

DISCRASIAS DE CELULAS PLASMATICAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA  
ENTRE ENERO 2005 A DICIEMBRE 2016

ANDRES FELIPE MOSQUERA CHAVARRO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2017

DISCRASIAS DE CELULAS PLASMATICAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA  
ENTRE ENERO 2005 A DICIEMBRE 2016

ANDRES FELIPE MOSQUERA CHAVARRO

Grupo de investigación:  
INFECTOCONTROL.

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
Especialista en Medicina Interna

Asesor Temático

LUIS CARLOS ALVAREZ PERDOMO  
Medicina Interna, Epidemiología clínica.  
Hospital Universitario de Neiva – Huila, Colombia.

Asesor Metodológico

LINA MARIA LEIVA PANQUEVA  
Medicina general, Epidemiología clínica.  
Hospital Universitario de Neiva – Huila, Colombia

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2017

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

Neiva, Enero del 2017

**DEDICATORIA**

***A Dios por el apoyo permanente***

***A nuestras familias por el apoyo incondicional, la paciencia, el tiempo  
no disfrutado con ellos.***

**ANDRES FELIPE**

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor expresa sus agradecimientos a:

Al Asesor Temático Doctor LUIS CARLOS ALVAREZ PERDOMO, Médico Internista, y especialista en Epidemiología clínica.

Al Asesor Metodológico Doctora LINA MARIA LEIVA PANQUEVA, Medicina General, Especialista en Epidemiología clínica.

A los docentes especialistas en el área por las experiencias y enseñanzas recibidas en forma permanente.

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por facilitarnos los espacios para realizar esta investigación.

A todos los participantes mil gracias...

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	17
1. JUSTIFICACION	18
2. ANTECEDENTES	22
3. OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GENERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	25
4. MARCO TEORICO	26
4.1 MIELOMA MULTIPLE	26
4.2 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) PARA MIELOMA MULTIPLE Y GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO	27
4.2.1 Mieloma múltiple sintomático	27
4.2.2 Mieloma asintomático	27
4.3 ESTUDIO IMAGENOLOGICO	28
4.4 ESTUDIO DE LABORATORIO	28
4.5 PRONOSTICO	29
4.5.1 Sistema de estadificación internacional para mieloma múltiple	29
4.6 PLASMOCITOMA SOLITARIO DEL HUESO	29
4.7 PLASMOCITOMA SOLITARIO EXTRAMEDULAR	31
4.8 LEUCEMIA DE CELULAS PLASMATICAS	31
4.9 MIELOMA OSTEOESCLEROTICO	32
4.10 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME POEMS	33
4.11 MIELOMA NO SECRETOR	34
4.12 GAMPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (MGUS)	34
4.13 AMILOIDOSIS PRIMARIA	35

		Pág.
4.14	ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS PESADAS Y LIVIANAS MONOCLONAL	38
4.15	MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM	39
4.16	TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION	41
4.16.1	Población y muestra	41
4.16.2	Criterios de inclusión	42
4.16.3	Criterios de exclusión	42
4.17	INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS Y TECNICA DE ANALISIS	43
5.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	45
5.1	INSTRUMENTO	47
6.	ANALISIS DE RESULTADOS	49
7.	CONSIDERACIONES ETICAS	50
8.	RESULTADOS	51
8.1	ANALISIS BIVARIADO	79
9.	DISCUSION	92
10.	CONCLUSIONES	99
11.	RECOMENDACIONES	100
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	102
	ANEXOS	109

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
<b>Tabla 1</b>	Medidas de tendencia central, dispersión y posición para la variable edad, n=60	52
<b>Tabla 2</b>	Pruebas de normalidad para la variable edad n =60	54
<b>Tabla 3</b>	Distribución según el antecedente de cáncer de los pacientes atendidos con el diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60	56
<b>Tabla 4</b>	Distribución según los signos clínicos de los pacientes con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60	57
<b>Tabla 5</b>	Distribución de los pacientes con lesiones osteolíticas, osteoblásticas u osteoescleróticas según su ubicación anatómica en pacientes con discrasias de células plasmáticas, n=36	61
<b>Tabla 6</b>	Distribución anatómica de las fracturas patológicas en los pacientes con discrasias de células plasmáticas, n=27	61
<b>Tabla 7</b>	Distribución según el tipo de discrasia de los pacientes con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60	62
<b>Tabla 8</b>	Medidas de tendencia central, dispersión y posición para variables cuantitativas, n=60	63
<b>Tabla 9</b>	Pruebas de normalidad para variables cuantitativas, n = 60	65
<b>Tabla 10</b>	Medidas de tendencia central, dispersión y posición de los laboratorios en los pacientes con mieloma múltiples y todas sus variedades, n=50	70



		Pág.
<b>Tabla 11</b>	Pruebas de normalidad para diferentes paraclínicos n =50	71
<b>Tabla 12</b>	Medidas de tendencia central, dispersión y posición para la porcentaje de células plasmáticas, n=30	73
<b>Tabla 13</b>	Pruebas de normalidad para la variable porcentaje de células plasmáticas, n=30	74
<b>Tabla 14</b>	Medidas de tendencia central, dispersión y posición para la variable B2 microglobulina sérica, n=20	78
<b>Tabla 15</b>	Pruebas de normalidad para la variable B2 microglobulina sérica, n=20	78
<b>Tabla 16</b>	Correlación entre las variables cualitativas mortalidad intrahospitalaria y género, análisis por medio de chi-cuadrado, n=60	80
<b>Tabla 17</b>	Estimación del riesgo por medio de la razón de prevalencias (RP) para las variables mortalidad intrahospitalaria y género, n=60	81
<b>Tabla 18</b>	Prueba chi-cuadrado para diferentes variables cualitativas, n=60	81
<b>Tabla 19</b>	Correlación entre las variables mortalidad intrahospitalaria y hemoglobina, n=60	82
<b>Tabla 20</b>	Prueba t-student para las variables mortalidad intrahospitalaria y hemoglobina	83
<b>Tabla 21</b>	Correlación entre las variables mortalidad intrahospitalaria y edad, n=60	84
<b>Tabla 22</b>	Prueba t-student para las variables mortalidad intrahospitalaria y edad.	84
<b>Tabla 23</b>	Correlación entre las variables mortalidad intrahospitalaria y porcentaje de células plasmáticas, n=30	85

		Pág.
<b>Tabla 24</b>	Prueba t-student para las variables mortalidad intrahospitalaria y porcentaje de células plasmáticas, n=30	85
<b>Tabla 25</b>	Prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas de distribución no normal	88
<b>Tabla 26</b>	Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables cuantitativas edad y calcio sérico, y edad y creatinina sérica, n=60	90
<b>Tabla 27</b>	Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables cuantitativas edad hemoglobina, n=60	91

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
<b>Figura 1</b>	Selección de los pacientes que ingresaron al estudio	51
<b>Figura 2</b>	Procentaje acumulado según los valores de calcio sérico (mg/dl), n=50	69

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
<b>Grafica 1</b>	Porcentaje acumulado según la edad de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas	53
<b>Grafica 2</b>	Distribución según el sexo de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60	54
<b>Grafica 3</b>	Distribución según el área de residencia de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60	55
<b>Grafica 4</b>	Distribución según la raza de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas	55
<b>Grafica 5</b>	Distribución según los signos clínicos de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60	58
<b>Grafica 6</b>	Distribución según el tipo de alteración neurológica de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60	59
<b>Grafica 7</b>	Distribución según el tipo de alteración ósea de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60	60
<b>Grafica 8</b>	Porcentaje acumulado según el tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso de los pacientes con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60	64
<b>Grafica 9</b>	Porcentaje acumulado según el tiempo de evolución desde el ingreso hasta el diagnóstico (días), n=60	66
<b>Grafica 10</b>	Porcentaje acumulado según los niveles de hemoglobina (gr/dl), n=50	67
<b>Grafica 11</b>	Porcentaje acumulado según los valores de creatinina sérica (mg/dl), n=50	68

	Pág.
<b>Grafica 12</b> Procentaje acumulado según los valores de calcio sérico (mg/dl), n=50	68
<b>Grafica 13</b> Porcentaje acumulado según el porcentaje de células plasmáticas n=30	72
<b>Grafica 14</b> Distribución de la proteína M en pacientes con mieloma múltiple, n=32	74
<b>Grafica 15</b> Distribución de la cadena liviana en pacientes con mieloma múltiple, n=16	75
<b>Grafica 16</b> Distribución de la cadena liviana en los pacientes con mieloma múltiple productores de cadena liviana aislada, n=6	76
<b>Grafica 17</b> Distribución de la B2-microglobulina sérica entre pacientes con mieloma múltiple según el sistema de clasificación internacional, n=20	76
<b>Grafica 18</b> Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60	77
<b>Grafica 19</b> Gráfica de bloxplot entre mortalidad intrahospitalaria y porcentaje de células plasmáticas, n=30	79
<b>Grafica 20</b> Gráfica de bloxplot entre mortalidad intrahospitalaria y B2-microglobulina sérica, n=20	86
<b>Grafica 21</b> Coeficiente de correlación de Spearman para las variables edad y creatinina sérica (mg/dl)	87
<b>Grafica 22</b> Coeficiente de correlación de Spearman para las variables edad y calcio sérico (mg/dl)	89
<b>Grafica 23</b> Coeficiente de correlación de Pearson para las variables edad y hemoglobina (gr/dl)	89

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo A</b> Presupuesto	110
<b>Anexo B</b> Cronograma de actividades	111
<b>Anexo C</b> Tabulacion final	112

## RESUMEN

**Introducción:** Las discrasias de células plasmáticas constituyen un amplio espectro de enfermedades caracterizado por proliferación clonal y acumulación de células productoras de inmunoglobulinas monoclonales. Estas entidades no han sido estudiadas en nuestra región y no conocemos si su comportamiento es similar a lo reportado en la literatura mundial. **Objetivo:** determinar las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas en pacientes con discrasias de células plasmáticas.

**Métodos:** estudio de corte transversal analítico en donde se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico confirmado con alguna de las discrasias de células plasmáticas.

**Resultados:** de 60 pacientes incluidos en nuestro estudio, el 65% eran hombres, con un promedio de edad de 58.8 años (IC 96% 55.8 – 61.93). El dolor óseo fue el síntoma más frecuente con un 88% de los pacientes y la anemia fue el paraclínico más común. La discrasia más frecuente fue el mieloma múltiple y en estos pacientes se encontró un porcentaje elevado de hemoglobina menor a 10 mg/dl, creatinina mayor a 2 mg/dl y calcio sérico mayor a 11 mg/dl (77%, 38% y 37%, respectivamente). La mitad de los pacientes tuvieron un tiempo de evolución de los síntomas mayor a 4 meses y un 43% tenían células plasmáticas en médula ósea mayor a 60%. Un 65% de los pacientes tenían niveles elevados de B2-microglobulina sérica (> 5.5 mg/L) y la mortalidad intrahospitalaria en la totalidad de los pacientes fue del 15%. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y género (RP = 6.5) y entre mortalidad y hemoglobina ( $p = 0.039$ ).

**Conclusión:** nuestros pacientes son jóvenes, en una fase avanzada de su enfermedad, con mayor daño renal, hipercalcemia y anemia que lo reportado en la literatura, y una alta carga tumoral dada la infiltración elevada de células plasmáticas en médula ósea y los valores altos de B2-microglobulina sérica.

**Palabras Claves:** Discrasia de células plasmáticas, gamapatía monoclonal, mieloma múltiple, carga tumoral.

## ABSTRACT

**Background:** Plasma cell dyscrasias constitute a broad spectrum of diseases characterized by clonal proliferation and accumulation of cells producing monoclonal immunoglobulins. These diseases have not been studied in our region and we do not know if their behavior is similar to that reported in the literature. *Aim:* to determine sociodemographic, clinical and paraclinical characteristics in patients with plasma cell dyscrasias.

**Methods:** an analytical cross-sectional study in which adult patients with confirmed diagnosis of one of the plasma cell dyscrasias were included. *Results:* Of 60 patients included in our study, 65% were men, with an average age of 58.8 years (CI 96% 55.8 - 61.93). Bone pain was the most frequent symptom (88%) and anemia was the most common paraclinic. The most frequent dyscrasia was multiple myeloma and in these patients we found a high percentage of hemoglobin less than 10 mg/dl, creatinine greater than 2 mg/dl and serum calcium higher than 11 mg/dl (77%, 38% and 37 %, respectively). Half of the patients had a time course of symptoms greater than 4 months and 43% had plasma cells in bone marrow greater than 60%. 65% of patients had elevated levels of serum B2-microglobulin (> 5.5 mg / L) and in-hospital mortality in all patients was 15%. We found a statistically significant association between mortality and gender (PR = 6.5) and between mortality and hemoglobin ( $p = 0.039$ ).

**Conclusion:** our patients are young, in an advanced stage of their disease, with greater renal damage, hypercalcemia and anemia than reported in the literature, and a high tumor burden due to high infiltration of plasma cells into bone marrow and high values of Serum B2-microglobulin.

**Key words.** Plasma cell dyscrasia, monoclonal gammopathy, multiple myeloma, tumor burden.



## INTRODUCCION

Las discrasias de células plasmáticas constituye un amplio espectro de enfermedades caracterizado por proliferación clonal y acumulación de células productoras de inmunoglobulinas monoclonales (conocidas como proteínas M). Ocurre proliferación monoclonal de células linfoplasmocíticas en la médula ósea, y algunas veces, depósito tisular de inmunoglobulinas o sus componentes. Estos desórdenes incluyen la gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance), el mieloma múltiple y sus variantes (mieloma múltiple asintomático, mieloma múltiple sintomático, leucemia de células plasmática, mieloma no secretor), el plasmocitoma y sus variantes (plasmocitoma solitario de hueso, plasmocitoma extramedular); el mieloma osteoesclerótico (Síndrome de POEMS), las enfermedades de depósito de Inmunoglobulina (amiloidosis primaria, enfermedad de depósito de cadenas livianas y pesadas) y la macroglobulinemia de Waldenstrom<sup>1</sup>

El mieloma múltiple es la discrasia de células plasmáticas más importante, representando aproximadamente el 10% de todos los cánceres hematológicos<sup>2</sup>.

Por lo general evoluciona desde una fase premaligna asintomática de proliferación clonal de células plasmáticas denominado gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) la cual está presente en más del 3% de la población por encima de los 50 años y progresa a mieloma múltiple o alguna malignidad relacionada a una tasa de 1% anual<sup>3</sup>. En algunos pacientes se reconoce un estado intermedio premaligno asintomático, aunque más avanzado, conocido como mieloma múltiple latente o asintomático<sup>4</sup>.

El diagnóstico se basa en la presencia de una proteína monoclonal, manifestaciones óseas e infiltración de células plasmáticas en la médula ósea. Los pacientes con mieloma múltiple deben ser distinguidos de aquellos con MGUS, y aquellos con amiloidosis y otros desórdenes linfoproliferativos con paraproteinemia. También se recomienda diferenciar entre mieloma sintomático y asintomático. Los pacientes sintomáticos evidencian daño de tejido u órgano asociado a la enfermedad, los cuales necesitan tratamiento activo, en contraste con los pacientes asintomáticos que únicamente requieren seguimiento<sup>5</sup>

Estas entidades son relativamente raras y su pronóstico es pobre, con tasas de supervivencia a 5 años que no alcanzan el 40%<sup>6</sup>. Por otra parte, aunque no se han dilucidado asociaciones con fuerte evidencia que permitan conocer factores de riesgo claros en este grupo de pacientes, si se han documentado algunas

condiciones frecuentemente encontradas como lo son la edad avanzada, el género masculino, la raza negra y la historia familiar de estas enfermedades, los cuales podrían encontrarse en nuestra población afectada.

En este estudio retrospectivo describiremos las características de los pacientes diagnosticados con alguna discrasia de células plasmáticas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el período entre 2005 y 2016.

## 1. JUSTIFICACION

Las discrasias de células plasmáticas tienen en general una baja incidencia, la cual aumenta proporcionalmente con la edad (alrededor de 2-3 por 100.000 habitantes al año en mayores de 50 años), y es mayor en personas por encima de los 70 años<sup>6</sup>. Para el caso del mieloma múltiple la prevalencia anual en pacientes entre 65-74 años es aproximadamente 31/100.000 y aumenta a 46/100.000 en pacientes mayores de 75 años<sup>7</sup>

El mieloma múltiple es la más seria y prevalente de las discrasias de células plasmáticas y representa el 10% de todas las neoplasias hematológicas; usualmente evoluciona desde una forma premaligna asintomática de proliferación clonal de células plasmáticas, MGUS, la cual progresa a mieloma en una tasa de 1% por año<sup>8</sup>.

La incidencia anual mundial del mieloma múltiple es de 86000 (0.8% de todos los casos nuevos de cáncer), y se reportan alrededor de 63000 muertes anuales, lo cual es aproximadamente el 0.9% de todas las muertes por cáncer<sup>9</sup>.

La Sociedad americana de cáncer<sup>10</sup> estima que en 2013, hubo 22350 casos de mieloma múltiple (12440 en hombre y 9910 en mujeres) y 10710 muertes relacionadas con mieloma múltiple (6070 en hombres y 4640 en mujeres) en los Estados Unidos. La tasa de incidencia de mieloma múltiple fue significativamente mayor en personas que viven en áreas urbanas que en aquellas que habitan áreas rurales. Se ha sugerido que las primeras pueden estar expuestas a factores carcinogénicos como escapes de motor, asbesto y benceno, lo cual puede aumentar el riesgo de mieloma múltiple

No se han realizados estudios epidemiológicos, que abarquen a todo este grupo de patologías, en el departamento del Huila, ni en Colombia, y se desconoce si el comportamiento de este espectro de enfermedades en nuestra población es similar al del resto del mundo. Al ser nuestro Hospital Universitario un importante centro de referencia del sur colombiano existe una población de pacientes con discrasias de células plasmáticas cuyas características clínicas no han sido estudiadas. De hecho, la experiencia en esta institución nos plantea dudas respecto a la forma de presentación de este grupo de patologías ya que se ha observado en personas jóvenes, provenientes de áreas rurales y con manifestaciones iniciales atípicas (contrario a lo reportado en la epidemiología mundial). Es el caso de un paciente de 45 años que debutó con cuadro de polineuropatía de 18 meses de evolución, sin ninguna otra manifestación inicial,

con estudios que descartaron compromiso inmunológico. Posteriormente presenta ascitis, edema de miembros inferiores, derrame pericárdico y deterioro de la función renal con biopsia renal que reporta glomerulonefritis membranoproliferativa. Se realizó biopsia de médula ósea que mostró 15% de células plasmáticas y estudio de electroforesis con pico monoclonal de cadena lambda, con lo cual se realizó el diagnóstico de mieloma múltiple.

Otro fue el caso de un paciente de 35 años con múltiples ingresos hospitalarios que inicia con síndrome edematoso, trombocitosis, esplenomegalia y adenopatías cervicales, con estudios inmunológicos negativos, rastreo de proceso neoplásico con estudios endoscópicos e imágenes tomográficas que resultaron normales. Se realizó biopsia de hígado, bazo, omento y ganglios cervicales que tampoco mostraron cambios asociados a proceso neoplásico. Luego de 20 meses de iniciado el cuadro presenta parestesias en miembros inferiores y se documenta polineuropatía. Se realiza electroforesis de proteínas que reporta gammapatía monoclonal tipo cadenas ligeras lambda. Lo anterior sumado a sus otros hallazgos (organomegalia, endocrinopatía dada por hipotiroidismo, hiperpigmentación cutánea y leuconiquia, papiledema) confirma el diagnóstico de síndrome de POEMS.

Un tercer caso fue un paciente de 64 años que debuta con deterioro de la clase funcional, pérdida de peso, picos febriles intermitentes, con presencia de anemia severa que requiere transfusión de glóbulos rojos, derrame pleural bilateral, deterioro de la función renal. Se realiza biopsia renal que muestra glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Ingresa a nuestro hospital para continuar con sus estudios. Se encuentra paciente con manchas café con leche en piernas y tobillo, parestesias en miembros inferiores, con biopsia de piel que muestra infiltrado inflamatorio perivascular no vasculítico y biopsia de nervio sural que revela neuropatía inflamatoria. Biopsia y aspirado de médula ósea de cadera es normal. Por lo anterior se realizó gammagrafía ósea con proceso infiltrativo comprometiendo casi la totalidad del tejido óseo, principalmente esternón y cuerpos vertebrales. La biopsia de médula ósea de esternón mostró neoplasia de células plasmáticas con 12% de plasmocitos. El factor de crecimiento endotelial fue menor de 31 ng/dl. De esta manera se realizó el diagnóstico de mieloma múltiple.

Estos son casos que se han presentado en el último año en nuestro hospital y que nos han generado incertidumbre en cuanto a las características demográficas y clínicas de estos pacientes afectados por alguna discrasia de células plasmáticas.

Lo anterior nos motiva a investigar a fondo a este grupo poblacional en aras de incentivar el conocimiento de estas patologías y de ser punto de partida de futuros estudios.

## 2. ANTECEDENTES

Estudios epidemiológicos realizados en la segunda mitad del siglo pasado han mostrado que la prevalencia de MGUS es 20 veces mayor que la de mieloma múltiple. Para esta misma época se han realizado distintos estudios poblacionales con el fin de determinar la incidencia y el impacto de estas enfermedades. Se determinó la incidencia anual promedio ajustada a la edad del mieloma múltiple realizada en la ciudad de Malmo (Suecia), la cual fue de 3.4 por 100000 habitantes<sup>11</sup>, esta incidencia fue fuertemente influenciada por la edad y raza de esta población, y los servicios diagnósticos disponibles. Se ha encontrado también que esta incidencia se incrementa rápidamente con la edad, siendo más baja entre chinos y japoneses, intermedia entre caucásicos en América y Europa y más alta entre afrodescendientes en Estados Unidos. Estos estudios sugieren que esta diferencia en la incidencia del mieloma múltiple es debido a factores raciales más que ambientales, dado que la baja incidencia entre chinos y japoneses ha migrado con ellos a las zonas de la Bahía de California y Hawaii.

Por otra parte, también han determinado que esta incidencia ha permanecido estable en las últimas 5 décadas, encontrándose actualmente tasas de incidencia similares que varían según la región estudiada pero con una tasa a nivel mundial que oscila entre 0.4 y 5 por 100.000 personas/año<sup>7</sup>. Es de anotar, que aunque ha permanecido estable, se ha evidenciado una distribución por edad altamente cambiante con una duplicación a través del tiempo, del número absoluto de pacientes con mieloma múltiple diagnosticado en pacientes mayores de 80 años

Más recientemente se realizó un estudio egipcio, descriptivo y retrospectivo, publicado en diciembre de 2013 con el fin de dar a conocer las características inmunológicas y epidemiológicas de pacientes con discrasias de células plasmáticas, principalmente mieloma múltiple, comparando sus resultados con las otras poblaciones<sup>12</sup>. Se escogieron 217 pacientes egipcios con discrasia de células plasmáticas referidos al departamento clínico oncológico de la universidad de Cairo durante el periodo comprendido entre 2000 y 2010. De estos pacientes el 59% fueron hombres y la media de edad fue de 58.5 años, lo cual no fue consistente con la mayoría de reportes publicados en la literatura occidental, sin embargo, el promedio de edad fue similar a un estudio Chino, donde la media de edad de inicio fue de 58 años, con un pico entre los 55-65 años<sup>13</sup>. Por otra parte, las tasas de incidencia ajustada a la edad en población estadounidense han mostrado que el mieloma múltiple rara vez se diagnostica antes de los 40 años, momento en el cual la incidencia se incrementa rápidamente hasta la edad de 84 años<sup>14</sup>. En otras poblaciones como en Inglaterra y en estudios suecos se han reportado edades promedio de 72 años<sup>8</sup>. En relación a los subtipos de inmunoglobulinas el 63% tenía bandas monoclonales IgG, 17% IgA y 5% IgM; el

13% tenía mieloma de cadenas ligeras, de los cuales el 60% correspondía a cadenas kappa y el restante 30% a cadenas lambda; lo cual ha sido consistente con lo reportado en un estudio de la Clínica Mayo en 1027 pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple, publicado en 2013<sup>15</sup>. El promedio global de supervivencia calculado en 116 pacientes fue de 37.5 +/- 17 meses (1-84 meses).

No existen estudios con suficiente poder epidemiológico para establecer asociaciones de riesgo en la aparición de las discrasias de células plasmáticas. Es por esto que Consorcio Internacional de Mieloma Múltiple, en diciembre del año 2014, en un intento por esclarecer dicha situación, realizó un análisis combinado de nueve estudios de casos y controles, con una población de 2670 casos y 11913 controles, con el fin de determinar el impacto del tabaquismo en el desarrollo de la enfermedad, encontrando que, a pesar de que el cigarrillo es un factor de riesgo para el desarrollo de la mayoría de enfermedades neoplásicas, no tiene una relación causal con la aparición de mieloma múltiple<sup>16</sup>

En Latinoamérica la mayoría de publicaciones se limitan a reportes de casos de manifestaciones o características atípicas de algunas de estas enfermedades. No existen estudios que abarquen a la población con discrasias de células plasmáticas en general. Las pocas investigaciones sobre comportamiento clínico han sido realizadas solo en pacientes con mieloma múltiple, tal es el caso de estudios realizados en Chile (año 2007 con 245 pacientes), Cuba (año 2013 con 88 pacientes) y Brasil (año 2009 con 101 pacientes), en donde se caracteriza a los pacientes con mieloma múltiple, reportando datos epidemiológicos similares a los del resto del mundo, con edad media de presentación por encima de los 60 años<sup>17</sup>

En Colombia no se han realizado estudios similares al nuestro. El estudio más cercano se publicó en el 2008 donde se realizó una caracterización clínica, paraclínica e imagenológica únicamente de aquellos pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que consultó a la Fundación Santa Fe de Bogotá, entre el periodo de 1983 y 2006<sup>18</sup>. Se identificaron 54 pacientes, de los cuales ninguno tenía antecedente personal de cáncer y la incidencia de cáncer en familiares en primer grado no era más alta que la de la población general. Tampoco se encontró antecedentes de gammapatía monoclonal de significad incierto. De estos pacientes el 56% fueron hombres, con edad media de presentación de 58 años. El motivo de consulta fue dolor óseo en 46%, seguido por dolor lumbar en el 43%. La pérdida de peso se presentó en el 22%. Los síntomas neurológicos se presentaron en el 9% de los pacientes con presencia de parestesias o disminución de la fuerza en extremidades. La anemia fue el hallazgo paraclínico más frecuente con un 70%, seguido de hipercalcemia con el 24%, y creatinina > 2.5 mg/dl en el 20%. La albúmina se encontró disminuida en el 63% y el isotipo más frecuente fue IgG en

54%, seguido de IgA con 26%. La infiltración de médula ósea fue mayor del 10% en 88% de los pacientes, entre 10 y 50% en 35%, y una infiltración mayor de 50% de la médula ósea en 53% de estos pacientes. De los 5 pacientes con compromiso menor de 10% todos tenían plasmocitos de características morfológicas tumorales, dos presentaban lesiones líticas y un paciente presentó niveles de creatinina elevados.

Los datos obtenidos en este estudio difieren en algunos aspectos con relación a la literatura mundial. Aunque el promedio de edad se encuentra dentro de los datos descritos, se encontró un porcentaje elevado de pacientes menores de 50 años. El porcentaje de isotipos IgG e IgA son similares a lo descrito en la literatura, al igual que la anemia como hallazgo de laboratorio más frecuente, las altas tasas de falla renal y las cargas tumorales elevadas en el estudio histopatológico, estas dos últimas indicando la presentación de los pacientes en estadios más avanzados. Por otra parte, no se encontraron datos respecto al antecedente de gamapatía monoclonal de significado incierto, a pesar de encontrarse en la literatura una alta prevalencia en mayores de 65 años. Esto probablemente debido un bajo registro asociado a una baja sospecha clínica

Continuando con la búsqueda en las bases de datos: Embase, pubMed, Scielo, no se han encontrado más estudios que sean equivalentes al que pretendemos desarrollar. Sólo existen pocos reportes de casos sobre entidades específicas que hacen parte del espectro de las discrasias de células plasmáticas. Una publicación representativa ha sido el primer caso de síndrome de POEMS que se reportó en nuestro país en 1993<sup>19</sup>. Se trató de una paciente de 71 años con cuadro de 18 meses de evolución de hiperpigmentación cutánea, parestesias en manos, poliartralgias y pérdida de peso. Se encontró hepatoesplenomegalea, anemia, hipertrofia difusa de la tiroides, diabetes Mellitus y polineuropatía. Biopsia del piel compatible con amiloidosis y biopsia y aspirado de médula ósea con 40% de plasmocitos inmaduros, además electroforesis de proteínas con pico monoclonal de cadenas lambda. Se consideró mieloma múltiple, con amiloidosis asociada y manifestaciones clínicas compatibles con síndrome de POEMS



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas valorados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y diciembre de 2016

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir las variables sociodemográficas de los pacientes con discrasias de células plasmáticas.

Definir las principales manifestaciones clínicas, hallazgos paraclínicos y anomalías óseas en pacientes con discrasias de células plasmáticas atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

Identificar el tiempo de evolución de los síntomas hasta su ingreso hospitalario, así como el tiempo de estancia hospitalaria hasta la consecución del diagnóstico definitivo

Determinar la distribución histopatológica y los principales hallazgos en la electroforesis de proteínas en pacientes con discrasia de células plasmáticas del Hospital Universitario o Perdomo Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

Identificar los valores de B2-microglobulina sérica en pacientes con mieloma múltiple

Determinar la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que reciben el diagnóstico de alguna discrasia de células plasmáticas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

Establecer la relación entre mortalidad, variables sociodemográficas y hallazgos paraclínicos.

## 4. MARCO TEORICO

Las discrasias de células plasmáticas, también llamadas gammapatías monoclonales, se caracterizan por la proliferación de un clon de linfocitos y células plasmáticas que producen una inmunoglobulina (Ig) o un fragmento de ésta (cadena pesada, cadena liviana) de forma incontrolada, que puede detectarse en sangre u orina en forma de banda o componente monoclonal. Se trata de un proceso relativamente frecuente entre la población, representando el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas<sup>20</sup>

El espectro de condiciones hematológicas capaz de producir una gammapatía monoclonal incluye la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), mieloma múltiple (MM), plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, síndrome POEMS, amiloidosis, enfermedad de depósito de cadenas livianas y pesadas, y la macroglobulinemia de waldestrom. A continuación describiremos estas entidades.

### 4.1 MIELOMA MULTIPLE

Es el prototipo de las discrasias de células plasmáticas y la entidad maligna más común, representando el 10% de todas las malignidades hematológicas en Estados Unidos. Afecta principalmente individuos de edad avanzada con una media de edad de aproximadamente 70 años. Aún no se han confirmado factores de riesgo ambientales o genéticos, aunque si se ha notado una mayor prevalencia en pacientes de raza negra<sup>21</sup>.

Los pacientes usualmente se presentan con dolor óseo y fracturas patológicas, anemia, infecciones recurrentes y falla renal. Síntomas menos comunes incluyen síndrome de hiperviscosidad, hipercalcemia y compresión medular por fractura de un cuerpo vertebral. La mayoría de pacientes tienen una proteína sérica monoclonal (proteína M) que con mayor frecuencia se trata de la clase IgG (53%), seguido de IgA (22%), solo cadena ligera (20%), IgD o IgE (1.5%) e IgM (0.5%); en una pequeña proporción de pacientes se presenta como una forma no secretora (3%). La proteína de Bence Jones puede detectarse en el 80% de los pacientes con mieloma múltiple.

El diagnóstico generalmente requiere la detección de células plasmáticas monoclonales en médula ósea mayor al 10% y la identificación de la proteína M en suero u orina (la mayoría de las veces > 3 gr/dl). Sin embargo, se reconoce que un subgrupo de pacientes sintomáticos pueden tener menos de 10% de células

plasmáticas o proteína M < 3 gr/dl, por lo tanto, estos límites no son necesarios para el diagnóstico de mieloma múltiple en aquellos pacientes con evidencia de daño de órgano blanco, definido como hipercalcemia, injuria renal y anemia o lesiones óseas (CRAB, por sus siglas en inglés)<sup>22</sup>.

De lo anterior se deduce que aquellos pacientes que se presenten cumpliendo los límites descritos sin evidencia de compromiso de órgano se denominan mieloma múltiple asintomático, y aquellos con células plasmáticas < 10% y proteína M < 3 gr/dl que de igual forma no presenten daño orgánico harán parte de lo que se denomina gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS). A continuación se describirán los criterios diagnósticos actuales avalados por la OMS<sup>23</sup>

## **4.2 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) PARA MIELOMA MULTIPLE Y GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO**

### **4.2.1 Mieloma múltiple sintomático:**

- Proteína M en orina y/o suero
- Plasmocitoma o células plasmáticas (clonal) en médula ósea
- Daño de órgano o lesión tisular asociada:
  - ✓ Calcio sérico > 0.25 mmol/l (1 mg/dl) por encima del límite superior de la normalidad o > 2.75 mmol/l (11 mg/dl)
  - ✓ Injuria renal: creatinina > 2
  - ✓ Anemia: hemoglobina < 10 g/dl
  - ✓ Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fractura patológica

### **4.2.2 Mieloma asintomático:**

- Proteína M en suero > 3 gr/dl y/o
- Células plasmáticas clonales en médula ósea > 10%

- No hay daño de órgano relacionado (incluyendo lesiones óseas) o síntomas Gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS):
- Proteína M en suero < 3 gr/dl
- Células plasmáticas clonales en médula ósea < 10%
- No evidencia de otros desórdenes linfoproliferativos de células B
- No hay daño de órgano blanco relacionado a la enfermedad (incluyendo lesiones óseas).

### **4.3 ESTUDIO IMAGENOLOGICO**

Los estudios de imagen son una parte esencial del estudio diagnóstico del mieloma. Una serie ósea puede detectar lesiones líticas en “saca-bocado” en cráneo, columna vertebral y/o pelvis. La tomografía computarizada (TC) usualmente no es necesaria, excepto en paciente con estudio radiológico negativo y alta sospecha diagnóstica. La resonancia magnética es útil para valorar compresión medular o enfermedad extra medular.

### **4.4 ESTUDIO DE LABORATORIO**

La proteína M se detecta en la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple por medio de electroforesis de proteínas en sangre u orina como un pico agudo en el densitómetro de rastreo o una banda distinta en gel de agarosa, sin embargo, en aquellos paciente con mieloma múltiple asociada solo a una cadena ligera, la hipogamaglobulinemia puede ser el único hallazgo. La electroforesis de proteínas puede ser negativa en mielomas secretores de IgD o IgE. La inmunofijación determina el tipo de proteína M y detecta > 0.02 gr/dl de proteína monoclonal en suero y > 0.04 gr/dl en orina<sup>24</sup>. Así mismo la cuantificación seriada de la proteína M permite una valoración fácil de la reducción de la carga tumoral como un indicador de respuesta al tratamiento.

La relación de las cadenas ligeras kappa y lambda en suero u orina es más útil en MGUS, amiloidosis primaria (AL), enfermedad de depósito de cadenas ligeras y el mieloma múltiple no secretor. Esta relación predice pronóstico y riesgo de transformación de mieloma múltiple asintomático a sintomático. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad en comparación con la electroforesis de proteínas y la

inmunofijación es aún controversial, y en muchas circunstancias no reemplaza estas dos últimas<sup>25</sup>

Los niveles de B2-microglobulina reflejan el recambio tumoral y la función renal. La proteína C reactiva es un marcador confiable de actividad de la enfermedad. La lactato deshidrogenasa (LDH) está usualmente elevada en pacientes con enfermedad extensa y está asociada a mal pronóstico.

#### **4.5 PRONOSTICO**

El mieloma múltiple generalmente es considerado incurable, con una media de supervivencia de 3 años con la terapia estándar, y de 5 años con terapia a dosis intensiva y trasplante de células madre. Un sistema de estadificación internacional incluye niveles de B2-microglobulina y albumina, es un sistema simplificado que nos permite estimar la supervivencia del paciente en relación a factores bien definidos. Por otra parte, otros factores que indican mal pronóstico son los niveles de B2-microglobulina elevados, LDH elevado, Ki-67, proteína c reactiva e hipoalbuminemia<sup>26</sup>. Este sistema se describe a continuación:

##### **4.5.1 Sistema de estadificación internacional para mieloma múltiple:**

- Estadio I: B2-microglobulina sérica < 3.5 mg/l, albúmina sérica > 3.5 gr/dl (supervivencia media de 62 meses).
- Estadio II: B2-microglobulina sérica < 3.5 mg/l + albúmina sérica < 3.5 gr/dl o B2-microglobulina entre 3.5 y 5.5 mg/l independientemente del valor de albúmina (supervivencia media de 44 meses)
- Estadio III. B2-microglobulina > 5.5 mg/l (supervivencia media de 29 meses)

#### **4.6 PLASMOCITOMA SOLITARIO DEL HUESO**

Es un tumor de células neoplásicas plasmáticas localizado en un solo hueso al momento de la presentación y representa 3% de las discrasias de células plasmáticas, con una incidencia de aproximadamente 0.5 casos/100.000

personas/año y una media de edad al diagnóstico de 55 a 65 años. El tumor afecta el esqueleto axial, más comúnmente las vértebras torácicas o lumbosacras, causando dolor óseo localizado o sintomatología neurológica secundaria a la compresión medular o de una raíz nerviosa. Es importante descartar una entidad sistémica oculta con resonancia magnética en estos pacientes con sospecha de plasmocitoma solitario.

Se pueden documentar bajos niveles de proteína M en suero u orina en 24-60% de estos pacientes por medio de inmunofijación. La mayoría de los pacientes (70%) eventualmente desarrollan enfermedad sistémica en aproximadamente 2-4 años. La supervivencia media global es de 7-12 años<sup>27</sup>.

El diagnóstico del plasmocitoma solitario de hueso requiere lo siguiente<sup>28</sup>:

- Tumor solitario del hueso documentado por biopsia con evidencia de células plasmáticas clonales.
- Serie ósea o por medio de TC o RM de pelvis y columna que no muestre otras lesiones líticas.
- Biopsia y aspirado de médula ósea no debe contener células plasmáticas clonales.
- No hay anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal atribuida al desorden proliferativo de células plasmáticas.
- La presencia de proteína M no excluye el diagnóstico

EL tratamiento usualmente requiere de radioterapia localizada por alrededor de 4 semanas directamente sobre el tumor o el sitio de la resección del tumor (en caso de una biopsia excisional completa diagnóstica). Después se sugiere observación. Los bifosfonatos no se recomiendan, excepto en el contexto de osteopenia<sup>29</sup>.

#### **4.7 PLASMOCITOMA SOLITARIO EXTRAMEDULAR**

Ocurre más frecuentemente en cráneo y región cervical (85% de los casos), seguido por el tracto gastrointestinal. La mayoría de los tumores (>75%) no produce proteína M monoclonal detectable. Es posible que aquellos pacientes con compromiso gastrointestinal puedan representar linfomas extranodales de zona marginal con marcada diferenciación plasmocitaria.

El diagnóstico requiere exclusión de una enfermedad sistémica por medio de estudio radiográfico extenso. La recurrencia local de la enfermedad ocurre en aproximadamente 10% de los casos y aproximadamente 15% de los pacientes subsecuentemente desarrollan mieloma múltiple. El riesgo de recurrencia local y diseminación es alto si la proteína M monoclonal sérica persiste después de la terapia local (biopsia excisional completa o radioterapia local). La supervivencia a 10 años es de aproximadamente 70%<sup>8</sup>

#### **4.8 LEUCEMIA DE CELULAS PLASMATICAS**

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una forma rara pero muy agresiva de mieloma múltiple caracterizada por altos niveles de células plasmáticas circulando en sangre periférica. Se define como un conteo absoluto de células plasmáticas de más de 2000/uL o células plasmáticas representando más del 20% del total de leucocitos en sangre periférica. La LCP primaria se diagnostica en la presentación inicial del mieloma múltiple en menos del 5% de estos nuevos casos. La LCP secundaria es básicamente un mieloma múltiple con compromiso hematológico periférico en la fase terminal de la enfermedad, como resultado de crecimiento tumoral excesivo, representando solo el 1% de los casos de mieloma múltiple<sup>30</sup>.

La leucemia de células plasmáticas es una enfermedad agresiva frecuentemente asociada a una alta carga tumoral, diseminación extramedular y un pronóstico adverso. Se presenta en todas las razas y localizaciones geográficas. Su incidencia en Europa es de aproximadamente 4 casos por 10.000.000 personas/año<sup>31-32</sup>.

Los signos y síntomas de presentación pueden incluir aquellos vistos en mieloma múltiple (injurias renal, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, anemia) y en otras leucemias (anemia, trombocitopenia, infecciones, hepatoesplenomegalia). El estudio diagnóstico es idéntico al de mieloma múltiple y debería incluir un frotis de

sangre periférica, biopsia y aspirado de médula ósea y electroforesis de proteínas con inmunofijación.

El pronóstico es pobre con una media de supervivencia de 7-11 meses. La supervivencia es aún más corta (2-7 meses) cuando ocurre en el contexto de un mieloma múltiple en recaída o refractario al tratamiento. No hay ensayos clínicos aleatorizados que orienten el tratamiento más apropiado en estos pacientes con leucemia de células plasmáticas. En general los pacientes son tratados con quimioterapia seguida de trasplante de células hematopoyéticas<sup>33</sup>

#### **4.9 MIELOMA OSTEOESCLEROTICO**

Es una forma rara de mieloma (<1%), conocida usualmente como síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios dérmicos). Las lesiones óseas son osteoescleróticas más que lesiones líticas. La proteína monoclonal con frecuencia es IgA tipo lambda y es generalmente menor a 3 gr/dl.

Adicional a las características mencionadas, este síndrome puede acompañarse de una o más de las siguientes características: enfermedad de castleman (hiperplasia linfática angiofolicular), aumento en los niveles séricos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), edema y papiledema<sup>34</sup>

La incidencia exacta de la enfermedad no se conoce debido a la complejidad de las manifestaciones clínicas. Como otras discrasias de células plasmáticas, el síndrome POEMS comúnmente se presenta en la 6ta década de la vida, con una ligera mayor prevalencia en hombres<sup>15</sup>

Las manifestaciones clínicas son variadas. Por definición, todos los pacientes tienen neuropatía periférica y proteínas monoclonal, casi siempre cadena ligera tipo lambda. Casi todos los pacientes tienen lesiones óseas osteoescleróticas. La enfermedad de Castleman está presente en aproximadamente 15% de los casos y 2/3 partes presentan elevación del VEGF.

La prevalencia de otras manifestaciones como organomegalia, endocrinopatía (con mayor frecuencia hipogonadismo, también hipotiroidismo, insuficiencia adrenal), cambios dérmicos (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, plétora, leuconiquia, hemangioma/telangiectasia), edema o papiledema, varían



ampliamente<sup>35</sup>. A continuación se muestran los criterios diagnósticos del síndrome de POEMS. Deben estar presentes los dos criterios mayores mandatorios, uno de los otros tres criterios mayores y uno de los seis criterios menores.

#### **4.10 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME POEMS**

- **Criterios mayores mandatorios:**

- ✓ Polineuropatía
- ✓ Desorden monoclonal proliferativo de células plasmáticas

- **Otros criterios mayores:**

- ✓ Lesiones óseas escleróticas
- ✓ Enfermedad de Castleman
- ✓ Elevación de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

- **Criterios menores:**

- ✓ Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía)
- ✓ Sobrecarga de volumen (edema, derrame pleural, ascitis)
- ✓ Endocrinopatía (adrenal, tiroidea, pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreática)
- ✓ Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertrichosis, plétora, acrocianosis, flushing, uñas blancas)
- ✓ Papiledema
- ✓ Trombocitosis/policitemia

No hay un tratamiento estándar y no hay ensayos clínicos aleatorizados controlados sobre el tratamiento del síndrome POEMS. En términos generales, el modo de tratamiento se basa en si el paciente tiene lesiones óseas localizadas o diseminadas. En pacientes con una a tres lesiones óseas sin evidencia de compromiso de médula ósea se recomienda radioterapia local. En el paciente sintomático o con lesiones diseminadas se recomienda terapia sistémica similar a la empleada en pacientes con mieloma múltiple (quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas), aunque la experiencia es limitada.<sup>36</sup>

#### **4.11 MIELOMA NO SECRETOR**

El mieloma no secretor representa aproximadamente 3% de los casos de mieloma múltiple, en el cual no hay proteína M en suero u orina por inmunofijación al momento del diagnóstico, sin embargo, en el 60% de estos pacientes se detecta una cadena ligera monoclonal, por medio de la relación kappa/lambda. Esta relación es normal en pacientes sin desórdenes proliferativos de células plasmáticas, a diferencia de estos pacientes donde la proporción de una u otra cadena es mayor haciendo que la relación sea anormal. Ahora bien, los pacientes con inmunofijación normal en suero y orina que además tengan una relación kappa/lambda normal son considerados de tener mieloma no secretor verdadero.<sup>37</sup> Estos pacientes deben ser monitorizados por medio de imágenes y estudio de médula ósea.

#### **4.12 GAMPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (MGUS)**

MGUS es una neoplasia de células plasmáticas asintomática que se distingue del mieloma múltiple asintomático por tener menos de 10% de células plasmáticas en médula ósea y una proteína M menor a 3 gr/dl. Usualmente se detecta de forma incidental durante una evaluación de laboratorio de rutina. MGUS puede evolucionar a mieloma múltiple, amiloidosis primaria o linfoma no Hodgkin.<sup>38</sup> Estos pacientes deben ser observados sin tratamiento y monitorizados para vigilar progresión.

La incidencia de MGUS aumenta con la edad, ocurre en el 1% de la población por encima de los 50 años, 5% sobre los 70 años y 10% en aquellos mayores de 80 años. El tipo de proteína M más común (por definición, < 3gr/dl) es IgG (75%), seguido de IgM (15%), e IgA (10%). La proteína de Bence Jones usualmente está ausente o es mínima<sup>19</sup>.

La biopsia y aspirado de médula ósea muestra plasmocitosis leve (por definición, < 10%) sin atipia citológica. La relación kappa/Lambda puede ser normal, o estar alterada en caso de MGUS por cadenas ligeras. Para este caso, la relación es mayor a 1.65 si predomina la cadena Kappa o menor de 0.26 si predomina la cadena Lambda<sup>39</sup>.

Estudios citogenéticos sensibles han mostrado que las anormalidades cromosómicas son frecuentes. Resultados obtenidos por FISH (hibridación fluorescente in situ) demuestran aneuploidía cromosómica (especialmente

hiperdiploidía) en aproximadamente 50% de los pacientes con MGUS. Translocaciones que involucran el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32 representa el 50% restante<sup>40, 41</sup>.

También se ha encontrado solapamiento importante entre patrones de expresión génica del MGUS y el mieloma múltiple, indicando que probablemente el MGUS es parte del espectro del mieloma múltiple<sup>42</sup>.

La incidencia de progresión del MGUS es aproximadamente 1% cada año; la incidencia acumulativa de progresión es aproximadamente 10% en 5 años, 15% en 10 años y 20% en 15 años. La progresión de MGUS a mieloma está asociada con la acumulación de eventos genéticos adicionales. El riesgo de progresión se ha reportado más alto en pacientes con una relación Kappa/Lambda sérica anormal ( $< 0.26$  o  $> 1.65$ ), una proteína M  $> 1.5$  gr/dl o un subtipo de IgM o IgA.<sup>19</sup> Cerca del 30% de los pacientes con mieloma múltiple tienen una historia previa de MGUS, aunque la supervivencia de estos pacientes es comparable con aquellos sin historia precedente de MGUS.

La presencia de MGUS se sospecha en un paciente asintomático en quien se ha detectado una proteína M a una concentración  $< 3$  gr/dl. Como mínimo, el paciente con sospecha de MGUS debe ser evaluado con los siguientes estudios: Hemograma completo, creatinina y calcio sérico, electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero y orina, análisis de la relación de cadenas livianas, serie ósea completa. El diagnóstico se confirma con los criterios arriba descritos.

No se requiere tratamiento específico para MGUS. Se les debe hacer seguimiento con historia clínica y examen físico en búsqueda de síntomas y signos de progresión de la enfermedad. Todos los pacientes deben someterse a los estudios mencionados a los 6 meses del diagnóstico. Para aquellos pacientes de bajo riesgo de progresión (proteína M  $< 1.5$  gr/dl, tipo IgG, relación Kappa/Lambda normal) se recomienda continuar seguimiento solo con anamnesis y examen físico; el riesgo de progresión en 20 años es solo del 5%. Para los pacientes de alto riesgo, se debe realizar seguimiento cada año con los estudios de laboratorio.

#### **4.13 AMILOIDOSIS PRIMARIA**

La amiloidosis es un término genérico que se refiere al depósito tisular extracelular de una proteína fibrilar insoluble o amiloide compuesta de subunidades de bajo peso molecular. Estas fibrillas pueden ser identificadas por medio de muestras de

biopsia por sus características bajo microscopía electrónica, o por medio de la tinción con rojo Congo.

Más de 20 proteínas distintas forman las fibrillas de amiloide. Las dos causas más comunes de depósito sistémico de amiloide son<sup>43</sup>:

- Amiloidosis asociada a la cadena liviana de inmunoglobulina, también llamada amiloidosis primaria o amiloidosis AL, en el cual las fibrillas son compuestas de fragmentos de cadenas livianas monoclonales. Estos individuos pueden tener amiloidosis sola o estar asociados a otra neoplasia de células plasmáticas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström).

Todas las formas de amiloidosis sistémica en las cuales las fibrillas de amiloide sean derivadas de una cadena liviana monoclonal, sin importar la naturaleza de la discrasia de células plasmáticas subyacente (por ejemplo, MGUS, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström) son consideradas amiloidosis AL.

- Amiloidosis AA, en la cual las fibrillas son formadas por fragmentos del reactante de fase aguda amiloide A. La amiloidosis AA es típicamente reactiva (secundaria) a la inflamación crónica.

La amiloidosis AL, por tanto, es causada por una discrasia de células plasmáticas, con mayor frecuencia expresando cadena ligera Lambda (75%) más que cadena Kappa (25%)<sup>24</sup>. La incidencia anual es de 8 por millón con una media de edad de 63 años al momento de la presentación y una mayor prevalencia en hombres.<sup>44</sup> Aproximadamente 15-20% de los pacientes con mieloma manifiesto desarrollan amiloide.

La mayoría de los pacientes tienen plasmocitosis monoclonal mínima, sin embargo, se presentan con síntomas clínicos heterogéneos secundarios a disfunción y daño orgánico por el depósito de amiloide. Con frecuencia hay compromiso renal, cardíaco, gastrointestinal, nervioso o tejidos blandos y los pacientes pueden sufrir, por tanto, síndrome nefrítico, cardiomiopatía, polineuropatía y trastornos de la coagulación. La principal causa de muerte es la falla cardíaca congestiva y las arritmias fatales. La supervivencia media de estos pacientes es de 1-2 años.

Se pueden detectar niveles bajos de proteína M en suero u orina en aproximadamente 90% de los paciente por inmunofijación. Las pruebas de cadena liviana de inmunoglobulina permiten detectar el 85% del resto de casos. Si se combina estas últimas con las pruebas de inmunofijación en suero se logra detectar un resultado anormal en el 99% de los pacientes con amiloidosis AL.<sup>45</sup>

El aspirado de la grasa subcutánea abdominal detecta amiloide en 70-80% de los casos, mientras que la biopsia de médula ósea revela amiloide en 60% de los casos. La combinación de los dos métodos permite detectar en el 90% de los casos.<sup>26</sup>

Los criterios diagnósticos han sido desarrollados por la clínica Mayo y el grupo de trabajo internacional de mieloma y requiere la presencia de todos los siguientes 4 criterios:<sup>9</sup>

- Presencia de un síndrome sistémico relacionado a amiloide (compromiso renal, hepático, cardíaco, gastrointestinal o del sistema nervioso periférico). El daño orgánico debe ser relacionado al depósito de amiloide y no otra enfermedad común como diabetes o hipertensión.
- Tinción por rojo Congo positivo para amiloide en cualquier tejido (aspirado de grasa, médula ósea o biopsia de órgano).
- Evidencia de que el amiloide está relacionado a una cadena ligera monoclonal establecido por examen directo del amiloide usando espectrometría o microscopía inmunoelectrónica.
- Evidencia de un desorden monoclonal de células plasmáticas (por ejemplo, presencia de proteína M en suero u orina, relación Kappa/Lambda anormal, células plasmáticas clonales en médula ósea)

El tratamiento requiere quimioterapia con melfalán y trasplante de células hematopoyéticas autólogo (TCHA). Aquellos pacientes con pobre funcionalidad, comorbilidades importantes, compromiso de 3 o más órganos, y amiloidosis cardíaca avanzada no son candidatos a TCHA. El enfoque terapéutico en paciente con amiloidosis AL es el siguiente:<sup>46</sup>

- En paciente candidatos a TCHA se tratan con melfalán a dosis alta seguido de TCHA

- Pacientes no candidatos a TCHA se tratan con melfalán con dexametasona. Como alternativa, en caso de no respuesta o en aquellos pacientes con recaída se emplea el esquema CyBorD (Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona).

El pronóstico de la enfermedad varía considerablemente dependiendo de la naturaleza, número y extensión del compromiso de órgano. La troponina y el péptido natriurético (NT-Pro-BNP) se utilizan con fines pronósticos y para guiar la respuesta al tratamiento.

#### **4.14 ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS PESADAS Y LIVIANAS MONOCLONAL**

Las enfermedades por depósito de cadenas pesadas (EDCP) y cadenas livianas (EDCL) monoclonal son causadas por el depósito anormal de una cadena liviana o pesada de inmunoglobulina secretada por células plasmáticas neoplásicas que no tienen la estructura del amiloide. En otras palabras, la patogénesis es similar a la amiloidosis AL, sin embargo, los fragmentos de la cadena pesada o liviana no tienen las características bioquímicas necesarias para formar fibrillas de amiloide.

Estos pacientes usualmente se presentan con compromiso renal, cardíaco o hepático y pueden tener mieloma múltiple o algún desorden linfoproliferativo subyacente. Algunos pacientes pueden no tener proteína M en suero u orina, pero con frecuencia se detecta anormalidad en la relación Kappa/Lambda.<sup>47</sup>

Para el caso de la EDCL los depósitos tisulares están compuestos por cadenas Kappa (68%) y los depósitos son granulares y no fibrilares como ocurre en la amiloidosis primaria. Tampoco se tiñen con rojo Congo. Rara vez se encuentra depósito tanto de cadenas livianas como pesadas o solo depósito de cadenas pesadas.

Los pacientes usualmente son más jóvenes (30-50 años) y predomina en mujeres, comparado con la amiloidosis AL. Usualmente se presentan con falla renal aguda con proteinuria severa o hematuria. El diagnóstico se establece en la mayoría de los casos por biopsia renal. Los hallazgos por microscopía de luz típicamente

incluyen glomeruloesclerosis nodular similar a la nefropatía diabética, con depósito de una proteína anormal con apariencia de material eosinofílico amorfo similar al amiloide pero que no se tiñe con rojo Congo. El depósito de inmunoglobulinas puede también observarse por inmunofluorescencia o microscopía electrónica.<sup>48</sup>

La proteína M usualmente es mínima en la mayoría de pacientes, y como ocurre en la amiloidosis, en la mayoría de los casos (50-60%) se evidencia plasmocitosis mínima en estudios de médula ósea. La inmunohistoquímica usualmente es necesaria para demostrar la monoclonalidad de las células plasmáticas. Similar a la amiloidosis estos pacientes son tratados con quimioterapia con o sin trasplante de células hematopoyéticas.

#### **4.15 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM**

El término “macroglobulinemia” se refiere a la producción excesiva de IgM monoclonal que ocurre en ciertos desórdenes linfoproliferativos y discrasias de células plasmáticas. Esta definición amplia incluye MGUS de tipo IgM, la macroglobulinemia de Waldenstrom y un número de entidades relacionadas en las cuales la proteína monoclonal IgM es detectada, como en la leucemia linfocítica crónica, algunas variantes de linfoma y la amiloidosis primaria.

La macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) es una enfermedad clinicopatológica individual caracterizada por la presencia de linfoma linfoplasmocítico en la médula ósea con una gammapatía monoclonal IgM en sangre. Por lo anterior, los pacientes se pueden presentar con síntomas relacionados a la infiltración del tejido hematopoyético o el efecto de la proteína IgM monoclonal en la sangre.

Es un trastorno raro con una incidencia de aproximadamente 3 por millón de personas por año, con 1400 nuevos casos diagnosticados en Estados Unidos cada año.<sup>49</sup> La edad media del diagnóstico es de 64 años, menos del 1% de los pacientes son menores de 40 años y aproximadamente el 60% son hombres.

Es importante aclarar que la mayoría de los pacientes con hallazgos histopatológicos de linfoma linfoplasmocítico tienen una proteína IgM monoclonal circulante, consistente con el diagnóstico de MW. Anteriormente el linfoma linfoplasmocítico y la MW eran diferenciadas arbitrariamente según los niveles de IgM monoclonal. Hoy en día se prefiere el término MW para estos casos.

La etiología de la MW es desconocida. Aunque se ha visto una predisposición genética familiar hasta en el 20% de los casos, no se han encontrado otros factores predisponentes o causales de la enfermedad. Algunos estudios han sugerido una asociación con enfermedades autoinmunes; existen estudios que han reportado que la hepatitis C confiere 3 veces más riesgo de padecer MW<sup>50</sup>

Los pacientes comúnmente se presentan con palidez, sacado oronasal, síntomas sistémicos (debilidad, fatiga, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna) y organomegalea (adenopatía, hepatoesplenomegalia). En contraste con los pacientes con mieloma múltiple, el compromiso óseo o renal es infrecuente.

Una forma de presentación importante incluye síntomas y signos de compromiso del sistema nervioso central debido a un síndrome de hiperviscosidad (visión borrosa o pérdida visual, cefalea, ataxia, demencia, accidente cerebrovascular o coma). Esto puede implicar una verdadera emergencia que generalmente requiere terapia con plasmaféresis.<sup>51</sup> Un hallazgo clásico en paciente con MW asociada a hiperviscosidad es la presencia de venas retinianas dilatadas, segmentadas y tortuosas dando una apariencia de salchicha en la fundoscopia.

Otra presentación frecuente son síntomas neurológicos como parestesias y debilidad. Puede también ocurrir compromiso de nervios craneales o sordera súbita. Los pacientes que cursan asintomáticos son denominados MW latente o asintomática.

El diagnóstico se realiza basado en la evaluación de una biopsia de médula ósea, análisis de los componentes en la electroforesis de proteínas, considerando el escenario clínico. Para hacer el diagnóstico se deben cumplir los siguientes criterios:<sup>52</sup>

- Gammapatía monoclonal IgM en suero (de cualquier tamaño).
- 10% o más de la biopsia de médula ósea debe demostrar infiltración por linfocitos pequeños que exhiben diferenciación celular plasmática o plasmocitoide (características linfoplasmocíticas o linfoma linfoplasmocítico) con un patrón intertrabecular
- El infiltrado debe expresar un inmunofenotipo típico



Muchos pacientes son asintomáticos y pueden ser observados por meses o años después del diagnóstico antes de que requieran tratamiento. En estos pacientes no hay una clara ventaja de administrar tratamiento de forma temprana. Las indicaciones de tratamiento incluyen: la presencia de síntomas sistémicos (debilidad, fiebre, diaforesis, pérdida de peso), hallazgos anormales al examen físico (adenopatías, hepatomegalea, esplenomegalea), citopenias (anemia, trombocitopenia, neutropenia), neuropatía severa y signos y síntomas secundarios a hiperviscosidad. Los pacientes con deterioro neurológico severo como estupor o coma deben ser manejados de emergencia con plasmaféresis.<sup>33</sup>

En pacientes asintomáticos con adecuados niveles de hemoglobina y plaquetas (Hb > 11 y plaquetas > 120.000) debe realizarse seguimiento cada 6 meses con hemograma completo y niveles de proteína monoclonal. Para aquellos pacientes sintomáticos se recomienda el tratamiento con un esquema basado en rituximab asociado a otros agentes (usualmente ciclofosfamida y dexametasona, se pueden usar agentes como clorambucilo y fludarabina siempre y cuando el paciente no sea candidato a trasplante de células madre hematopoyéticas). Como alternativa aceptable se encuentra bortezomib más rituximab con o sin dexametasona.<sup>53</sup>

En aquellos pacientes sintomáticos con baja carga tumoral y síntomas mínimos se sugiere monoterapia con rituximab. Si se presenta con síntomas de hiperviscosidad o los desarrolla durante el tratamiento, se recomienda de forma inmediata la plasmaféresis, seguido de quimioterapia.

#### **4.16 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION**

Se realizará un estudio de corte transversal analítico, en donde se estudiarán las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con discrasias de células plasmáticas del Hospital Universitario de Neiva en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2016.

**4.16.1 Población y muestra.** Pacientes adultos valorados en el hospital universitario de Neiva con diagnóstico histopatológico relacionado con alguna discrasia de células plasmáticas que se encuentre en la base de datos de la unidad de patología de esta institución durante el período de estudio. Adicionalmente se incluirán pacientes con diagnóstico CIE -10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión) relacionado con las enfermedades de células plasmáticas, empleando los siguientes códigos: D472, D892, C900, C901, C902, C903, C880, C882, E854, E858 y E859.

No se calculará tamaño de la muestra, se tomará el total de la población considerando la baja prevalencia de estas enfermedades.

#### **4.16.2 Criterios de inclusión**

- Edad mayor o igual a 18 años. Paciente con alguno de los siguientes diagnósticos que se encuentre en la base de datos de patología y sus respectivas historias clínicas del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva:
- Mieloma múltiple y sus variantes (Mieloma múltiple asintomático, mieloma múltiple sintomático, leucemia de células plasmática, mieloma no secretor.
- Plasmocitoma y sus variantes (plasmocitoma solitario de hueso, plasmocitoma extramedular).
- Mieloma osteoesclerótico (Síndrome de POEMS).
- Enfermedades de depósito de Inmunoglobulina (amiloidosis primaria, enfermedad de depósito de cadenas livianas y pesadas).
- Macroglobulinemia de Waldenstrom.
- Leucemia de células plasmáticas

#### **4.16.3 Criterios de exclusión**

- Pacientes con Gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS).
- Pacientes en condición de gestante

- Personas con alguna condición de inmunosupresión (farmacológica, infección por retrovirus (HIV), cáncer de otro origen, enfermedad inmunológica).
- Pacientes sin confirmación diagnóstica

#### **4.17 INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS Y TECNICA DE ANALISIS**

Se revisará la base de datos de la unidad de patología y se seleccionarán los pacientes cuyo diagnóstico histopatológico cumplan los criterios de inclusión. De forma paralela se revisarán los pacientes que se encuentren registrados con alguno de los códigos CIE-10 especificados y se consolidará una sola lista de pacientes con su respectivo nombre, cédula y número de ingreso.

Posterior a esto, se identificarán y se obtendrán las historias clínicas de estos pacientes. Se seleccionarán aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, efectuando una búsqueda con el número de identificación y/o número de ingreso al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, valorados durante el período de estudio. Posteriormente, con esta información se realizará una búsqueda en el archivo de historias clínicas de la unidad de oncología de esta institución con el fin de complementar y corroborar la información obtenida.

Con la obtención de los datos brindados en las historias clínicas tanto del hospital universitario como de la unidad de oncología, se evaluará lo siguiente:

- Variables sociodemográficas
- Antecedentes familiares de malignidad
- Manifestaciones clínicas que motivaron a la consulta
- Principales signos clínicos de los pacientes con discrasia de células plasmáticas
- Tiempo de evolución de los síntomas hasta su ingreso hospitalario
- Tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico definitivo

- Tipo específico de discrasia de células plasmáticas
- Presencia de alguno de los criterios CRAB.
- Presencia de lesiones radiológicas osteolíticas u osteoblásticas, o presencia de fracturas patológicas
- Ubicación de las lesiones óseas
- Porcentaje de infiltración por células plasmáticas en médula ósea
- Hallazgos principales en la electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero u orina
- Valor de B2-microglobulina sérica
- Mortalidad intrahospitalaria

Las anteriores variables se consignarán en un instrumento elaborado por el autor, el cual se describe a continuación. La información será recopilada en el programa de EXCEL versión 2013 y analizada en el programa estadístico informático SPSS versión 18.0

## 5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Indicador o categoría	Tipo de variable	Nivel de medición	Índice
Edad	Edad en años cumplidos del paciente	Años	Cuantitativa	Discreta	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
Género	Sexo	Hombre - Mujer	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Procedencia	Lugar de procedencia	Departamento/municipio	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Área de residencia	Área de residencia	Urbana - Rural	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Raza	Raza	Negra - No negra	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Antecedente familiar de malignidad	Antecedente en familiar de primer grado de cualquier tipo de malignidad o neoplasia	Cualquier malignidad	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Hepatomegalea	Visceromegalea al palpar hipocondrio derecho durante el examen físico	Si - No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Adenopatías	Adenomegalea al palpar el cuello durante el examen físico	Si - No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Síntomas neurológicos	Cualquier síntoma en la anamnesis y/o alteración neurológica al examen físico	Si - No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Dolor óseo	Síntoma referido en la anamnesis o presencia de dolor a la palpación ósea en el examen físico	Si - No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Pérdida de peso	Pérdida subjetiva u objetiva de peso sin otra causa que lo explique	Si - No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Tiempo de evolución de los síntomas hasta su ingreso hospitalario	Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario que llevó al diagnóstico definitivo	Meses	Cuantitativa	Discreta	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
Tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico definitivo	Tiempo desde que el paciente ingresa al hospital hasta el momento en el cual se confirma el diagnóstico	Días	Cuantitativa	Discreta	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
Tipo de discrasia de células plasmáticas	Diagnóstico final según reporte de patología, estudios paraclínicos, incluyendo electroforesis de proteínas e inmunofijación, previo concepto por hematología	Diagnóstico histopatológico: 1. Mieloma múltiple, 2. Plasmocitoma, 3. Síndrome POEMS, 4. Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas, 5. Macroglobulinemia de Waldenstrom, 6. Leucemia de células plasmáticas	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Calcio sérico	Valor de laboratorio del calcio sérico total al ingreso, ajustado a albumina sérica	mg/dl	Cuantitativa	Contínua	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
		< 11 mg/dl o > 11 mg/dl	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje

## Continuación.

Creatinina sérica	Valor del laboratorio de la creatinina sérica al ingreso	mg/dl	Cuantitativa	Continúa	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
		< 2 mg/dl o > 2 mg/dl	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Hemoglobina	Valor de la hemoglobina en el hemograma de ingreso	mg/dl	Cuantitativa	Continúa	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
		< 10 gr/dl o > 10 gr/dl	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Alteraciones óseas	Hallazgo de alguna alteración ósea en los estudios imagenológicos	Si - No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Tipo de alteraciones óseas	Tipo de alteración ósea descrita en los reportes oficiales del estudio imagenológico y/o su descripción en la historia clínica	Osteolíticas, osteoblásticas, fractura patológica	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Ubicación de las lesiones óseas	Ubicación anatómica de las lesiones óseas, descrito en los reportes de los estudios imagenológicos Y/o en la historia clínica	Cualquier ubicación de las lesiones óseas	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Infiltración por células plasmáticas en médula ósea	Porcentaje de infiltración en médula ósea por células plasmáticas, según el reporte de patología de cada paciente	Porcentaje	Cuantitativa	Discreta	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
Tipo de proteína monoclonal	Tipo de cadena pesada de inmunoglobulina detectada por inmunofijación responsable de la aparición de una banda anómala en la electroforesis de proteínas en suero u orina	IgG, IgM, IgA o IgD	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Tipo de cadena liviana	Tipo de cadena liviana de inmunoglobulina detectada por inmunofijación responsable de la aparición de una banda anómala en la electroforesis de proteínas en suero u orina	Kappa - Lambda	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
B3 microglobulina sérica	Valor de B2 microglobulina reportado en laboratorio especializado y/o en la historia clínica	mg/L	Cuantitativa	Continúa	Media, mediana, moda, varianza y desviación estandar
		< 3.5, entre 3.5 y 5.5 o > 5.5 mg/l	Cualitativa	Politómica	Porcentaje
Mortalidad intrahospitalaria	Pacientes que fallecen durante su estancia hospitalaria que llevó al diagnóstico definitivo, antes o después de iniciar tratamiento oncológico	Si - No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje

## 5.1 INSTRUMENTO

DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO DE NEIVA, ENTRE ENERO DE 2005 A DICIEMBRE DE 2016			
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Edad			
Sexo	Masculino	Femenino	
Procedencia	Huila	Otro departamento	¿Cual?
Área de residencia	Rural	Urbana	
Raza	Negra	No negra	
Antecedente familiares de malignidad		Si	No
SINTOMATOLOGÍA Y HALLAZGOS CLÍNICOS			
Hepatomegalia		Si	No
Adenopatías		Si	No
Síntomas neurológicos		Si	No
Dolor óseo		Si	No
Pérdida de peso		Si	No
Tiempo de evolución de los síntomas hasta su ingreso hospitalario (meses)			
Tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico definitivo (días)			
TIPO DE DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS			
Mieloma Múltiple y sus variantes		Enfermedades de depósito de Inmunoglobulina	
Plasmocitoma y sus variantes		Macroglobulinemia de Waldenstrom	

Síndrome de POEMS		Leucemia de células plasmáticas	
EVIDENCIA DE DAÑO DE ÓRGANO BLANCO			
Niveles de calcio sérico	< 11 mg/dl		> 11 mg/dl
Niveles de creatinina sérica	<2 mg/dl		>2 mg/dl
Anemia	Hb<10 gr/dl		Hb>10 gr/dl
Alteraciones óseas	Si		No
Tipo de alteraciones óseas:	Osteolíticas	Osteoblásticas	Fractura patológica
Ubicación de las lesiones óseas:			
Porcentaje de células plasmáticas en medula ósea	<10%	10-60%	>60%
Tipo de proteína monoclonal:	IgM	IgG,	IgA IgD
Tipo de cadenas livianas	Lambda		Kapa
B2-microglobulina sérica (mg/l)			
Mortalidad intrahospitalaria	Si		No



## 6. ANALISIS DE RESULTADOS

El tipo de estadística que se utilizara será de tipo descriptivo, realizándose un análisis en primera instancia de manera univariada, en donde para las variables cualitativas se calcularán medidas de frecuencia; y para las variables cuantitativas se determinarán medidas de tendencia central, dispersión y posición.

Posteriormente, se realizará un análisis bivariado utilizando diferentes pruebas estadísticas según el tipo de distribución de las variables, como correlaciones de Pearson y Spearman, y para variables cualitativas estadístico de chi-cuadrado, t-student y U de Mann whitney

## **7. CONSIDERACIONES ETICAS**

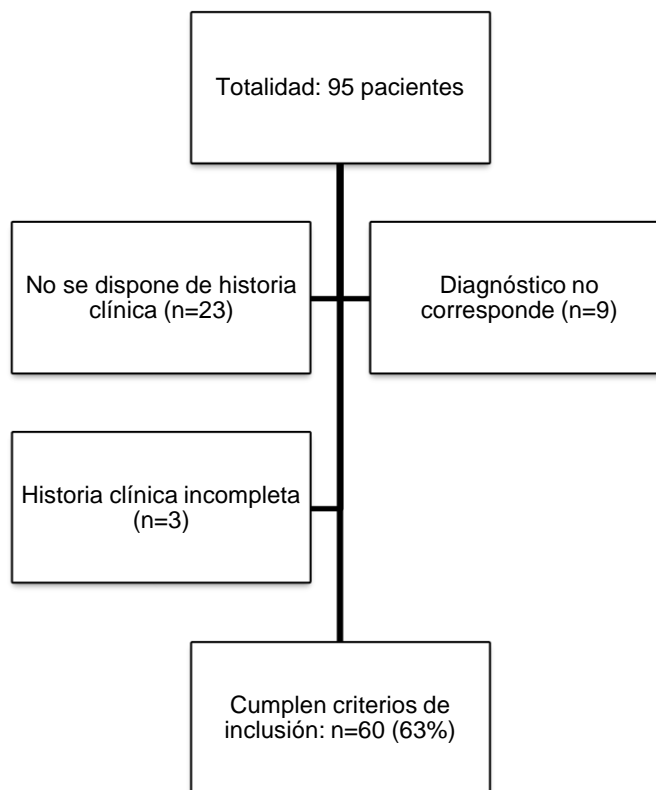
El presente estudio se realizará previa autorización del comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Según la Resolución número 8430 de 2011, Artículo 11, el presente estudio se clasifica como investigación sin riesgo, debido que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participen en el estudio, considerándose que la técnica y el método de investigación será mediante la recolección de datos de la historia clínica.

El autor se compromete de igual manera a salvaguardar la información recolectada, de tal manera que esta solo será usada en este estudio.

## 8. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos de la unidad de patología del Hospital Universitario de Neiva y de los pacientes con registro CIE-10 correspondiente a alguna de las discrasias de células plasmáticas. Se obtuvo un total de 95 pacientes, 23 de los cuales no se logró obtener la historia clínica correspondiente en el archivo físico o digital de historias clínicas del Hospital. 9 pacientes no correspondía a un diagnóstico de discrasia de células plasmáticas y para el caso de 3 pacientes la información era incompleta, motivo por el cual tampoco fueron incluidos en el análisis de la información (Figura 1).

**Figura 1.** Selección de los pacientes que ingresaron al estudio.



- No se dispone de historia clínica (n=23)

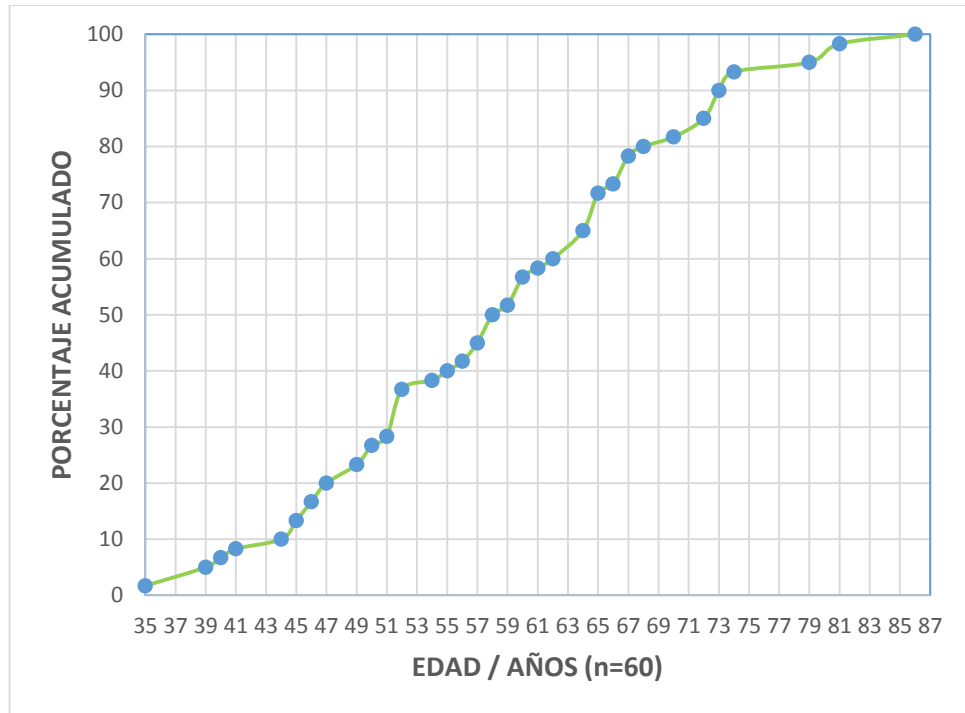
Durante el periodo de estudio, se obtuvo la información de 60 pacientes adultos con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva – Huila, desde el 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2016. Adicionalmente, de estos 60 pacientes 48 individuos (80%) fueron identificados en la unidad de oncología del Hospital Universitario, lo cual permitió corroborar y complementar información pertinente para el diligenciamiento del instrumento.

Se realizó el análisis de las variables sociodemográficas, registrándose un valor de edad mínimo de 35 años y un máximo de 86 años, con una media de 58.8 años (IC 55,8 - 61,9), desviación estándar de 11.77, una variabilidad respecto a la media del 20%, con una distribución homogénea de los datos. Estableciéndose además que uno de cada dos pacientes tuvo una edad menor o igual a 58 años, es decir, la mitad de nuestra población tenía 58 años o menos (Tabla 1, Grafica 1).

**Tabla 1.** Medidas de tendencia central, dispersión y posición para la variable edad, n=60.

EDAD		
Media		58.88
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	55.84
	Límite superior	61.93
Mediana		58.50
Moda		52
Varianza		138.749
Desviación estándar		11.779
Coeficiente de Variación		20%
Mínimo		35
Máximo		86
Rango		51
Rango intercuartil		17
Asimetría		0.121
Curtosis		-0.581
Quartil 1		50.00
Quartil 2		58.50
Quartil 3		67.00

**Grafica 1.** Porcentaje acumulado según la edad de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas.



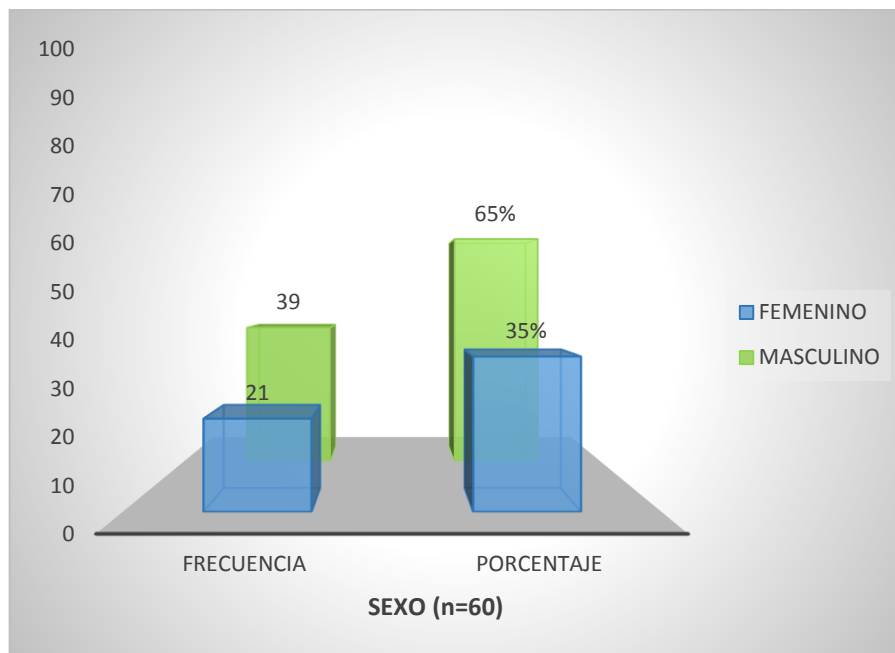
Se realizaron pruebas de normalidad para la variable edad (n=60), aplicando la prueba de kolmogorov-smirnov, con un valor de significancia de  $p=0,20$  determinando que la variable sigue una distribución normal (Tabla 2).

**Tabla 2.** Pruebas de normalidad para la variable edad n =60.

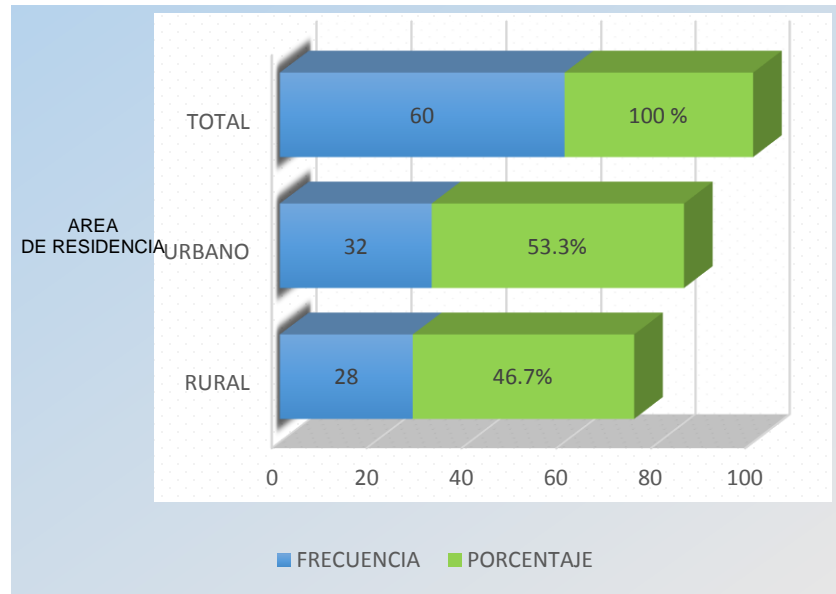
	Pruebas de normalidad para la variable edad, n=60					
	kolmogorov-smirnov			shapiro-wilk		
	estadístico	gl	sig.	estadístico	gl	sig.
EDAD (AÑOS)	0.087	60	0.200	0.986	60	0.730

El 65% de los pacientes fueron de sexo masculino (Grafica 2), siendo más frecuente aquellos provenientes de zona urbana (32% vs 28%, Grafica 3).

**Grafica 2.** Distribución según el sexo de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60.

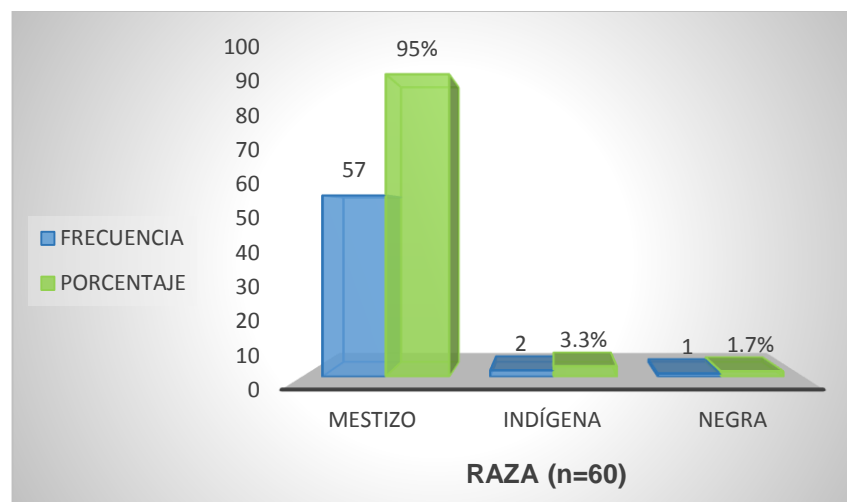


**Grafica 3.** Distribución según el área de residencia de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60.



.En relación a la raza, se encontró que la gran mayoría de los pacientes eran mestizos (95%) y solo un paciente pertenecía a la raza negra (Grafica 4).

**Grafica 4.** Distribución según la raza de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas.



El antecedente familiar de cáncer solo se encontró en el 6.8% de los pacientes, sin ninguna predilección específica con algún tipo de neoplasia (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución según el antecedente de cáncer de los pacientes atendidos con el diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60.

Antecedente familiar de cáncer	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cáncer de testículo y renal	1	1.7
Cáncer gástrico	1	1.7
Cáncer no especificado	1	1.7
Ninguno	56	93.3
Padre cáncer gástrico, madre cáncer de mama	1	1.7
Total	60	100

El dolor óseo fue el síntoma predominante, presentándose en el 85% de los pacientes. Un poco más de la mitad de los pacientes también refería pérdida de peso al momento de la presentación (57%).

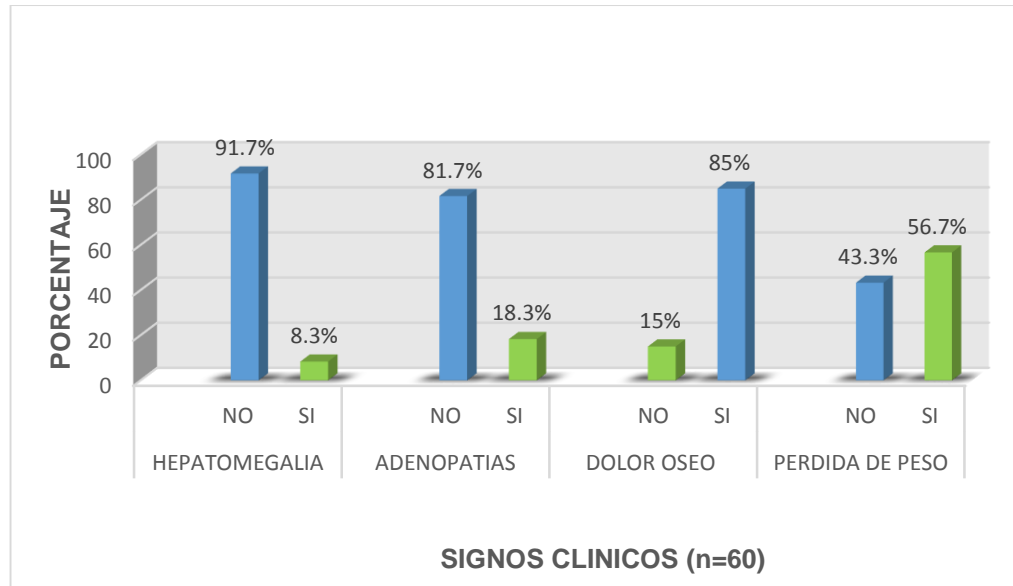
Un hallazgo menos frecuente fueron los síntomas neurológicos, presentes en el 36.7% de los pacientes (Tabla 4, Grafica 5).



**Tabla 4.** Distribución según los signos clínicos de los pacientes con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60.

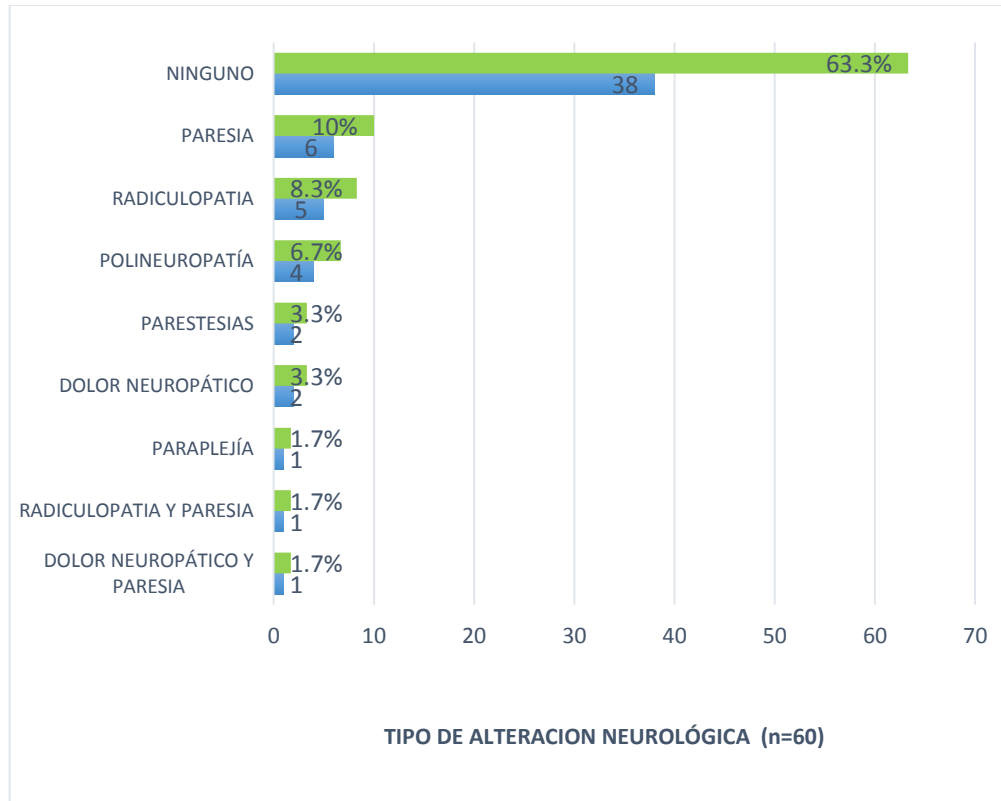
Signos clínicos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hepatomegalia		
No	55	91.7
Si	5	8.3
Adenopatías		
No	49	81.7
Si	11	18.3
Dolor óseo		
No	9	15
Si	51	85
Pérdida de peso		
No	26	43.3
Si	34	56.7
TIPO DE ALTERACION NEUROLOGICA		
Dolor neuropático	2	3.3
Dolor neuropático y paresia	1	1.7
Ninguno	38	63.3
Paraplejía	1	1.7
Paresia	6	10.0
Parestesias	2	3.3
Polineuropatía	4	6.7
Radiculopatía	5	8.3
Radiculopatía y paresia	1	1.7
TIPO DE ALTERACION OSEA		
Ninguna	7	11.7
Fractura patológica	17	28.3
Osteoblásticas	4	6.7
Osteoesclerótica	1	1.7
Osteolíticas	21	35.0
Osteolíticas y fractura patológica	10	16.7
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

**Grafica 5.** Distribución según los signos clínicos de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60.



La paresia ocupó el primer lugar con un 10% de todos los pacientes con discrasias de células plasmáticas, seguido por la radiculopatía (8.3%), polineuropatía (6.7%), parestesias y el dolor neuropático (estos dos últimos con 3.3%). La paraplejía fue menos común, observándose en un paciente (1.7%). En dos pacientes además de paresia presentaron radiculopatía y dolor neuropático, respectivamente (Grafica 6).

**Grafica 6.** Distribución según el tipo de alteración neurológica de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60.

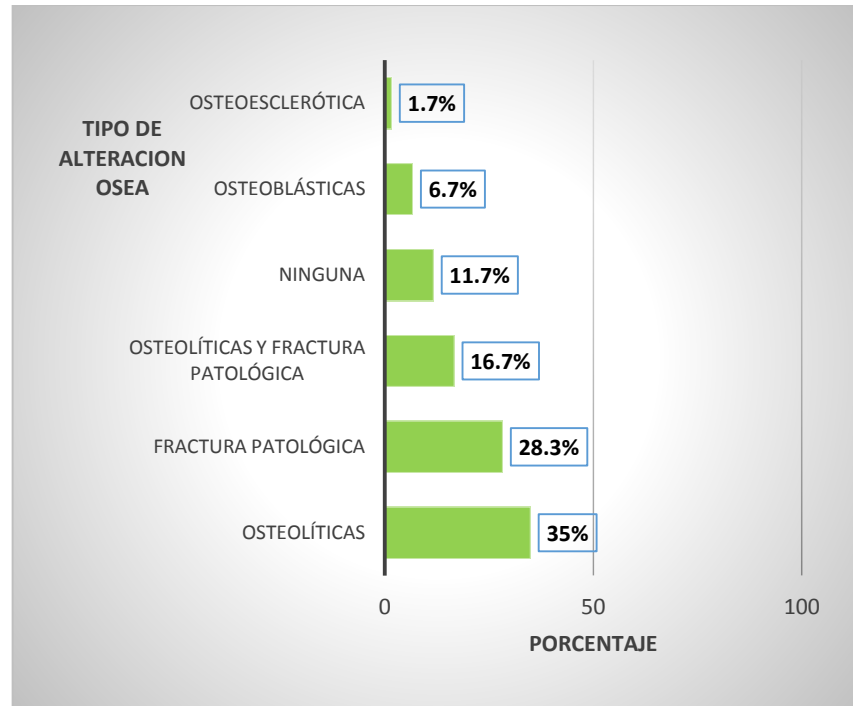


Su distribución anatómica se localizó en los miembros inferiores en el 90% de los casos.

La presencia de adenopatías y hepatomegalea fueron hallazgos menos comunes que se encontraron en el 18% y 8%, respectivamente. (Grafica 6).

Las alteraciones óseas se presentaron en el 88% de los pacientes, predominando las lesiones osteolíticas (35%), seguido por las fracturas patológicas (28.3%). En un grupo importante de paciente se presentaron lesiones osteolíticas al mismo tiempo que fracturas patológicas (16.7%). Dicho de otra manera, estas fracturas se presentaron en 45% de los pacientes y el 80% de todos los individuos presentaron al menos alguna de estas dos alteraciones óseas (Tabla 4, Grafica 7).

**Grafica 7.** Distribución según el tipo de alteración ósea de los pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60.



Las lesiones osteolíticas, osteoblásticas u osteoescleróticas (60% de la población total, n=36) se ubicaron en la mayoría de los casos tanto en el esqueleto axial como apendicular (47.2%). Sólo en el esqueleto axial en el 38.8% de esta población y en el 13% la localización fue únicamente apendicular (Tabla 5).

**Tabla 5.** Distribución de los pacientes con lesiones osteolíticas, osteoblásticas u osteoescleróticas según su ubicación anatómica en pacientes con discrasias de células plasmáticas, n=36.

Ubicación de las lesiones osteolíticas, osteoblásticas u osteoescleróticas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Apendicular	5	13.8
Axial	14	38.8
Axial y appendicular	17	47.2
Total	36	100

Para el caso de las fracturas patológicas, estas se ubicaron predominantemente en la columna lumbar, seguido de la columna torácica y región lumbosacra (Tabla 6).

**Tabla 6.** Distribución anatómica de las fracturas patológicas en los pacientes con discrasias de células plasmáticas, n=27.

Ubicación de la fractura	Frecuencia	Porcentaje (%)
Arcos costales	1	3.7
Columna torácica y lumbar	1	3.7
Columna cervical	1	3.7
Columna lumbar	9	33,3
Columna lumbar y arco costal	2	7.4
Columna lumbar y columna torácica	2	7.4
Columna lumbar, columna torácica y arcos costales	1	3.7
Columna lumbosacra	4	14.8
Columna torácica	4	14.8
Fémur	1	3.7
Fémur y húmero	1	3.7
Total	27	100

En esta población estudiada, el mieloma múltiple fue la discrasia de células plasmáticas más frecuente, con un 75%, muy lejos de las demás gamapatías monoclonales. La segunda discrasia plasmática más común fue el plasmocitoma solitario (13.3%). Vale la pena mencionar que se encontraron dos casos de síndrome de POEMS (3.3%), dos casos de mieloma múltiple no secretor (3.3%), un paciente con mieloma múltiple biclonal (1.7%), un paciente con plasmocitoma extramedular (1.7%) y un individuo con enfermedad de cadenas pesadas, llamada también enfermedad de Franklin (1.7%). En pocas palabras, el 83% (n=50) de estos pacientes estuvo conformado por mieloma múltiple o alguna de sus variantes, incluyendo el síndrome de POEMS, también llamado mieloma osteoesclerótico (Tabla 7).

**Tabla 7.** Distribución según el tipo de discrasia de los pacientes con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60.

Tipo de discrasia de células plasmáticas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Enf cadenas pesadas (frankin)	1	1.7
Mieloma múltiple	45	75
Mieloma múltiple biclonal	1	1.7
Mieloma múltiple no secretor	2	3.3
Plasmocitoma	8	13.3
Plasmocitoma extramedular	1	1.7
Síndrome de POEMS	2	3.3
Total	60	100

No se encontraron pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia de células plasmáticas, enfermedad por depósito de cadenas livianas o amiloidosis primaria.

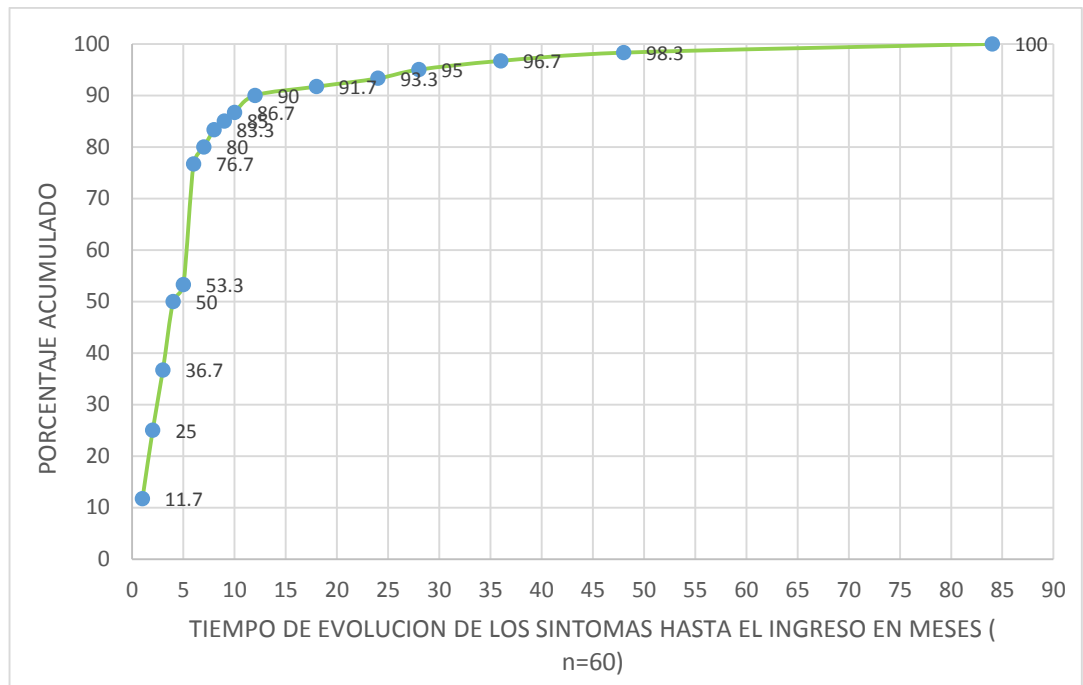
Según el tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso, se estableció una mediana de 4.5 meses, con un rango intercuartil de 4 meses, registrándose un valor mínimo de 1 mes y un valor máximo de 84 meses, con una distribución heterogénea de los datos, observándose que el 50% de los pacientes tuvo un

tiempo de evolución hasta el ingreso mayor o igual a 4 meses,aproximadamente (Tabla 8, Grafica 8).

**Tabla 8.** Medidas de tendencia central, dispersión y posición para variables cuantitativas, n=60.

	Tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso (meses)	Tiempo de evolución desde el ingreso hasta el diagnóstico (días)	Calcio sérico (mg/dl)	Creatinina sérica (mg/dl)	hemoglobina (gr/dl)
n	60	60	60	60	60
Media	8.02	22.57	10.5053	2.0913	9.2605
IC para la media (95%)	Límite inferior 4.66 Límite superior 11.37	19.35 25.78	9.9683 11.0424	1.5740 2.6087	8.6311 9.8899
Mediana	4.50	20.00	10.1500	1.2050	8.8000
Moda	6	12	8.70	0.90	9.20
Varianza	168.864	154.860	4.322	4.011	5.936
Desviación estándar	12.995	12.444	2.07894	2.00279	2.43638
Coficiente de Variación	160%	55%	19%	95%	26%
Mínimo	1	5	7.20	0.45	4.80
Máximo	84	72	16.20	10.60	15.10
Rango	83	67	9.00	10.15	10.30
Rango intercuartil	4	14	3	1.91	2.85
Asimetría	4.251	1.885	0.868	2.318	0.486
Curtosis	21.038	4.900	0.316	6.006	-0.171
Quartil 1	2.25	14.00	8.8000	0.8925	7.8250
Quartil 2	4.50	20.00	10.1500	1.2050	8.8000
Quartil 3	6.00	27.50	11.8000	2.7975	10.6750

**Grafica 8.** Porcentaje acumulado según el tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso de los pacientes con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas, n=60.



Al aplicar pruebas de normalidad para esta variable, se obtuvo un valor de significancia estadística de  $p= 0.00$ , estableciéndose que no sigue una distribución normal (Tabla 9).

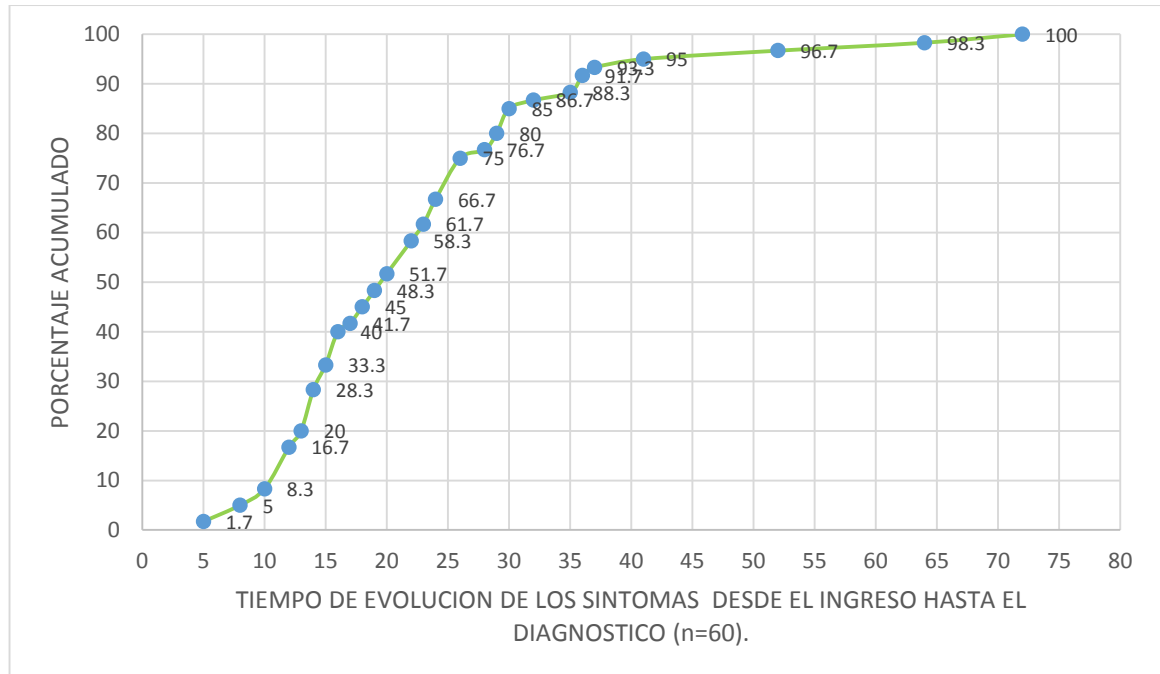


**Tabla 9.** Pruebas de normalidad para variables cuantitativas, n = 60.

	kolmogorov-smirnov			shapiro-wilk		
	estadístic o	gl	sig.	estadístico	gl	sig.
Tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso (meses)	0.334	60	0.000	0.482	60	0.000
Tiempo de evolución desde el ingreso hasta el diagnóstico (días)	0.141	60	0.004	0.843	60	0.000
Calcio sérico (mg/dl)	0.127	60	0.017	0.935	60	0.003
Creatinina sérica (mg/dl)	0.259	60	0.000	0.706	60	0.000
hemoglobina (gr/dl)	0.094	60	0.200*	0.968	60	0.113

En cuanto a lo observado en la variable de tiempo de evolución desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico, se describe una mediana de 20 días, con un rango intercuartil de 14 días, registrándose un valor mínimo de 5 días y un valor máximo de 72 días, con una distribución heterogénea de los datos. Se puede observar que el 50% de los pacientes tuvo un tiempo de evolución de 20 días hasta el diagnóstico (Tabla 8, Grafica 9).

**Grafica 9.** Porcentaje acumulado según el tiempo de evolución desde el ingreso hasta el diagnóstico (días), n=60.



Según la prueba de kolmogorov-smirnov, la variable no sigue una distribución normal, con un valor de significancia de  $p=0.004$  (Tabla 9).

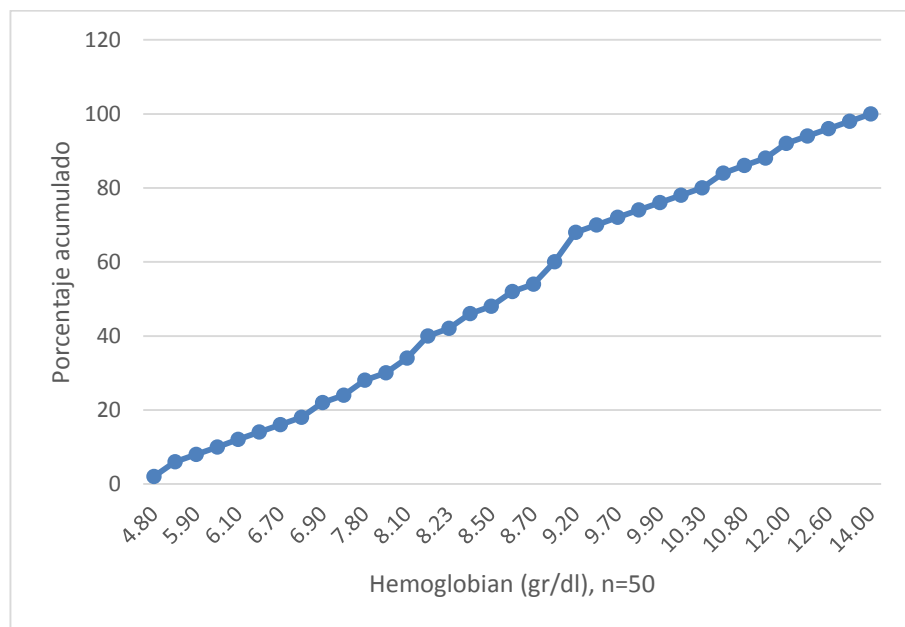
En relación al calcio sérico, se registró un valor mínimo de 7.2 mg/dl y un máximo de 16.2 mg/dl, con una media de 10.5 mg/dl (IC 9.6 - 11.04), desviación estándar de 2.07, una variabilidad respecto a la media del 19%, con una distribución homogénea de los datos (Tabla 8). Se realizaron pruebas de normalidad, para la variable calcio sérico ( $n=60$ ), aplicando la prueba de kolmogorov-smirnov, con un valor de significancia de  $p=0.017$ , determinando que la variable sigue una distribución no normal (Tabla 9).

Para el caso de la hemoglobina, su valor mínimo fue de 4.8 gr/dl y máximo de 15.1 gr/dl, con una media de 9.2 gr/dl (IC 8.6 – 9.8), desviación estándar de 2.4 gr/dl, una variabilidad respecto a la media del 26%, con una distribución homogénea de los datos (Tabla 8). Se realizaron pruebas de normalidad, para la variable hemoglobina ( $n=60$ ), aplicando la prueba de kolmogorov-smirnov, con un valor de significancia de  $p=0.2$ , determinando que la variable sigue una distribución normal (Tabla 9).

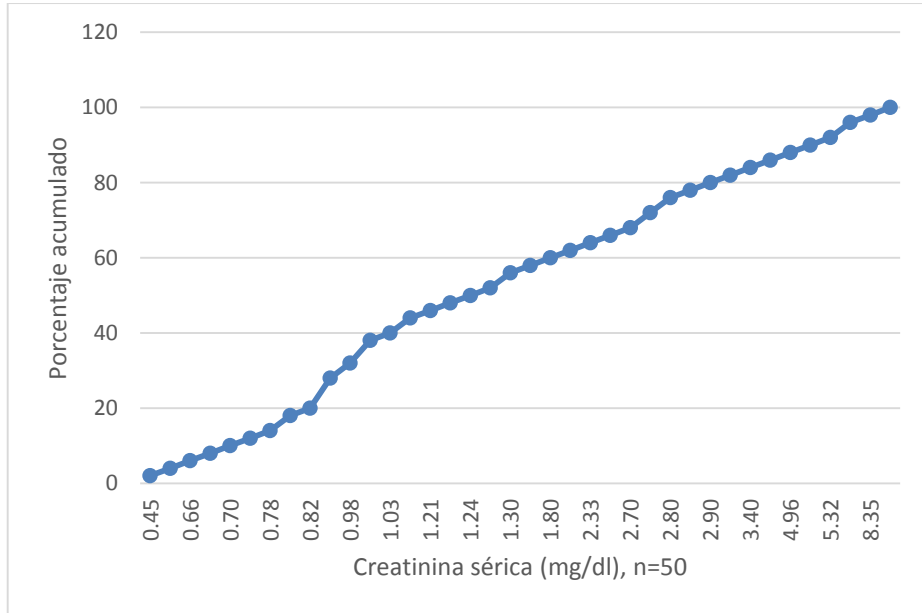
El valor de creatinina registró una mediana de 1.2 mg/dl, con un rango intercuartil de 1.91 mg/dl, registrándose un valor mínimo de 0.45 mg/dl y un valor máximo de 10.6 mg/dl, con una distribución heterogénea de los datos (Tabla 8). Según la prueba de kolmogorov-smirnov, la variable sigue una distribución no normal, con un valor de significancia de  $p=0.00$  (Tabla 9).

Estas variables cuantitativas fueron analizadas tomando en cuenta únicamente los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, incluyendo todas sus variedades ( $n=50$ ). Los resultados no mostraron diferencia relevante a lo descrito anteriormente para la muestra total ( $n=60$ ). Para este grupo de 50 pacientes el hallazgo más frecuente fue la anemia, seguido por elevación de la creatinina y la hipercalcemia. El 77% de los pacientes presentaron valor de hemoglobina de 10 mg/dl o menos. La creatinina mayor a 2 mg/dl se presentó en el 38% de los pacientes y la presencia de hipercalcemia (calcio sérico mayor a 11 mg/dl) se registró en el 37% de los casos (Grafica 10, 11 y Figura 2).

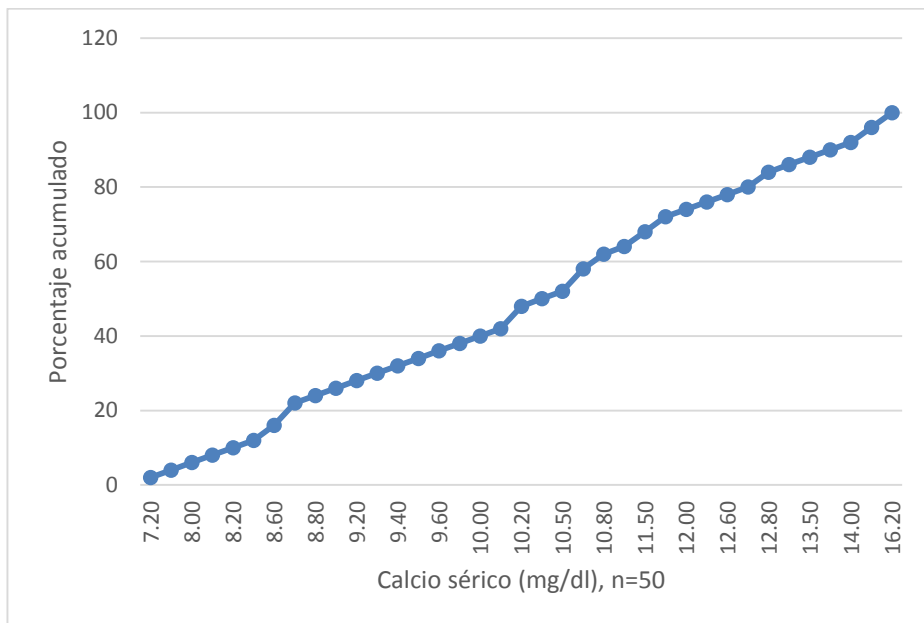
**Grafica 10.** Procentaje acumulado según los niveles de hemoglobina (gr/dl),  $n=50$ .



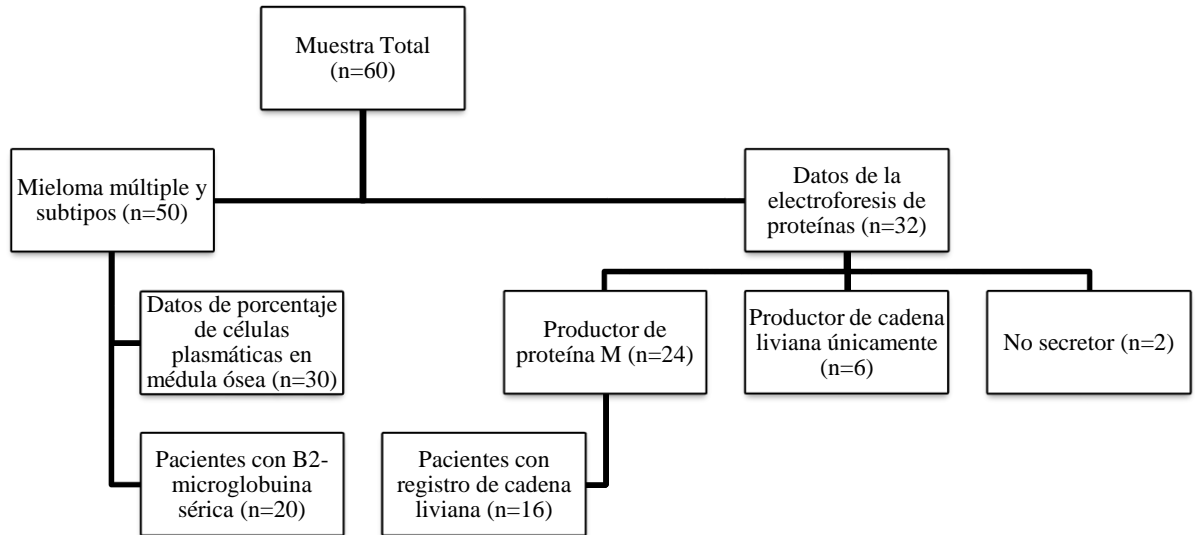
**Grafica 11.** Procentaje acumulado según los valores de creatinina sérica (mg/dl), n=50.



**Grafica 12.** Procentaje acumulado según los valores de calcio sérico (mg/dl), n=50.



**Figura 2.** Procentaje acumulado según los valores de calcio sérico (mg/dl), n=50.



Distribución de los pacientes con discrasias de células plasmáticas para las siguientes variables: porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, proteína M, cadena liviana y valor de B2-microglobulina sérica.

Es importante tener en cuenta que estos valores son los registrados en la historia clínica al momento de su ingreso al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

En este análisis el calcio sérico mostró una media de 10.8 mg/dl y para la hemoglobina una media de 8.8 gr/dl. En ambos casos la distribución fue homogénea y las pruebas de normalidad mostraron una distribución normal. La creatinina mostró una mediana similar, sin embargo, con una media de 2.2 mg/dl. La distribución fue heterogénea y la prueba de kolmogorov-smirnov mostró una distribución no normal (Tabla 10, Tabla 11).

**Tabla 10.** Medidas de tendencia central, dispersión y posición de los laboratorios en los pacientes con mieloma múltiples y todas sus variedades, n=50.

	Calcio sérico (mg/dl)	Creatinina sérica (mg/dl)	Hemoglobina (gr/dl)
n	50	50	50
Media	10.76	2.26	8.80
IC para la media (95%)			
Límite inferior	10.15	1.66	8.20
Límite superior	11.38	2.87	9.40
Mediana	10.40	1.26	8.60
Moda	8.70	0.90	9.20
Varianza	4.67	4.55	4.46
Desviación estándar	2.16	2.13	2.11
Coeficiente de Variación	20%	94%	23%
Mínimo	7.20	0.45	4.80
Máximo	16.20	10.60	14.00
Rango	9.00	10.15	9.20
Rango intercuartil	3.25	1.91	2.35
Asimetría	0.64	2.09	0.44
Curtosis	0.058	4.72	0.071

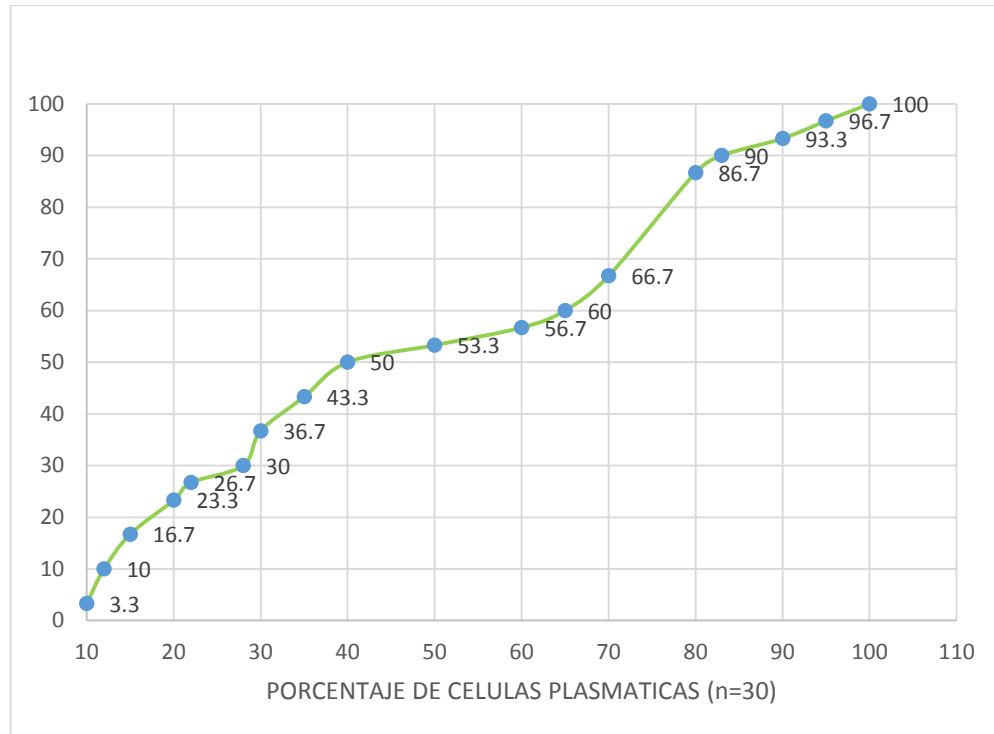
**Tabla 11.** Pruebas de normalidad para diferentes paraclínicos n =50.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Calcio sérico (mg/dl)	0.114	50	0.106	0.958	50	.073
Creatinina sérica (mg/dl)	0.245	50	0.000	0.740	50	.000
hemoglobina (gr/dl)	0.107	50	0.200*	0.973	50	.293

Al momento de analizar las variables concernientes al porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, los hallazgos en la electroforesis de proteínas y los valores de B2-microglobulina sérica, se encontró un número importante de pacientes con datos faltantes en los registros de las historias clínicas.

Para el caso del porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, el valor se encontró en 30 de los 50 pacientes con mieloma múltiple o alguna de sus variedades, población que fue analizada (Grafica 13).

**Grafica 13.** Porcentaje acumulado según el porcentaje de células plasmáticas n=30.



Se encontró una mediana de 45%, con un rango intercuartil de 59, registrándose un valor mínimo de 10% y un valor máximo de 100%, con una distribución heterogénea de los datos (Tabla 12).



**Tabla 12.** Medidas de tendencia central, dispersión y posición para la porcentaje de células plasmáticas, n=30.

PORCENTAJE DE CELULAS PLASMATICAS		
Media		50.90
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	39.90
	Límite superior	61.90
Mediana		45.00
Moda		80
Varianza		867.955
Desviación estándar		29.461
Coficiente de Variación		57%
Mínimo		10
Máximo		100
Rango		90
Rango intercuartil		59
Asimetría		0.086
Curtosis		-1.556
Quartil 1		21.50
Quartil 2		45.00
Quartil 3		80.00

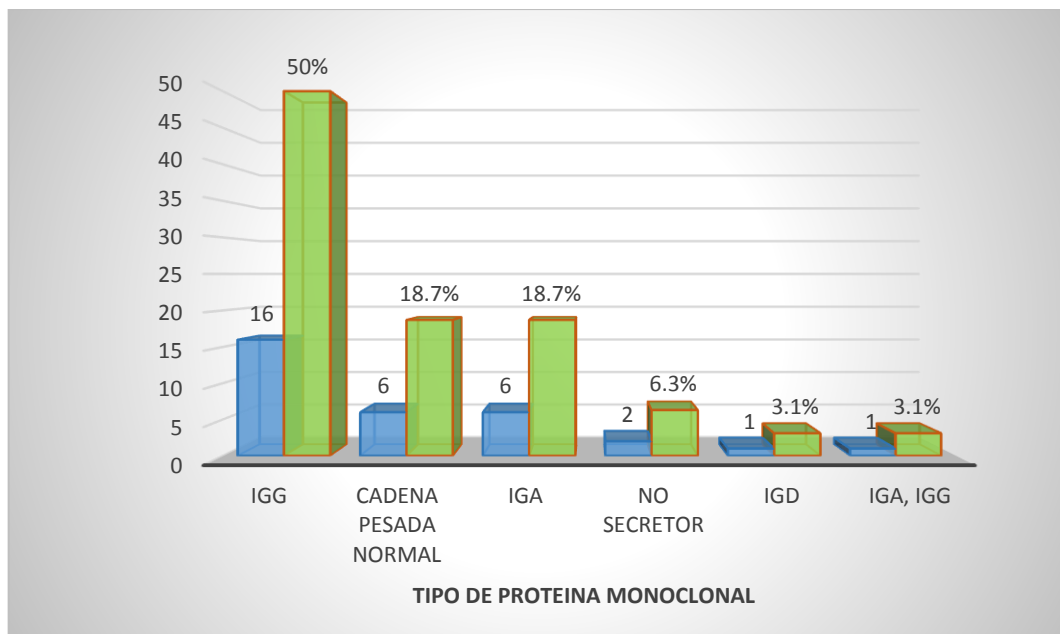
Según la prueba de normalidad, la variable no sigue una distribución normal, con un valor de significancia de  $p=0.01$  (Tabla 13).

**Tabla 13.** Pruebas de normalidad para la variable porcentaje de células plasmáticas, n=30.

Pruebas de normalidad para la variable porcentaje de células plasmáticas, n=30						
	kolmogorov-smirnov			shapiro-wilk		
	estadístico	gl	sig.	estadístico	gl	sig.
Porcentaje de células plasmáticas	0.172	30	0.024	0.902	30	0.010

Se evidenció que el 43% de los pacientes con mieloma múltiple tenía una infiltración de células plasmáticas en médula ósea de 60% o más, el resto de los pacientes se ubicó entre 10 y 60% de células plasmáticas (Grafica 13).

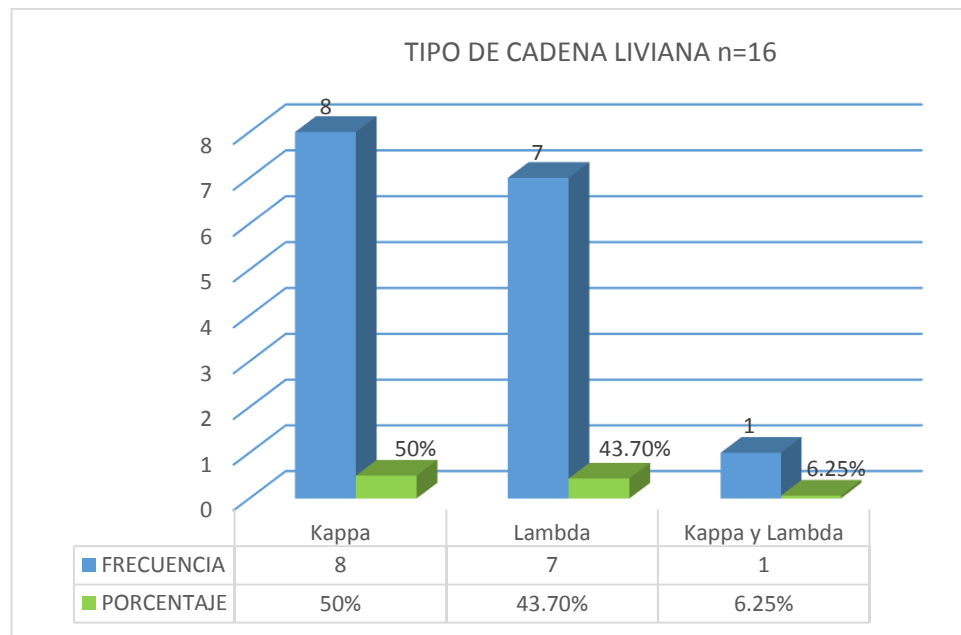
**Grafica 14.** Distribución de la proteína M en pacientes con mieloma múltiple, n=32.



De la población total (n=60), 32 pacientes tenían el registro de la electroforesis de proteínas en la historia clínica. De estos, 24 pacientes tenían inmunoglobulina monoclonal (cadena pesada, llamada proteína M), 6 pacientes solo producción de cadena liviana monoclonal, y en dos pacientes no se registró ninguna proteína monoclonal (mieloma múltiple no secretor). De los pacientes con inmunoglobulina monoclonal, se logró identificar su cadena liviana acompañante en 16 de ellos (Grafica 11).

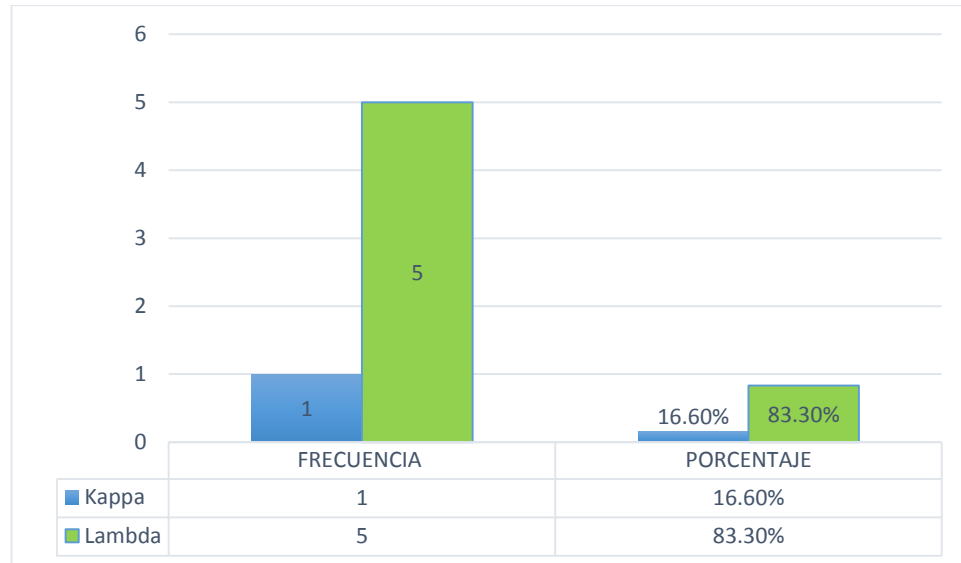
La inmunoglobulina monoclonal más frecuente fue la IgG con un 50% (n=32), seguido por la IgA y la producción de solo cadena liviana, ambos con un 18.7%. La presencia de mieloma no secretor fue más frecuente (6.3%) que la producción de IgD o que el mieloma biconal (3.1% para cada uno). No se encontró proteína monoclonal tipo IgM (Grafica 15).

**Grafica 15.** Distribución de la cadena liviana en pacientes con mieloma múltiple, n=16.



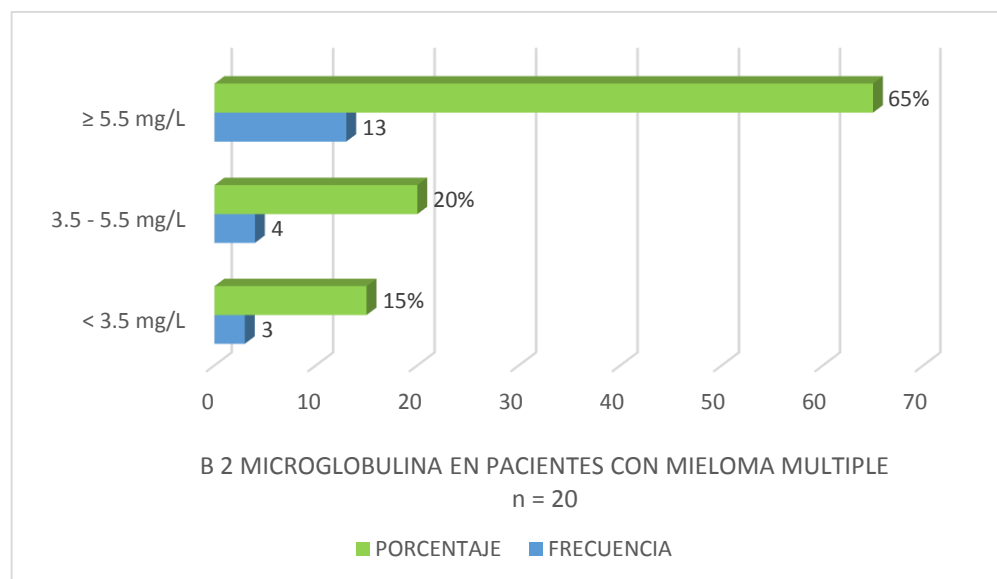
De los 16 pacientes en los cuales se identificó adicionalmente la cadena liviana, la cadena Kappa fue más frecuente que Lambda (50% vs 43.7%). En un paciente se encontraron ambas cadenas (6.25%) que correspondió al caso de mieloma múltiple biconal (Grafica 16).

**Grafica 16.** Distribución de la cadena liviana en los pacientes con mieloma múltiple productores de cadena liviana aislada, n=6.



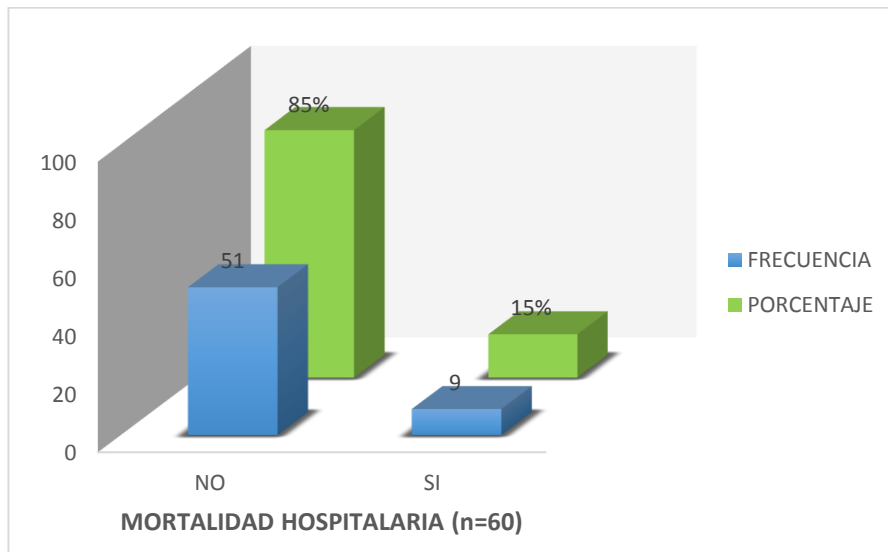
En aquellos pacientes con sólo producción de cadena liviana (Grafica 17) se encontró la cadena Lambda de forma predominante (83.3% vs 16.6%).

**Grafica 17.** Distribución de la B2-microglobulina sérica entre pacientes con mieloma múltiple según el sistema de clasificación internacional, n=20.



Entre los 50 pacientes con mieloma múltiple y sus variantes, la medición de B2-microglobulina sérica estuvo disponible en 20 historias clínicas (Grafica 13). El 15% de los pacientes se encontró un valor menor a 3.5 mg/L y el 20% para aquellos entre 3.5 – 5.5 mg/L. El 65% se ubicó mayor o igual a 5.5 mg/L (Grafica 18).

**Grafica 18.** Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de discrasia de células plasmáticas, n=60.



El valor de B2-microglobulina sérica registró una mediana de 6.0 mg/L, con un rango intercuartil de 8.42 mg/L, registrándose un valor mínimo de 1.8 mg/L y un valor máximo de 22 mg/L y una distribución heterogénea de los datos (Tabla 14).

**Tabla 14.** Medidas de tendencia central, dispersión y posición para la variable B2 microglobulina sérica, n=20

B2 microglobulina sérica (mg/l)		
Media		7.9730
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	5.3812
	Límite superior	10.5648
Media recortada al 5%		7.5367
Mediana		6.0000
Varianza		30.668
Desviación estándar		5.53784
Coeficiente de variabilidad		69%
Mínimo		1.80
Máximo		22.00
Rango		20.20
Rango intercuartil		8.42
Asimetría		1.107
Curtosis		0.658

En la prueba de normalidad se encontró una distribución no normal, con un valor de significancia de  $p=0.01$  (Tabla 15).

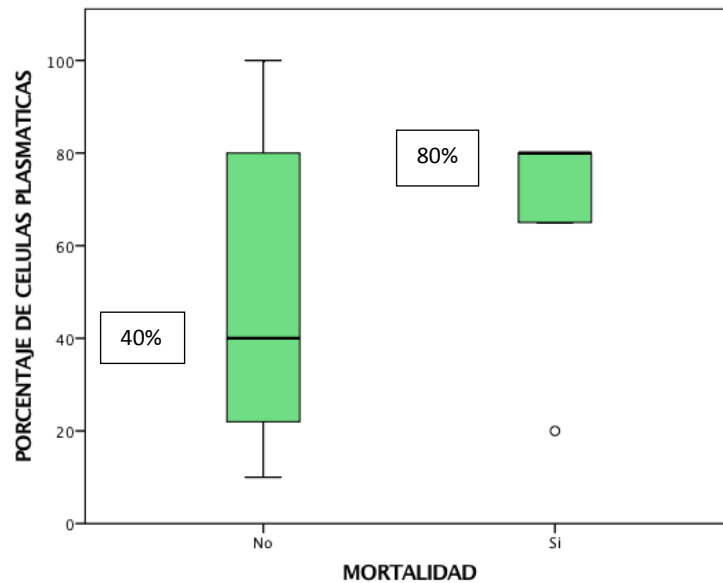
**Tabla 15.** Pruebas de normalidad para la variable B2 microglobulina sérica, n=20.

Pruebas de normalidad para la variable B2 microglobulina sérica, n=20						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
B2 microglobulina sérica (mg/l)	0.219	21	0.010	0.877	21	0.013

La distribución según la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con diagnóstico de discrasias de células plasmáticas (n=60) registró que un 15% de

los pacientes fallecieron en la hospitalización, en otras palabras, aproximadamente 1 de cada 6 a 7 pacientes hospitalizados fallecieron después de su diagnóstico pero antes de su egreso (Grafica 19).

**Grafica 19.** Gráfica de bloxplot entre mortalidad intrahospitalaria y porcentaje de células plasmáticas, n=30.



## 8.1 ANALISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis bivariado que consistió en el cruce variables independientes cualitativas con la variable dependiente de mortalidad. Estas variables cualitativas fueron las siguientes: género, área de residencia, presencia de síntomas neurológicos, presencia de dolor óseo, proteína monoclonal y tipo de discrasia plasmática. Para este caso se empleó la prueba de chi-cuadrado de pearson.

Posteriormente se analizaron las variables independientes cuantitativas de edad, valor de hemoglobina y porcentaje de células plasmáticas con la variable mortalidad intrahospitalaria por medio de la prueba paramétrica t-student por tratarse de una distribución normal. Adicionalmente se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para el análisis de las siguientes variables: tiempo de evolución de los síntomas al ingreso, tiempo desde el ingreso al

diagnóstico, calcio sérico, creatinina y beta2-microglobulina sérica, por tratarse de una distribución no normal.

Finalmente, se realizó correlaciones entre variables cuantitativas, es decir, entre la edad y los niveles de calcio, creatinina y b2-microglobulina sérica, utilizando la prueba no paramétrica de correlación de Spearman por ser variables de distribución no normal. Para la correlación entre edad y niveles de hemoglobina se empleó la prueba paramétrica de correlación de Pearson por tratarse de una variable con distribución normal.

Se elaboró entonces el contraste de hipótesis para las variables categóricas por medio de la prueba chi-cuadrado, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre género y mortalidad intrahospitalaria, con una p de 0.04 (Tabla 16, Tabla 17);

**Tabla 16.** Correlación entre las variables cualitativas mortalidad intrahospitalaria y género, análisis por medio de chi-cuadrado, n=60.

Tabla 2x2		Sexo: M/F		Total
		F	M	
Mortalidad intrahospitalaria Si/No	No	14	37	51
	Si	7	2	9
Total		21	39	60

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.517	1	0.004
Corrección de continuidad	6.448	1	0.011
Razón de verosimilitud	8.214	1	0.004
N de casos válidos	60		



**Tabla 17.** Estimación del riesgo por medio de la razón de prevalencias (RP) para las variables mortalidad intrahospitalaria y género, n=60.

Razón de prevalencia (RP)			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para género M/F (F/M)	0,108	0,020	0,584
Para la cohorte Mortalidad intrahospitalaria Si/No = No	0,703	0,515	0,959
Para la cohorte Mortalidad intrahospitalaria Si/No = Si	6,500	1,481	28,532
N de casos válidos	60		

No se encontró un valor de p estadísticamente significativo para las demás variables cualitativas (Tabla 18).

**Tabla 18.** Prueba chi-cuadrado para diferentes variables cualitativas, n=60

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Área de residencia	2.542	1	0.111
Síntomas neurológicos	4.582	8	0.801
Dolor óseo	0.126	1	0.723
Proteína monoclonal	9.244	5	0.100
Tipo de discrasia plasmática	4.488	7	0.722

Se realizaron tablas de contingencia y se calcularon razones de prevalencia (RP) para las asociaciones estadísticamente significativas, encontrando que el género femenino se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria, con un RP de 6.5 y un intervalo de confianza (IC) 95% (1.48 – 28.53).

El cruce entre las variables edad y hemoglobina realizado con la prueba paramétrica t-student mostró que si hay diferencia estadísticamente significativa en la media de hemoglobina entre pacientes que fallecieron y no fallecieron ( $p=0.039$ ), siendo más baja en el grupo que falleció (Tabla 19 , Tabla 20).

**Tabla 19.** Correlación entre las variables mortalidad intrahospitalaria y hemoglobina, n=60.

Tabla 2x2					
	Mortalidad intrahospitalaria Si/No	n	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Hemoglobina (gr/dl)	Si	9	7.7222	2.06929	0.68976
	No	51	9.5320	2.41210	0.33776

**Tabla 20.** Prueba t-student para las variables mortalidad intrahospitalaria y hemoglobina.

		Prueba de Levene		Prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
Hemoglobina (gr/dl)	Se asumen varianzas iguales	0.44	0.50	-2.114	58	0.039	-3.5233	-0.0961
	No se asumen varianzas iguales			-2.356	12.18	0.036	-3.4803	-0.1391

Los pacientes que fallecieron tenían una media de hemoglobina de 7.7 gr/dl que contrasta con la media de aquellos que sobrevivieron (9.5 gr/dl).

El análisis entre la edad y la mortalidad intrahospitalaria no arrojó significancia estadística ( $p=0.26$ ), indicando que no hay diferencia en la media de edad de los pacientes que fallecieron comparado con aquellos que no lo hicieron (Tabla 21, Tabla 22).

**Tabla 21.** Correlación entre las variables mortalidad intrahospitalaria y edad, n=60

		Tabla 2x2				
		Mortalidad intrahospitalaria Si/No	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad (años)	Si		9	59.11	10.325	3.442
	No		51	58.84	12.110	1.696

**Tabla 22.** Prueba t-student para las variables mortalidad intrahospitalaria y edad.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
						Inferior		Superior
Edad (años)	Se asumen varianzas iguales	0.59	0.44	0.062	58	0.950	-8.330	8.866
	No se asumen varianzas iguales			0.070	12.240	0.945	-8.074	8.610

Entre la mortalidad intrahospitalaria y el porcentaje de células plasmáticas se encontró una media de 65% de células plasmáticas para los pacientes que fallecieron vs 48% en quienes no fallecieron. A pesar de lo anterior no logró significancia estadística (Tabla 23, Tabla 24).

**Tabla 23.** Correlación entre las variables mortalidad intrahospitalaria y porcentaje de células plasmáticas, n=30

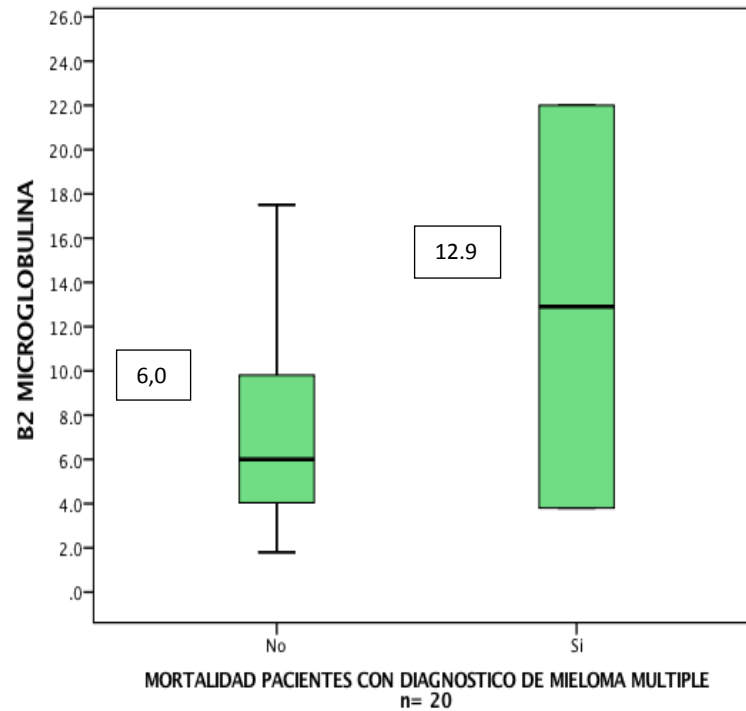
	Porcentaje de células plasmáticas	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Mortalidad	Si	5	65.00	25.981	11.619
	No	25	48.08	29.775	5.955

**Tabla 24.** Prueba t-student para las variables mortalidad intrahospitalaria y porcentaje de células plasmáticas, n=30.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
Porcentaje de células plasmáticas	Se asumen varianzas iguales	1.61	0.21	1.18	28	0.248	-12.446	46.286
	No se asumen varianzas iguales			1.29	6.305	0.240	-14.656	48.496

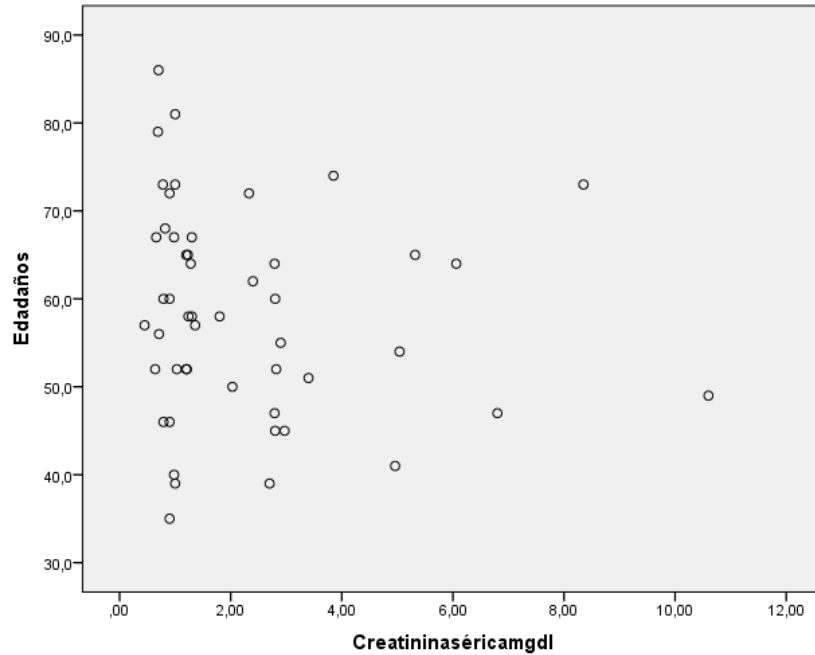
Se realizó una gráfica de bloxplot para esta última variable encontrando diferencias entre las medianas de estos dos grupos (80% de células plasmáticas en quienes fallecieron y 40% en los que no murieron). Esto en otras palabras indica que 1 de cada 2 pacientes que fallecieron de forma intrahospitalaria tenían infiltración de células plasmáticas en médulas ósea del 80% o más (Grafica 20).

**Grafica 20.** Gráfica de bloxplot entre mortalidad intrahospitalaria y B2-microglobulina sérica, n=20.



Así mismo, se realizó un análisis con gráficas de bloxplot para la variable B2-microglobulina sérica y mortalidad intrahospitalaria, encontrando una mediana de 12.9 mg/L para los pacientes que fallecieron y de 6.0 mg/L en los que no fallecieron, notando también una diferencia importante entre estos dos grupos (Grafica 21)

**Grafica 21.** Coeficiente de correlación de Spearman para las variables edad y creatinina sérica (mg/dl).



La prueba U de Mann-Whitney realizada entre la mortalidad intrahospitalaria y las variables cuantitativas de distribución anormal no mostró significancia estadística en ninguna de ellas, pues no se logró rechazar la hipótesis nula (Tabla 25).

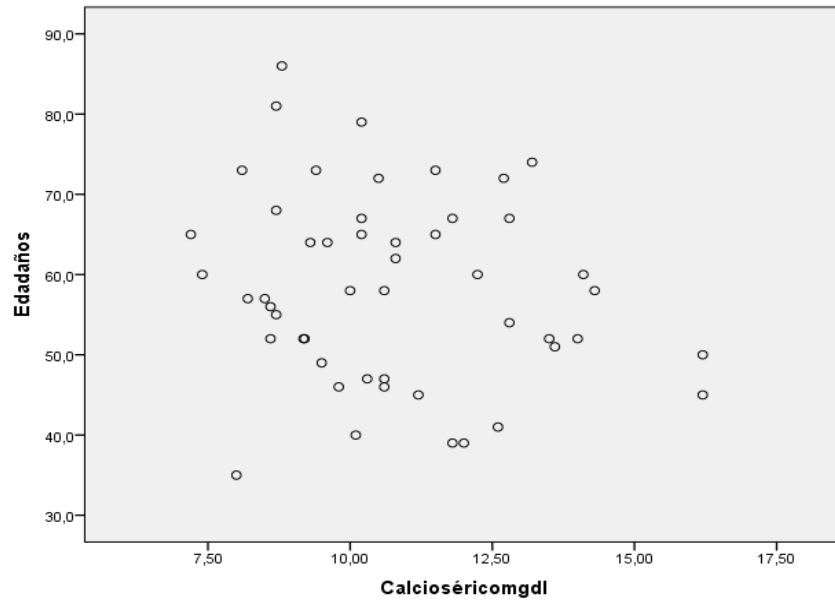
**Tabla 25.** Prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas de distribución no normal.

Hipótesis nula	Sig.	Decisión
La distribución de tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso (meses) es la misma entre las categorías de mortalidad intrahospitalaria Si/No	0.958	Retener la hipótesis nula
La distribución de tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico (días) es la misma entre las categorías de mortalidad intrahospitalaria Si/No	0.128	Retener la hipótesis nula
La distribución del calcio sérico (mg/dl) es la misma entre las categorías de mortalidad intrahospitalaria Si/No	0.113	Retener la hipótesis nula
La distribución de la creatinina sérica (mg/dl) es la misma entre las categorías de mortalidad intrahospitalaria Si/No	0.590	Retener la hipótesis nula
La distribución de la B2-microglobulina sérica (mg/L) es la misma entre las categorías de mortalidad intrahospitalaria si/No	0.192	Retener la hipótesis nula

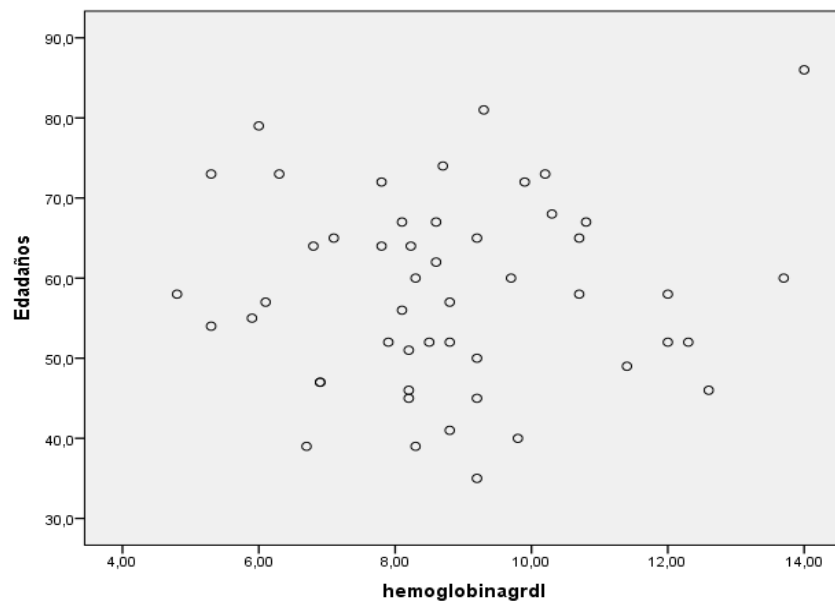
Se realizó el coeficiente de correlación entre la edad y los valores de creatinina, y entre edad y valores de calcio por medio de la prueba no paramétrica de correlación de spearman, encontrando que no hay una correlación estadísticamente significativa, sin embargo, se observó una correlación débil negativa (-0.24 y -0.20, respectivamente. Grafica 22, Grafica 23, Tabla 26).



**Grafica 22.** Coeficiente de correlación de Spearman para las variables edad y calcio sérico (mg/dl).



**Grafica 23.** Coeficiente de correlación de Pearson para las variables edad y hemoglobina (gr/dl).



**Tabla 26.** Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables cuantitativas edad y calcio sérico, y edad y creatinina sérica, n=60.

			Edad (años)	Calcio sérico (mg/dl)	Creatinina sérica (mg/dl)
Rho de Spearman	Edad (años)	Coeficiente de correlación	1.000	-0.208	-0.249
		Sig. (bilateral)	0.0	0.110	0.055
		N	60	60	60
	Calcio sérico (mg/dl)	Coeficiente de correlación	-0.208	1.000	0.487
		Sig. (bilateral)	0.110	0.0	0.000
		N	60	60	60
	Creatinina sérica (mg/dl)	Coeficiente de correlación	-0.249	0.487	1.000
		Sig. (bilateral)	0.055	0.000	0.0
		N	60	60	60

La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

El coeficiente de correlación de Pearson entre la edad y los niveles de hemoglobina tampoco arrojó significancia estadística pero mostró una correlación positiva débil (0.05. Tabla 27).

**Tabla 27.** Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables cuantitativas edad hemoglobina, n=60.

		Edad (años)	hemoglobina (gr/dl)
Edad (años)	Correlación de Pearson	1	0.050
	Sig. (bilateral)		0.705
	N	60	60
hemoglobina (gr/dl)	Correlación de Pearson	0.050	1
	Sig. (bilateral)	0.705	
	N	60	60

## 9. DISCUSION

El objetivo de nuestro estudio es el de resaltar las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con discrasias de células plasmáticas. Este estudio incluyó 60 pacientes identificados en la base de datos de la unidad de patología y en el Hospital Universitario de Neiva entre el 2005 y el 2016. El promedio de edad fue de 58.8 años (35-86 años), sin variación importante cuando se analizaron los 50 pacientes con mieloma múltiple y sus subtipos. Esto no es consistente con lo reportado en la literatura occidental la cual muestra una media de edad de aproximadamente 70 años.<sup>11</sup> Se encontró que el 50% de nuestra población tenía 58 años o menos, algo que contrasta de manera contundente con lo reportado en la literatura mundial, donde se describe que sólo el 10% y 2% de los pacientes son menores de 50 y 40 años, respectivamente<sup>54</sup>.

De forma contraria, se han encontrado promedios de edad para el mieloma múltiple similares a nuestra población. Por ejemplo, en un estudio egipcio publicado en el 2014,<sup>8</sup> donde el promedio de edad fue de 58.5 años, y en un estudio colombiano realizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá donde se caracterizó clínica y paraclínicamente los pacientes con mieloma múltiple encontrando una media de 58 años, 26% de ellos menores de 50 años<sup>14</sup>. Lo anterior nos permite generar la hipótesis de que nuestros pacientes son más jóvenes y probablemente sus características clínicas y de laboratorio sean diferentes a otros grupos poblacionales.

La mayoría de nuestros pacientes fueron hombres con un 65%, diferente al estudio egipcio y bogotano, donde la diferencia de género fue menor (59 y 56%, respectivamente). En el mieloma múltiple se describe una relación hombre: mujer de 1.4:1. Esta distinción de género probablemente sea importante en términos de mortalidad, como ya se comentará más adelante.

Fue más frecuente que los pacientes de este estudio residieran en zona urbana y no se encontró una predilección por la raza negra, como se ha descrito en la literatura, que reporta una incidencia mayor en individuos de raza negra y afroamericanos (aproximadamente 2 a 3 veces comparado con la raza blanca).<sup>55</sup> Aunque no se han descrito para este tipo de enfermedades factores de riesgo genéticos y ambientales, si se ha reportado que los familiares de primer grado de pacientes con mieloma múltiple tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En nuestros resultados no se encontró predilección específica con algún tipo de cáncer familiar y el antecedente de malignidad solo se presentó en 6.8% de los pacientes.

El dolor óseo fue el síntoma predominante, presentándose en el 88% de los pacientes, muy por encima de lo que reportado en la literatura donde se describe en aproximadamente 58% de los casos. La pérdida de peso fue un hallazgo frecuente, encontrado en el 57% de nuestra población, más del doble a lo reportado en un registro de 1027 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en la clínica Mayo.<sup>11</sup> En este mismo registro se encontró que la hepatomegalia y la presencia linfadenopatía fueron hallazgos encontrados en menos del 5% de pacientes. En nuestro estudio estos hallazgos se registran en las historias clínicas con una frecuencia mucho mayor (8 y 18%, respectivamente), sin embargo, estos son hallazgos sujetos a la apreciación del clínico al momento de realizar el examen físico en el servicio de urgencias.

Los síntomas neurológicos, aunque registrados en nuestro estudio en un porcentaje menor que el dolor óseo y la pérdida de peso, se presentaron en el 36% de los pacientes. Estos síntomas neurológicos no son infrecuentes en los pacientes con discrasias de células plasmáticas, y constituyen los síntomas de presentación más frecuentes en el mieloma múltiple, después de los síntomas CRAB.<sup>57</sup> La neuropatía periférica es común y frecuentemente se asocia a las discrasias de células plasmáticas, pudiendo corresponder al 10% de los pacientes con neuropatía periférica idiopática y llegando a ser tan alta como del 20% en los pacientes con mieloma múltiple<sup>58</sup>. En nuestro estudio la paresia fue el hallazgo más frecuente, seguido por la radiculopatía y la polineuropatía. La presencia de radiculopatía fue un hallazgo similar a lo reportado en la literatura, donde se describe en aproximadamente 5% de los pacientes, pudiendo ser el síntoma de presentación en 3% de los casos<sup>59</sup>.

Las lesiones óseas visualizadas en una radiografía convencional, que pueden incluir lesiones osteolíticas o presencia de fracturas se describen en el 80% de los pacientes al momento del diagnóstico.<sup>60</sup> Un registro similar a lo encontrado en nuestro estudio (88%), donde también predominaron las lesiones osteolíticas en 35% de los pacientes, sumando a un 16.7% de pacientes que además de estas lesiones presentaban fractura patológica. Esto está acorde a lo reportado en la literatura, que describe las lesiones osteolíticas en aproximadamente 60% de los pacientes<sup>11, 60</sup>. Las fracturas patológicas se presentan en 20% de los casos, principalmente en los cuerpos vertebrales torácicos y lumbares, lo cual también guarda relación con lo encontrado en nuestros pacientes.

Como se ha mencionado, el mieloma múltiple fue la discrasia de células plasmáticas más comúnmente encontrada (75%), que sumado a todos los otros subtipos de mieloma múltiple representó el 83% de nuestra población (n=50). Esto era de esperarse, pues el mieloma múltiple es el prototipo de las discrasias de

células plasmáticas, constituyendo el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas<sup>20</sup>.

Vale la pena recalcar que en este 83% de pacientes se incluyen dos casos encontrados de síndrome de POEMS (3.3%), dos casos de mieloma múltiple no secretor (3.3%) y un caso de mieloma múltiple biclonal (1,7%). Esta distribución es similar a lo reportado en los registros de la clínica mayo<sup>11</sup> donde se encontró el mieloma no secretor en el 3% de los pacientes y el mieloma biclonal en el 2%. Por otra parte, el síndrome de POEMS no tiene una incidencia exacta debido a la complejidad de sus manifestaciones clínicas y es considerado un desorden raro aún dentro del grupo de discrasias de células plasmáticas.<sup>34</sup> El 13% de las discrasias plasmáticas correspondió al plasmocitoma, aproximadamente el doble de lo que se ha descrito en la mayoría de estudios<sup>11</sup>.

No se encontraron pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia de células plasmáticas, enfermedad por depósito de cadenas livianas o amiloidosis primaria, lo cual puede obedecer en primera instancia a su baja prevalencia, y por otra parte, a una baja sospecha clínica, la complejidad del diagnóstico y la limitación de los recursos en un sistema de salud precario, a pesar del talento humano idóneo.

Las discrasias de células plasmáticas, y en particular el mieloma múltiple, son entidades que usualmente se presentan con sintomatología larvada, a veces inespecífica. Esto hace que la duración entre la aparición de los síntomas y la atención médica usualmente sea prolongada. Se ha descrito una media de duración de 56 días para el mieloma múltiple, representando la duración más prolongada entre 10953 pacientes con 28 tipos diferentes de cáncer, según lo reportado en un estudio publicado en el British Journal of Cancer en 2015<sup>61</sup>. Esto no se asemeja en lo absoluto con lo encontrado en nuestro estudio donde el 50% de los pacientes tuvo un tiempo de evolución hasta el ingreso mayor o igual a 4 meses.

Esto puede ser el reflejo de un sistema de salud en decadencia que limita el ejercicio médico y en donde la escasez de recursos y la falta de oportunidad en la atención, aunado al desconocimiento de la población en general, hacen que este tipo de patologías se diagnostiquen tardíamente o posiblemente el diagnóstico no se lleve a cabo.

En nuestro estudio la mediana en días para realizar el diagnóstico fue de 20 días, algo también preocupante en relación a lo que ya se ha mencionado y que

también puede tener repercusión en la sobrevida y el pronóstico de estos pacientes. Probablemente la baja sospecha clínica sea un factor importante que hace que los pacientes sean remitidos a otras especialidades (como ortopedia y terapia física) haciendo el diagnóstico más tardío.

En la valoración paraclínica se tomaron en cuenta los valores de hemoglobina, creatinina sérica y calcio sérico, por ser marcadores fundamentales de daño orgánico y condición indispensable en el diagnóstico definitivo de la mayoría de pacientes con mieloma múltiple. En el análisis que se realizó tomando en cuenta sólo los pacientes con esta entidad (n=50), similar a lo encontrado para la muestra total, se registró la anemia (hemoglobina < 10 gr/dl) en el 77% de los casos. La elevación de creatinina > a 2 mg/dl se presentó en 38% de los pacientes y la presencia de hipercalcemia (calcio sérico > 11 mg/dl) registró el 37% de los casos.

Esto se asemeja a lo reportado en la literatura mundial con algunas diferencias: la anemia si corresponde al hallazgo paraclínico más frecuente con el 73% de los pacientes, seguido en el mismo orden por la elevación de creatinina y calcio sérico, sin embargo, los valores de estos dos últimos son reportados más bajos (20 y 13%, respectivamente)<sup>11</sup>. Por lo tanto, nuestros pacientes se presentaron con mayor daño renal y metabólico.

Como se describió en el apartado de resultados, algunas variables no se identificaron en el registro de la historia clínica de los pacientes, por lo cual la muestra se redujo al momento de analizar el porcentaje de células plasmáticas, los hallazgos en la electroforesis de proteínas y los valores de la B2-microglobulina sérica. El porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea muchas veces no está escrito en la descripción histopatológica, o en ocasiones no es escrito en la historia clínica del paciente, lo que explicaría los datos faltantes. El informe de la electroforesis de proteínas usualmente tarda demasiado y la obtención de los resultados muchas veces no es oportuna, por lo que algunos pacientes egresan sin estos estudios o sin el reporte de la inmunofijación en suero u orina. Finalmente, el estudio de B2-microglobulina sérica pocas veces se encontró en las historias más antiguas (desde el año 2005), motivo por el cual no todos los pacientes tienen este valor.

A pesar de lo anterior, el análisis de esta información resultó acorde a lo descrito mundialmente y también guardan semejanza con los hallazgos reportados en el estudio realizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá<sup>14</sup>. El promedio de células plasmáticas en médula ósea es del 50% con rangos que pueden ir de 5 a casi 100%<sup>11</sup>. En nuestro estudio se encontró un compromiso en médula similar,

además, es de anotar que una gran parte de los pacientes (43%) tenía una infiltración en médula de más del 60%, indicando una gran carga tumoral.

La proteína monoclonal más frecuente fue la IgG con un 50%, seguido de la IgA con 18.7%. El mieloma productor de cadena liviana se presentó en 18% de los individuos, y el mieloma IgD y biclonal en 3% cada uno. La literatura por su parte nos reporta 52%, 21%, 16% y 2%,<sup>11</sup> respectivamente para cada uno de estos casos, nada alejado a lo encontrado en nuestro estudio. También nos dice que el estudio de electroforesis de proteínas puede ser negativo en 6.5% de los pacientes con mieloma múltiple el cual corresponde al 6% de mieloma no secretor registrado en nuestros pacientes. No se encontró mieloma productor de IgM posiblemente en relación a su frecuencia muy baja (0.5%)<sup>11</sup>.

La cadena liviana más frecuente fue la cadena Kappa con muy poca diferencia respecto a la cadena liviana Lambda, sin embargo, aunque la literatura reporta que predomina la cadena kappa, usualmente guarda una relación 2:1<sup>11</sup>.

La literatura nos habla que los pacientes con mieloma múltiple al momento del diagnóstico tienen elevación de la B2-microglobulina sérica (> 2.5 mg/L) en el 75% de los individuos.<sup>11</sup> En los resultados de este estudio se encontró una mediana elevada (5.8 mg/L) y de manera llamativa se identificó que la mayoría de nuestros pacientes (65%) presentaba una B2-microglobulina sérica igual o mayor a 5.5 mg/L, indicando un estadio avanzado. Los elevados niveles de B2-microglobulina sérica se han asociado a una mayor carga tumoral y se ha relacionado también con falla renal, que a su vez acarrea un pronóstico desfavorable.

La mortalidad intrahospitalaria fue otra variable importante que se analizó. Otro tipo de mortalidad que se ha descrito es la mortalidad temprana después del diagnóstico de mieloma múltiple (primeros 60 días) la cual fue evaluada en un centro de investigación médica en el Reino Unido<sup>62</sup>. Se encontró que de 3107 pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple, el 10% falleció de forma temprana. En este estudio se identificaron como factores predictores de mortalidad la edad, el estado funcional y los niveles de B2-microglobulina con una modesta sensibilidad y especificidad del 61 y 73%, respectivamente.

En nuestro estudio se evaluó la mortalidad intrahospitalaria ya que la metodología no nos permitía realizar seguimiento una vez egresado el paciente o generar un punto de corte en cuanto al tiempo de evolución desde su diagnóstico. Para el caso de todas las discrasias de células plasmáticas esta mortalidad se situó en el 15%, de lo que se puede deducir que de cada 6 a 7 pacientes uno falleció antes



de su egreso. Cabe resaltar que todos los pacientes que fallecieron tenían diagnóstico de mieloma múltiple, por tanto, al filtrar los datos solo para pacientes con mieloma múltiple incluyendo los subtipos (n=50) la mortalidad intrahospitalaria aumenta al 18% (uno de cada 5 a 6 pacientes).

Para conocer si esta mortalidad se puede asociar con alguna de las variables estudiadas y con el fin de generar hipótesis que permitan alimentar el estudio de estas patologías, se realizó un análisis bivariado en donde se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el género y la mortalidad intrahospitalaria con un valor de P de 0.04 y una razón de prevalencia (RP) de 6.5, planteándonos la hipótesis de que las mujeres pueden tener mayor posibilidad de fallecer.

Adicionalmente se encontró que los niveles de hemoglobina eran diferentes entre quienes fallecían y los que no fallecían, lo anterior de forma estadísticamente significativa con un valor de p de 0.039, de tal manera que podemos plantearnos la hipótesis de que tener una hemoglobina baja, alrededor de 7 gr/dl, aumenta de forma significativa la posibilidad de fallecer.

Los grandes estudios como el mencionado en la clínica Mayo<sup>11</sup> han identificado algunos factores de riesgo para pronóstico adverso, dentro de los cuales los más significativos son el estado funcional del paciente, la concentración de albúmina y la edad. La hemoglobina menor a 10 gr/dl está descrita pero con un riesgo relativo bajo (1.3) y el género no ha sido reportado como factor favorecedor o adverso.

Por otra parte, las correlaciones entre edad y los valores de creatinina, calcio y hemoglobina no alcanzaron significancia estadística, sin embargo, se observó una discreta correlación débil negativa para los primeros dos casos y negativa para el último caso, lo que podría sugerir que las personas más jóvenes tienen mayor posibilidad de elevar niveles de creatinina y calcio y de presentar niveles más bajos de hemoglobina. Esto es inquietante si tomamos en cuenta que nuestra población fue joven, con niveles de creatinina más elevados, con gran carga tumoral, niveles altos de B2-microglobulina y una mortalidad también elevada. Lamentablemente, el valor estadístico de estas pruebas no permite generar ninguna hipótesis al respecto.

Finalmente, debemos reconocer que este estudio tiene varias ventajas pero también desventajas. En primera medida se trató de un estudio novedoso para nuestra población, que nos permitió describir un grupo de enfermedades de baja prevalencia y la generación de hipótesis de trabajo que nos permiten enriquecer el

conocimiento de estas entidades en nuestra región. Al ser un estudio transversal se realizó un buen control en la selección de los sujetos de estudio, en un tiempo relativamente corto y a bajo costo. Esta investigación constituye el primer paso para la elaboración de otros estudios, como por ejemplo, un estudio de cohorte.

En contraste, el tipo de estudio empleado es vulnerable a errores de medición y no permite identificar relaciones causales entre los factores estudiados. El análisis estadístico bivariado no mostró significancia en muchas de las variables empleadas. Lo anterior aunado a la falta de datos en las historias clínicas para variables relevantes, nos permite sugerir la necesidad de realizar estudios similares a mayor escala para poder ubicar en un contexto más certero el impacto que tienen las discrasias de células plasmáticas en nuestra región.

## 10. CONCLUSIONES

Las discrasias de células plasmáticas comprenden un espectro de enfermedades relacionadas con la expansión clonal de células plasmáticas y/o sus precursores, cada una con características particulares pero que comparten elementos sociodemográficos, manifestaciones clínicas y hallazgos paraclínicos.

Los hallazgos clínicos y los síntomas predominantes son similares a lo reportado en la literatura, al igual que los hallazgos en la electroforesis de proteínas. Sin embargo, en nuestros pacientes estas enfermedades fueron diagnosticadas en personas más jóvenes y frecuentemente en etapas avanzadas de su evolución. La proporción de pacientes con daño renal e hipercalcemia fue elevada y se evidenció una fuerte carga tumoral dado los niveles elevados de B2-microglobulina sérica y el alto porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea en pacientes con mieloma múltiple.

El tiempo de evolución desde la aparición de los síntomas fue prolongado, mucho mayor a lo descrito para este tipo de enfermedades, impactando desfavorablemente el curso clínico de la enfermedad. Esto posiblemente esté en relación con la baja sospecha clínica, el desconocimiento general de estas enfermedades y las limitaciones que otorgan las barreras geográficas y los obstáculos administrativos de nuestro sistema de salud.

Lo anterior podría, al menos en parte, explicar por qué la mortalidad de nuestros pacientes fue elevada, especialmente en aquellos con mieloma múltiple. Y aunque la naturaleza de nuestro estudio no permite identificar relaciones causales, si se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el género femenino, al igual que se encontró con niveles bajos de hemoglobina.

Este estudio, con sus ventajas y desventajas, constituye el primer paso para el conocimiento de estas enfermedades, y el punto de partida para otros estudios que permitan mejorar su diagnóstico oportuno en nuestra región.

## 11. RECOMENDACIONES

Son pocos los estudios en Colombia que incluyen las discrasias de células plasmáticas, lo que genera un conocimiento limitado acerca del comportamiento y el real impacto que tienen estas enfermedades en nuestro país. Se debe generar interés por el estudio de estas entidades, de tal manera que se pueda modificar el curso clínico de una enfermedad avanzada como la que presentaron los pacientes de esta investigación.

El examen físico exhaustivo, sumado a un buen interrogatorio, permite orientar los estudios diagnósticos que conllevan a la identificación de estas enfermedades de forma oportuna. Este diagnóstico temprano probablemente impactará en la mortalidad de nuestros pacientes. Además, se sabe que las intervenciones tempranas influyen de manera directa sobre la calidad de vida de los pacientes y los recursos económicos destinados a la salud.

Por otra parte, es fundamental siempre tener una alta sospecha clínica, teniendo en cuenta la edad (incluyendo aquellos menores de 60 años), la presencia de anemia, dolor óseo, fracturas patológicas, pérdida de peso, falla renal y síntomas neurológicos no explicados por otra causa, los cuales no deben dejarse pasar por alto.

Aunque en este estudio no se logró significancia estadística en las correlaciones entre edad y los valores paraclínicos, si existió una correlación débil con estas variables, por lo cual se recomienda prestar especial atención en los pacientes jóvenes, pues estos individuos pueden presentarse con valores más elevados de creatinina y calcio, así como hemoglobina más baja, representando un grupo de pacientes con un potencial mayor de desenlaces adversos.

El registro de las historias clínicas es deficiente, por lo que es indispensable el diligenciamiento adecuado de la misma. El porcentaje de células plasmáticas en médula ósea está relacionado con la carga tumoral, y por esto debe ser reportado en los informes de patología y registrado en las historias clínicas. Algo similar sucede para el caso de la electroforesis de proteínas, donde muchas veces no se reporta de manera adecuada o peor aún, el informe no llega oportunamente.

En relación a lo anterior, se deben agilizar los procesos administrativos y el sistema de autorizaciones con el fin de disponer de forma rápida estos estudios que son fundamentales en el abordaje de este tipo de pacientes.

Por último, se debe mejorar el sistema de archivo de las historias clínicas, pues muchas de estas no se encontraron al momento de seleccionar los pacientes para este estudio. Se recomienda por tanto, garantizar que la identificación de los pacientes sea ágil, ordenada y efectiva, en pro de futuras investigaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

<sup>1</sup>Irene M. Ghobrial, Jacob P. Laubach, Paul G. Richardson, Plasma cell dyscrasias, in: American Society of Hematology Self-Assessment, Program, 2010, pp. 581–604.

<sup>2</sup> Rajkumar SV, Kyle RA. Plasma cell disorders. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p. 1426–37.

<sup>3</sup> Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-9.

<sup>4</sup> Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582-90.

<sup>5</sup> International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-57

<sup>6</sup> Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1606-15

<sup>7</sup> Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev*. 2013;27(3):133-42.

<sup>8</sup> Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-9

<sup>9</sup> Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:25-35

<sup>10</sup> National Cancer Institute. What you need to know about multiple mieloma. Disponible en <http://www.cancer.gov/cancertopics/Wyntk/myeloma>. Consultado en noviembre/2014.

- <sup>11</sup> Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3):225-30
- <sup>12</sup> Kassem NM, El Zawam H, Kassem HA, El Nahas T, El Hussein NM, El Azeem HA. A descriptive study of plasma cell dyscrasias in Egyptian population. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2014;26(2):67-71
- <sup>13</sup> Lugui Qui, et al. Clinical epidemiological study on multiple mieloma in China: a 18-year retrospective study in a representative center. Poster sesión: Myeloma – Biology and Pathophysiology, excluding therapy Poster II Sunday, 50th ASH anual meeting. December 7, 2008. Poster N 2723
- <sup>14</sup> Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer.* 2007;120 Suppl 12:40-61
- <sup>15</sup> Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33
- <sup>16</sup> Andreotti G, Birmann BM, Cozen W, De Roos AJ, Chiu BC, Costas L, et al. A pooled analysis of cigarette smoking and risk of multiple myeloma from the international multiple myeloma consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(3):631-4
- <sup>17</sup> Conte LG, Figueroa MG, Lois VV, Cabrera CM, Leon RA, Garcia LH, et al. [Clinical features and survival of Chilean patients with multiple myeloma]. *Rev Med Chil.* 2007;135(9):1111-7
- <sup>18</sup> Segovia Javier, Duarte Mónica, Restrepo Juan Guillermo, Saavedra Carlos Eugenio, Andrade Rafael Enrique. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario 19
- <sup>19</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006). *Acta Med Colomb.* 2008;33( 4 ): 276-281.

- <sup>20</sup> Guzmán R. et al. Síndrome de Poems. Acta Médica Colombiana. Vol 8, No.2 – 1993
- <sup>21</sup> Bladé J. Mieloma múltiple y otras gammopatías monoclonales. Medicine. 1997;7:2838
- <sup>22</sup> Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood. 2008;111(6):2962-72
- <sup>23</sup> International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57
- <sup>24</sup> McKenna R, Kyle R, Kuehl W, Grogan T, harris N, Coupland R. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Elias C, Harris NL, eds. Who classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008, p. 200-13
- <sup>25</sup> Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-73
- <sup>26</sup> Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. Leukemia. 2008;22(10):1933-7
- <sup>27</sup> Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20
- <sup>28</sup> Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol. 2004;124(6):717-26
- <sup>29</sup> Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48



- <sup>30</sup> Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacemi Y, Bolla M, Dincbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):210-7
- <sup>31</sup> Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2008;22(5):1044-52
- <sup>32</sup> Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34
- <sup>33</sup> Ramsingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgensztern D. Primary plasma cell leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer*. 2009;115(24):5734-9
- <sup>34</sup> Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(1):78-88
- <sup>35</sup> Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-506
- <sup>36</sup> Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev*. 2007;21(6):285-99.
- <sup>37</sup> Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012; 119(24):5650-8
- <sup>38</sup> Dimopoulos MA, Kastiris E, Terpos E. Non-secretory myeloma: one, two, or more entities? *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(9):930-2
- <sup>39</sup> Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev*. 2007;21(5):255-65.

<sup>40</sup> Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721-8

<sup>41</sup> Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002;100(4):1417-24

<sup>42</sup> Brousseau M, Leleu X, Gerard J, Gastinne T, Godon A, Genevieve F, et al. Hyperdiploidy is a common finding in monoclonal gammopathy of undetermined significance and monosomy 13 is restricted to these hyperdiploid patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13(20):6026-31

<sup>43</sup> Hardin J, Waddell M, Page CD, et al. Evaluation of multiple models to distinguish closely related forms of disease using DNA microarray data: an application to multiple myeloma. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2004; 3: Article 10.

<sup>44</sup> Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015;125(14):2239-44

<sup>45</sup> Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2413-5

<sup>46</sup> Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem*. 2005;51(5):878-81

<sup>47</sup> Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. *Leukemia* 2012; 26(2):191-8

<sup>48</sup> Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1154-63

- <sup>49</sup> Gokden N, Barlogie B, Liapis H. Morphologic heterogeneity of renal light-chain deposition disease. *Ultrastruct Pathol.* 2008;32(1):17-24
- <sup>50</sup> Fonseca R, Hayman S. Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2007;138(6):700-20
- <sup>51</sup> Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 2008;112(8):3052-6
- <sup>52</sup> Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Mouloupoulos LA, Sfikakis P, Dalakas M. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):214-26.
- <sup>53</sup> Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1564-77
- <sup>54</sup> Paiva B, Corchete LA, Vidriales MB, Garcia-Sanz R, Perez JJ, Aires-Mejia I, et al. The cellular origin and malignant transformation of Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2015;125(15):2370-80
- <sup>55</sup> Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma.* 1998;30(5-6):493-501
- <sup>56</sup> Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010;116(25):5501-6
- <sup>57</sup> Couriel DR, Ricker H, Steinbach M, Lee CJ. Neurologic Manifestations of Blood Dyscrasias. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(4):723-31
- <sup>58</sup> Bayat E, Kelly JJ. Neurological complications in plasma cell dyscrasias. *Handb Clin Neurol.* 2012;105:731-46

<sup>59</sup> Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):553-68

<sup>60</sup> Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(1):29-40

<sup>61</sup> Lyratzopoulos G, Saunders CL, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Wardle J, et al. The relative length of the patient and the primary care interval in patients with 28 common and rarer cancers. *Br J Cancer.* 2015;112 Suppl 1:S35-40

<sup>62</sup> Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9219-26

# ANEXOS

**Anexo A. Presupuesto.**

<b>Rubros</b>	<b>Valor (pesos)</b>	<b>Fuentes</b>
Papelería	70.000 pesos	Investigadores
Impresión de documentos	50.000 pesos	Investigadores
Fotocopias	70.000 pesos	Investigadores
Total	190.000 pesos	Investigadores

**Anexo B.** Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD MES	2015												2016												2017
	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01				
Elaboración del Anteproyecto	■																								
Elaboración del Instrumento	■																								
Presentación del Anteproyecto		■																							
Recolección de datos			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Tabulación de datos																	■	■	■	■					
Análisis de la información																				■	■	■			
Asesorías	■			■				■			■		■		■		■		■						
Presentación De Trabajo																						■			

**Anexo C. Tabulación final.**

Tipo de proteína monoclonal	Tipo de cadena liviana	B2 microglobulina sérica (mg/l)	Mortalidad intrahospitalaria Si/No
			No
		2,32	No
IgG	Kappa	3	No
Cadenas pesadas normales	Lambda	9,8	No
			No
IgG			No
			No
			No
IgA	Kappa	4,04	No
		9,66	No
IgA		5,5	No
			No
Cadenas pesadas normales	Lambda		No
Cadenas pesadas normales	Lambda	1,8	No
IgA	Lambda	14,21	No
IgG	Kappa		No
			No
Cadenas pesadas normales	Lambda		No
			No
IgG	Lambda		No
IgG	Kappa		No
IgG	Lambda		No
IgG	Kappa	13,1	No
No secretor	No secretor	22	Si
			Si
			Si
			No
IgG		2,6	No
			No
IgA		9,4	No
			No



IgA		6,3	No
IgG		2,41	No
No secretor	No secretor		No
IgG			No
			No
			No
			Si
			No
Cadenas pesadas normales	kappa		Si
IgG	Lambda	5,8	No
IgA, IgG	Lambda y kappa	6,2	No
IgA	Lambda		No
			Si
IgG	kappa	5,2	No
			Si
IgD	Lambda		No
			No
		3,8	Si
			No
		17,5	No
IgG	Kappa	13,1	No
			No
Cadenas pesadas normales	Lambda		No
			No
IgG	Kappa	4,04	No
			Si
			No
IgG	Lambda		No
IgG		32	No

---

---

---

---

---

---