar los cariotipos en dos grupos: hiperdiploide y no-hiperdiploide.

El subtipo hiperdiploide se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21) y una baja frecuencia de translocaciones que incluyan cadenas pesadas (IgH).

El subtipo no-hiperdiploide se caracteriza por una alta frecuencia de translocaciones IgH y una pérdida de cromosomas, especialmente los cromosomas 13, 14, 16 y 18(Conte, 2009).

Biopsia de la médula ósea

La biopsia de médula ósea se ha convertido en una herramienta útil en el diagnóstico de enfermedades hematológicas.

Las personas con mieloma múltiple tienen demasiadas células plasmáticas en sus médulas óseas. El procedimiento para examinar la médula ósea se llama biopsia y aspiración de médula ósea(Matsui W., 2012).

ESTUDIOS POR IMÁGENES

Radiografías de los huesos

La destrucción de los huesos causada por las células del mieloma puede detectarse con radiografías, sin embargo no todas las lesiones causadas por mieloma se alcanzan a ver en las radiografías, cuando esto pasa se hacen un estudio con resonancia magnética (Musa, 2011) Figura 5.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada es un estudio radiológico que produce imágenes transversales detalladas del cuerpo, una tomografía computarizada rota a su alrededor tomando muchas fotografías de la parte del cuerpo que se estudia, después una computadora combina estas imágenes en una imagen de una sección de su cuerpo. Con este estudio se puede ayudar a indicar si los huesos han sido afectados por el mieloma.

Se usan para poder guiar con precisión una biopsia con aguja al área donde se sospecha está el tumor (biopsia con aguja guiada por tomografía computarizada)(Gómez-Almaguer, 2009).

Imágenes por resonancia magnética

Las imágenes por resonancia magnética son muy útiles para examinar los huesos, el cerebro y la médula espinal, debido a que en estos estudios se pueden encontrar los plasmocitomas que no se pueden ver en las radiografías regulares, puede ser útil si se presenta dolor en un hueso y no se detecta nada con la radiografía(González, 2006).

Puede dar información acerca de la actividad tumoral en la médula ósea, esto hace que sea indispensable en el diagnóstico diferencial de plasmocitoma solitario y mieloma múltiple (Gómez-Almaguer, 2009).

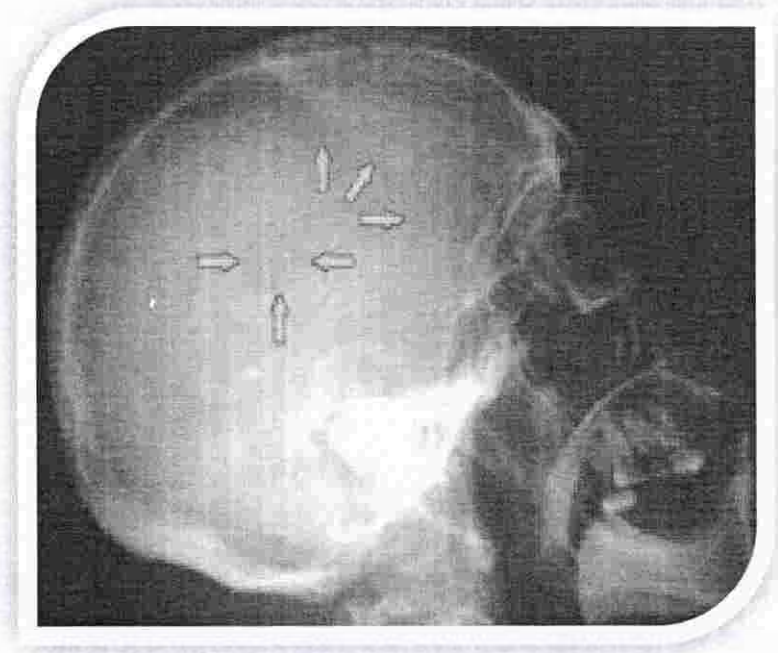


Figura 5. Lesión osteolítica en cráneo (Estrada, 2012).

Pronóstico

La media de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple es de alrededor de 3 años, sin embargo esta cifra varía dependiendo de un paciente a otro, algunos pacientes fallecen a los meses de ser diagnosticados, mientras que otros duran hasta más de 10 años(Fernandez, 2006).

Cuando los riñones presentan daño debido a la proteína monoclonal es un síntoma de alerta para el paciente.

Por otra parte la edad es muy importante para determinar la supervivencia del paciente(Gómez-Almaguer, 2009).

Mieloma múltiple quiescente (SMM)

Mieloma múltiple quiescente (SMM) se utiliza para indicar que el mieloma está en etapa temprana y que no está causando ningún síntoma o problema. Es un trastorno de las células de plasma asintomática pero conlleva un mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple, en comparación con GMSI. De hecho, tanto GMSI y SMM representan el modelo por excelencia para el estudio de la enfermedad precursora mieloma múltiple, y para desarrollar estrategias de intervención temprana(Dachs, 2006).

El mieloma múltiple quiescente debe de estar en continuo monitoreo normalmente cada tres meses, debido a que en cualquier momento puede evolucionar a mieloma múltiple sintomático(Gómez-Almaguer, 2009).

TRATAMIENTO

En las últimas cuatro décadas el tratamiento estándar ha sido la combinación con melfalán y prednisona, produciendo remisiones de hasta un 60% de los pacientes, sin embargo esta no es la primera línea de tratamiento cuando se quiere una respuesta rápida, con una expectativa de vida de 30 meses (Durie, 2005). Al igual que el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH).

La dexametasona más talidomida se ha convertido en la primera línea de tratamiento para el mieloma, produce remisiones de hasta un 70% de los pacientes (Durie, 2005).

Existen algunos estudios en los que después de lograr la remisión de la enfermedad se pueden extraer células hematopoyéticas para congelarlas para su uso posterior cuando el paciente tenga recaída de la enfermedad. Con esta estrategia se ha demostrado que no existe diferencia en sobrevida global en comparación con los pacientes trasplantados al inicio de la enfermedad (Ferland, 2007).

Un paciente que recaee posterior a trasplante es un paciente de mal pronóstico, sin embargo, hoy en día, con los nuevos medicamentos que se encuentran ya disponibles como talidomida, bortezomib el pronóstico es mejor, llegando a responder aproximadamente 30% de ellos (Richardson, 2002).

Se ha demostrado mejor calidad de vida y menos complicaciones cuando se realiza el trasplante en forma temprana (Hawkins T, 2006).

Sin tratamiento, la expectativa de vida de los pacientes es menor a un año.

El melfalán es un agente alquilantebifuncional rápidamente hidrolizado a su forma inactiva en el plasma, con un tiempo medio de eliminación de 30 a 120 minutos, por lo tanto, su vía de eliminación no depende del riñón, motivo por el cual se puede utilizar incluso en pacientes con falla renal (Alberts, 2006).

Quimioterapia y otros medicamentos para el mieloma múltiple

La quimioterapia es el uso de medicamentos que se utilizan para controlar y destruir células cancerosas, los medicamentos se administran de forma oral, intravenosa o intramuscular (Durie, 2011).

Quimioterapia tradicional

Melfalán, vincristina, ciclofosfamida, dexorrubicina estos son algunos de los medicamentos de quimioterapia que se pueden usar para tratar el mieloma múltiple.

Sin embargo las combinaciones de estos medicamentos suelen ser más eficaces que por sí solas.

Este tipo de medicamentos también puede ser combinado con Corticoesteroides o agentes inmunomoduladores (medicamentos que cambian la respuesta inmune) (Durie, 2011).

Corticoesteroides

Tales como dexametasona y prednisona, son una parte importante en el tratamiento de mieloma múltiple. Se pueden usar solos o en combinación con otros medicamentos en el tratamiento. También se utilizan para reducir los efectos que puedan causar la quimioterapia como náuseas y vómitos (Hideshima, 2008).

Agentes inmunomoduladores

Para tratar el mieloma múltiple, se usan tres agentes inmunomoduladores, tales como la talidomida, lenalidomida y pomalidomida

Debido a que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de graves coágulos sanguíneos, se administran con aspirina o un anticoagulante (Hideshima, 2008).

Talidomida

Está probado como agente único en pacientes que han tenido recaída de mieloma múltiple, responde en aproximadamente un tercio de los pacientes, para mejorar su eficacia se ha combinado con una variedad de agentes como dexametasona y ciclofosfamida que reducen la toxicidad, sin embargo las respuestas son transitorias (Hideshima, 2008).

Bortezomib

El bortezomib fue aprobado en 2003 por la FDA y la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) para el tratamiento de mieloma múltiple debido a respuestas duraderas, respuestas completas y beneficio clínico para los pacientes.

Este agente proporciona un beneficio de supervivencia en las recaídas de mieloma múltiple, sin embargo tiene limitante de la dosis por efectos secundarios adversos que incluye la neuropatía periférica, toxicidad gastrointestinal y trombocitopenia(Kumar, 2013).

BIBLIOGRAFIA

- Alberts DS, J. C. (2006). Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *ClinCancer Res*, 2, 947-952.
- Alsina Melissa. (2013). Mieloma. *LEUKEMIA Y LYMPHOMA SOCIETY*, 1-44.
En:
https://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/spanish/pdf/sp_myeloma.pdf
- Álvarez. (2012). Caracterización de gammapatías monoclonales. *Invest Medicoquir*, 4(2), 174-187.
- Bergsagel DE, S. C. (2004). Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma : IV. L phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother*, 21(87).
- Cerrato, A. P. (2013). Diagnosis and therapy of multiple myeloma. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 28(3), 263-273.
- Conte Guillermo, E. B. (2009). La genética como factor pronóstico y terapéutico en el mieloma múltiple. *Revista Médica de Chile*, 137(4), 552-558. En:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000400015
- Dachs Rosiñol, L. (2006). Mieloma múltiple quiescente: Historia natural y caracterización clínica y citogenética del tipo progresivo.
- Dávalos, E. G. (2006). Anticuerpos Monoclonales. 65-67.
En:<http://www.ops.org.bo/textocompleto/rnbiofa93020212.pdf>

- Delgado, D. M. (2014). Utilidad del ensayo de cadenas livianas libres en suero en el manejo de gammapatías monoclonales: diagnóstico, pronóstico y monitoreo. *Revista Médica del Uruguay*, 30(1), 65-75.
- Durie Brian (2013). Mieloma Múltiple cancer de la médula osea. *International Myeloma Foundation*, 1-28.
- Durie Brian (2005). Guía para el paciente. International Myeloma Foundation. 1-42.
- Durie Brian (2011). Conceptos Breves de la Enfermedad y Opciones de Tratamiento Mieloma Múltiple Neoplasia de la Médula Osea. *International Myeloma Foundation*, 1-46.
- Estrada, N. W. (2012). Revisión fisiopatología, clínica y diagnóstico de mieloma múltiple. *Revista medica de costa rica y centroamerica* , 1xix(603), 343-349.
- Fant Dorotea, D. M. (2010). Guía Diagnóstica Terapéutica. *Sociedad Argentina de Hematología*, 1-44. En: <http://www.sah.org.ar/docs/GuiaMMvf.pdf>
- Ferreira, M. C. (2013). Monoclonal gammopathy and visceral leishmaniasis. 36(1), 137-139. En: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/viewFile/18518/11308>
- Fernandez Águila Julio Dámaso, D. A. (2006). 3 years survival of patients with multiple myeloma. *Revista Electronica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos*, 4(3). En: http://www.researchgate.net/publication/26587460_3_years_survival_of_patients_with_multiple_myeloma_Supervivencia_a_los_3_aos_de_pacientes_con_mieloma_mltiple

- Fernand JP, R. P. (2007). High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 92, 3131-3136.
- Gómez-Almaguer. (2009). Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple. *Revista de Hematología*, 11(1), 40-62.
- González, D. M. (2006). Plasmocitoma de la columna vertebral. *Medigraphic, Artemisa En Linea*, 73(3), 104-107.
- Hawkins T, H. N. (2006). An incremental response to high-dose therapy in multiple myeloma. *17*, 929-935.
- Herrick JB, H. (2002). Myeloma: report of a case. *Medical News* , 239-42.
- Hidalgo, C. O. (2011). De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva. *Patología Revista latinoamericana*, 49(2), 120-131.
- Hideshima. (2008). A review of lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma. *US National Library of Medicine*, 4(1), 129-136.
- Kumar, U. P. (2013). Efficacy of Bortezomib as First-Line Treatment for Patients with Multiple Myeloma. *US National Library of Medicine*, 7, 53-73.
- Kyle. (2006). La prevalencia de gammapatía monoclonal de significado incierto. *N Engl J Med*, 354(13), 1362-1369.
- Kyle RA. (2000). Multiple Myeloma. An odyssey of discovery. *British Journal of Haematology*, 1035-1044.

- Kyle, R., Child, J., Anderson, K., Barlogie, B., Bataille, R., Bensinger, W., Boccadoro, M. (2003). Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *IMWG*, 121(5), 749-757.
- León-Bojorge, D. B. (2010). Biopsia de médula ósea. *Acta Pediátrica de México*, 31(4), 178-187. En:<http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2010/apm104h.pdf>
- Longsworth LG, S. T. (2002). Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. *Journal of Experimental Medicine*, 70, 399–413.
- Matsui W., B. I. (2012). Autologous stem cell transplantation and multiple myeloma. *NIH-PA Author Manuscript*, 18(1), 27-32.
- Moreno M. Repiso, E. V. (2002). Mieloma múltiple IgA: a propósito de un caso. *scielo*, 12(2). En: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682002000200008#f1
- Musa, Q. (2011). Fractura de cadera y mieloma múltiple. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*, 25(2).
- Parham. (2005). Inmunología Segunda Edición. 291-292. En:https://books.google.com.mx/books?id=iX3Sqib_1ooC&pg=PA291&lp g=PA291&dq=c%C3%A9lulas+plasm%C3%A1ticas+se+encuentran+en+ los+cordones+medulares+de+los+ganglios+linfo%C3%A1ticos&source=bl &ots=kzXeDtGaED&sig=AFpuegr4l4pP8pKXroA2pr6-AiU&hl=es&sa=X&ei=jF6KVlaZJNGfyASMyIC4Cw&ved=0CDIQ6AEwBQ #v=onepage&q=c%C3%A9lulas%20plasm%C3%A1ticas%20se%20encu

entran%20en%20los%20cordones%20medulares%20de%20los%20gang
lios%20linf%C3%A1ticos&f=false

Podar, Y. (2009). Emerging therapies for multiple myeloma. *National Institutes of Health*, 14(1), 99-127.

Richardson PG, S. R. (2002). Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*, 3063-3067.

Sanchez Monges Marricel. (2003). Tratamiento quirúrgico de las lesiones de la columna vertebral en pacientes con mieloma múltiple. *Revista Cubana de Medicina*, 42(4).

VanderWall, T. R. (2013). IRON IN MULTIPLE MYELOMA. *National Institute of Health Public Access*, 18(5), 449-461.

Waldenstrom. (2012). Información sobre la Macroglobulinemia de Waldenström. *Leukemia y lymphoma Society*, 20, 1-10.

Waldeyer. (2003). *ArchivfürMicrobiologieundAnatomie*. 11, 176–194.