

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de ciencias de la Salud

Un caso atípico de dolor lumbar: Mieloma Múltiple. Caso interactivo para educación médica
Análisis de Caso

Bryan Israel Nicolalde López

Medicina

Trabajo de integración curricular presentado como requisito para
la obtención del título de Médico

Quito, 16 de octubre del 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

Hoja de calificación de trabajo de integración curricular

Un caso atípico de dolor lumbar: Mieloma Múltiple. Caso interactivo para educación médica

Bryan Israel Nicolalde López

Calificación:

Nombre del profesor:

Rafael Febres Cordero, MD

Título Académico:

Especialista en Hematología

Firma del profesor:

Quito, 16 de octubre del 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante	_____
Nombre y apellidos	Bryan Israel Nicolalde Lopez
Código	00116038
Cédula de identidad	1722593264
Lugar y fecha	Quito, 16 de octubre del 2019

Resumen

El presente estudio de caso analiza la evolución del paciente atendido en el servicio de Hematología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo con el diagnóstico final de Mieloma Múltiple sospechado por clínica y confirmado por análisis histopatológico. El caso es de vital importancia puesto que las manifestaciones clínicas del paciente empiezan meses antes de la hospitalización con un síntoma muy frecuente y poco específico como es el dolor lumbar, el paciente recorre varias casas de salud antes que de finalmente se pueda establecer su diagnóstico y brindarle un tratamiento.

El dolor lumbar cuenta una prevalencia que va desde el 22 al 48% a nivel mundial dependiendo de la población y de la definición que se aplique al mismo, por lo que es un problema muy frecuente, debido a esto el presente caso es trascendental para la educación de los estudiantes de medicina ya que permite ser una herramienta didáctica para la enseñanza de los signos y síntomas de alarma de un problema común como es el dolor lumbar. Además, permite a los estudiantes conocer más sobre las diferentes etiologías de este y en particular brindar un conocimiento profundo sobre el mieloma múltiple como etiología.

Palabras clave: Dolor lumbar, Anemia, Mieloma múltiple

Abstract

The present case analyzes the evolution of a patient treated in the Hematology department at Eugenio Espejo Hospital with the final diagnosis of Multiple Myeloma suspected by the clinic and confirmed by histopathological analysis. The case has a vital importance since the clinical manifestations of the patient begin months before hospitalization with a very frequent and, unspecific symptom such as low back pain, the patient travels several health centers before, the physicians gave him a diagnosis.

Low back pain has a prevalence that ranges from 22 to 48% worldwide depending on the population and, the definition that applies to it, so it is a very frequent problem, due to this the present case is transcendental for Education of medical students as it allows to be a didactic tool for teaching the warning signs and symptoms of a common problem such as low back pain. It also allows students to learn more about the different etiologies of low back pain and in particular to provide in-depth knowledge about multiple myeloma as its etiology.

Keywords: Low back pain, Anemia, Multiple myeloma

Tabla de contenido

Resumen	4
Abstract.....	5
Introducción.....	9
Objetivos.....	11
Objetivos generales.....	11
Objetivos específicos	11
Historia clínica.....	11
Anamnesis.....	12
Examen físico	13
Lista inicial de problemas.....	15
Lista inicial de hipótesis diagnósticas:	16
Indicaciones de ingreso	16
Revisión bibliográfica de dolor lumbar	17
Clasificación y terminología de dolor lumbar:	17
Discusión de los diagnósticos diferenciales de dolor lumbar	20
Aproximación al dolor lumbar con signos de alarma	24
Resultados de laboratorio e imagen iniciales	25
Lista de problemas actual	27
Evolución del paciente, análisis de exámenes y aproximación diagnóstica de dolor lumbar	28
Discusión del caso y análisis bibliográfico de mieloma múltiple	32
Definición y epidemiología:	32
Factores de riesgo:	32
Biología del mieloma múltiple:	33
Fisiopatología de los signos y síntomas:.....	34
Criterios diagnósticos:	37
Definición de mieloma múltiple:	37
Definición de mieloma múltiple latente (smoldering multiple myeloma):	37
Definición de gammapatía monoclonal de significado incierto:	37
Plasmocitoma solitario:	38
Amiloidosis sistémica:	38
Interpretación de exámenes en el diagnóstico de mieloma múltiple:	38
Electroforesis de proteínas:	38
Inmunofijación.....	41
Estudio de cadenas ligeras	42
Estudios de imagen:	43
Estudio histopatológico.....	43
Tipos de mieloma múltiple:	50

Análisis de resultados del paciente:	50
Factores pronósticos en el mieloma múltiple:	51
Discusión del pronóstico del paciente:	54
Revisión bibliográfica del tratamiento	54
Aproximación frente a un paciente recientemente diagnosticado con mieloma múltiple:	54
Terapia en pacientes elegibles de trasplante:	56
Terapia en pacientes no elegibles de trasplante:	56
Análisis del tratamiento en el paciente:	57
Diagnóstico final	57
Bibliografía.....	58
Anexos.....	64
Escala new york health association (nyha) y otras escalas de valoración cardiovascular	64
Escala eastern cooperative oncology group (ecog).....	65
Escala the international myeloma working group.....	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla #1 Términos radiológicos acerca del dolor lumbar.....	18
Tabla #2 Términos clínicos acerca del dolor lumbar.....	19
Tabla #3 Signos de alarma o red flags del dolor lumbar.....	20

INTRODUCCIÓN

Se estima que aproximadamente un alrededor de un 84% de toda la población sufre dolor lumbar en algún punto de sus vidas, siendo un problema muy frecuente en la población (Wheeler, Wipf, Staiger, Deyo, & Jarvik, 2019). Adicionalmente se ha observado que la prevalencia de este problema varía de acuerdo a los estudios desde un 22 a un 48% (Wheeler, Wipf, Staiger, Deyo, & Jarvik, 2019). Claramente estas tasas demuestran que el dolor lumbar es un problema frecuente. Aunque existen diversas patologías que pueden ser el origen del dolor lumbar, se estima que más del 85% de pacientes que presentan este problema padecen dolor lumbar no especificado, mientras que apenas un 15% se le puede atribuir a alguna causa; además menos del 1% de ese dolor lumbar puede corresponder a una causa grave (Chou, Qaseem, Owens, Shekelle, & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, 2011; Chou et al., 2007). Es así que es necesario que todos los médicos independientemente de su especialidad tengan las herramientas y el conocimiento necesario para poder separar las etiologías benignas de las potencialmente mortales en este problema. En el presente caso se analizará los síntomas y signos de un paciente masculino con dolor lumbar, se destacará las *red flags* del paciente llevándonos a realizar un diagnóstico diferencial entre diversas patologías serias que comprometen la vida, una de ellas siendo el mieloma múltiple.

El mieloma múltiple corresponde al 1 % de todas las neoplasias y a un 13% de las neoplasias hematológicas (Antonio & Kenneth, 2011). Esta patología en su gran mayoría se diagnostica a la edad de 70 años, sin embargo en la actualidad y como analizaremos en este caso se podrá presentar en edades alrededor de los 40 años (Antonio & Kenneth, 2011). El poder realizar el diagnóstico de esta patología es un reto para los médicos ya que presenta una diversidad de signos y síntomas que pueden

confundirlo con problemas de origen nefrológico, endocrinológico, cardiológico, entre otros abarcando un gran capítulo de medicina interna. Es así como el desarrollo de este caso clínico permite al estudiante analizar al paciente en conjunto y aprender el origen fisiopatológico de cada uno de los signos y síntomas. Además, al pertenecer a una serie de patologías llamadas gamapatías monoclonales permite ser instrumento de aprendizaje para poder diferenciarlas entre sí, ya que el pronóstico y el tratamiento cambian de una patología a otra (Sans-Sabrafen, Raebel, & Vices Corrons, 2007). En el presente trabajo se discutirá también los diferentes esquemas de tratamiento existentes y la expectativa de vida que le pueden brindar al paciente. El desarrollo de este caso permitirá a los estudiantes de medicina hacer más eficiente el estudio del dolor lumbar, podrán reconocer los signos de alarma de este, podrán identificar sus diversas etiologías y en particular conocerán de manera amplia cómo realizar el diagnóstico diferencial de las gamapatías monoclonales, aprenderán así mismo sobre el tratamiento y pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple.

OBJETIVOS

Objetivos generales

- Realizar el diagnóstico diferencial de dolor lumbar para poder reconocer casos que requieran manejo urgente o investigación a profundidad de las posibles etiologías de dolor lumbar mediante exposición de un caso clínico interactivo.
- Brindar una detallada investigación bibliográfica sobre el Mieloma múltiple como causa del dolor lumbar, además profundizar en el diagnóstico y manejo del mismo

Objetivos específicos

- Conocer la adecuada aproximación y manejo de dolor lumbar
- Realizar un diagnóstico diferencial de dolor lumbar y poder diferenciar etiologías graves de las no graves
- Realizar una revisión bibliográfica extensa sobre el diagnóstico diferencial de las gamapatías monoclonales
- Investigar sobre la terapéutica actual y el pronóstico de las diferentes gamapatías monoclonales, haciendo énfasis particular al mieloma múltiple.

HISTORIA CLÍNICA

Servicio de hematología

Anamnesis

a. Datos de filiación

1. Paciente de sexo masculino, 46 años de edad, divorciado, Ecuatoriano, nacido y residente en Quito, Cristiano, no ha recibido transfusiones, tipificación sanguínea O+

b. Antecedentes patológicos personales

1. No refiere ninguno

c. Antecedentes patológicos quirúrgicos

1. No refiere ninguno

d. Hábitos perniciosos

1. No consumo de tabaco, alcohol u otra sustancia psicotrópica

e. Alergias

1. No refiere

f. Hábitos

1. Consumo de dieta rica en carbohidratos, 3 comidas al día
2. Hábito defecatorio diario sin embargo ha disminuido en frecuencia hace 2 semanas previo al ingreso volviéndose irregular, miccional dos veces al día.
3. No realiza actividad física frecuente.
4. No uso de tatuajes, no refiere conducta sexual riesgosa.
5. Labora desde los 18 años hasta los 45 años en la reparación de electrodomésticos, paciente refiere que frecuentemente se exponía sin protección a elementos químicos con los que trabajaba (estaño, tiñer, acrílico, entre otros elementos que refiere no recordar)

b. Motivo de consulta

- a. Dolor lumbar

c. Enfermedad actual

- a. Paciente refiere que hace aproximadamente 2 meses previo al ingreso a esta casa de salud empezó con dolor en región lumbar tras levantar electrodoméstico de gran peso, posterior a este evento el paciente se auto-administra diclofenaco en gel (*voltarén*) con lo cual el dolor no mejora, tras esto el paciente acude a casa de salud en donde prescriben analgésico no descrito con lo cual persiste el dolor. Dos semanas más tarde el paciente acude nuevamente a casa de salud en donde realizan radiografía lumbar donde le mencionaron no encontrar hallazgos patológicos y exámenes paraclínicos en donde le manifestaron encontrar anemia, frente a esto personal de salud prescriben fisioterapia, medicación analgésica, terapia con sulfato ferroso y reposo. Paciente evoluciona después de 6 semanas del evento inicial con astenia, pérdida de peso (inicialmente el paciente refiere que pesaba 104 kilos y a ese momento 63 kilogramos), y dolor lumbar que incapacita la deambulaci3n por lo cual acude a otra casa de salud en donde realizan hoja de referencia direccionada a esta casa de para filiar causa del dolor lumbar. Paciente refiere dolor de características sordas, continuo, que empeora con la deambulaci3n, no irradia a ning3n lugar, en un principio catalogado 5/10, actual 10/10 incapacitante.

Examen físico

-Constantes vitales: TA: 100/70, Fc: 110 lpm, Fr: 17 rpm, SaO₂: 93% Aire ambiente, T: 38,0 grados Celsius axilar, Peso 58 kilogramos, Talla 1,65 metros, IMC 21,3 kg/m²

-Apariencia general: Glasgow 15/15, consiente, orientado, decaído, acude, pálido, acude en silla de ruedas.

-Piel: Paciente anictérico, pálido, piel hidratada, no edema.

-Cabeza: Normocefálico, cabello de implantación normal.

-Ojos: Pupilas reactivas, escleras anictéricas, movimientos oculares sin hallazgos patológicos, no lesiones en párpacos ni otros anexos.

-Nariz: fosas nasales permeables

-Boca: Mucosas orales semihúmedas, no tinte icterico en mucosas, orofaringe no congestiva.

-Cuello: No desviación de traquea, no se observan signos patológicos en grandes vasos, no adenomegalias, tiroides no palpable, no soplos en carótidas.

-Cardiopulmonar: tórax de expansión simétrica, dolor a la palpación de parrilla costal, tórax resonante, no signos de cardiomegalia, murmullo vesicular conservado, corazón rítmico, no soplos, S3 o S4.

-Abdomen y pelvis: abdomen sin cicatrices, ruidos hidroaereos ausentes, no hepatoesplenomegalia, no dolor a la palpación abdominal superficial ni profunda, no signos de peritonismo, región inguino-genital no fue explorada.

-Musculoesquelético:

1. Miembros superiores: No se evidencia atrofia en ningún grupo muscular, fuerza 5/5 en ambos miembros superiores en todos los grupos musculares, no limitación en el arco de movimiento, reflejos osteotendinosos 2/5 (bicipital, tricipital).

2. Miembros inferiores: No se evidencia atrofia en ningún grupo muscular, fuerza 3/5 en ambos miembros inferiores con limitación a la deambulaci3n, reflejos osteotendinosos 2/5 (rotuliano), signo de Lasege negativo.
3. Columna dorsal: Se evidencia cifosis pronunciada, escoliosis leve, dolor a la palpaci3n leve en toda la columna dorsal pero acentuado m1s en columna lumbar.

-Neurol3gico

1. Estado mental, pares craneales, fuerza, sensibilidad, equilibrio y marcha sin hallazgos patol3gicos. No se evidencia signos de neuropat1a en ninguna regi3n.

LISTA INICIAL DE PROBLEMAS

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquizaci3n
1	8 semanas previo al ingreso	Dolor lumbar	A	VII
2	6 semanas previo al ingreso	Anemia	A	II
3	2 semanas previo al ingreso	P3rdida significativa de peso	A	V
4		Astenia	A	VI
5		Constipaci3n	A	IX
6	Al ingreso	Taquicardia	A	IV
7		Fiebre	A	III
8		Disminuci3n de fuerza en miembros inferiores con	A	I

		incapacidad a la deambulaci3n.		
9		Dolor a la palpaci3n en parrilla costal	A	VIII

LISTA INICIAL DE HIP3TESIS DIAGN3STICAS:

#	Diagn3sticos diferenciales	Problemas
1	Met3stasis 3sea de Ca s3lido de origen primario	I, II, III, V, VI, VIII, IX,
2	Absceso epidural espinal	I, III, IV, VI, VII
3	Osteomielitis vertebral	I, III, IV, VI, VII
4	Fractura vertebral traum3tica	I, , VII
5	Herniaci3n de disco lumbar	I, VII
6	Neoplasia 3sea o hematopoy3tica primaria	VII
7	Dolor lumbar no especificado	I, II, III, V, VI, VIII, IX,

INDICACIONES DE INGRESO

- a. A: Hematolog3a cl3nica
- b. D: Dolor lumbar
- c. C: estable
- d. A: Semifowler
- e. V: Signos vitales cada 12 horas
- f. A: No refiere

- g. N: Cuidados de enfermería habituales
- h. D: Dieta general
- i. I: Ninguno
- j. M: Ninguno
- k. E: Resonancia magnética de columna lumbar no contrastada, Rx de tórax.
- l. L: Biometría hemática, Creatinina.
- m. C: novedades
- n. O: -

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE DOLOR LUMBAR

Clasificación y terminología de dolor lumbar:

Actualmente se emplean diferentes términos para referirse al dolor lumbar basados en los hallazgos radiográficos, hallazgos en el examen físico y síntomas, dicha terminología puede ser confusa y se la resume en el siguiente recuadro (Fardon et al., 2014):

Definiciones radiológicas:

Términos	Definición
Espondilosis	Se define como artritis de la columna vertebral y se evidencia radiográficamente como estrechamiento de los discos vertebrales
Anterolistesis	Desplazamiento anterior de un cuerpo vertebral en referencia a otro
Espondilolistesis	Se refiere a una anterolistesis secundaria a una espondilólisis

Retrolistesis	Desplazamiento posterior de un cuerpo vertebral en referencia a otro
Espondilolisis	Es una fractura de la <i>pars interarticularis</i> donde el cuerpo vertebral se une con los ligamentos
Estenosis espinal	Estrechamiento local, segmental o generalizado del canal vertebral por elementos óseos o blandos

Tabla 1: Términos radiológicos acerca del dolor lumbar. tabla obtenida de Fardon

DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0:

Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the

American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology.

Spine J 2014; 14:2525 (Fardon et al., 2014)

Definiciones clínicas

Términos	Definición
Radiculopatía	Daño de una raíz nerviosa que ocasiona dolor que irradia, sensación de hormigueo o debilidad muscular que corresponde al nervio afectado
Ciática	Dolor, sensación de hormigueo o calambre en la distribución del nervio ciático, usualmente que se irradia por la parte posterior o lateral de la pierna
Síndrome de cola de caballo	Pérdida de control en el intestino o vejiga, que se acompaña de sensación de adormecimiento en el periné y de pérdida en la fuerza de los miembros inferiores

Lordosis	Se refiere a la curvatura interna de la columna vertebral en la región lumbar o cervical
Cifosis	Se refiere a una curvatura externa de la columna vertebral en la región torácica
Escoliosis	Se refiere a la curvatura lateral que puede existir en cualquier región de la columna dorsal y siempre es patológica

Tabla 2: Términos clínicos para hablar sobre dolor lumbar. Obtenida de Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. Spine J 2014; 14:2525 (Fardon et al., 2014)

Además se puede clasificar al dolor lumbar de acuerdo a su cronología como agudo (< 4 semanas), sub-agudo (4 a 12 semanas) y crónico (> 12 semanas)(Chou, 2014). Dicha clasificación es de mucha utilidad puesto que la gran mayoría de etiologías benignas con dolor lumbar tienen una presentación aguda (Chou, 2014). Otra forma de clasificar el dolor lumbar es poder catalogar al dolor lumbar en aquellos que presentan signos de alarma o *red flags* versus aquellos dolores que no presentan estos síntomas o signos. Varios artículos sugieren una serie de signos o síntomas que se deben de tener en cuenta como *red flags* para poder diferenciar patologías que comprometen la vida del paciente de enfermedades que no lo hacen, éstos síntomas y signos se resumen en la siguiente tabla (Chou, 2014; Verhagen, Downie, Popal, Maher, & Koes, 2016):

Signos de alarma o <i>red flags</i> del dolor lumbar

- Paciente mayor a 50 años
- Signos de déficit neurológico sensitivo o motor, o incontinencia urinaria o defecatoria
- Fiebre
- Pérdida de peso significativa: mayor al 10% del peso total en menos de 6 meses
- Dolor de características sub-aguda o crónica
- Antecedente de Ca primario o factores de riesgo para Ca primario
- Uso de drogas intravenosas, tatuajes, antecedentes de uso de medicamentos intravenosos, o procedimientos espinales recientes.
- Uso prolongado de glucocorticoides
- Falla a manejo analgésico inicial

Tabla 3: Signos de alarma o red flags de dolor lumbar. Tabla de elaboración propia basada en Imaging strategies for low-back pain: Systematic review and meta-analysis (Chou, 2014; Verhagen et al., 2016)

Discusión de los diagnósticos diferenciales de dolor lumbar

Dentro de la evaluación inicial del paciente podemos clasificar al dolor que presenta el mismo como un dolor subagudo con signos de alarma, dentro de los signos de alarma podemos encontrar los siguientes:

- Signos de déficit neurológico: disminución de fuerza en miembros inferiores 3/5 con limitación a deambulacion
- Fiebre: 38 grados Celsius axilar

- Pérdida de peso significativa: 39% de peso corporal en menos de 2 meses
- Falla a manejo analgésico inicial

El catalogar al dolor de esta manera es útil para definirlo como grave y secundario a una etiología sistémica. A pesar de que el dolor lumbar en un 85% de veces es no específico, 15% secundario a etiologías no graves, existe un 1% que corresponde a etiologías que pueden poner en riesgo la vida o dejar severamente discapacitado al paciente (Wheeler et al., 2019). El identificar estos signos nos permiten aproximarnos con mayor precisión a ese 1%. Dentro de las diferentes entidades que hemos propuesto inicialmente como hipótesis diagnósticas se encuentra el diagnóstico final de este paciente, sin embargo es pertinente analizar los puntos a favor y en contra de cada entidad:

- Metástasis óseas de Ca sólido de origen primario
 - Los principales cánceres que suelen realizar metástasis hacia los huesos y por tanto ocasionan dolor óseo son: Ca de mama, Ca de próstata, Ca de pulmón, Ca de riñón y melanoma (Macedo et al., 2017). Tras la anamnesis se disminuye la probabilidad de Ca de riñón y próstata puesto que no existen síntomas en el patrón urinario como hematuria (hallazgo de Ca renal) o disminución en la fuerza miccional (hallazgo de Ca prostático) (Nabi, Kessler, Bernard, Flaig, & Lam, 2018). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la exposición laboral que tuvo el paciente a diferentes químicos puede elevar el riesgo de aparición de algún tipo de neoplasia. Tras el examen físico se disminuye la probabilidad de Ca de mama y melanoma ya que no existe a la inspección lesiones sugerentes de las mismas. Sin embargo, signos

sistémicos como la fiebre, la pérdida de peso significativa y los síntomas como dolor óseo ya no únicamente lumbar sino en la parrilla costal pueden colocar como una posibilidad fuerte a esta hipótesis diagnóstica, por lo cual es pertinente investigarlas (Nabi, Kessler, Bernard, Flaig, & Lam, 2018).

- Absceso epidural espinal y osteomielitis vertebral
 - Al analizar la anamnesis del paciente evidenciamos que el mismo no presenta factores de riesgo (uso de drogas o medicamentos intravenosos) para el desarrollo de bacteremia y consecuentemente a esto una siembra ósea (Lener et al., 2018). Adicionalmente el paciente no ha sido intervenido en su espina dorsal por lo tanto no tiene factores de riesgo para padecer un absceso epidural (Bond & Manian, 2016). Sin embargo, la aparición de fiebre y taquicardia aunque son signos poco específicos pueden hacer el diagnóstico probable y por lo tanto es pertinente investigarlos (Bond & Manian, 2016; Laufer, Bilsky, Schiff, & Brown, s. f.; Lener et al., 2018).
- Fractura vertebral traumática y herniación de disco
 - El antecedente de dolor lumbar tras el levantamiento de peso brusco puede hacer probable la herniación de un disco o una fractura traumática, por otra parte, la cronología de los eventos no apoya a esta hipótesis puesto que el dolor y la incapacidad ha sido progresiva en lugar de mantenerse estable, adicionalmente la aparición de signos neurológicos no fue simultanea al evento

traumático sino posterior lo cual hace poco probable este diagnóstico (Chou, 2014).

- Neoplasia ósea o hematopoyética primaria
 - Dentro de las neoplasias malignas óseas y cartilagosas primarias podemos encontrar al osteosarcoma, sarcoma de Ewing y condrosarcoma, todas estas patologías son frecuentes en personas menores de 30 años de edad lo cual hace poco probable estos diagnósticos, adicionalmente la aparición de estas neoplasias con frecuencia suelen ser en las metáfisis o epífisis de huesos largos y el problema de nuestro paciente se encuentra primariamente en la columna dorsal disminuyendo así estas posibilidades (Evola et al., 2017).
 - Las neoplasias hematológicas primarias que pueden comprometer los huesos son las gamapatías monoclonales, por excelencia el mieloma múltiple (Antonio & Kenneth, 2011; Sans-Sabrafen et al., 2007). Esta hipótesis es la más fuerte puesto que el paciente manifiesta síntomas de anemia (astenia), síntomas de dolor óseo difuso (lumbar primario y ahora parrilla costal), signos clínicos constitucionales de una neoplasia como es la baja de peso, la taquicardia y la fiebre, y finalmente signos de laboratorio como la anemia previamente descrita de otra casa de salud por lo tanto sería pertinente investigar a esta patología (Röllig, Knop, & Bornhäuser, 2015).
- Dolor lumbar no especificado

- Todos los signos de alarma que se encuentran presentes en nuestro paciente anulan a esta posibilidad.

Aproximación al dolor lumbar con signos de alarma

En revisión sistemática amplia realizada en el 2009 en donde se han analizado 6 ensayos se ha evidenciado que no existe beneficio a corto plazo (menos de 3 meses) o a largo plazo (6 a 12 meses) tanto en la morbilidad como mortalidad cuando se emplean estudios de imagen de cualquier naturaleza para el estudio del dolor lumbar sin signos de alarma (Chou et al., 2011). Por otra parte se ha evidenciado un aumento de intervenciones debido a la aparición de signos incidentales sin relevancia patológica como los las fisuras anulares, los nodos de Schmorl, los cambios móldicos, entre otros por lo que no se recomienda el uso de métodos de imagen de manera estandarizada (Chou, Fu, Carrino, & Deyo, 2009).

Frente a cualquier signo de alarma, el método de imagen de preferencia para investigación es la resonancia magnética lumbar con y sin contraste ya que este método puede caracterizar los discos, ligamentos, raíces nerviosas, grasa epidural, así como el canal espinal logrando descartar patologías infecciosas, neoplásicas y compresión de raíces nerviosas (Chou et al., 2011, 2011; Jarvik & Deyo, 2002). Este método cuenta con una sensibilidad del 0,96 y una especificidad del 0,92 para descartar patologías graves (Chou et al., 2011).

Cuando no se dispone de resonancia magnética se puede emplear un estudio por tomografía para descartar un absceso epidural y complementando con una gamagrafía para el estudio de osteomielitis (Jarvik & Deyo, 2002). Ya que estos estudios no suelen encontrarse a disponibilidad en primer nivel se recomienda el estudio de rayos X en dos posiciones: anterior y lateral (Jarvik & Deyo, 2002). La sensibilidad de estos estudios es

de 0,82 y tiene una especificidad de 0,57, sin embargo cuando se combina a este estudio con el uso de PCR o VSG la sensibilidad aumenta a un 0,95 y la especificidad a 0,98 para descartar patologías neoplásicas o infecciosas (Jarvik & Deyo, 2002).

En el presente caso observamos que se ha solicitado una resonancia magnética sin contraste como se recomienda en la bibliografía previamente mencionada para descartar patologías neoplásicas, infecciosas o traumatológicas, sin embargo no se optimiza al estudio pues no se ha solicitado el uso de contraste. Además, se solicita una biometría hemática que brindará soporte al diagnóstico diferencial de neoplasias hematológicas como causa del dolor lumbar. Se solicita también una Rx de torax con la finalidad de filiar la etiología del dolor en la parrilla costal.

RESULTADOS DE LABORATORIO E IMAGEN INICIALES

HEMATOLOGIA**HEMOGRAMA**

Globulos Blancos	4.63	x 10 ³ /ul	[4.29 - 9.87]	Citometría de flujo
Neutrofilos	* 1.86	x 10 ³ /ul	[3.50 - 7.00]	
Linfocitos	1.96	x 10 ³ /ul	[1.00 - 4.00]	
Monocitos	0.54	x 10 ³ /ul	[0.40 - 0.70]	
Eosinofilos	* 0.13	x 10 ³ /ul	[0.20 - 0.50]	
Basofilos	* 0.13	x 10 ³ /ul	[0.04 - 0.10]	
Neutrofilos%	* 40.20	%	[55.00 - 70.00]	
Linfocitos %	* 42.30	%	[20.00 - 40.00]	
Monocitos %	* 11.70	%	[4.00 - 10.00]	
Eosinofilos %	2.80	%	[1.00 - 4.00]	
Basofilos %	* 2.80	%	[0.00 - 1.00]	
Recuento de Globulos Rojos	* 2.57	x 10 ⁶ /ul	[4.88 - 6.12]	Impedancia
Hemoglobina.	* 7.50	g/dl	[14.90 - 18.30]	
Hematocrito	* 25.60	%	[43.30 - 52.80]	
Volumen Corpuscular Medio	* 99.60	fl	[81.30 - 94.70]	
HB Corpuscular Media	29.20	pg	[28.00 - 32.80]	
Concent. HB Corpuscular Media	* 29.30	g/dl	[32.97 - 36.10]	
Ancho de Distribución de G.R. S.D.	72.30	fl	[40.00 - 80.00]	
Ancho de Distribución de G.R. S.V. %	* 19.60	%	[11.00 - 14.00]	
Plaquetas	* 359	x 10 ³ /ul	[177 - 350]	Impedancia
Volumen Plaquetario Medio	10.40	fl		
VALOR DE REFERENCIA: 9 - 12.3				
Observación	.			
ANISOCITOSIS				
HIPOCROMIA				
Granulocitos Inmaduros #	0.01			
Granulocitos Inmaduros %	0.20			

Fecha Validación 31/01/2019 11:53:18 Responsable BQ. DANIELA BONIFAZ

BIOQUIMICOS

Creatinina	* 0.59	mg/dl	[0.70 - 1.20]	Fotometria
------------	--------	-------	-----------------	------------

Imagen 1: Resultados de laboratorio del ingreso obtenidos a través del sistema

Hosvital



Imagen 2: Radiografía de torax AP del paciente al momento del ingreso en donde se evidencia signos de lesiones osteolíticas en parrilla costal.

SEDE DE ATENCIÓN:	001	HOSP EUGENIO ESPEJO	Edad : 45 AÑOS
FOLIO	1	FECHA 31/07/2018 19:28:14	TIPO DE ATENCIÓN AMBULATORIO
ORDENES DE IMÁGENES DIAGNÓSTICAS			
Cantidad	Descripción		
1	RESONANCIA MAGNETICA DEL CANAL ESPINAL Y SUS CONTENIDOS, LUMBAR, SIN MATERIAL DE CONTRASRealizado		
	Lordosis lumbar normal.		
	Adecuada alineación de los cuerpos vertebrales.		
	Cuerpos vertebrales de altura e intensidad de señal normal.		
	Nódulos de Schmorl en las plataformas superiores de T12-L1-L2		
	Signos de discoartrosis en todos los niveles proyectados.		
	Artrosis facetaria bilateral grado I, en todos los niveles lumbares, muy acentuados grado II en los niveles L4-L5 y L5-S1.		
	Tejidos blandos adyacentes sin alteraciones		

Imagen 3: Informe radiológico de imagen por resonancia magnética obtenida al momento del ingreso

LISTA DE PROBLEMAS ACTUAL

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	8 semanas previo al ingreso	Dolor lumbar	A	VII
2	6 semanas previo al ingreso	Anemia	A	I
3	2 semanas previo al ingreso	Pérdida significativa de peso	A	VI
4		Astenia	A	VIII
5		Constipación	A	X
6	Al ingreso	Taquicardia	A	IX
7		Fiebre	A	V

8		Disminución de fuerza en miembros inferiores con incapacidad a la deambulaci3n.	A	III
9		Dolor a la palpaci3n en parrilla costal	A	IV
10	Tras evaluaci3n primaria	Anemia confirmada	A	I
11		Lesiones osteol3ticas en parrilla costal	A	II

Evoluci3n del paciente, an3lisis de ex3menes y aproximaci3n diagn3stica de dolor

lumbar

La valoraci3n inicial en conjunto con los ex3menes paracl3nicos y de imagen permiten descartar lesiones ocupantes de espacio y procesos infecciosos como es el caso de absceso epidural, osteomielitis, herniaci3n de disco lumbar y lesiones metast3sicas.

Los hallazgos que se encuentran en la resonancia magn3tica como los n3dulos de Schmorl, la artrosis facetaria y los signos de discoartrosis corresponden a un proceso degenerativo de la edad como se mencion3 previamente. Por otra parte las lesiones osteol3ticas que se evidencian en la parrilla costal pueden ser un signo sugestivo de mieloma m3ltiple, adem3s si se asocia este signo radiogr3fico a la anemia que presenta el paciente hace m3s probable dicho diagn3stico.

Se solicita por parte del servicio de hematolog3a los siguientes ex3menes de laboratorio e imagen:

- Exámenes de laboratorio
 - ácido úrico
 - Fosfatasa alcalina
 - LDH
 - Proteínas en suero
 - Albumina en suero
 - Globulina en suero
 - Velocidad de eritrosedimentación
 - Electroforesis de proteínas
 - Inmunofijación
 - Cadenas ligeras Kappa/Lambda en suero
 - Tiroglobulina
 - B2 microglobulina
 - Creatinina Sérica, Urea, Glucosa.
 - Cuantificación sérica de Inmunoglobulinas
- Exámenes histopatológicos
 - Aspirado medular
- Exámenes radiológicos
 - Rx de cráneo

Se obtienen los siguientes resultados:

Prueba	Resultado	Unidad	Valor de Referencia
ESTUDIOS ESPECIALES			

ELECTROFORESIS DE PROTEINAS

RESULTADO: Se denota doble pico en región Gamma, proceso sugestivo de gammapatía biclonal

Imagen 4: Resultados de estudio de electroforesis de proteína por prestador externo

Prueba	Resultado	Unidad	Valor de Referencia
QUIMICA CLINICA			
ACIDO URICO RECONFIRMADO.	12.2	↑ mg/dL	3.5 - 8.5
FOSFATASA ALCALINA RECONFIRMADO.	173	↑ U/L	40 - 129
LDH	202	U/L	135 - 225
PROTEINAS TOTALES EN SUERO RECONFIRMADO.	9.22	↑ g/dL	6.00 - 8.70
ALBUMINA EN SUERO RECONFIRMADO.	3.04	↓ g/dL	3.39 - 5.30
GLOBULINA EN SUERO	6.18	↑ g/dL	1.20 - 3.50
Validación: NANCY TAMAYO 01/12/2018 12:58 PM			
HEMATOLOGIA Y COAGULACION			
VELOCIDAD DE ERITRO SEDIMENTACION	5	mm/hora	0 - 20
Validación: ANDREA OBANDO 01/12/2018 10:28 AM			

Imagen 5: Resultados de paraclínicos por prestador externo

Prueba	Resultado	Unidad	Valor de Referencia
ESTUDIOS ESPECIALES			
INMUNOELECTROFORESIS DE PROTEINAS RESULTADO: SUGIERE GAMMAPATIA MONOCLONAL TIPO IgG BICLONAL KAPPA			
CADENAS LIGERAS KAPPA/LAMBDA SUERO LAMBDA CADENA LIGERA EN SUERO: 35 mg/dl VALORES DE REFERENCIA: 313-723 mg/dl			
KAPPA CADENA LIGERA EN SUERO: 22400 mg/dl VALORES DE REFERENCIA: 629 - 1350 md/dl			
Validación: NATALIA EGAS 06/12/2018 9:04 AM			
MARCADORES TUMORALES			
TIROGLOBULINA Quimioluminiscencia	56.07	ng/mL	1.70 - 78.00
Validación: NANCY TAMAYO 01/12/2018 12:51 PM			
BETA 2 MICROGLOBULINA RECONFIRMADO. Quimioluminiscencia	7097.00	↑ ng/mL	609.00 - 2164.00
Validación: NATALIA EGAS 03/12/2018 10:57 AM			

Imagen 6: Resultados de paraclínicos por prestador externo

PRUEBAS ESPECIALES			
Immunoglobulina G	* 104.04	g/L	[7.00 - 16.00]
El test puede no proporcionar resultados exactos para muestras de pacientes con una gammapatía monoclonal, pues debido a sus características individuales, este tipo de muestras sólo puede determinarse por electroforesis. Los resultados del laboratorio deben valorarse junto con otros hallazgos clínicos.			
Immunoglobulina A	* 0.35	g/L	[0.70 - 4.00]
El test puede no proporcionar resultados exactos para muestras de pacientes con una gammapatía monoclonal, pues debido a sus características individuales, este tipo de muestras sólo puede determinarse por electroforesis. Los resultados del laboratorio deben valorarse junto con otros hallazgos clínicos.			
Immunoglobulina M	* 0.34	g/L	[0.40 - 2.30]
El test puede no proporcionar resultados exactos para muestras de pacientes con una gammapatía monoclonal, pues debido a sus características individuales, este tipo de muestras sólo puede determinarse por electroforesis. Los resultados del laboratorio deben valorarse junto con otros hallazgos clínicos.			

Imagen 7: Resultados de paraclínicos por medio del sistema Hosvital



Imagen 8: Rx de calota craneal de paciente revelando varias lesiones osteoclásticas.

Tras los hallazgos de los exámenes complementarios se decide complementar con el estudio de un aspirado medular que demuestra lo siguiente:

RESULTADO ASPIRADO MEDULAR:

SE PROCESA ASPIRADO MEDULAR DEL PACIENTE Y SE LAS PROCESA BAJO TINCION DE GIEMSA. OBTENIENDOSE LOS SIGUIENTES RESULTADOS:

-ACTIVIDAD OSTEOCLASTICA PROMINENTE
-PRESENCIA DE 85% DE CELULAS PLASMATICAS MADURAS E INMADURAS EN FORMA DE NODULOS Y CLUSTERES INTERSTICIALES

SE SUGIERE COMPLEMENTAR ESTUDIO CON INMUNOHISTOQUIMICA CD138, CD 79a, ESTUDIO CITOGENETICO POR METODO FISH Y CITOMETRIA DE FLUJO.

HALLAZGOS SUGESTIVOS DE GAMAPATIA MONOCLONAL TIPO MIELOMA MULTIPLE, CORRELACIONAR CON CLINICA.

Imagen 9: Informe histopatológico de aspirado medular por medio de prestador externo

Finalmente se realiza el diagnóstico de mieloma múltiple . Se inicia el tratamiento de inducción quimioterapéutica a base de Bortezomib-Dexametasona-Talidomida. Paciente es candidato a trasplante autólogo de células madre.

DISCUSIÓN DEL CASO Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE MIELOMA MÚLTIPLE

Definición y epidemiología:

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y que usualmente se acompaña de una secreción monoclonal de gammaglobulinas que es detectable en el suero o en la orina (Röllig et al., 2015). La edad media del diagnóstico es aproximadamente los 70 años, un 37% de pacientes son más jóvenes que los 65 años, un 26% se encuentran dentro de los 65 y 74 años y un 37% son mayores que los 75 años (Antonio & Kenneth, 2011). Se han reportado menos de un 3% de pacientes que pueden presentar mieloma múltiple con una edad inferior a los 50%, se ha visto que en este grupo de pacientes las características de mieloma múltiple son atípicas y pueden ser más agresivos (Bellahammou et al., 2017; Chretien et al., 2014).

Factores de riesgo:

La Sociedad Americana del Cancer (*American Cancer Society*) propone los siguientes como factores de riesgo:

- Edad: Un 74% de casos se registran luego de los 65 años de edad (Antonio & Kenneth, 2011).

- Sexo: Se ha visto que esta patología es ligeramente más frecuente en el sexo masculino (Röllig et al., 2015).
- Raza: Esta patología es el doble de frecuente en personas de raza negra que en personas blancas (R A Kyle et al., 2010).
- Historia familiar: Se han reportado casos familiares de esta patología lo que sugiere al historial familiar como factor de riesgo (Koura & Langston, 2013).
- Obesidad: Se ha visto que los pacientes que tienen sobrepeso y obesidad tienen un Odds Ratio de 2,66 de que padezcan gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) o de que progresen de MGUS hacia mieloma múltiple (Thordardottir et al., 2017).
- Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) : Existe un riesgo de un 1% al año y de un 25% en toda la vida de convertirse en Mieloma Múltiple, Macroglobulinemia de Waldenström, Amiloidosis u cualquier malignidad sanguínea o desorden mieloproliferativo (R A Kyle et al., 2010).

Biología del mieloma múltiple:

El mieloma múltiple proviene de una proliferación premaligna de un clon de una célula plasmática que deriva de un centro B post germinal (Antonio & Kenneth, 2011).

El microambiente de la médula ósea y una serie de cambios genéticos son los que permiten la transformación de estas células a una neoplasia maligna (Röllig et al., 2015). Se ha visto que el reordenamiento inicial de los cromosomas permite la conversión de un clon plasmático hacia una célula precursora de una gammapatía monoclonal de significado incierto, éste cambio inicial es una translocación en la región de switch de las inmunoglobulinas que se encuentra en el cromosoma 14 (t(14;16)(q32.33,23), y con el gen MMSET en el cromosoma 4 (Antonio & Kenneth,

2011; Boyle, Davies, Leleu, & Morgan, 2014; Röllig et al., 2015). Posteriormente lo que permite el paso de MGUS hacia mieloma múltiple es una segunda translocación que involucra los siguientes genes: gen *MYC* en el cromosoma 8, *MAFB* cromosoma 20 y *IRF4* en el cromosoma 6. Cambios adicionales que involucran el gen RAS y FGFR3 proporcional el sustrato para que el mieloma intramedular pueda evolucionar hacia un mieloma extracelular e incluso a una leucemia de células plasmáticas (Röllig et al., 2015). El microambiente de la médula ósea ocasiona que se dé mayor reabsorción ósea y mayor angiogénesis lo que garantiza la proliferación y supervivencia del tumor (Antonio & Kenneth, 2011).

Fisiopatología de los signos y síntomas:

La mayoría de pacientes con mieloma múltiple presentan una serie de signos y síntomas que se relacionan con la infiltración de células plasmáticas en los huesos o en otros órganos, o con el daño proporcionado por las inmunoglobulinas en los diferentes órganos (Röllig et al., 2015). En un estudio retrospectivo de 1027 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple se evidencia la prevalencia de los siguientes signos y síntomas (Turesson, Velez, Kristinsson, & Landgren, 2010):

- Anemia 73%
- Dolor óseo 58%
- Elevación de creatinina sérica 48%
- Fatiga y astenia 32%
- Hipercalcemia 28%
- Pérdida de peso 24%
- Parestesias 5%

- Hepatomegalia 4%

La base fisiopatología de los signos y síntomas se explica de la siguiente manera:

- Anemia: La anemia puede ser secundaria al proceso inflamatorio que implica el tumor con elevación de hepcidina, también puede ser secundaria a enfermedad renal crónica secundaria al daño de las inmunoglobulinas al riñón y consecuente disminución de producción de eritropoyetina o puede ser secundaria a infiltración de clones B plasmáticos a la médula ósea y posterior supresión de progenitores hematopoyéticos (Sans-Sabrafen et al., 2007; Turesson et al., 2010). Se ha visto adicionalmente una disminución de vitamina B12 en estos pacientes sin embargo la causa de este signo aún sigue en investigación (Turesson et al., 2010). Por tanto las características de la anemia pueden ser diversas de acuerdo al mecanismo fisiopatológico siendo normocítica en un 73% de los casos, macrocítica en un 9% y en un 18% microcítica (Turesson et al., 2010).
- Dolor óseo: El dolor suele ser frecuente en la parrilla costal y en la espalda, presentándose hasta en un 60% de pacientes de esa forma (Turesson et al., 2010). El dolor suele ser secundario a la actividad osteoclásticas promovida por citosinas del microambiente tumoral como es el RANK y la IL6 producidas por los clones plasmáticos (Antonio & Kenneth, 2011).
- Lesión renal: El mecanismo de daño del riñón en el mieloma múltiple viene dado por la hipercalcemia secundaria a la activación osteoclástica y a la filtración de cadenas ligeras (Turesson et al., 2010). Otros motivos de lesión pueden ser secundaria a la infiltración de amiloide en el parénquima renal o daño ocasionado por fármacos antineoplásicos durante el tratamiento del mismo (Turesson et al., 2010).

- **Hipercalcemia:** Es ocasionada por la activación osteoclástica y destrucción lítica ósea con la consecuente liberación de sales de calcio al plasma (Turesson et al., 2010). Aproximadamente en un 13% de pacientes puede requerir tratamiento emergente con agentes quelantes de calcio (Turesson et al., 2010).
- **Visceromegalías:** Aunque su prevalencia es pequeña, suelen ser signos de una complicación severa del mieloma múltiple que es la amiloidosis. La infiltración de este material puede aumentar el tamaño del corazón, el hígado y el bazo; además de ocasionar fallo en estos órganos (Turesson et al., 2010).
- **Signos neurológicos:** Las lesiones más frecuentes suelen ser la compresión de la espina o nervios, también suele presentarse una neuropatía periférica secundarias a las lesiones líticas. Cuando existe daño periférico se debe sospechar un síndrome llamado POEMS (*polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, mieloma múltiple y cambios en la piel*) (Turesson et al., 2010).
- **Infección:** Las infecciones suelen ser frecuentes, dentro de éstas las que más se presentan son secundarias a infecciones pulmonares por neumococo (S. V. Rajkumar, 2019). El paciente con mieloma múltiple se encuentra en un estado de inmunosupresión que viene determinada por dos factores principalmente: una disminución en la acción linfocitaria y supresión de producción de inmunoglobulinas dada por la sobreproducción de inmunoglobulina de un clon (S. V. Rajkumar, 2019). Además, presenta factores físicos que promueven estas infecciones como una disminución en la mecánica ventilatoria por el dolor en la caja torácica y columna (S. V. Rajkumar, 2019).

Es pertinente mencionar que actualmente se emplea el acrónimo CRABS

(*HipeCalcemia, Renal Disease, Anemia, Bone Pain, Neurological Signs*) para recordar

los signos y síntomas presentes en esta patología (Röllig et al., 2015).

Criterios diagnósticos:

En el año 2014 el grupo internacional de trabajo del mieloma múltiple (International Myeloma Working Group) realizó un conceso en donde se establecieron definiciones para esta patología (S. V. Rajkumar et al., 2014):

Definición de Mieloma múltiple:

- Presencia del 10% o más de células plasmáticas en médula ósea o presencia de un plasmocitoma extramedular y uno o más de los siguientes eventos definatorios de mieloma
 - Evidencia de daño orgánico terminal:
 - Hipercalcemia
 - Insuficiencia renal
 - Anemia
 - Lesiones líticas

Definición de Mieloma múltiple latente (Smoldering multiple myeloma):

- Deben cumplirse ambos criterios
 - Proteína monoclonal mayor a 3g/dL (IgG o IgA) o presencia de más de 500 mg de proteína monoclonal en orina de 24 horas
 - Ausencia de cualquier evento de daño orgánico terminal

Definición de Gammapatía monoclonal de significado incierto:

- Presencia de pico monoclonal pero que la proteína monoclonal sea menor a 3 g/dL
- Presencia de menos del 10% de células plasmáticas en médula ósea
- No presencia de lesión o daño en órgano blanco

Plasmocitoma solitario:

- Presencia por medio de biopsia de una lesión solitaria en hueso o en algún tejido blando de células plasmáticas
- Hallazgos normales en un aspirado o biopsia de médula ósea.

Amiloidosis sistémica:

- Presencia de daño orgánico dado por infiltración de material amiloide
- Tinción positiva con rojo congo en estudio histopatológico (grasa subcutánea u otro tejido)
- Evidencia de proliferación monoclonal
- Presencia de cadenas ligeras y amiloide en tejido diana

Interpretación de exámenes en el diagnóstico de mieloma múltiple:**Electroforesis de proteínas:**

Este examen puede ser llevado al cabo en suero o en orina de 24 horas empleando un gel de agarosa. El examen identifica 5 grandes fracciones proteicas cuando se emplea en suero. Usualmente revela un pico en la albúmina ya que es la proteína más habitual en condiciones fisiológicas en los pacientes, existen menores concentraciones en las regiones alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 y gamma. La producción de un solo tipo de inmunoglobulina genera un pico monoclonal en la región gamma lo cual suele observarse de manera característica en la electroforesis de proteínas de pacientes con mieloma múltiple (Robert A. Kyle et al., 2003). Este patrón suele presentarse en un 82% de pacientes con mieloma múltiple (Robert A. Kyle et al., 2003). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que en aproximadamente un 2 % de casos de mieloma múltiple

suele observarse un doble pico en la región gamma sugiriendo una mieloma biclonal (Pradhan, Arora, Gami, & Kaur, 2015).

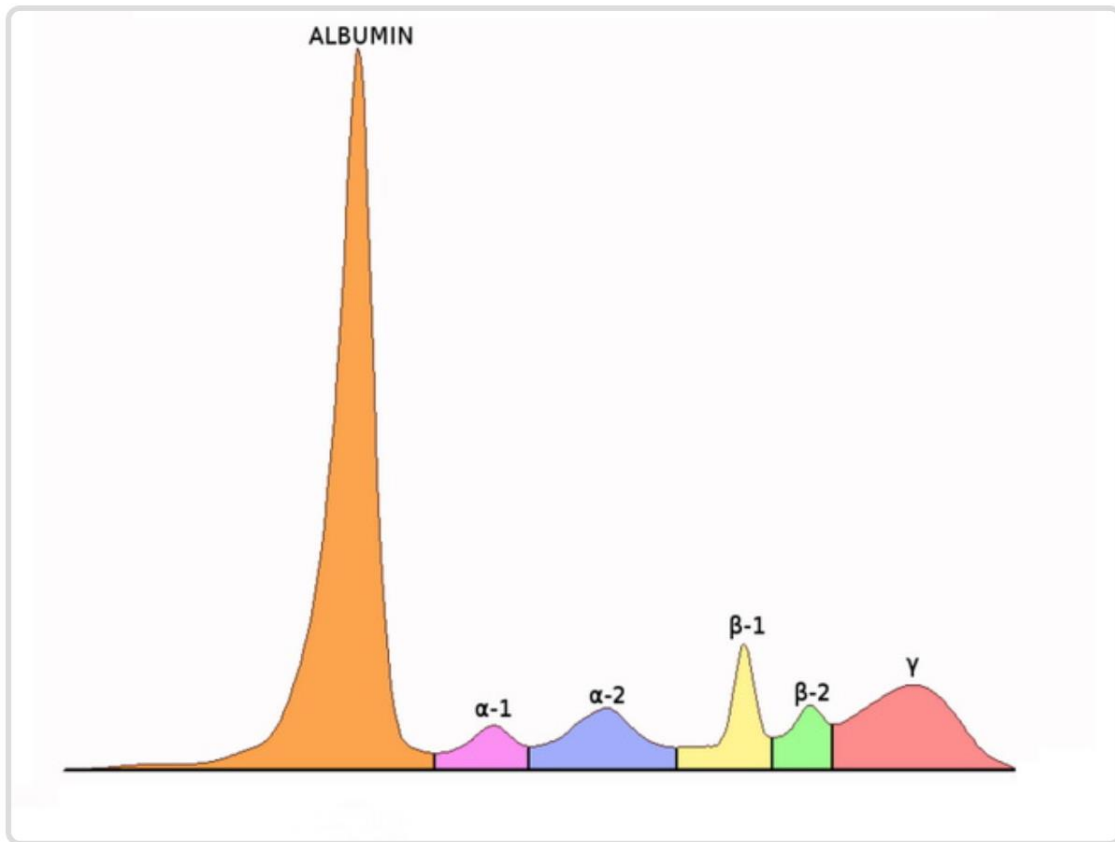


Imagen 10: Patrón normal de electroforesis de proteínas. Imagen tomada de <https://www.webpathology.com/image.asp?case=768&n=14>

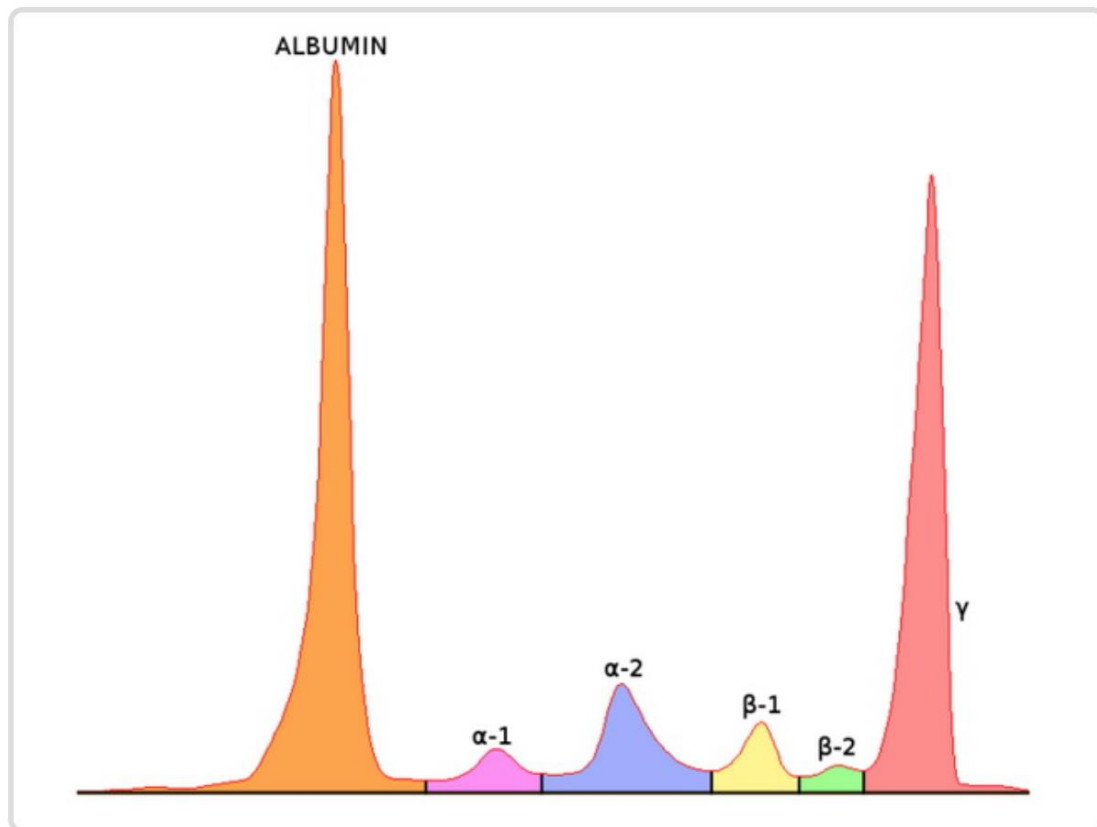


Imagen 11: Patrón más frecuente en mieloma múltiple que revela pico monoclonal en región gamma. Imagen tomada de

<https://www.webpathology.com/image.asp?case=768&n=15>

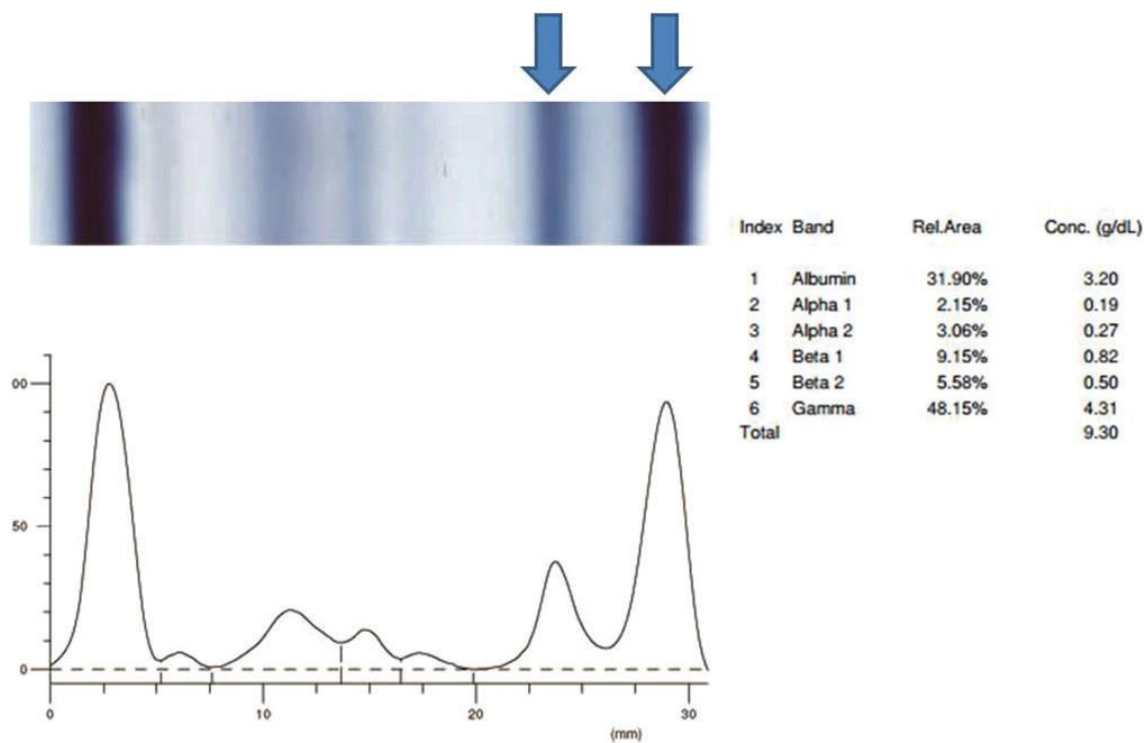


Imagen 12: denota doble pico en región gamma que sugiere gammopatía biclonal.

Imagen obtenida de Inmunoglobulin G kappa biclonal gammopathy associated with multiple mieloma, plasmocytoma, and cast nephropaty (Pradhan et al., 2015).

Inmunofijación

Este examen es empleado para la confirmación de la proteína M y determina el tipo de inmunoglobulina presente en el estudio, además permite determinar cadenas ligeras en el suero (Pradhan et al., 2015).

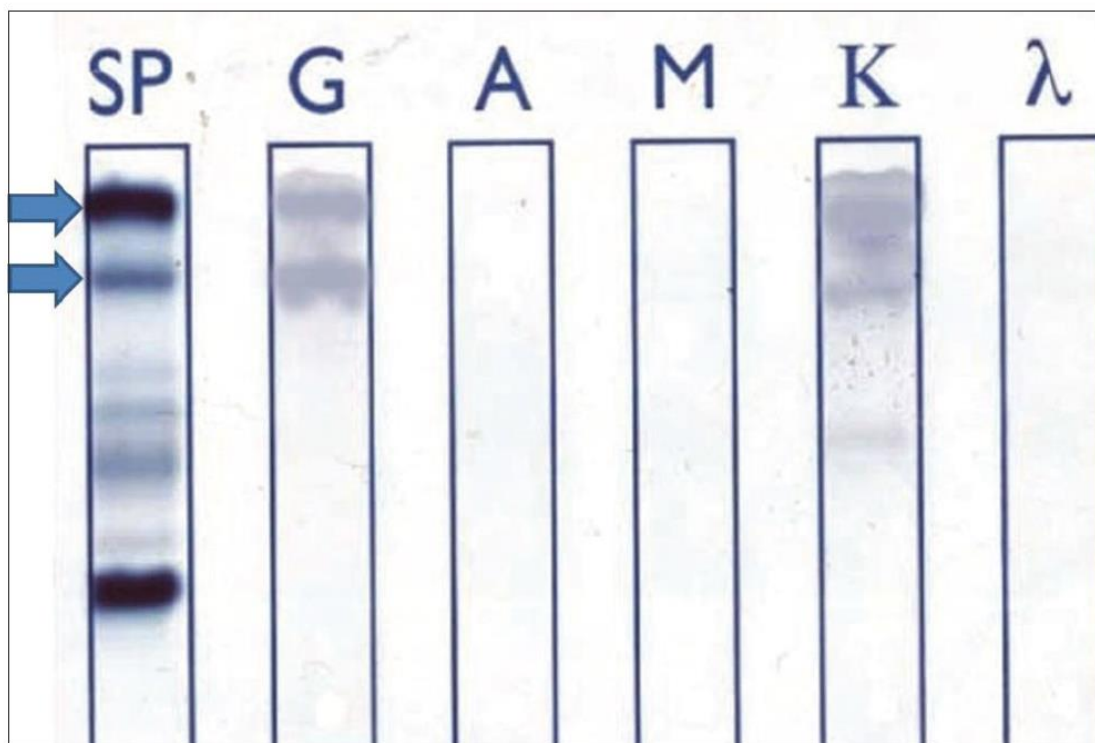


Imagen 13: Se observa que por medio de esta técnica existe presencia de inmunoglobulina G y cadenas ligeras Kappa. Imagen obtenida de Immunoglobulin G kappa biclonal gammopathy associated with multiple mieloma, plasmocytoma, and cast nephropaty (Pradhan et al., 2015).

Estudio de cadenas ligeras

Aproximadamente un 20% de pacientes con mieloma múltiple se caracterizan por presentar únicamente cadenas ligeras (Bence-Jones) en el suero sin expresión de ninguna otra inmunoglobulina, por lo tanto, es imprescindible determinar la concentración de estas cadenas para definir el diagnóstico en casos donde se encuentre normal la concentración de inmunoglobulinas (S. V. Rajkumar, 2019). Además se ha evidenciado que la presencia de cadenas ligeras juega un papel crucial en el compromiso renal que puede tener los pacientes y en el progreso a amiloidosis que pueden tener los pacientes (S. V. Rajkumar, 2019).

Estudios de imagen:

Aproximadamente un 70% de pacientes con mieloma múltiple presenta al momento del diagnóstico lesiones osteolíticas intensas. Las vertebras, la calota craneal y pelvis son localizaciones frecuentes. Las lesiones osteoescleróticas se presentan en menos del 1% de pacientes. Dentro de los diferentes estudios de imagen se prefiere el uso de Rx en plano de todo el cuerpo vs el uso de tomografías, PET/CT scan, y uso de resonancia magnética ya que existe una relación costo beneficio razonable en esta modalidad (S. V. Rajkumar, 2019).



Imagen 14: Se revela lesión osteolítica en calota craneal. Imagen obtenida de <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html> (Crane, 2019)

Estudio histopatológico

El estudio histopatológico puede ser llevado al cabo por medio de un aspirado medular o por medio de una biopsia siendo mucho más sensible y específico el uso de la biopsia. Inicialmente se recomienda el uso de tinción de Giemsa o tinción de Hematoxilina-Eosina para valorar la celularidad de la médula (Crane, 2019). Una vez que existen criterios de mieloma múltiple definidos por la presencia de más del 10% de células plasmáticas en la médula se recomienda realizar estudios complementarios de inmunohistoquímica, citometría de flujo y estudios citogenéticos (Crane, 2019).

- Estudio histoquímico:
 - Se pueden evidenciar células plasmáticas maduras que presentan un abultante citoplasma basófilo, núcleo redondo exéntrico y el núcleo no discernible del nucleolo
 - También se puede presenciar células plasmáticas inmaduras en donde hay una disregulación de la relación núcleo citoplasma demostrando mayor citoplasma, se evidencia el nucleolo.
 - Plasmablastos: son las células que poseen menos citoplasma con un núcleo y nucleolo muy prominente.
 - Células morulares: son células plasmáticas en donde se han cristalizado inmunoglobulinas proporcionando una morfología en forma de racimo de uvas o mórula.

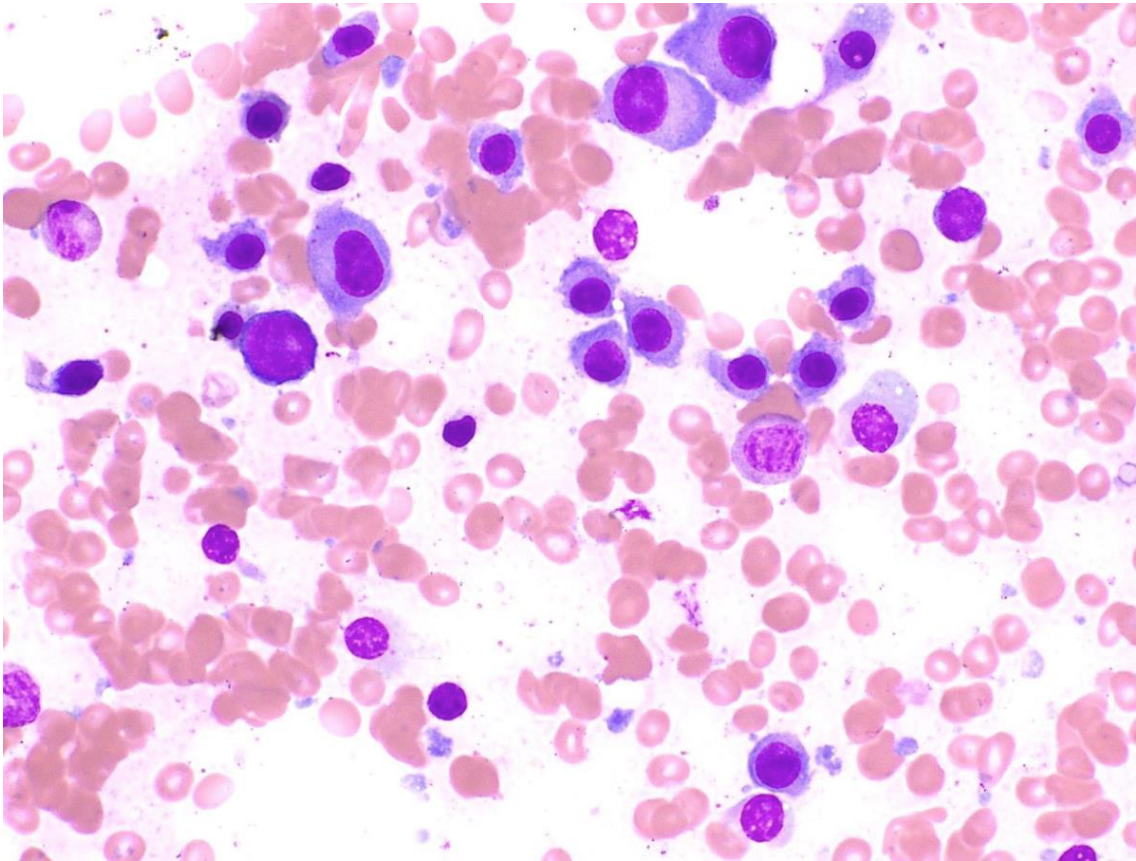


Imagen 15: Aspirado medular en donde se evidencian plasmablastos, células plasmáticas inmaduras y células plasmáticas maduras

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html> (Crane, 2019)

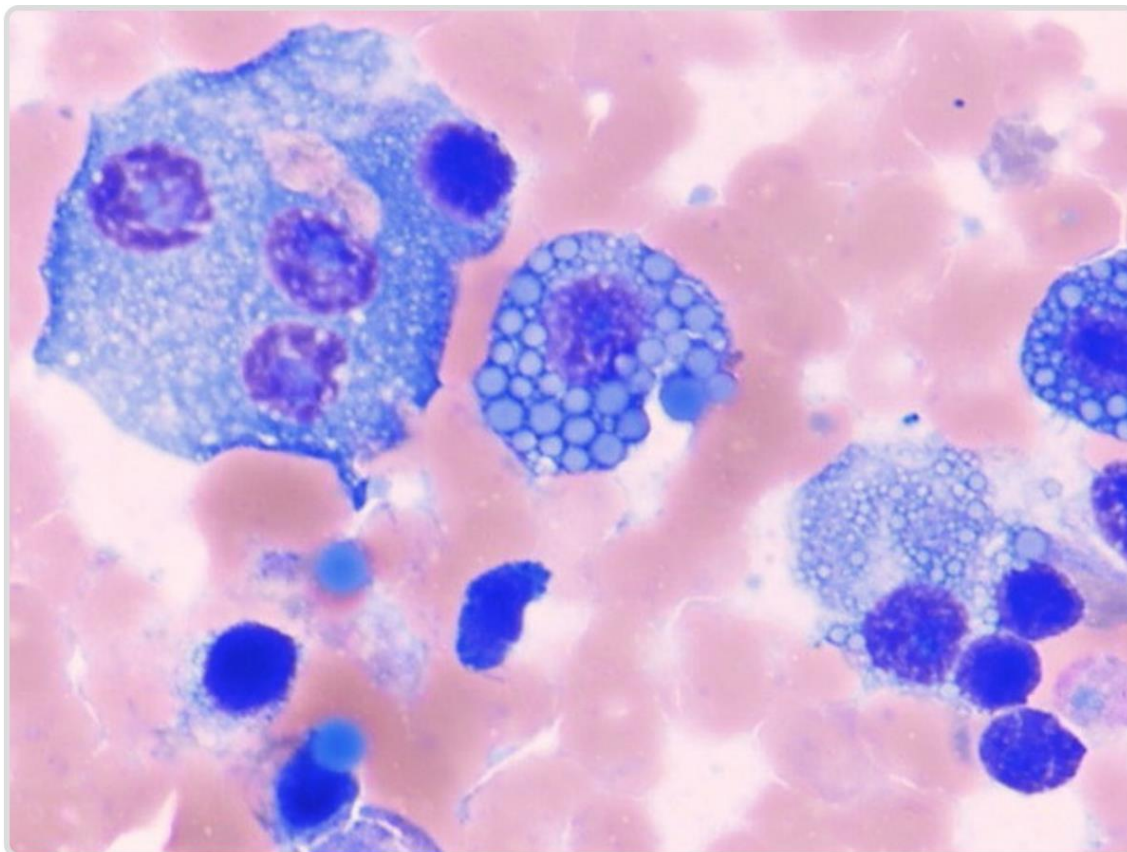


Imagen 16: Presencia de células morulares en donde se evidencia en citoplasma múltiples inclusiones de inmunoglobulina

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html> (Crane, 2019)

- Dentro del estudio inmunohistoquímico esta patología es positiva para CD138, CD79a, CD38, MUM1, EMA, negativo para la expresión de CD19 lo cual permite diferenciar las células plasmáticas normales de células plasmáticas aberrantes (Crane, 2019).

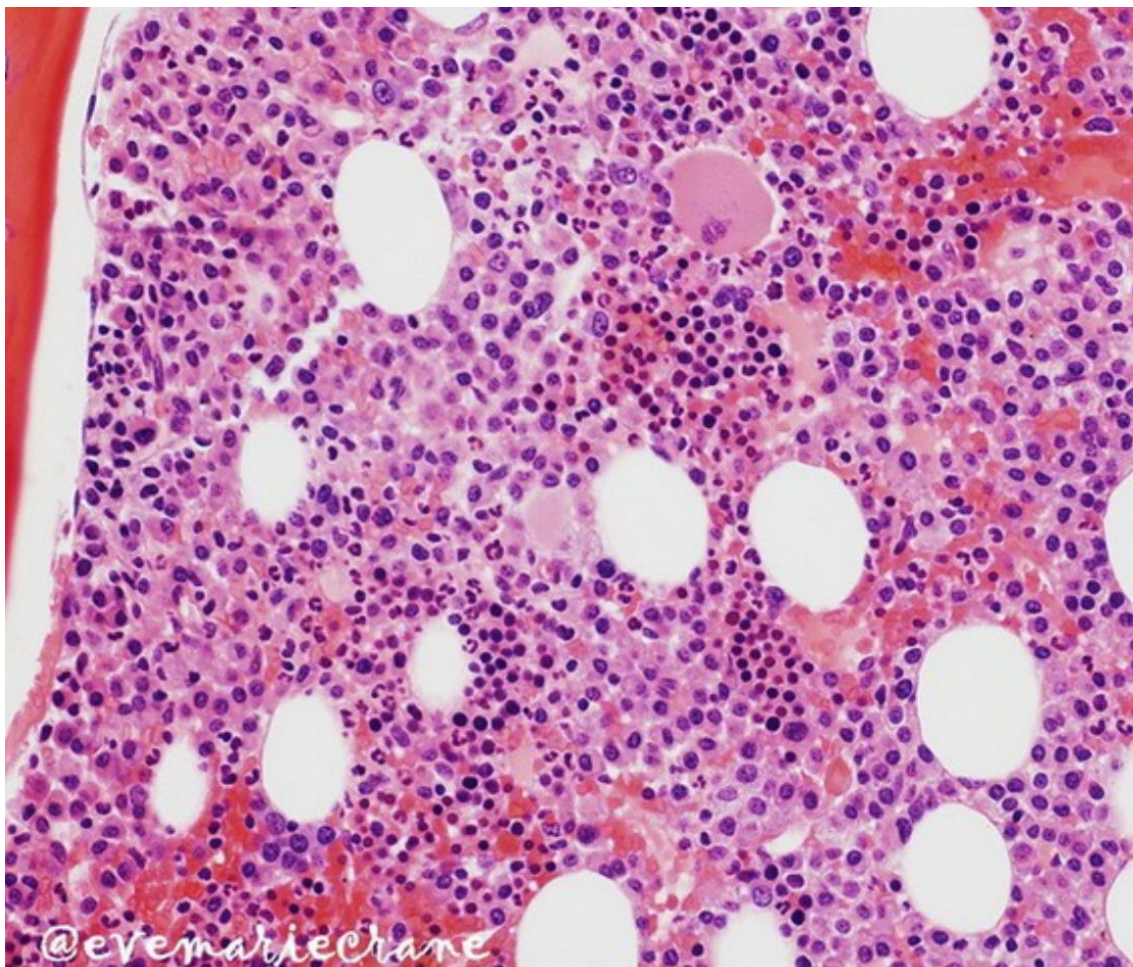


Imagen 17: tinción de Hematoxilina-Eosina que revela más del 50% de celularidad en células plasmáticas Imagen obtenida de

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html> (Crane, 2019)

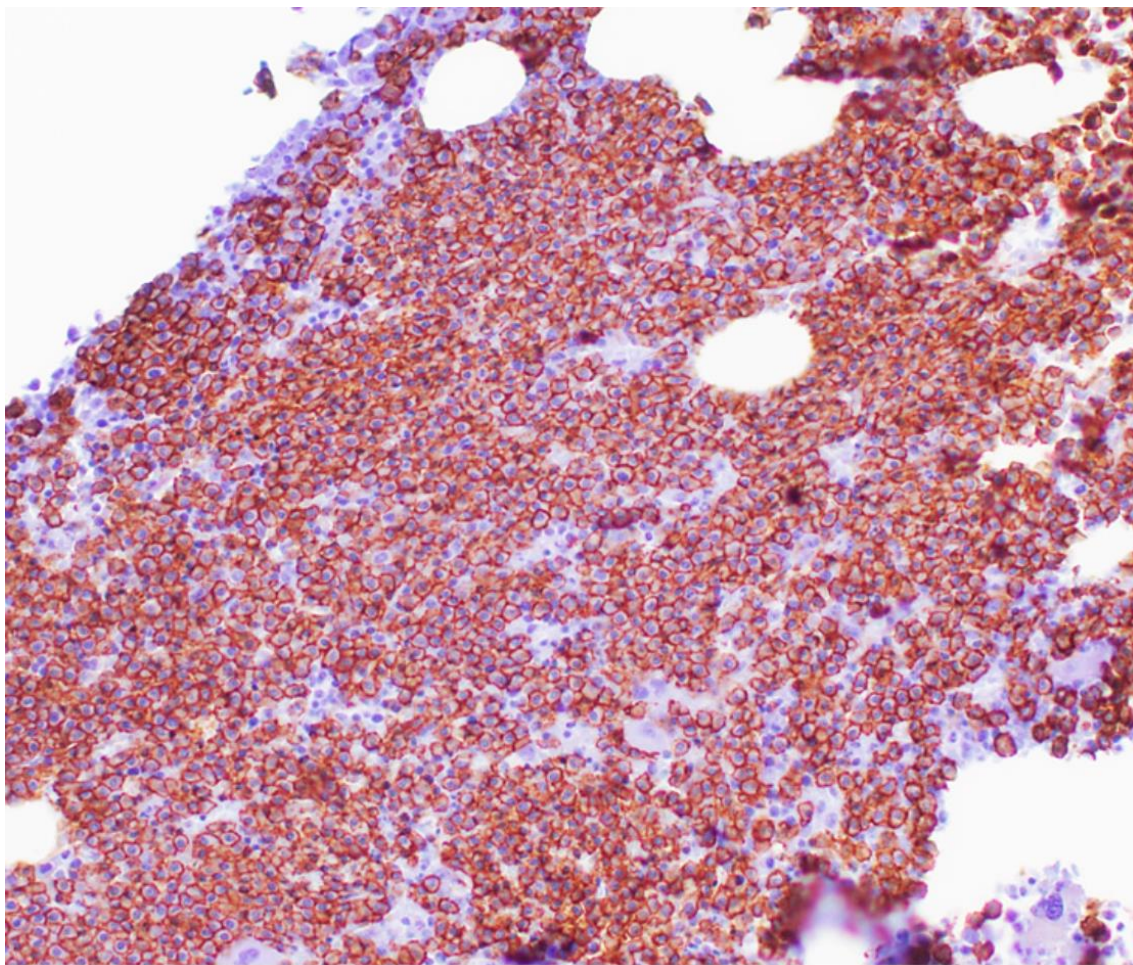


Imagen 18: empleo de inmunohistoquímica CD138 en la misma muestra del paciente en donde se observa un patrón positivo Imagen obtenida de <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html> (Crane, 2019)

- Cuando se emplea la metodología de citometría de flujo usualmente existe ausencia de cadenas ligeras en la superficie pero positividad en el citoplasma y expresión fuerte de CD38, CD56+ O CD117+.

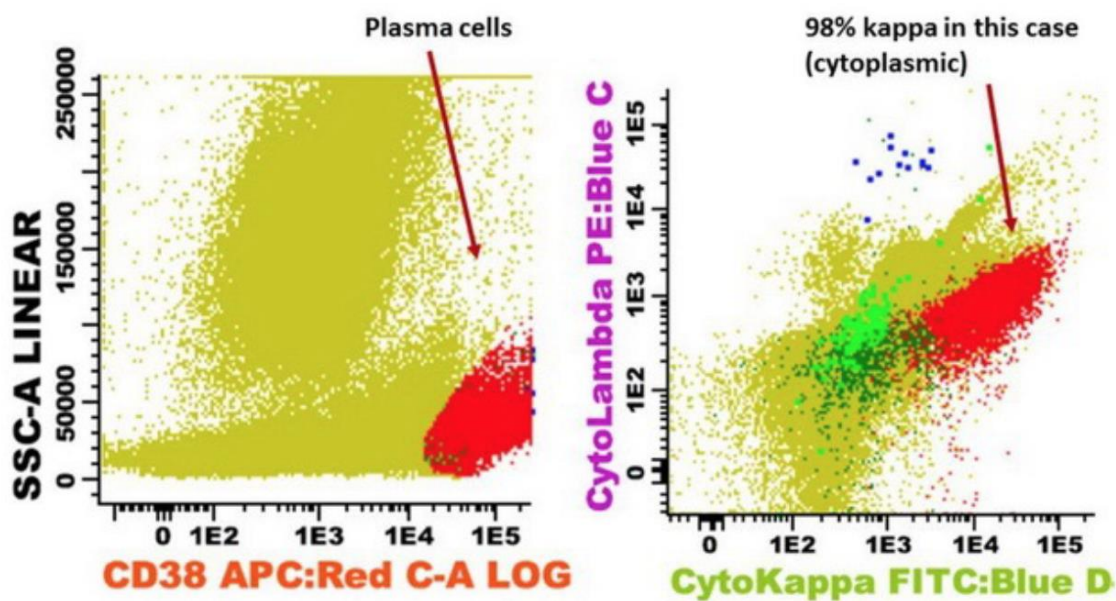


Imagen 19: Se observa expresión fuerte de CD138 en el panel izquierdo y presencia de cadenas Kappa abundantes en el citoplasma en el pannel derecho. Imagen obtenida de <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html> (Crane, 2019)

- Los análisis citogenéticos son de amplia utilidad cuando se trata de establecer el pronóstico. Por lo general se detectan por método de hibridación in situ fluorescente (FISH). Este método busca demostrar translocaciones, trisomias o deleciones. Los pacientes con reagleglos cromosomicos con translocación 4;14, 14;16, 14;20 o deleciones del cromosoma 17p o el cromosoma 13 tienen un mal pronóstico (Segges et al., 2016).

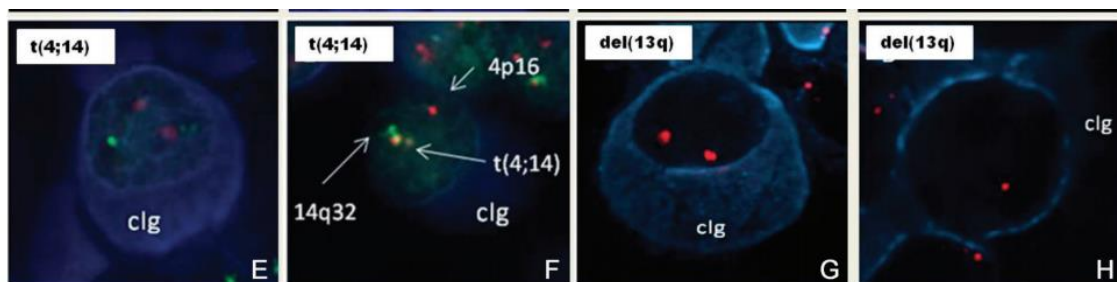


Imagen 20: Esta imagen revela las anomalías que se encuentran en un estudio citogenético por FISH. En el primer y segundo cuadrante se observan reareglos de translocación cromosómica entre el cromosoma 4;14, por otra parte en el tercer y cuarto cuadrante se observa deleciones en el cromosoma 13q. Imagen obtenida de Genetic aberrations in multiple myeloma characterized by clg-FISH: a brazilian context (Segges et al., 2016).

Tipos de mieloma múltiple:

El estudio de inmunofijación permite definir el tipo de proteína M existente en el suero del paciente (Sans-Sabrafen et al., 2007). Los patrones de las células malignas pueden ser:

- IgG: 52% de pacientes
- IgA: 21% de pacientes
- Cadenas Kappa o Lamda: 16% de pacientes
- IgD: 2% de pacientes
- Biclonal: 2% de pacientes
- IgM: 0,5% de pacientes

Análisis de resultados del paciente:

En base a la bibliografía previamente expuesta podemos definir que nuestro paciente presenta el diagnóstico de Mieloma Múltiple, esto en base a que presenta 85% de células plasmáticas en su aspirado medular y eventos definitorios de daño orgánico

terminal como es el caso de lesiones osteolíticas en la Rx de cráneo y anemia con un valor de 7,5 gr/dL. No se evidencia lesión renal en este paciente puesto que los valores de creatinemia se encuentran dentro de parámetros normales. Adicionalmente aún no se han cuantificado los valores de calcio sin embargo serían un dato fundamental para la valoración de este paciente. Valores como la microglobulina que han sido solicitados en este paciente y albúmina pueden ser de utilidad para valorar factores pronósticos según *International Staging System*. Otros exámenes solicitados como LDH pueden ser de igual utilidad para establecer el pronóstico según *R-ISS*. Exámenes adicionales que se pueden considerar en este paciente pueden ser la cuantificación de los valores de inmunoglobulinas, estudio citogenético, y estudios de imagen de todo el cuerpo que serán de utilidad para establecer el pronóstico bajo los criterios de *Durie-Salmon*. Al analizar los resultados de la electroforesis de proteínas y el estudio de inmunofijación podemos definir que el mieloma múltiple de este paciente es biclinal con presencia de IgD y presencia de cadenas Kappa.

Factores pronósticos en el mieloma múltiple:

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de mieloma múltiple es fundamental establecer el estadio de la enfermedad con la finalidad de emplear el tratamiento más adecuado. Actualmente existen dos escalas que pueden ser empleadas para esto: *International Staging System* y la escala de *Durie Salmon*. De estas escalas se ha preferido la de ISS debido a su simplicidad.

La escala ISS fue desarrollada en base a 10750 pacientes no tratados para mieloma múltiple de 17 instituciones diferentes (Greipp et al., 2005). Esta escala toma como parámetros los valores de B2-microglobulina y albúmina y define la supervivencia media de los pacientes de la siguiente manera:

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L	29

*There are two categories for stage II: serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L but serum albumin < 3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

Imagen 21: Valores y estadificación de mieloma múltiple según ISS. Imagen obtenida de International staging system for multiple myeloma (Greipp et al., 2005)

Una variación de esta escala (ISS-R) emplea además el uso de LDH y las alteraciones cromosómicas para definir el estadio. Actualmente dicha escala se encuentra en estudio ya que no han sido aplicada a grandes escalas para la validación de la misma (Palumbo et al., 2015).

Otra escala empleada frecuentemente es la de *Durie-Salmon* que además incorpora varios factores clínicos. Se toma en cuenta los valores de hemoglobina, calcio sérico, lesiones líticas, valores de inmunoglobulinas y valores de cadenas ligeras en orina (Durie & Salmon, 1975). Dicha escala es mucho más antigua y correlaciona los parámetros con la masa tumoral (billones de células), el estadio I refiere una masa de células plasmáticas de 600 billones/m², el estadio II con una masa celular de 600-1,200 billones/m² y el estadio III con una masa mayor a 1,200 billones/m². Los valores de laboratorio se manifiestan de la siguiente manera:

Durie-Salmon staging system for multiple myeloma

Stage I
Low cell mass: $<0.6 \times 10^{12}$ cells/m ² PLUS all of the following:
Hgb >10 g/dL
Serum IgG <5 g/dL
Serum IgA <3 g/dL
Normal serum calcium
Urine monoclonal protein excretion <4 g/day
No generalized lytic bone lesions
Stage II
Intermediate cell mass: neither stage I nor stage III
Stage III
High cell mass: $>1.2 \times 10^{12}$ cells/m ² PLUS one of more of the following:
Hgb <8.5 g/dL
Serum IgG >7 g/dL
Serum IgA >5 g/dL
Serum calcium >12 mg/dL (3 μ mol/L)
Urine monoclonal protein excretion >12 g/day
Advanced lytic bone lesions
Stage III is subclassified as IIIA or IIIB based on serum creatinine
A. Serum creatinine <2 mg/dL (177 μ mol/L)
B. Serum creatinine \geq 2 mg/dL

Hgb: hemoglobin; IgG: immunoglobulin G; IgA: immunoglobulin A

UpToDate®

Imagen 22: escala de Durie Salmon. Imagen obtenida de

https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F56890&topicKey=HEME%2F6658&search=Multiple%20mieloma&source=see_link (V. Rajkumar, 2019)

Se ha propuesto además definir el pronóstico de acuerdo con los hallazgos citogenéticos en alto o bajo riesgo. Se considerará aquellos de alto riesgo en donde se

encuentre delación del cromosoma 17p13, translocación (4;14), (14,16), (14;20), ganancia en el 1q (Palumbo et al., 2015).

Discusión del pronóstico del paciente:

A pesar de que no se ha empleado estudios citogenéticos en nuestro paciente se puede establecer en base a sus valores de B2-microglobulina (7097 ng/dL) (7,09 mg/dL) y albumina (3,04 g/dL) como estadio III según ISS. Por otra parte en nuestro paciente no podemos emplear plenamente la escala de Durie-Salmon debido a que no tenemos valores de calcio, ni una concentración en la electroforesis de proteínas en orina, sin embargo en base a los parámetros presentes en el paciente se puede clasificar en Durie Salmon clase III debido al valor de hemoglobina (7,5 g/dL) y al valor mayor a 7 gr/dL de IgG (107 g/dL) a pesar de que no se la a obtenido por una metodología de electroforesis de proteínas. Debido a que los valores de creatinina son menores a 2 mg/dL se subclasifica como A por tanto se sospecha que la masa tumoral es de 1200 billones/m².

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL TRATAMIENTO

Aproximación frente a un paciente recientemente diagnosticado con mieloma múltiple:

Frente al diagnóstico de esta patología como primer paso se debe establecer si existen o no existen criterios para ser candidato de un trasplante de células progenitoras, sea este autólogo o alogénico (Antonio & Kenneth, 2011; V. Rajkumar, 2019). La elegibilidad de los pacientes varía mucho entre países (V. Rajkumar, 2019). En la mayoría de países europeos se oferta el auto-trasplante a los pacientes más jóvenes que los 65 años. En los Estados Unidos los criterios de elegibilidad vienen dados en pacientes que no poseen cirrosis, tienen una edad inferior a los 76 años,

presentan un estado 3 o 4 en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (*ECOG*) y un estado funcional cardiovascular de la New York Heart Association (*NYHA*) I o II, dichas escalas se añaden en anexos (Antonio & Kenneth, 2011; V. Rajkumar, 2019; Röllig et al., 2015). El grado de insuficiencia renal no es un criterio de exclusión para este tipo de terapia (V. Rajkumar, 2019).

La terapia del mieloma múltiple sea con trasplante o sin trasplante de células madre no es curativa, la terapia se enfoca únicamente en aumentar la sobrevida de los pacientes y el tiempo libre de enfermedad (V. Rajkumar, 2019). Se ha evidenciado que los pacientes en los que se emplea trasplante de células madre tienen una mayor sobrevida vs en los que no se emplea, además se ha visto un mayor tiempo de supervivencia cuando es autotrasplante vs trasplante alogénico (V. Rajkumar, 2019).

Los esquemas de tratamiento son diversos y van acorde a si el paciente es o no es candidato a un trasplante de células madre. Sin embargo, independientemente de qué esquema se emplee todos tienen una fase de inducción, una fase de consolidación y finalmente una fase de mantenimiento (Antonio & Kenneth, 2011). Los ciclos de la fase de inducción dependerán de los medicamentos empleados y de si el paciente es elegible o no para el trasplante, los ciclos de la fase de consolidación usualmente son 2 a 4 después de la terapia de inducción y finalmente en el mantenimiento se emplea un solo medicamento hasta el momento en el que exista un progreso adverso de la enfermedad (Antonio & Kenneth, 2011).

Los medicamentos que se emplean en el tratamiento del mieloma múltiple se los puede dividir en inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib), medicamentos inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida y pomalidomida), y en otros medicamentos como la prednisona, dexametasona, ciclofosfamida o el melfalan. Los diferentes regímenes de inducción suelen emplear la combinación de un corticoide,

un inhibidor de proteasoma y un medicamento inmunomodulador (Antonio & Kenneth, 2011; V. Rajkumar, 2019; Röllig et al., 2015).

Terapia en pacientes elegibles de trasplante:

En el esquema de 3 medicamentos durante la fase de inducción se emplea Bortezomib-Dexametasona-Talidomida, usualmente este esquema aumenta la supervivencia al 81% a 3 años; la toxicidad frecuente cuando se emplea este esquema es la linfopenia y se presenta en un 14% de pacientes (Röllig et al., 2015). Un esquema similar es el de 2 fármacos en el cual se emplea únicamente Bortezomib-Dexametasona y cuenta con una supervivencia similar; la toxicidad cuando se emplea este tratamiento es dada por las infecciones y suele presentarse en un 10% de pacientes (Antonio & Kenneth, 2011). Cuando se emplea este esquema usualmente se dan 3 a 6 ciclos de inducción. Se ha reportado que el uso de 4 ciclos de Lenalidomida-Dexametasona aumenta la supervivencia a un 96% a un año cuando se la emplea como terapia de inducción, sin embargo no existen datos a 3 años (Antonio & Kenneth, 2011). Una vez que se ha empleado la terapia de inducción se recomienda emplear el trasplante alogénico o autólogo y continuar con la fase de mantenimiento a base de Talidomida o Lenalidomida hasta que el paciente presente un efecto adverso o exista una reaparición (Antonio & Kenneth, 2011; Röllig et al., 2015).

Terapia en pacientes no elegibles de trasplante:

El esquema de 3 medicamentos durante la fase de inducción usualmente emplea Melfalan-Prednisona-Bortezomib por 9 ciclos, la supervivencia de estos pacientes a los 2 años es del 87%; los eventos adversos cuando se emplea este esquema es neutropenia en un 40% de pacientes, trombocitopenia en un 37% de pacientes y neuropatía sensorial en un 14% de pacientes (Antonio & Kenneth, 2011). Otros esquemas que emplean Melfalan-Prednisona-Lenalidomida por 9 ciclos o Melfalan-Prednisona-Talidomida por

6 a 12 ciclos no muestran la misma efectividad en la sobrevida de los pacientes; los eventos adversos de estos esquemas son neutropenia, trombocitopenia, anemia, infecciones y neuropatía periférica. Durante la fase de consolidación se realizan 4 ciclos adicionales, y durante la fase de mantenimiento se debe sugiere aplicar Lenalidomida o Talidomida que han demostrado ser las drogas más eficiente (Antonio & Kenneth, 2011; Röllig et al., 2015).

La respuesta tumoral frente a los quimioterapéuticos se puede evaluar mediante la escala propuesta por *The International Myeloma Working Group*. Dicha escala se adjunta en los anexos (Kumar et al., 2016).

Análisis del tratamiento en el paciente:

El paciente es candidato a un trasplante autólogo debido a que tiene una edad inferior a los 76 años, presenta una adecuada función cardiovascular NYHA I, un estado de rendimiento ECOG II, y no padece de cirrosis. Se ha empleado un esquema de inducción apropiado de 3 medicamentos a base de Bortezomib-Dexametasona-Talidomida, y se espera evolución favorable para empleo de trasplante autólogo de células madre.

DIAGNÓSTICO FINAL

Mieloma múltiple biclonal IgG-Kappa, estadio ISS III, estadio Durie-Salmon III

BIBLIOGRAFÍA

- Antonio, P., & Kenneth, A. (2011). Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 15.
- Bellahammou, K., Lakhdissi, A., Akkar, O., Salmi, N., Zakkouri, F., Dahraoui, S., ...
Errihani, H. (2017). AGGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA IN A YOUNG
ADULT: A CASE REPORT. *International Journal of Surgery and Medicine*,
3(2), 1. <https://doi.org/10.5455/ijsm.multiplemyeloma>
- Bond, A., & Manian, F. A. (2016). Spinal Epidural Abscess: A Review with Special
Emphasis on Earlier Diagnosis. *BioMed Research International*, 2016, 1-6.
<https://doi.org/10.1155/2016/1614328>
- Boyle, E. M., Davies, F. E., Leleu, X., & Morgan, G. J. (2014). Understanding the
multiple biological aspects leading to myeloma. *Haematologica*, 99(4), 605-612.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2013.097907>
- Cassidy, J. D., Carroll, L. J., & Côté, P. (1998). The Saskatchewan health and back pain
survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan
adults. *Spine*, 23(17), 1860-1866; discussion 1867.
<https://doi.org/10.1097/00007632-199809010-00012>
- Chou, R. (2014). Low Back Pain. *Annals of Internal Medicine*, 160(11), ITC6-1.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-160-11-201406030-01006>
- Chou, R., Fu, R., Carrino, J. A., & Deyo, R. A. (2009). *Imaging strategies for low-back
pain: Systematic review and meta-analysis*. 373, 10.
- Chou, R., Qaseem, A., Owens, D. K., Shekelle, P., & Clinical Guidelines Committee of
the American College of Physicians. (2011). Diagnostic imaging for low back
pain: Advice for high-value health care from the American College of
Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 154(3), 181-189.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-3-201102010-00008>

- Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross, J. T., Shekelle, P., ... American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. (2007). Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of Internal Medicine*, 147(7), 478-491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>
- Chretien, M.-L., Hebraud, B., Cances-Lauwers, V., Hulin, C., Marit, G., Leleu, X., ... Corre, J. (2014). Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: The IFM experience on 2316 patients. *Haematologica*, 99(7), 1236-1238. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.098608>
- Crane, G. (2019). Plasma cell myeloma (multiple myeloma). Recuperado 23 de septiembre de 2019, de <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html>
- Durie, B. G., & Salmon, S. E. (1975). A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36(3), 842-854. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u)
- ECOG. (2018). ECOG Performance Status. Recuperado 23 de septiembre de 2019, de ECOG-ACRIN website: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
- Evola, F. R., Costarella, L., Pavone, V., Caff, G., Cannavò, L., Sessa, A., ... Sessa, G. (2017). Biomarkers of Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Ewing Sarcoma. *Frontiers in Pharmacology*, 08. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00150>

- Fardon, D. F., Williams, A. L., Dohring, E. J., Murtagh, F. R., Gabriel Rothman, S. L., & Sze, G. K. (2014). Lumbar disc nomenclature: Version 2.0. *The Spine Journal, 14*(11), 2525-2545. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.04.022>
- Greipp, P. R., Miguel, J. S., Durie, B. G. M., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., ... Westin, J. (2005). International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology, 23*(15), 3412-3420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>
- Jarvik, J. G., & Deyo, R. A. (2002). Diagnostic Evaluation of Low Back Pain with Emphasis on Imaging. *Annals of Internal Medicine, 137*(7), 586. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00010>
- Koura, D. T., & Langston, A. A. (2013). Inherited predisposition to multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology, 4*(4), 291-297. <https://doi.org/10.1177/2040620713485375>
- Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., ... Avet-Loiseau, H. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology, 17*(8), e328-e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
- Kyle, R A, Durie, B. G. M., Rajkumar, S. V., Landgren, O., Blade, J., Merlini, G., ... Boccadoro, M. (2010). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia, 24*(6), 1121-1127. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.60>
- Kyle, Robert A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., ... Greipp, P. R. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple

myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1), 21-33.

<https://doi.org/10.4065/78.1.21>

Laufer, I., Bilsky, M., Schiff, D., & Brown, P. (s. f.). *Treatment and prognosis of neoplastic epidural spinal cord compression*. 20.

Lener, S., Hartmann, S., Barbagallo, G. M. V., Certo, F., Thomé, C., & Tschugg, A.

(2018). Management of spinal infection: A review of the literature. *Acta*

Neurochirurgica, 160(3), 487-496. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3467-2>

Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., & Gonçalves, F.

(2017). Bone metastases: An overview. *Oncology Reviews*, 11(1).

<https://doi.org/10.4081/oncol.2017.321>

Nabi, S., Kessler, E. R., Bernard, B., Flaig, T. W., & Lam, E. T. (2018). Renal cell

carcinoma: A review of biology and pathophysiology. *F1000Research*, 7, 307.

<https://doi.org/10.12688/f1000research.13179.1>

Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol,

L., ... Moreau, P. (2015). Revised International Staging System for Multiple

Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2863-2869.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>

Pradhan, D., Arora, P., Gami, A., & Kaur, N. (2015). Immunoglobulin G kappa biclonal

gammopathy associated with multiple myeloma, plasmacytoma and cast

nephropathy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11(3), 660.

<https://doi.org/10.4103/0973-1482.139379>

Rajkumar, S. V. (s. f.). Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. *Multiple Myeloma*, 42.

- Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., ... Miguel, J. F. S. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, *15*(12), e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- Rajkumar, V. (2019). Multiple myeloma: Overview of management—UpToDate. Recuperado 23 de septiembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/multiple-myeloma-overview-of-management?search=multiple%20myeloma%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13
- Röllig, C., Knop, S., & Bornhäuser, M. (2015). Multiple myeloma. *The Lancet*, *385*(9983), 2197-2208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60493-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60493-1)
- Sans-Sabrafen, J., Raebel, C. B., & Vices Corrons, J. L. (2007). *Hematología clínica*. Madrid: Elsevier.
- Segges, P., Braggio, E., Minnicelli, C., Hassan, R., Zalcborg, I. R., & Maiolino, A. (2016). Genetic aberrations in multiple myeloma characterized by cIg-FISH: A Brazilian context. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *49*(5). <https://doi.org/10.1590/1414-431x20155034>
- Thordardottir, M., Lindqvist, E. K., Lund, S. H., Costello, R., Burton, D., Korde, N., ... Kristinsson, S. Y. (2017). Obesity and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma: A population-based study. *Blood Advances*, *1*(24), 2186-2192. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017007609>
- Turesson, I., Velez, R., Kristinsson, S. Y., & Landgren, O. (2010). 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 Clinic Proceedings*, 85(3), 225-230. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0426>

Valentí, P. F. (s. f.). *Medicina interna*. 3111.

Verhagen, A. P., Downie, A., Popal, N., Maher, C., & Koes, B. W. (2016). Red flags presented in current low back pain guidelines: A review. *European Spine Journal*, 25(9), 2788-2802. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4684-0>

Wheeler, S. G., Wipf, J. E., Staiger, T. O., Deyo, R. A., & Jarvik, J. G. (s. f.). *Evaluation of low back pain in adults*. 26.

ANEXOS

Escala new york health association (nyha) y otras escalas de valoración

cardiovascular

NYHA and other classifications of cardiovascular disability

Class	NYHA functional classification ^[1]	Canadian Cardiovascular Society functional classification ^[2]	Specific activity scale ^[3]
I	Patients with cardiac disease but without resulting limitations of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.	Ordinary physical activity, such as walking and climbing stairs, does not cause angina. Angina with strenuous or rapid prolonged exertion at work or recreation.	Patients can perform to completion any activity requiring ≥ 7 metabolic equivalents (ie, can carry 24 lb up 8 steps; do outdoor work [shovel snow, spade soil]; do recreational activities [skiing, basketball, squash, handball, jog/walk 5 mph]).
II	Patients with cardiac disease resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.	Slight limitation of ordinary activity. Walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or stair-climbing after meals, in cold, in wind, or when under emotional stress, or only during the few hours after awakening. Walking more than 2 blocks on the level and climbing more than 1 flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions.	Patients can perform to completion any activity requiring ≥ 5 metabolic equivalents (eg, have sexual intercourse without stopping, garden, rake, weed, roller skate, dance fox trot, walk at 4 mph on level ground), but cannot and do not perform to completion activities requiring ≥ 7 metabolic equivalents.
III	Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less-than-ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.	Marked limitation of ordinary physical activity. Walking 1 to 2 blocks on the level and climbing 1 flight in normal conditions.	Patients can perform to completion any activity requiring ≥ 2 metabolic equivalents (eg, shower without stopping, strip and make bed, clean windows, walk 2.5 mph, bowl, play golf, dress without stopping) but cannot and do not perform to completion any activities requiring > 5 metabolic equivalents.
IV	Patients with cardiac disease resulting in inability to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of the anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.	Inability to carry on any physical activity without discomfort. Anginal syndrome may be present at rest.	Patients cannot or do not perform to completion activities requiring > 2 metabolic equivalents. Cannot carry out activities listed above (specific activity scale III).

Bibliografía de imagen:(V. Rajkumar, 2019)

Escala eastern cooperative oncology group (ecog)

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

Bibliografía de la imagen: (V. Rajkumar, 2019)

Escala the international myeloma working group

Response criteria*	
IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years)†
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF‡ on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁴ nucleated cells§ or higher
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue¶
Standard IMWG response criteria 	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells)††
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Partial response	≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was ≥30%. In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease ¶¶,	Any one or more of the following criteria: Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: Serum M-protein (absolute increase must be ≥0.5 g/dL); Serum M-protein increase ≥1 g/dL, if the lowest M component was ≥5 g/dL; Urine M-protein (absolute increase must be ≥200 mg/24 h); In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be >10 mg/dL); In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be ≥10%); Appearance of a new lesion(s), ≥50% increase from nadir in SPD§§ of >1 lesion, or ≥50% increase in the longest diameter of a previous lesion >1 cm in short axis; ≥50% increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per μL) if this is the only measure of disease

(Table 4 and footnotes continue on the next page)

Bibliografía de la imagen: (Kumar et al., 2016)

(Continued from previous page)

Clinical relapse	<p>Clinical relapse requires one or more of the following criteria:</p> <p>Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features) related to the underlying clonal plasma-cell proliferative disorder. It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed as something that can be reported optionally or for use in clinical practice;</p> <p>Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions (osteoporotic fractures do not constitute progression);</p> <p>Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and ≥ 1 cm) increase as measured serially by the SPD$\S\S$ of the measurable lesion;</p> <p>Hypercalcaemia (>11 mg/dL);</p> <p>Decrease in haemoglobin of ≥ 2 g/dL not related to therapy or other non-myeloma-related conditions;</p> <p>Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more from the start of the therapy and attributable to myeloma;</p> <p>Hyperviscosity related to serum paraprotein</p>
Relapse from complete response (to be used only if the end point is disease-free survival)	<p>Any one or more of the following criteria:</p> <p>Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;</p> <p>Development of $\geq 5\%$ plasma cells in the bone marrow;</p> <p>Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia see above)</p>
Relapse from MRD negative (to be used only if the end point is disease-free survival)	<p>Any one or more of the following criteria:</p> <p>Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma);</p> <p>Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;</p> <p>Development of $\geq 5\%$ clonal plasma cells in the bone marrow;</p> <p>Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia)</p>

For MRD assessment, the first bone marrow aspirate should be sent to MRD (not for morphology) and this sample should be taken in one draw with a volume of minimally 2 mL (to obtain sufficient cells), but maximally 4–5 mL to avoid haemodilution. IMWG=International Myeloma Working Group. MRD=minimal residual disease. NGF=next-generation flow. NGS=next-generation sequencing. FLC=free light chain. M-protein=myeloma protein. SPD=sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions. CRAB features=calcium elevation, renal failure, anaemia, lytic bone lesions. FCM=flow cytometry. SUV_{max} =maximum standardised uptake value. MFC=multiparameter flow cytometry. ^{18}F -FDG PET= ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET. ASCT=autologous stem cell transplantation.

*All response categories require two consecutive assessments made any time before starting any new therapy; for MRD there is no need for two consecutive assessments, but information on MRD after each treatment stage is recommended (eg, after induction, high-dose therapy/ASCT, consolidation, maintenance). MRD tests should be initiated only at the time of suspected complete response.

All categories of response and MRD require no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. However, radiographic studies are not required to satisfy these response requirements except for the requirement of FDG PET if imaging MRD-negative status is reported. †Sustained MRD negativity when reported should also annotate the method used (eg, sustained flow MRD-negative, sustained sequencing MRD-negative). ‡Bone marrow MFC should follow NGF guidelines.³⁷ The reference NGF method is an eight-colour two-tube approach, which has been extensively validated. The two-tube approach improves reliability, consistency, and sensitivity because of the acquisition of a greater number of cells. The eight-colour technology is widely available globally and the NGF method has already been adopted in many flow laboratories worldwide. The complete eight-colour method is most efficient using a lyophilised mixture of antibodies which reduces errors, time, and costs. 5 million cells should be assessed. The FCM method employed should have a sensitivity of detection of at least 1 in 10^5 plasma cells. §DNA sequencing assay on bone marrow aspirate should use a validated assay such as LymphoSIGHT (Sequentia). ¶Criteria used by Zamagni and colleagues,⁴⁵ and expert panel (IMPETUs; Italian Myeloma criteria for PET Use).^{45,51} Baseline positive lesions were identified by presence of focal areas of increased uptake within bones, with or without any underlying lesion identified by CT and present on at least two consecutive slices. Alternatively, an $SUV_{max} \geq 2.5$ within osteolytic CT areas >1 cm in size, or $SUV_{max} \geq 1.5$ within osteolytic CT areas ≤ 1 cm in size were considered positive. Imaging should be performed once MRD negativity is determined by MFC or NGS. ||Derived from international uniform response criteria for multiple myeloma.¹¹ Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues.¹⁴ When the only method to measure disease is by serum FLC levels: complete response can be defined as a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to the complete response criteria listed previously. Very good partial response in such patients requires a $\geq 90\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels. All response categories require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions or extramedullary plasmacytomas if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments do not need to be confirmed. Each category, except for stable disease, will be considered unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response. **All recommendations regarding clinical uses relating to serum FLC levels or FLC ratio are based on results obtained with the validated Freelite test (Binding Site, Birmingham, UK). ††Presence/absence of clonal cells on immunohistochemistry is based upon the κ/λ ratio. An abnormal κ/λ ratio by immunohistochemistry requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is κ/λ of $>4:1$ or $<1:2$. ‡‡Special attention should be given to the emergence of a different monoclonal protein following treatment, especially in the setting of patients having achieved a conventional complete response, often related to oligoclonal reconstitution of the immune system. These bands typically disappear over time and in some studies have been associated with a better outcome. Also, appearance of monoclonal IgG κ in patients receiving monoclonal antibodies should be differentiated from the therapeutic antibody. §§Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD. ¶¶Positive immunofixation alone in a patient previously classified as achieving a complete response will not be considered progression. For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, patients who have achieved a complete response and are MRD-negative should be evaluated using criteria listed for progressive disease. Criteria for relapse from a complete response or relapse from MRD should be used only when calculating disease-free survival. ||||In the case where a value is felt to be a spurious result per physician discretion (eg, a possible laboratory error), that value will not be considered when determining the lowest value.

Table 4: IMWG criteria for response assessment including criteria for minimal residual disease

Bibliografía de la imagen: (Kumar et al., 2016)

