



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

EVALUACIÓN HEMATOLÓGICA, RENAL, INMUNOLÓGICA Y  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE.  
HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”.  
CUMANÁ, ESTADO SUCRE  
(Modalidad: Tesis de Grado)

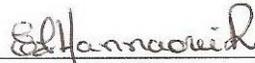
SILVIA MERCEDES SALAZAR MOYA

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

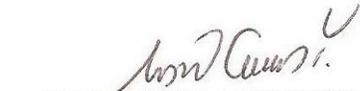
CUMANÁ, 2012

EVALUACIÓN HEMATOLÓGICA, RENAL, INMUNOLÓGICA Y  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE.  
HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”. CUMANÁ,  
ESTADO SUCRE

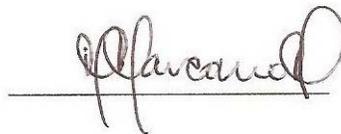
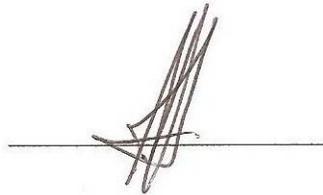
APROBADO POR:



Profa. Erika Hannaoui  
Asesora



Prof. Miguel Campos  
Co-Asesor



## INDICE

AGRADECIMIENTOS .....	i
DEDICATORIA .....	ii
LISTA DE TABLAS .....	iii
RESUMEN.....	iv
INTRODUCCIÓN .....	1
METODOLOGÍA .....	11
Muestra poblacional .....	11
Obtención y procesamiento de muestras.....	12
Parámetros hematológicos .....	13
Parámetros bioquímicos .....	13
Parámetros inmunoserológicos .....	15
Obtención de datos clínicos .....	17
Análisis estadístico.....	17
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	18
CONCLUSIONES .....	31
RECOMENDACIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA .....	33
APÉNDICES.....	40
HOJA DE METADATOS .....	45

## **AGRADECIMIENTOS**

A

La Universidad de Oriente, por recibirme en sus instalaciones y brindarme los recursos necesarios para lograr mi formación profesional.

El Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), por haber permitido realizar mi trabajo de investigación en sus instalaciones.

El personal que labora en la consulta de hematología del HUAPA, por haberme permitido ejecutar de la forma más amena posible, el presente estudio.

Todos los pacientes que gentilmente colaboraron con su participación en este trabajo.

El señor Ángel Manosalva, quien labora en historias médicas del HUAPA, por su apoyo y gentil colaboración.

La profesora Erika Hannaoui, por su contribución y orientación durante el desarrollo de este trabajo de grado, ya que el apoyo brindado hizo posible lograr su culminación.

El profesor Miguel Campos, por haberme dado toda la asesoría necesaria para el desarrollo y culminación de este trabajo de grado.

La licenciada Carmen Amparo Márquez, por todos los conocimientos brindados y su colaboración para la ejecución de este trabajo de grado.

## **DEDICATORIA**

A

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mi madre Amanda Salazar, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyó. Mamá, gracias por tanto esfuerzo para que yo alcanzara este triunfo, todo esto te lo debo a ti.

Mis abuelos Silvia Moya (QEPD) y Tomás Salazar (QEPD), por quererme y apoyarme siempre, esto también se lo debo a ustedes.

Mis hermanos, Ivette del Jesús, Jesús Alberto y Manuel Enrique, por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

Mis sobrinos, Juan Carlos e Iván Manuel para que vean en mí un ejemplo a seguir.

Mis amigos: Irene Zurita, María José Santaella, Aníbal González, Amanda Gómez, Johanny Marcano y especialmente a mi amigo Luis Antonio Rigual, le agradezco toda su asesoría en la realización de este trabajo.

Todos aquellos familiares y amigos que no recordé al momento de escribir esto y que de una manera u otra contribuyeron a la realización del presente estudio, gracias por su cariño y aliento.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores de hemoglobina (g/dl) y hematocrito (%) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.....	18
Tabla 2. Valores del conteo de leucocitos ( $\text{cel} \times 10^9/\text{l}$ ) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.....	20
Tabla 3. Valores del conteo plaquetario ( $\text{cel} \times 10^9/\text{l}$ ) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.....	22
Tabla 4. Valores de calcio (mg/dl) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010. ....	24
Tabla 5. Valores de inmunoglobulina G (IgG) (mg/l) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.....	25
Tabla 6. Características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con mieloma múltiple, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.....	27

## RESUMEN

Se evaluaron los parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunoserológicos y las manifestaciones clínicas en pacientes con mieloma múltiple, en 20 individuos de sexo masculino y femenino, con edades comprendidas entre 46 y 89 años, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA) de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante el período julio-octubre de 2010. Se determinaron los valores de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), conteo leucocitario, conteo plaquetario, urea, creatinina, calcio, e inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), y se compararon con los valores de un grupo control, integrado por 20 individuos, aparentemente sanos, de ambos sexos e igual intervalo de edad. Para evaluar los resultados obtenidos entre ambos grupos, se aplicó el análisis estadístico de ANOVA, a un nivel de confiabilidad de 95,00%. Además, se utilizó un análisis porcentual para determinar las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con mieloma múltiple (MM). Los resultados obtenidos para el grupo de pacientes con mieloma múltiple indicaron valores de Hb y Hto bajos, con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ), con respecto al grupo control, lo que se interpreta como un estado de anemia; los valores promedio para el conteo de leucocitos y plaquetas estuvieron dentro del intervalo de referencia, aunque se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), en comparación con el control, la valoración de urea y creatinina no mostró diferencias estadísticas significativas con el grupo control y reveló valores promedio dentro del intervalo de referencia, al igual que la valoración de IgA e IgM, que tampoco mostraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, la valoración de IgG, resultó con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ), al igual que la valoración del calcio, en comparación con el grupo control. En cuanto a las características epidemiológicas y manifestaciones clínicas, se obtuvo que la media de edad de los pacientes fue de 64 años, 6 pacientes correspondieron al género masculino (30,00%) y 14 al género femenino (70,00%), las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor óseo (80,00%), seguido de anemia (75,00%), trombocitopenia (40,00%), leucopenia (25,00%) y lesiones osteolíticas (25,00%) de los pacientes. La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal, reveló que la mayoría de los casos corresponden a IgG (70,00%). De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que existe en estos pacientes alteraciones a nivel hematológico, renal e inmunoserológico, por lo que es muy importante la evaluación de estos parámetros en estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN

Neoplasia significa “neoformación” o “nuevo crecimiento” y se define como “una proliferación excesiva, incontrolada, autónoma e irreversible de células, con características morfológicas y funcionales que se alejan de sus precursores. Son tres las características que definen a una neoplasia: 1) formación de una masa anormal; 2) crecimiento celular excesivo, incontrolado y autónomo, y 3) persistencia aún después de desaparecer la causa que lo desencadenó (Pardo, 1998).

Las neoplasias hematológicas agrupan un significativo número de entidades patológicas cuya característica principal es la proliferación incontrolada de una o varias series celulares del sistema hematopoyético o linfoide. Su clasificación se realiza tomando en consideración el grado de maduración de la clona celular proliferante (afecciones agudas o crónicas) y el tipo celular afectado (Del Pozo, 1990). Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introduce una nueva reclasificación de las hemopatías malignas, donde se consideran datos genéticos, histoquímicos y citomorfológicos especializados para agrupar variantes patológicas afines (Álvaro y García, 1997).

Las gammopatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen una proteína homogénea de carácter monoclonal (componente M o paraproteína) que se detecta en suero y/o en orina (Herrington y cols., 2004). Con el objetivo de definir las diferentes gammopatías monoclonales el Internacional Myeloma Working Group (IMWG) las ha clasificado de la siguiente manera I. Gammopatías monoclonales malignas, conformadas por: a) mieloma múltiple b) plasmocitoma localizado y c) macroglobulinemia de Waldenström. II. Gammapatía monoclonal de significado

incierto (GMSI), q incluye: a) gammapatía monoclonal idiopática b) gammapatías monoclonales transitorias (Kyle y cols., 2004).

La causa de las gammapatías monoclonales no está bien establecida. Se ha referido una mayor incidencia de mieloma múltiple en personas expuestas a radiaciones ionizantes, insecticidas y pesticidas. La incidencia de gammapatías monoclonales aumenta con la edad. Por otra parte, hasta el 30,00% de los pacientes que han sido sometidos a trasplante renal y el 50,00% de los receptores de un trasplante de médula ósea, presentan una gammapatía monoclonal transitoria. Todo ello apoya a la hipótesis de que las gammapatías monoclonales son consecuencia de un trastorno en la regulación del sistema inmunológico, probablemente relacionado con la edad (Herrington y cols., 2004).

El mieloma múltiple (MM) constituye un prototipo de gammapatía monoclonal maligna, caracterizada por una proliferación neoplásica e incontrolada de plasmocitos en la médula ósea, con producción de cantidades anormales de inmunoglobulinas, siendo la forma más frecuente de las neoplasias de las células plasmáticas (Myeloma Working Group, 2003).

Estos plasmocitos anormales se denominan células del mieloma, las cuales tienden a agruparse en la médula ósea y en la parte dura del hueso. Algunas veces, se acumulan en un solo hueso, formando una masa individual o tumor conocido como plasmocitoma; sin embargo, en la mayoría de los casos, las células del mieloma se agrupan en muchos huesos, formando tumores y causando diversos problemas funcionales, cuando esto ocurre, se describe al mieloma múltiple (Bladé y cols., 1996).

El MM representa el 1,00% de todas las neoplasias y aproximadamente el 10,00% de las hemopatías malignas (Jemal y cols., 2002; Ramiro y cols., 2002). La

incidencia anual en el mundo es de 4 a 5 casos nuevos por 100 000 habitantes y la mortalidad por MM corresponde a un 0,80% del total de los cánceres, diagnosticándose aproximadamente 86 000 casos nuevos por año. La edad promedio de aparición oscila entre 60 y 65 años, y apenas un 2,00% antes de los 40 años (Montilla y cols., 2009). Esta patología se produce en todas las razas y áreas geográficas y no existe un claro predominio sexual (Quintero y cols., 2003).

La causa de esta patología es desconocida, no obstante, una serie de factores pueden jugar un papel importante en la patogénesis, tales como la predisposición genética y la exposición a radiaciones, productos químicos (como el petróleo, benceno, asbestos, pesticidas, metales y fármacos), procesos inflamatorios crónicos y enfermedades hepatobiliares, dado de que éstos surgen estímulos antigénicos prolongados (Pardo y Besses, 1994).

Antes de que la enfermedad se manifieste, hay un lapso en que el paciente permanece asintomático, denominándose período asintomático de la enfermedad. En esta fase, se observa en la electroforesis de proteínas un componente M en el suero y/o en la orina, y la velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada. Por estudios de cinética de crecimiento celular, se ha demostrado que el mieloma múltiple es un tumor de crecimiento lento, y que la fase subclínica de la proliferación maligna puede durar de 1 a 3 años antes del diagnóstico clínico (Páez y De Acosta, 1995).

Las manifestaciones clínicas del MM están relacionadas con la cinética del crecimiento tumoral, con los productos secretados por las células plasmáticas, y con alteraciones fisicoquímicas, inmunitarias o humorales, dichas manifestaciones pueden ser, formación de tumores, presencia de lesiones líticas, osteoporosis, supresión de la hematopoyesis, susceptibilidad a las infecciones, disfunción renal e hipercalcemia (Bataille y Harousseau, 1997; Ramiro y cols., 2002). Estas células sintetizan cantidades anormales de inmunoglobulinas monoclonales IgG, IgA, IgD, IgE y/o

cadena ligeras kappa ( $\kappa$ ) o lambda ( $\lambda$ ). Rara vez la secreción de inmunoglobulinas no es detectable (Páez y De Acosta, 1995).

Un solo tipo de inmunoglobulina y/o cadena ligera es producido en exceso, con una supresión concomitante en la síntesis de otras inmunoglobulinas; esta alta concentración de inmunoglobulina monoclonal o componente M puede causar un incremento de la viscosidad del flujo sanguíneo, ocasionando el síndrome de hiperviscosidad, con una tendencia a la autoagregación eritrocitaria (rouleaux). Este síndrome ocurre en menos de 2,00 a 6,00% de los pacientes y puede provocar un conjunto de signos y síntomas donde se incluyen manifestaciones hemorrágicas tales como: equimosis, hematomas, sangramiento mucoso, entre otras; manifestaciones neurológicas que varían desde la disfunción cerebral e incluso coma, también puede causar daño pulmonar, insuficiencia renal y cardíaca (Morales y Martínez, 2008).

La infiltración de la médula ósea produce una eritropoyesis ineficaz al inicio, causando anemia, siendo un factor determinante el desplazamiento físico de los precursores de la serie roja en la médula ósea por la proliferación de células plasmáticas (Myeloma Working Group, 2003), y se agrava aún más, por el incremento en la destrucción eritrocitaria debido a las altas concentraciones de componente M. La anemia resultante es tipo normocrómica normocítica (Páez y De Acosta, 1995); como consecuencia a la anemia se observa en muchos pacientes debilidad, fatiga y astenia. El conteo de leucocitos y plaquetas en la mayoría de los casos es normal; sin embargo, a medida que progresa la enfermedad se afecta la granulopoyesis y trombopoyesis (Kyle y cols., 2003).

Las infecciones bacterianas en los pacientes con MM constituyen una complicación frecuente, en particular las pulmonares y urinarias, debido a la síntesis suprimida de inmunoglobulinas normales, asociada a una deficiente respuesta antigénica y a la inmunodeficiencia celular (Bladé y cols., 1998; Montilla y cols.,

2009). Esta inmunodeficiencia celular producida, ya sea por la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, o por efecto del tratamiento con quimioterapia, hace que el espectro de infecciones en los pacientes con mieloma sea mucho más amplio e incluya, además de las infecciones bacterianas, infecciones víricas, fúngicas y por gérmenes oportunistas (Myeloma Working Group, 2003).

La función renal se encuentra alterada en un 50,00% de los pacientes en el momento del diagnóstico (Morales y Martínez, 2008; Avendaño y cols., 2009). Las principales causas de insuficiencia renal, son hipercalcemia y el denominado “riñón del mieloma”, el cual se caracteriza por el depósito de cilindros derivados por la excesiva producción de inmunoglobulinas y/o cadenas ligeras (proteinuria de Bence Jones) que son filtrados y luego reabsorbidos y catabolizados por las células de los túbulos renales (Avendaño y cols., 2009). Durante este proceso, las células tubulares son lesionadas por la liberación de enzimas lisosomales o por efecto nefrotóxico directo de la cadena ligera, lo que condiciona la incapacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina (Páez y De Acosta, 1995). La deshidratación y la hipercalcemia son los factores que con mayor frecuencia desencadenan la insuficiencia renal (Bladé y cols., 1998). El depósito de fragmentos de anticuerpos anormales (proteínas de Bence Jones) en los riñones y en otros órganos puede ocasionar amiloidosis, otro trastorno grave que se produce en alrededor del 6,00-15,00% de los pacientes con MM (Pérez y Rodríguez, 2004).

El dolor óseo constituye el síntoma inicial en el 70,00% de los casos (Kyle y cols., 2003), generalmente se localiza en la columna vertebral, extremidades, tórax y pelvis. El 80,00% de los pacientes presentan alteraciones radiológicas en forma de osteoporosis, lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas. Típicamente, las lesiones son puramente osteolíticas, con reacción esclerótica circundante escasa o nula, dando el aspecto de las lesiones en sacabocado, las lesiones osteoescleróticas se dan únicamente en el 1,00% de los casos (Bladé y cols., 1998).

La infiltración de las células plasmáticas en la cavidad medular de los huesos y la diseminación hematológica a varios sitios del esqueleto, origina el dolor óseo e hipercalcemia, agravada por la inactividad física (Páez y De Acosta, 1995). Las lesiones osteolíticas y la desmineralización de estos pacientes, se producen debido a que las células del mieloma producen factores activadores de los osteoclastos (FAOs), responsables de la destrucción ósea, también se ha caracterizado la participación de citoquinas locales, incluyendo linfocitotoxinas, factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$  y  $\beta$ ) e interleukinas (IL-1, IL-6), todas ellas implicadas en el incremento de producción y actividad de los osteoclastos. Más recientemente, se ha identificado una sustancia denominada RANK/L (Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B) que actúa como un mediador crítico de la activación de los osteoclastos (Myeloma Working Group, 2003).

El examen de médula ósea por aspirado o biopsia se requiere para el diagnóstico definitivo del MM, observándose más de un 10,00% de células plasmáticas. Cuando se observa un alto porcentaje de plasmoblastos, el pronóstico es peor en comparación con aquellos que tienen predominio de células plasmáticas maduras (Myeloma Working Group, 2003). A diferencia de lo que ocurre en otras hemopatías, como las leucemias o los linfomas, en que la morfología es muy importante para el diagnóstico y clasificación, en el MM no se ha prestado mucha atención a la morfología de las células plasmáticas (San Miguel y cols., 1995).

El diagnóstico de MM presenta dificultades, sin embargo, la mayoría de los pacientes cursan con síntomas propios de la enfermedad y anomalías de laboratorio, que incluyen la siguiente triada: 1) la existencia de un componente M sérico y/o urinario, 2) proporción de células plasmáticas en médula ósea superior al 10,00% y 3) lesiones osteolíticas (Myeloma Working Group, 2003).

La inmunoglobulina (Ig) monoclonal, sintetizada por las células plasmáticas tumorales, nos permite definir varios tipos de MM, dependiendo del isotipo de la cadena pesada de Ig y de la cadena ligera. La mayoría de los MM se caracterizan por la excreción de una Ig monoclonal completa, siendo las más frecuentes la IgG (60,00% de los pacientes) y la IgA (aproximadamente 25,00%), seguidas por las otras clases de Ig como IgM, IgD o IgE, que son encontradas en menos del 2,00% de los casos. Por otra parte, en el 15,00% de los casos con MM las células plasmáticas malignas sólo excretan cadenas ligeras de Ig (proteína Bence Jones). En estos casos el componente M puede ser clasificado según el subtipo de cadena ligera kappa ( $\kappa$ ) o lambda ( $\lambda$ ), encontrándose que dos tercios de los pacientes presenta un MM de tipo  $\kappa$ , mientras que el tercio restante de los casos tiene MM tipo  $\lambda$ . En contraste, se ha reportado que el 1,00% de los pacientes con MM no excreta ninguna cadena de Ig, lo que se denomina MM no secretor (Bladé y cols., 1994; Montilla y cols., 2009).

El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable de unos pacientes a otros, con una mediana de supervivencia de 2,5 a 3 años (Dispenzieri y cols., 2004), por lo que es de gran utilidad contar con factores pronósticos, que permitan predecir la evolución de los pacientes y con ello, poder realizar la mejor elección terapéutica (Montilla y cols., 2009). Estos factores se pueden agrupar del siguiente modo: dependientes del enfermo (edad y estado inmunológico), intrínsecos de la clona tumoral (morfología, inmunofenotipo, citogenética, expresión de determinados oncogenes y actividad proliferativa) y aquellos que son consecuencias de la carga tumoral (San Miguel y cols., 1995; Bladé y cols., 1996).

En 1975, se publicó el sistema de clasificación de Durie y Salmon. Este sistema ofrece los principales parámetros clínicos en correlación con la masa tumoral de células de mieloma (la cantidad total de células del mieloma presentes en el organismo). Este sistema de clasificación divide a los pacientes en tres estadios clínicos (I, II, III), de acuerdo a algunos parámetros que se observan en el momento

del diagnóstico, como son las cifras de hemoglobina, calcio, componente M, lesiones osteolíticas y la función renal. Los pacientes con estadio I, tienen hemoglobina mayor de 10 g/dl, calcio normal, sin lesiones osteolíticas, niveles de componente M bajo, tienen usualmente baja masa tumoral. Los pacientes con uno o más de los siguientes factores: anemia, hemoglobina menor de 8 g/dl, calcio mayor de 12 mg/dl, más de tres lesiones osteolíticas o altos niveles de componente M, proteína de Bence Jones mayor de 12 g/24 horas tienen una alta masa tumoral, se clasifican como estadio III y los pacientes con valores intermedios, se clasifican como estadio II. En diversos estudios se ha observado que los pacientes en estadio I tienen una supervivencia de 46 meses, en estadio II de 32 meses y en estadio III de 23 meses (Durie y Salmon, 1975).

El sistema de estadiaje de Durie/Salmon continúa usándose en todo el mundo. Sin embargo, numerosos grupos han propuesto nuevos sistemas más seguros y simples para estudiar y/o clasificar a los pacientes con mieloma de acuerdo a factores pronósticos (International Myeloma Foundation, 2009).

En el año 2005, la Fundación Internacional del Mieloma, ha desarrollado un nuevo sistema de estadiaje, donde se usan como factores pronósticos la beta-2-microglobulina (B<sub>2</sub>M) y la albúmina sérica (Alb-S), las cuales proporcionaron una nueva clasificación en tres estadios más simple, de mayor poder y más reproducible. Así, pacientes con B<sub>2</sub>M < 3,50 mg/dl y Alb-S ≥ 3,50 g/dl se clasifican en estadio I, pacientes con B<sub>2</sub>M < 3,50 mg/dl y Alb-S < 3,50 g/dl o B<sub>2</sub>M 3,50 – 5,50 mg/dl, independientemente de la Alb-S, se clasifican como estadio II y los pacientes con B<sub>2</sub>M > 5,50 mg/dl, se clasifican en estadio III. La supervivencia mediana para los pacientes en estadio I es de 62 meses, en estadio II 44 meses y estadio III 29 meses aproximadamente (Greipp y cols., 2005). Este nuevo Sistema de Estadiaje Internacional (ISS) ha sido completamente validado y está siendo ahora el más utilizado, ya que permite discriminar tres grupos pronósticos independientemente de

la edad, región geográfica o tipo de tratamiento, con la ventaja de que se basa en parámetros fácilmente cuantificables y reproducibles en cualquier laboratorio (International Myeloma Foundation, 2009).

El tratamiento se debe iniciar dependiendo de la etapa en que se encuentre el paciente. Los pacientes asintomáticos o en estadio I, variedades latentes no deben ser tratados, deben observarse hasta que existan indicios de progresión de la enfermedad, ya que no hay evidencia de que un tratamiento en esta fase sea beneficioso. En pacientes con síntomas y signos de la enfermedad se debe iniciar tratamiento, a pesar de que se considera una enfermedad incurable, con un tratamiento apropiado el paciente puede mejorar su salud. Las opciones del tratamiento incluyen: quimioterapia convencional o la poliquimioterapia, inmunoterapia, radioterapia, trasplante alogénico de médula ósea, entre otros, y su elección dependerá del estado general en que se encuentre el paciente (Kyle y Rajkumar, 2004).

A pesar de la aparición de importantes avances terapéuticos y la intensificación con trasplante de progenitores hematopoyéticos, el MM continúa siendo una enfermedad incurable (Anderson y cols., 2005; Kyle y cols., 2005) y hay una importante proporción de pacientes que fallecen precozmente luego del diagnóstico (Augustson y cols., 2005). La introducción de nuevos agentes que actúan sobre la célula plasmática, a través de, mecanismos de acción diferente a la quimioterapia convencional, ha significado un importante avance en el tratamiento de esta enfermedad (Maloney y cols., 2001; Pérez y cols., 2003; Pérez y cols., 2006).

En Venezuela, el cáncer ocupa la segunda posición como causa de muerte y representa un alto índice de frecuencia de morbilidad, incluyéndose en estas cifras a las hemopatías malignas, con un significativo número de incidencia de casos. No obstante, se desconoce aún la incidencia de MM y del resto de las gammopatías monoclonales, posiblemente debido a deficiencias en su diagnóstico, especialmente

en las etapas tempranas de la enfermedad y en la caracterización de los distintos tipos de presentación; por otra parte, es importante señalar que cierto número de pacientes con MM en etapa inicial, no presentan sintomatología y son identificados por casualidad, por resultados de laboratorio hallados durante pruebas de rutina o durante la evaluación de otros problemas de salud. Es por ello que el presente estudio estuvo enfatizado en evaluar parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunoserológicos y las manifestaciones clínicas en pacientes con mieloma múltiple, que asisten a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA) de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, a fin de poder aportar datos de interés al personal médico que ayude a orientar el diagnóstico oportuno y certero de la enfermedad, lo cual es de gran valor para la evaluación de la misma y la elección de un tratamiento eficaz y mejor calidad de vida de dichos pacientes.

## **METODOLOGÍA**

### **Muestra poblacional**

Se realizó un estudio a una población que estuvo constituida por 20 pacientes de sexo femenino y masculino, con edades comprendidas entre 46 y 89 años, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de julio-octubre de 2010. Se incluyeron en el estudio pacientes ya diagnosticados con MM, empleándose como criterio diagnóstico, la observación de una cantidad  $\geq$  al 10,00% de células plasmáticas en aspirado de médula ósea o en la prueba histológica de plasmocitoma, y al menos una de las siguientes características: presencia de la proteína monoclonal (componente M), en suero y/o orina, o lesiones osteolíticas. Se tomaron como criterios de exclusión, pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto, amiloidosis sistémicas u otras condiciones asociadas con una gammapatía monoclonal. Igualmente, se contó con un grupo de 20 personas aparentemente sanas, de sexo femenino y masculino, en el mismo intervalo de edad, sin antecedentes de enfermedad hematológica previa, y sin haber tenido ningún tipo de tratamiento al momento de la toma de muestra, los cuales integraron el grupo control.

### **Normas de bioética**

A cada paciente y/o representante, y a los individuos del grupo control, se les informó y explicó los objetivos del estudio del cual formarían parte, siguiendo las normas de bioética, según la declaración de Helsinki de las normas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas en las Poblaciones Humanas, promulgadas por el

Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, 1993), que incluye el consentimiento válido de los pacientes en estudio. Previo consentimiento de todos (Apéndice 1), se les aplicó una encuesta en la que se obtuvieron los datos personales, clínicos y epidemiológicos de interés, para la evaluación de su enfermedad (Apéndice 2).

### **Obtención y procesamiento de muestras**

Previas condiciones de asepsia, se procedió a extraer a cada individuo 10 ml de sangre por punción venosa de la fosa antecubital, utilizando jeringas estériles y descartables. Una vez obtenida la muestra, una porción de ésta (5 ml) se colocó en un tubo de ensayo plástico, que contenía 50 µl de anticoagulante sal tripotásica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA-K<sub>3</sub>) al 10,00%, para la determinación de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), recuento leucocitario, y conteo plaquetario. La porción restante de la muestra (5 ml), se añadió en un tubo de ensayo seco y estéril, sin anticoagulante, para la realización de las determinaciones bioquímicas (urea, creatinina y calcio) y las determinaciones inmunoserológicas (IgG, IgA e IgM).

Los tubos que contenían anticoagulante se mezclaron por inversión una vez agregada la muestra sanguínea, y los tubos destinados para la realización de las pruebas bioquímicas e inmunoserológicas, se dejaron reposar hasta la formación del coágulo, luego se centrifugaron por 10 minutos a 1 000 g y finalmente todos los sueros sobrenadantes fueron separados con pipetas Pasteur y trasvasados a tubos de ensayos limpios y secos, previamente rotulados, los cuales fueron guardados a una temperatura de -20°C, para su posterior procesamiento.

## **Parámetros hematológicos**

La determinación de los parámetros hematológicos: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), recuento leucocitario y conteo plaquetario, se realizó de manera automatizada, utilizando un analizador hematológico electrónico marca ABX de Bayer, cuyo fundamento se basa en el recuento de impulsos eléctricos y análisis del tamaño de las células, al fluir éstas a través de las aberturas del sistema de multicanales del equipo. Las señales eléctricas son captadas por un sistema detector que automáticamente realiza los cálculos de las diferentes concentraciones celulares, finalmente estos resultados fueron impresos numéricamente (Bauer, 1986).

Valores de referencia (VR) para hemoglobina: hombres: 14,00–18,00 g/dl, mujeres: 12,00–16,00 g/dl; para hematocrito: hombres: 40,00–54,00%, mujeres: 37,00–47,00%; para el recuento leucocitario: 4,50–11,00 x 10<sup>9</sup>/l y para el conteo plaquetario: 150,00–400,00 x 10<sup>9</sup>/l (Lynch y cols., 1977).

## **Parámetros bioquímicos**

Para la cuantificación de los analitos urea, creatinina y calcio, se contó con un analizador Olympus modelo AU600, cuyo sistema se basa en la determinación cuantitativa de estos solutos en suero, empleando técnicas espectrofotométricas a diferentes longitudes de onda. Para la determinación de los mismos, se emplearon copas de plástico especiales para analizadores Olympus, donde se sirvieron aproximadamente 2 ml de suero sanguíneo, estas copas fueron introducidas en el equipo y al cabo de unos minutos, el sistema mecánico interno del equipo realizó cada determinación.

### Cuantificación de los niveles séricos de urea

La determinación de los niveles séricos de urea se realizó por el método enzimático-cinético de la ureasa. Este método se basa en que la enzima ureasa cataliza la hidrólisis de la urea presente en la muestra para formar amonio y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). El amonio formado se combina con alfa-cetoglutamato en presencia de nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH), durante la reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa (GLDH), para producir glutamato. Una cantidad equimolar de NADH se oxida durante la reacción, y es directamente proporcional a la concentración de urea en la muestra. La reducción de la absorbancia, debida al consumo de NADH, se mide cinéticamente a una longitud de onda de 340 nm. Los valores de referencia en suero son de 10,00–50,00 mg/dl (Bauer, 1986).

### Cuantificación de los niveles séricos de creatinina

La concentración de creatinina sérica fue determinada por el método cinético-colorimétrico de Jaffé, cuyo principio se basa en la reacción de la creatinina con el ácido pícrico en condiciones alcalinas para formar un complejo de creatinina-picrato de color amarillo naranja. La formación de este complejo causa un aumento de absorbancia a 510 nm, que es directamente proporcional a la concentración de creatinina en la muestra. Los valores de referencia establecidos en suero son: 0,50–1,50 mg/dl (Bernard, 1998).

## Cuantificación de los niveles séricos de calcio

Para la determinación de los niveles de calcio sérico se empleó el método colorimétrico de *o*-cresolftaleína de punto final. Este método se basa en la utilización de *o*-cresolftaleína-complexona como cromógeno, donde el calcio presente en la muestra reacciona con el cromógeno en un medio alcalino, formando un complejo de color violeta. La intensidad de color es proporcional a la concentración de calcio en la muestra, que se mide fotométricamente a una longitud de onda 700 nm. Los valores de referencia en suero son: adultos: 8,40–10,20 mg/dl (Kaplan y Pesce, 1991).

## Parámetros inmunoserológicos

### Cuantificación de los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM)

Las determinaciones séricas de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) fueron realizadas empleando el método de turbidimetría, el cual se fundamenta en que las inmunoglobulinas G, A y M presentes en la muestra precipitan en presencia de anticuerpos anti-inmunoglobulina (G, A y M) humana. La dispersión de luz generada por los complejos antígeno-anticuerpo es proporcional a la concentración de inmunoglobulina (G, A y M) y puede ser cuantificada por turbidimetría. Los valores de referencia en suero son: adultos: IgG: 700,00–1600,00 mg/l, IgA: 70,00–400,00 mg/l, IgM: 40,00–240,00 mg/l (Narayanan, 1982; Prince y cols., 1983).

## Procedimiento del ensayo

Las muestras de suero fueron diluidas 1:21 (50 ul de suero + 1 ml de solución salina fisiológica), se procedió a colocar el frasco del reactivo correspondiente en el portafrascos del equipo. Luego se colocaron 20 ul de las muestras de sueros diluidas para (IgG), 50 ul para (IgA), 200 ul para (IgM), en una cubeta con agitador, se colocó

la cubeta en el portacubetas del equipo. Luego, se le agregaron 500 ul del reactivo tan pronto lo indicaba el aparato, la medida se realizó automáticamente después de agregar el reactivo, se anotaron los resultados y finalmente se procedía a retirar la cubeta del portacubetas tan pronto lo indicaba el aparato.

#### Demostración de la presencia de proteína de Bence Jones en orina de 24 horas

Se realizó empleando la técnica de precipitación, cuyo fundamento se basa en la formación de un precipitado cuando la orina es calentada de 50°C a 60°C. Este precipitado desaparece total o parcialmente, cuando la temperatura se va acercando al punto de ebullición (90°C) y reaparece al enfriarse (Putnam, 1960).

#### Procedimiento del ensayo

Para su determinación se les pidió a los pacientes diagnosticados con MM, una muestra de orina de 24 horas, para lo cual se instruyó al paciente sobre la toma de muestra de la siguiente manera: previa asepsia de los genitales con agua y solución antiséptica, el paciente debe descartar la primera micción de la mañana. Posteriormente, debe recoger en recipientes de plástico limpios y grandes (de litro y medio o más), todas las micciones de ese día, incluida la primera orina de la mañana del día siguiente; recolectando la totalidad de la muestra durante 24 horas, ese día debe ser entregada la muestra. Recibida la muestra se procedió a determinar la presencia de la proteína de Bence Jones de la siguiente manera: se tomaron alícuotas de 5 ml de orina y se agregaron en tubos de ensayos estériles, se centrifugaron las muestras a 1000 g por 5 minutos, una vez centrifugadas se colocaron en baño de María a 70°C y se le agregó a cada tubo 6 gotas de ácido acético, se dejó en el baño de María a 70°C por 15 minutos. Finalmente, se sacaron del baño de María y se observaron los tubos a la luz. Cualquier precipitación es indicativo de la presencia de

proteína de Bence Jones en la orina (resultado positivo), si no hay precipitación se considera el resultado negativo.

### **Obtención de datos clínicos**

Estos datos se obtuvieron mediante la aplicación de una encuesta al paciente (Apéndice 2). En determinados casos, en que el paciente desconocía su enfermedad, o por motivos ajenos (no poder desplazarse hacia el hospital), se solicitó la ayuda de un familiar o representante, para la obtención de los datos clínicos y condiciones generales de vida del paciente.

### **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron sometidos a una prueba estadística de análisis de varianza simple (ANOVA), a un nivel de confiabilidad del 95,00%, efectuada sobre las variables en estudio (hemoglobina, hematocrito, conteo leucocitario, conteo plaquetario, urea, creatinina, calcio e inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM)), a fin de determinar la existencia de diferencias estadísticas entre el grupo experimental (pacientes con MM) y el grupo control (Sokal y Rohlf, 1981). Además, se aplicó un análisis porcentual para establecer la frecuencia de las manifestaciones clínicas en los pacientes con mieloma múltiple (Marton y cols., 1993).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron un total de 40 muestras, 20 correspondientes a los pacientes con mieloma múltiple (MM) que acudieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre, en el período comprendido entre julio – octubre de 2010, y 20 muestras correspondientes a los individuos controles. De los 20 pacientes con MM 6 correspondieron al género masculino (30,00%) y 14 al género femenino (70,00%).

En la tabla 1 se presentan los valores promedio, desviación estándar, error estándar e intervalo, obtenidos para las variable hemoglobina (g/dl) y hematocrito (%) respectivamente, en pacientes con mieloma múltiple (MM) y el grupo control; al comparar los resultados obtenidos en ambos grupos se observa que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Tabla 1. Valores de hemoglobina (g/dl) y hematocrito (%) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Parámetro/Grupo	n	Intervalo	$\bar{X}$ (g/dl)	S	Sx	Fs
Hb (g/dl)						
Pacientes MM	20	5,00 – 12,90	9,72	2,17	0,48	37,31*
Control	20	11,90 – 15,80	13,05	1,12	0,25	
Hto (%)						
Pacientes MM	20	15,00 – 38,00	29,57	6,41	1,43	44,68*
Control	20	36,50 – 49,90	40,95	4,10	0,92	

MM: mieloma múltiple; (%): porcentaje; n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Sx: error estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*:significativo ( $p < 0,05$ ).

Al observar los resultados obtenidos, se evidencia que los pacientes analizados en esta investigación presentan anemia, ya que el valor promedio de hemoglobina (Hb) fue de 9,72 g/dl y de hematocrito (Hto) 29,57%. La anemia fue encontrada en el 75,00% de los pacientes, hecho que coincide con lo reportado por Segovia y cols. (2008), quienes hallaron anemia en el 70,00% de los pacientes con MM. La anemia observada en este estudio fue moderada, ya que la mayoría de los pacientes conservaban concentraciones de Hb entre 9 y 11 g/ dl (45,00%); sin embargo, se observó anemia severa (concentraciones de Hb menores a 8,50 g/dl) sólo en el 30,00% de los pacientes, ésto concuerda con Ludwig y cols., (2004), quienes manifestaron que hasta el 50,00% de los pacientes con MM presenta anemia moderada (aproximadamente 10 g/dl) y un 25,00% de los casos, anemia grave (< 8 g/dl).

Esta condición de anemia puede ser debida a diversos factores propios del MM, como lo es el desplazamiento físico de los precursores de la serie roja por la proliferación de células plasmáticas malignas en médula ósea y, al efecto de las citoquinas y moléculas de adhesión del microambiente medular que inhiben específicamente la producción de la serie roja (Myeloma Working Group, 2003). Otra posible explicación a estos hallazgos la constituye el efecto mielosupresor de la quimioterapia al cual, están sometidos estos pacientes (Kitano y cols., 2007).

Kyle (1975) informó que de 869 pacientes con MM, el 62,00% presentaban anemia; asimismo, Kyle y cols. (2003) en un estudio con 1 027 pacientes con MM, reveló que el 73,00% de los pacientes presentaron anemia a diferentes rangos; estos resultados coinciden con los obtenidos en el presente estudio. De manera similar, los resultados de esta investigación, también concuerdan con los reportados por Cancado (2007), quien reporta que la anemia es una complicación frecuente en los pacientes con MM, y ocurre en más de dos tercios de dichos pacientes.

Birgegard y cols. (2006), demostraron que los niveles de hemoglobina y hematocrito suelen encontrarse disminuidos en pacientes con MM. Por otro lado, Conte y cols. (2007) también hallaron valores disminuidos de Hb y Hto en estos pacientes, confirmándose así, que la anemia es una alteración frecuente en los pacientes con esta enfermedad.

En la tabla 2 se observan los valores promedios para el conteaje de leucocitos, donde se evidencia que existen diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos evaluados.

Tabla 2. Valores del conteaje de leucocitos ( $\text{cel} \times 10^9/\text{l}$ ) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Grupo	n	Intervalo	$\bar{X}(\times 10^9/\text{l})$	S	Sx	Fs
Pacientes MM	20	1,50 – 11,40	5,95	2,57	0,57	
Control	20	5,20 – 10,20	7,65	1,61	0,36	6,24*

MM: mieloma múltiple; n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Sx: error estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*: significativo ( $p < 0,05$ ).

Aunque los valores promedio para este parámetro se ubican dentro del intervalo de referencia, el grupo de pacientes con MM presentó un valor menor al control. Ésto puede ser debido a la infiltración de células plasmáticas en médula ósea, lo que trae como consecuencia el desplazamiento de células normales, causando leucopenia, lo que a su vez hace al paciente con MM susceptible a padecer algún tipo de infecciones (Kyle y cols., 2004).

El intervalo mostrado para el conteaje de leucocitos en pacientes con MM, muestra que existen pacientes que presentan desde una marcada leucopenia hasta una leucocitosis.

Ali y cols. (2001), presentaron un caso de un paciente con MM, quien mostró una marcada leucopenia; por otro lado, Vargas (2009), reportó un caso de un paciente con MM, el cual presentó un conteo leucocitario normal ( $5,68 \times 10^9/l$ ), similar a lo reportado por Salas y cols. (2010), quienes presentaron un caso clínico, cuyo conteo leucocitario fue ( $7,70 \times 10^9/l$ ). Por el contrario, Heras y cols. (2011) mostraron un caso de MM, cuyo conteo leucocitario fue  $15,90 \times 10^9/l$ .

Al comparar lo antes expuesto con los resultados obtenidos en este estudio, se podría considerar que existe mucha similitud, ya que el conteo leucocitario en esta investigación fue muy variable de unos pacientes a otros; algunos pacientes presentaron conteos muy bajos, mientras otros mostraron conteos normales y sólo un paciente mostró un conteo por encima del valor de referencia. Al relacionar estos resultados, se puede inferir que el MM es una enfermedad que se manifiesta de forma diferente en cada paciente, ya que cada uno expresa parámetros diferentes.

La tabla 3 muestra los valores promedio para el conteo plaquetario, donde se observa que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), al comparar ambos grupos. Cabe destacar, que los valores promedio para el conteo plaquetario, a pesar de encontrarse dentro del intervalo de referencia en ambos grupos, se observa que es relativamente más bajo en el grupo de pacientes con MM, al compararlos con el grupo control.

Tabla 3. Valores del conteaje plaquetario ( $\text{cel} \times 10^9/\text{l}$ ) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Grupo	n	Intervalo	$\bar{X}(\times 10^9/\text{l})$	S	Sx	Fs
Pacientes MM	20	40,00 – 541,00	206,85	131,51	29,41	
						4,52*
Control	20	206,00 – 354,00	273,25	46,88	10,48	

MM: mieloma múltiple; n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Sx: error estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*: significativo ( $p < 0,05$ ).

Se evidencia en el intervalo mostrado en la tabla 3, que existen pacientes que muestran una trombocitopenia intensa; este comportamiento permite asumir que algunos pacientes con MM son susceptibles a padecer manifestaciones hemorrágicas, mientras que también se encontraron pacientes que cursan con estados de trombocitosis; en cambio, la mayoría de estos pacientes mostraron valores plaquetarios dentro de los valores de referencia.

Conte y cols. (2007) reportaron que sólo el 8,20% de los pacientes con MM mostraron trombocitopenia, sin embargo, Segovia y cols. (2008) reflejaron que el 37,00% de los pacientes de su estudio presentaron trombocitopenia, descrita entre leve y moderada. Por otro lado, Kyle y cols. (2003) manifestaron que en la mayoría de los pacientes con MM existe un conteaje plaquetario normal dentro del intervalo considerado.

La evaluación hematológica en los pacientes estudiados, mostraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ); estos resultados ponen de manifiesto que los parámetros Hb y Hto, guardan relación uno del otro, ya que el 75,00% de los pacientes mostró disminución de Hb y Hto, trayendo como consecuencia un estado de anemia. Este hecho constituye una alteración muy corriente y una complicación frecuente en los pacientes con esta patología. A pesar de encontrar diferencias significativas para el

contaje de leucocitos y plaquetas entre los grupos evaluados, los valores promedios en ambos parámetros están dentro del intervalo de referencia; no obstante, se puede señalar que existen pacientes que presentaron estados de leucopenia y trombocitopenia, al igual también denota situaciones aisladas de leucocitosis y trombocitosis.

Los resultados de este estudio coinciden con lo manifestado por la International Myeloma Foundation (2003), quien indica que esta enfermedad transcurre frecuentemente con estados de pancitopenia, debido al aumento de células plasmáticas a nivel de médula ósea, que trae como consecuencia el descenso del resto de las series celulares, así como se evidencia en este estudio y como lo refleja Dispenzieri y Kyle (2005), quienes manifiestan que la anemia es frecuente (>50,00%), pero la leucopenia y la trombocitopenia son raras (<15,00%), salvo en estadios finales de la enfermedad.

Los resultados obtenidos para la evaluación del perfil renal (urea y creatinina), no mostraron diferencias estadísticas significativas ( $p > 0,05$ ) entre los pacientes con MM y el grupo control (Apéndice 3). Algunos autores, señalan que la alteración de la función renal es una complicación frecuente en los pacientes con MM. Sin embargo, no quiere decir que todos los pacientes vayan a desarrollarla (García y cols., 2007).

La tabla 4, muestra los valores promedios para el calcio en pacientes con MM y controles. Se evidencia que al comparar ambos grupos, sus diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Tabla 4. Valores de calcio (mg/dl) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Grupo	n	Intervalo	$\bar{X}$ (mg/dl)	S	Sx	Fs
Pacientes MM	20	7,50 – 10,60	8,72	0,96	0,22	10,62*
Control	20	8,20 – 10,20	9,56	0,65	0,14	

MM: mieloma múltiple; n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Sx: error estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*: significativo ( $p < 0,05$ ).

Los resultados obtenidos en la presente investigación, muestran que los pacientes con MM presentan un valor promedio de calcio, dentro del valor de referencia, sin embargo, llama la atención que en intervalo presentado en la tabla 4, se evidencia que existen pacientes que reflejan valores por debajo y por encima de lo normal, lo que pone de manifiesto que dentro de este grupo de pacientes, existen algunos que transitan con niveles de calcio aumentado o disminuido, pero la gran mayoría no presentó alteración en este parámetro.

Sólo el 10,00% de los pacientes con MM analizados en esta investigación, presentan niveles de calcio ( $>10,20$  mg/dl). En un estudio realizado por Segovia y cols. (2008), se encontró que sólo el 24,00% de los pacientes con MM mostraron valores de calcio ( $>10,20$  mg/dl). De otro modo, Blade y cols. (1998) demostraron hipercalcemia en 18,00 a 30,00% de los individuos; asimismo García y cols. (2007), mencionaron que la hipercalcemia está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico y un 30,00% adicional la desarrolla durante la evolución de la enfermedad. Ésto permite inferir que esta patología manifiesta en algún momento y en algunos pacientes alteraciones a nivel del calcio.

Es importante destacar que, muchos estudios han establecido que los niveles séricos de calcio son superiores en el MM, debido a que se produce por aumento de la

resorción ósea por activación de los osteoclastos, ocasionado sobre todo a una hiperactividad del receptor RANK-L (Martínez y cols., 2011). También se ha caracterizado la participación de citoquinas locales, incluyendo linfocitotoxinas, factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$  y  $\beta$ ) e interleukinas (IL-1, IL-6), implicadas en el incremento de producción y actividad de los osteoclastos (Myeloma Working Group, 2003).

La tabla 5, muestra los valores medios de la concentración sérica de inmunoglobulina G (IgG), en pacientes con mieloma múltiple y controles. Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), entre ambos grupos evaluados. Las determinaciones de inmunoglobulinas A y M (IgA, IgM) no mostraron diferencias estadísticas significativas ( $p > 0,05$ ) (Apéndice 4).

Tabla 5. Valores de inmunoglobulina G (IgG) (mg/l) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Grupo	n	Intervalo	$\bar{X}$ (mg/dl)	S	Sx	Fs
Pacientes MM	20	526,00 –13000,00	2603,70	2941,56	657,75	
Control	20	705,00 –1230,00	868,55	138,72	31,02	6,94*

MM: mieloma múltiple; n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Sx: error estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*:significativo ( $p < 0,05$ ).

Destaca en estos resultados el valor medio obtenido para la determinación de IgG, el cual se encuentra muy por encima del valor de referencia; del mismo modo llama la atención el intervalo, donde se observa un valor muy elevado, lo que indica que muchos de estos pacientes mostraron alteraciones a nivel de IgG.

Drayson y cols. (2006) indican que el isotipo IgG es el más frecuente. Se encuentra alterado en el 60,00% de los casos; IgA en el 25,00–30,00%, e IgD en el 2,00%. El resto (10,00–15,00%) carece de cadena pesada y sólo tiene cadenas ligeras, MM Bence-Jones (BJ). Los mielomas IgE e IgM son excepcionales, de la misma manera Avet y cols. (2003), demuestran que la incidencia de MM tipo IgD e IgE es menor del 1,00% en ambos tipos. Estos resultados coinciden con el presente estudio, en el que el 70,00% de los pacientes mostraron un MM tipo IgG, 20,00% del tipo IgA y 5,00% de cadenas ligeras (BJ). El tipo de MM IgM no se encontró en ningún paciente y sólo hubo 1 caso (5,00%) con valores de inmunoglobulinas normales.

La elevación de la Ig monoclonal, sintetizada por las células plasmáticas tumorales, permite definir varios tipos de MM, dependiendo del isotipo de la cadena pesada de Ig y de la cadena ligera. La mayoría de los MM se caracterizan por la excreción de una Ig monoclonal completa. Cabe mencionar, que el tipo de Ig monoclonal producido, varía en cada paciente. El mieloma IgG, es el más frecuente por ser el más clásico y el que presenta las principales características que se definen para el mieloma múltiple, el mieloma IgA tiene tendencia a desarrollar tumores fuera del hueso, el mieloma IgD se asocia con frecuencia a leucemia de las células plasmáticas, así como con alteración renal, el mieloma Bence-Jones o de cadenas ligeras es el que cursa más frecuentemente con alteración renal, así como con depósitos de las cadenas ligeras en el riñón, nervios u otros órganos. En contraste, se ha reportado que el 1,00% de los pacientes con MM no excreta ninguna cadena de Ig, lo que se denomina MM no secretor (Myeloma Working Group, 2003; Montilla y cols., 2009).

En la tabla 6, se muestran las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con MM, donde se evidencia que la media de edad de los pacientes fue de 64 años, con un intervalo de 46 – 89 años, 2 pacientes (10,00%) eran menores de 50 años de edad y 2 pacientes (10,00%), mayores de 80 años de edad; el 80,00% restante

tenían edades comprendidas entre los 50 y 80 años de edad. La relación de hombre y mujer fue de 6/14. Entre las características clínicas de estos pacientes destaca la presencia de dolores óseos como manifestación clínica más frecuente (80,00%), una elevada frecuencia de anemia (75,00%), trombocitopenia (40,00%), leucopenia (25,00%), insuficiencia renal (25,00%), y (25,00%) de los pacientes presentaron lesiones osteolíticas. La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal reveló que la mayoría de los casos corresponden a IgG (70,00%), seguido de IgA (20,00%), cadenas ligeras (5,00%) y solo un paciente no presentó ninguna alteración a nivel de inmunoglobulinas. El tipo IgM no se observó.

Tabla 6. Características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con mieloma múltiple, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Variable	n	%
Sexo (hombre/mujer)	6/14	30/70
Edad media	64	
Anemia (Hb<11,00 g/dl)	15	75
Leucopenia < 4,50 x10 <sup>9</sup> cel/l	5	25
Trombocitopenia < 150,00 x10 <sup>9</sup> cel/l	8	40
Insuficiencia renal (creat>1,50 mg/dl) y (urea >50,00 mg/dl)	5	25
Hipercalcemia (>10,20 mg/dl)	2	10
MM IgA(mg/dl)	4	20
MM IgG(mg/dl)	14	70
MM IgM (mg/dl)	0	0
MM Cadenas ligeras (B–J)	1	5
Ig rango normal	1	5
Dolores óseos	16	80
Lesiones osteolíticas	5	25

n: número de pacientes; %: porcentajes; MM: mieloma múltiple.

Destaca en este estudio la alta proporción de pacientes con edades inferiores a 50 años (10,00%), lo cual discrepa de la informado clásicamente por la literatura (Dispenzieri y cols., 2004), quienes manifiestan que esta enfermedad es rara en

menores de 50 años, pero que es coincidente con una publicación de Kyle y cols. (2003), y un estudio realizado por Conte y cols. (2007), quienes reportaron un 10,00% y 7,30%, respectivamente, de pacientes menores de 50 años y una media de edad para ambos estudios de 66 años, similar a la presente investigación.

De forma similar, coinciden con este estudio, los resultados reportados por Morales y Martínez (2008), quienes reportaron que las edades de sus pacientes con MM oscilaron entre 45 y 87 años, con una edad promedio de 62 años; asimismo, Montilla y cols. (2009), reportaron un promedio de edad de 63 años. Sin embargo Quintero y cols. (2003), encontraron que las edades de sus pacientes estuvieron comprendidas entre 49 y 70 años, con un promedio de edad de 57 años. Igualmente Segovia y cols. (2008), muestran que la edad media de presentación es sus pacientes fue de 58 años, lo que demuestra un aumento de la frecuencia de la enfermedad en pacientes menores de 60 años.

Sirohi y Powles (2006), informan que en cuanto al sexo la relación de hombres y mujeres es de 1,4:1, en contraste a esto, en nuestra población el diagnóstico se realizó con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, en una relación de 6:14. Este resultado difiere a lo encontrado por Quintero y cols. (2003), donde el género masculino en su estudio obtuvo la mayor frecuencia, pero que es coincidente con un estudio realizado por Morales y Martínez (2008), quienes de sus 21 pacientes estudiados 7 correspondieron al género masculino y 14 a pacientes del género femenino.

En relación al estudio de laboratorio, los resultados obtenidos coinciden con lo reportado a nivel mundial, sobre el comportamiento del MM; sin embargo, también se observan pequeñas diferencias. La anemia, fue la alteración de laboratorio más frecuente (75,00%), la cual fue moderada ( $Hb = 9,72$  g/dl), esta alteración de laboratorio se encontró a diferentes rangos en casi todos los pacientes. Como consecuencia de la

anemia todos los pacientes manifestaron haber presentado en algún momento de su enfermedad síntomas como mareos, debilidad y fatiga. La frecuencia de leucopenia y trombocitopenia es similar a la reportada por la literatura, como resultado de la leucopenia y por causas propias de la enfermedad, los pacientes aquí estudiados expresaron haber pasado por procesos infecciosos. La trombocitopenia ( $< 150 \times 10^9$  cel/l) en el 40,00% de los casos se mostró entre leve y moderada, y sólo el 10,00% declaró manifestaciones hemorrágicas.

La insuficiencia renal se encontró en el 25,00% de los pacientes. Las concentraciones séricas de creatinina y urea fueron mayores a 1,50 mg/dl y mayores de 50,00 mg/dl, respectivamente, en sólo 5 pacientes, encontrándose estos resultados similares a los reportados por Knusden y cols. (1994), quienes mencionaron que la insuficiencia renal ocurre comúnmente en MM hasta en 30,00% de los pacientes. De la misma manera Conte y cols. (2007), reportaron insuficiencia renal en 30,00% de sus pacientes. Por otro lado, autores como Morales y Martínez (2008), han demostrado mayor incidencia de insuficiencia renal en sus estudios (50,00%) de los casos. La hipercalcemia es una manifestación clínica que se reflejó en el 10,00% de los pacientes; aún cuando en este estudio se encontraron estos resultados, autores como Cano y cols. (2009), señalan que la hipercalcemia ocurre hasta en 30,00% de los pacientes con MM, típicamente en la enfermedad activa. La distribución del tipo de inmunoglobulina en este estudio es similar a la reportada en la literatura (Ortega y cols., 1992; Kyle y cols., 2003; Phekvo y cols., 2004; Conte y cols., 2007).

Al igual que lo reportado por el Myeloma Working Group (2003), el dolor óseo correspondió a la manifestación clínica más frecuente (80,00%); así también lo expone Steward y cols. (2007), los cuales dicen que el dolor óseo es el síntoma más común en los pacientes con MM, lo padecen hasta el 80,00% de los pacientes durante el curso de su enfermedad. Segovia y cols. (2008), también hallaron el dolor óseo

como síntoma clínico más común. En cambio, solo el 25,00% de los pacientes manifestaron presentar lesiones osteolíticas.

La causa del MM no se conoce a ciencia cierta, sin embargo, para llevar a cabo este estudio, se aplicó una encuesta donde se recopiló información personal de los pacientes, los resultados arrojaron que sólo 3 de ellos, tuvieron antecedentes de, al menos, uno de los progenitores con cáncer de diferente índole; ningún paciente declaró tener familiares con MM. Del mismo modo, en ninguno de ellos la profesión ejercida estuvo relacionada con exposiciones a productos químicos, radiaciones, entre otros, ya que en muchos estudios se ha relacionado el oficio como un factor desencadenante de esta neoplasia. La presencia de hábitos como fumar, ingerir bebidas alcohólicas o el consumo de café, fue similar a los hábitos que presenta la población general, por lo que no se consideró relevante en este estudio asociar estos factores con la enfermedad.

En base a los resultados obtenidos, se concluye que existe evidencia, de que el mieloma múltiple es una enfermedad que manifiesta en los pacientes, alteraciones a nivel hematológico, renal e inmunoserológico. Por lo que el presente estudio, permitió resaltar la importancia de evaluar parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, conteo leucocitario y conteo plaquetario), así como también de parámetros bioquímicos (urea, creatinina y calcio) e inmunoserológicos (IgA, IgG e IgM), ya que alteraciones en dichas pruebas de laboratorio, permite orientar el diagnóstico de la enfermedad, así como también la evaluación de la misma.

## CONCLUSIONES

- La evaluación hematológica en los pacientes con mieloma múltiple, reflejó diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), con respecto al grupo control. Se obtuvo un 75,00% de pacientes con anemia, 25,00% con leucopenia y un 40,00% de pacientes con trombocitopenia.
- La evaluación del perfil renal mostró valores promedios de urea y creatinina, dentro de los rangos de referencia y no se observaron diferencias estadísticas significativas en ambos parámetros evaluados, en comparación con el grupo control.
- Los resultados en la determinaciones séricas de calcio, en los pacientes con MM presentaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ), en comparación con el grupo control.
- El estudio de las inmunoglobulinas, reveló que sólo se presentaron diferencias estadísticas significativas en los niveles de IgG, en comparación con el grupo control.
- Se encontró que el sexo femenino fue el que obtuvo la mayor incidencia de la enfermedad.
- Los dolores óseos fueron la manifestación clínica más frecuente en los pacientes estudiados, con una frecuencia del 80,00%.

## RECOMENDACIONES

- Se sugiere optimizar el sistema de registro de los pacientes con mieloma múltiple, el cual facilitará la vigilancia epidemiológica, también permitirá conocer el comportamiento de este padecimiento en nuestra población y, por consiguiente, será posible abrir diferentes líneas de investigación relacionadas a la enfermedad, la cual permitirá llevar a cabo un protocolo de diagnóstico adecuado y control de dicho padecimiento.
- Se hace necesaria la realización de electroforesis de proteínas séricas y/o urinarias en los pacientes con MM, como prueba diagnóstica esencial, para detectar la presencia de la proteína monoclonal; de igual forma, se debe realizar una inmunolectroforesis de proteínas, de manera de identificar el tipo de inmunoglobulina monoclonal, las clases de cadenas pesadas y el tipo de cadenas ligeras de la inmunoglobulina monoclonal.
- Se recomienda realizar la cuantificación de beta-2-microglobulina sérica ( $\beta_2$ M-S) y albumina sérica (Alb-S) en estos pacientes, de manera de contar con factores pronósticos y realizar un estadiaje en estos pacientes. Puede considerarse también la inclusión del estudio cromosómico en los pacientes afectados con MM, como parte de su evaluación inicial, puesto que los mismos podrían ayudar a la escogencia de una terapia más adecuada, así como a identificar probables sitios de genes involucrados en esta patología, lo cual ayudaría a aclarar más la patogénesis de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

Ali, A.; Ojeda, P. y Caicedo, M. 2001. Calcificación metastásica en un paciente con mieloma múltiple diagnosticado como SDRA. Rev. Colomb. Neumol., 13: 32-34.

Álvaro, T. y García, B. 1997. Borrador de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias del tejido hematopoyético y linfoide. Servicio de patología del Hospital Verge de la Cinta, de Tortosa. J. Am. Surg. Pathol., 27: 127-132.

Anderson, K.; Pazdurn, R. y Farrell, A. 2005. Development of effective new treatments for multiple myeloma. J. Clin. Oncol., 23: 7207-7211.

Augustson, B.; Begum, G.; Dunn, J.; Barth, N.; Davies, F. y Morgan, G. 2005. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the united kingdom medical research council trials between 1980 and 2002. J. Clin. Oncol., 23: 9219-9226.

Avendaño, H.; García, A. y Arias, M. 2009. Nefrología clínica. Tercera edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid.

Avet, H.; Garand, R.; Lodé, L.; Harousseau, L.; Bataille, R. 2003. Intergroup francophone du myeloma. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. Blood, 101: 1570-1571.

Bataille, R. y Harousseau, J. 1997. Multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 336(23): 1657-1664.

Bauer, J. 1986. Análisis clínicos, métodos e interpretación. Editorial Reverté, S. A. Barcelona-España.

Bernard, J. 1998. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Octava edición. Salvat editores S. A. Barcelona-España.

Birgegard, G.; Gascón, P. y Ludwig, H. 2006. Evaluation of anemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Survey on Anemia Cancer. Eur. J. Haematol., 77(5): 378-86.

Bladé, J.; Fernández, P.; Bosch, F.; Montoliu, J.; Lens, X.; Montoto, S.; Cases, A.; Darnell, A.; Rozman, C. y Montserrat, E. 1998. Renal failure in multiple myeloma. Arch. Inter. Med., 158: 1889-1893.

Bladé, J.; Kyle, R. y Greipp, P. 1996. Multiple myeloma in patients younger than 40 years. Arch. Inter. Med., 156: 1463-1468.

Bladé, J.; Lust, J. y Kyle, R. 1994. IgD multiple myeloma. J. Clin. Oncol., 12: 2398-2404.

Cancado, R. 2007. Mieloma múltiple y anemia. Rev. Bras. Hematología. Hemoter., 29: 67-76.

Cano, R.; Cedillo, J.; Garcés, O.; Gómez, D.; Limón, A.; López, M.; Martínez, D.; May, E.; Nambo, M.; Rivas, S.; Ruiz, G.; Sobrevilla, P.; Vela, J.; Villalobos, A. y Zárate, P. 2010. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). Rev. de Hematología., 11(1): 40-62.

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, CIOMS. 1993. Normas internacionales para las investigaciones biomédicas en las poblaciones humanas. Ginebra.

Conte, G.; Figueroa, G.; Lois, V.; Cabrera, M.; León, A.; García, H. y Rojas, H. 2007. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. Rev. Med. Chile., 135: 1111-1117.

Del pozo, S. 1990. Manual de patología general. Cuarta edición. Salvat editores S. A. Madrid.

Dispenzieri, A. y Kyle, R. 2005. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. Best. Pract. Res. Clin. Haematol., 18: 553-568.

Dispenzieri, A.; Lacy, M. y Greipp, P. 2004. Multiple myeloma. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Greer, J.; Foerster, J.; Lukens, J.; Rodgers, G.; Paraskevas, F. y Glader, B. (eds). 11<sup>th</sup> Ed. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia.

Drayson, M.; Begum, G.; Basu, S.; Makkuni, S.; Dunn, J. y Barth, N. 2006. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in

myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. Blood., 108: 2013-9

Durie, B. y Salmon, S. 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: 842-54.

García, R.; Mateos, M. y San Miguel, J. 2007. Mieloma múltiple. Med. Clin. (Barc)., 129(3): 104-115.

Greipp, P.; San Miguel, J.; Durie, B.; Crowley, J.; Barlogie, B.; Bladé, J.; Boccadoro, M.; Child, J.; Avet, H.; Kyle, R.; Lahuerta, J.; Ludwig, H.; Morgan, G.; Powles, R.; Shimizu, K.; Shustik, C.; Sonneveld, P.; Tosi, P.; Turesson, I.; Westin, J. 2005. International Staging System for Multiple Myeloma. J. Clin. Oncol., 23: 3412-3420.

Heras, M.; Saiz, A.; Fernandez, M.; Sánchez, R.; Zurita, P. y Urrego, C. 2011. Mieloma múltiple, hipercalcemia severa, insuficiencia renal aguda y fallo multiorgánico por calcinosis. Nefrología., 31(2): 233-234.

Herrington, L.; Weiss, N. y Olshan, A. 2004. Epidemiology of myeloma. In: Myeloma. Biology and Management. Malpas, J.; Bergsagel, D.; Kyle, R. y Anderson, K. (eds). 3rd ed. Saunders Eds. Philadelphia.

International Myeloma Foundation. 2003. Mieloma múltiple. < <http://www.myelomala.org/faq.php>> (14/6/2010).

International Myeloma Foundation. 2009. Conceptos breves de la enfermedad y opciones de tratamiento. Mieloma múltiple. <<http://www.myeloma.org/publicacoes2.php>> (21/3/2010).

Jemal, A.; Thomas, A.; Murray, T. y Thun, M. 2002. Cancer statistics. Cancer J. Clin., 52: 23-47.

Kaplan, L. y Pesce, A. 1991. Química clínica, técnicas de laboratorio, fisiopatología, métodos de análisis. Editorial Médica Panamericana, S. A. México.

Kitano, T.; Tada, H.; Nishimura, T.; Teramukai, S.; Kanai, M. y Nishimura, T. 2007. The prevalence and incidence of anemia in cancer patients receiving outpatient chemotherapy japanese. Rev. Inter Hematol, 86 (1): 37-41.

Knusden, L.; Hippe, E.; Hjorth, M.; Holmberg, E. y Westin, J. 1994. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The nordic myeloma study group. Eur. J. Haematol., 53: 207-212.

Kyle, R. 1975. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo. Clin. Proc., 50: 29-40.

Kyle, R.; Bladé, J. y Rajkumar, S. 2004. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. In: Myeloma. Biology and Management. Malpas, J.; Bergsagel, D.; Kyle, R. y Anderson, K. (eds). 3rd ed. Saunders Eds. Philadelphia.

Kyle, R.; Gertz, M.; Witzig, T.; Lust, J.; Lacy, M.; Dispenzieri, A.; Fonseca, R.; Rajkumar, S.; Offord, J.; Larson, D.; Plevak, M.; Thernau, T. y Greipp, P. 2003. Review of 1 027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo. Clin. Proc., 78: 21-33.

Kyle, R. y Rajkumar, S. 2004. Multiple myeloma. New. Eng. J. Med., 351: 1860-1873.

Kyle, R.; Remstein, E.; Thernau, T.; Dispenzieri, A.; Kurtin, P.; Hodnefield, J.; Larson, D.; Plevak, M.; Melton, J. y Rajkumar, S. 2005. The natural smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood, 106: 949.

Ludwig, H.; Van Belle, S.; Barrett, P.; Birgegard, G.; Bokemeyer, C. y Gascón, P. 2004. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. Eur. J. Cancer, 40: 2293-2306.

Lynch, M.; Stanley, R.; Mellor, L.; Spare, P. y Inwood, M. 1977. Métodos de laboratorio. Segunda edición. Editorial Interamericana. México, D.F.

Maloney, D.; Sahebi, F. y Stocker, K. 2001. Combining an allogeneic graft vs. myeloma effect with high dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma. Blood, 98: 1822.

Martínez, J.; Losada, G.; Munar, M.; Rivera, M.; Gómez, G. y Tugores, A. 2011. Mieloma múltiple, hipercalcemia severa, insuficiencia renal aguda y fallo multiorgánico por calcinosis. Nefrología, 31(2): 233-234.

Marton, R.; Hebel, J. y Mcater, R. 1993. Bioestadística y epidemiología. Tercera edición. Editorial Interamericana Mac Graw-Hill. México, D.F.

Montilla, S.; Da Silva, A.; Cueva, D.; Gómez, G. y Arends, A. 2009. Estudio de mutaciones del gen tp53. Rev. Venez. Oncol., 21(1): 49-57.

Morales, A. y Martínez, A. 2008. Frecuencia del mieloma múltiple en el hospital regional general Ignacio Zaragosa, ISSSTE. Rev. de Esp. Méd. Quir., 13(3): 99-103.

Myeloma Working Group. 2003. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. Br. J. Haematol., 121: 749-757.

Narayanan, S. 1982. Method-comparison studies on immunoglobulins. Clin. Chem., 28: 1528-1531.

Ortega, F.; González, M.; Moro, M.; Gascón, A.; Duarte, I.; Martín, M.; Hernández, J.; Jiménez, R.; Portero, J.; Sanz, M.; Casanova, F.; Guerra, L.; Romero, M. y San Miguel, J. 1992. Influencia pronóstico de la beta<sub>2</sub>-microglobulina en el mieloma múltiple. Med. Clin. (Barc.), 99: 645-648.

Páez, A. y De Acosta, C. 1995. Mieloma múltiple y otras gammopatías. En: Hematología. Pérez-Requejo, J. (eds). Tercera edición. Editorial Disinlimed C. A. Caracas.

Pardo, J. 1998. Anatomía patológica. Harcourt Brace S. A. Madrid - España.

Pardo, P. y Besses, C. 1994. Mieloma múltiple. En: Hematología clínica. Sabrafen, B.; Castillo, R.; Florensa, L.; Pardo P. y Vives, J. (eds). Tercera edición. Editorial Doyma libros. Barcelona-España.

Pérez, J.; Martino, R.; Alegre, A.; Brunet, S.; Urbano, A.; Caballero, M.; Sureda, A.; Sierra, J. y San Miguel, J. 2003. Chronic but not acute graft-versus-host disease improves outcome in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation. Br. J. Haematol., 121: 104-108.

Pérez, R. y Rodríguez, P. 2004. Afección renal en las enfermedades hematológicas. Nefrología, vol: LXVI N.º 1.509.

Pérez, J.; Sureda, A.; Fernández, F.; Sampol, A.; Cabrera, J.; Caballero, M.; Martino, R.; Petit, J.; Tomás, J.; Moraleda, J.; Alegre, A.; Cañizo, C.; Brunet, S.; Rosiñol, L.; Lahuerta, J.; Díez, J.; León, A.; García, A.; Vázquez, L.; Sierra, J. y San Miguel, J. 2006. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. Leukemia, 20: 542-545.

Phekoo, K.; Schey, S.; Richards, M.; Bevan, D.; Bell, S. y Gillett, D. 2004. Apopulation study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. Br. J. Haematol., 127: 299-304.

Prince, C.; Spencer, K. y Whicher, J. 1983. Ligh-Scattering immunoassay of specific proteins. Ann. Clin. Biochem., 20: 1-14.

Putnam, F. 1960. The plasma proteins. Volumen 2. Academic Press (ed). New York.

Quintero, M.; Rojas, A.; Ruiz, A.; González, M.; Herrera, J.; Atencio, F.; Delgado, W.; Urdaneta, K. y Pérez, F. 2003. Anomalías cromosómicas en pacientes venezolanos con mieloma múltiple. Invest. Clin., 44(4): 327-335.

Ramiro, H.; Halabe, C.; Lifshitz, G. y López, B. 2002. Mieloma múltiple. En: El internista. Editorial McGraw-Hill. México.

Salas, K.; Neyra, C.; Esteve, V. y Ramírez, M. 2010. Mieloma múltiple IgD lambda con fracaso renal agudo. A propósito de un caso. Nefrología., 30(1): 141-142.

San Miguel, J.; García, R.; González, M.; Moro, M.; Hernández, J.; Ortega, F.; Borrego, D.; Carnero, M.; Casanova, F. y Jiménez, R. 1995. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. Blood, 85: 448-455.

Segovia, J.; Duarte, M.; Restrepo, J.; Saavedra, C.; y Andrade, R. 2008. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006). Acta Med. Colomb., 33: 276-281.

Sirohi, B. y Powles, R. 2006. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. Eur. J. Cancer, 42: 1671-83.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1981. Biometría. Principios estadísticos en la investigación biológica. Editorial Blume. España.

Stewart, A.; Bergsagel, P.; Greipp, P.; Dispenzieri, A.; Gertz, M. y Hayman, S. 2007. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. Leukemia, 21:529-534.

Vargas, A. 2009. Mieloma Múltiple: experiencia diagnóstica. <[http://www.monografias.com/trabajos - pdf2 / mieloma - múltiple- experiencia - diagnostica /mieloma - multiple-experiencia-diagnostica.pdf](http://www.monografias.com/trabajos-pdf2/mieloma-multiple-experiencia-diagnostica/mieloma-multiple-experiencia-diagnostica.pdf)> (9/2/2011).

## APÉNDICES

### Apéndice 1

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Yo \_\_\_\_\_ portador de la C.I. \_\_\_\_\_,  
(representante/paciente) a través de la presente, manifiesto mi consentimiento para participar en la toma de muestra, del trabajo intitulado “EVALUACIÓN HEMATOLÓGICA, RENAL, INMUNOLÓGICA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. HOSPITAL UNIVERSTARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ. CUMANÁ, ESTADO SUCRE”, el cual le servirá como Trabajo de Grado en la modalidad Tesis de Grado, a la Br. Silvia M. Salazar Moya, C.I. 17779327, estudiante regular de la Lic. en Bioanálisis.

---

Firma del Paciente o Representante

## Apéndice 2

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

EVALUACIÓN HEMATOLÓGICA, RENAL, INMUNOLÓGICA Y MANIFESTACIONES  
CLÍNICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. HOSPITAL  
UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”.  
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

### Datos del Paciente

#### I. Personales:

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Tlf: \_\_\_\_\_ Nacionalidad: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Médico tratante: \_\_\_\_\_

#### II. Clínicos:

Signos y Síntomas:

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Diagnóstico Clínico: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

III. Genéticos:

Madre (vive): edad: \_\_\_\_\_ Enfermedades: \_\_\_\_\_

Causa de muerte: \_\_\_\_\_

Padre (vive): edad: \_\_\_\_\_ Enfermedades: \_\_\_\_\_

Causa de muerte: \_\_\_\_\_

¿Existen otros parientes paternos o maternos con enfermedad similar?

No \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

IV. Exposición a factores de riesgo:

1.- Radiaciones: No \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_

2.- Factores químicos: por ejemplo, asbesto, benceno, petróleo o sus derivados, metales, plástico, madera, pesticidas, pinturas o disolventes, entre otros.

No \_\_\_\_\_

Si ¿Cuál? \_\_\_\_\_

3.- Factores biológicos: tales como, infecciones recurrentes, procesos inflamatorios severos, enfermedades autoinmunes y alergias.

No \_\_\_\_\_

Si ¿Cuál? \_\_\_\_\_

V. Presencia de algún hábito:

¿Fuma? No \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ ¿Con que frecuencia? \_\_\_\_\_

¿Consume bebidas alcohólicas? No \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ ¿Cuántas veces por semana? \_\_\_\_\_

¿Toma café? No \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ ¿Cuántas tazas diarias? \_\_\_\_\_

Observaciones de interés: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### APÉNDICE 3

Valores de creatinina (mg/dl) y urea (mg/dl) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Parámetro/Grupo	n	Intervalo	(mg/dl)	S	Sx	Fs
Creatinina(mg/dl)						
Pacientes MM	20	0,50 – 2,60	1,06	0,61	0,14	2,19ns
Control	20	0,50 – 1,3	0,84	0,26	0,06	
Urea (mg/dl)						
Pacientes MM	20	12,00 – 137,00	45,16	29,39	6,57	3,91ns
Control	20	15,80 – 50,0	31,39	10,27	2,30	

MM: mieloma múltiple; n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Sx: error estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*: significativo ( $p > 0,05$ ).

#### APENDICE 4

Valores de inmunoglobulinas A (IgA) (mg/l) e inmunoglobulina M (IgM) (mg/l) en pacientes con mieloma múltiple y controles, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Periodo julio – octubre, 2010.

Parámetro/Grupo	n	Intervalo	$\bar{X}$ (mg/dl)	S	Sx	Fs
IgA (mg/l)						
Pacientes MM	20	17,50 – 3690,00	432,38	783,60	175,22	
Control	20	78,00 – 398,00	233,40	104,71	23,41	1,27ns
IgM (mg/l)						
Pacientes MM	20	24,00 – 243,00	116,36	69,05	15,44	
Control	20	49,30 – 223,00	123,62	67,02	14,99	0,11ns

MM: mieloma múltiple; n: tamaño muestral;  $\bar{X}$  media; S: desviación estándar; Sx: error estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*:significativo ( $p > 0,05$ ).

## HOJA DE METADATOS

### Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

<b>Título</b>	Evaluación Hematológica, Renal, Inmunológica Y Manifestaciones Clínicas En Pacientes Con Mieloma Múltiple. Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá”. Cumaná, Estado Sucre
<b>Subtítulo</b>	

#### Autor(es)

<b>Apellidos y Nombres</b>	<b>Código CVLAC / e-mail</b>	
SALAZAR M., SILVIA M.	<b>CVLAC</b>	17.779.327
	<b>e-mail</b>	silviasalazar86@hotmail.com
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	

#### Palabras o frases claves:

Mieloma Múltiple  
Proteína Monoclonal  
Anemia

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

### Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Bioanálisis

### Resumen (abstract):

Se evaluaron los parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunoserológicos y las manifestaciones clínicas en pacientes con mieloma múltiple, en 20 individuos de sexo masculino y femenino, con edades comprendidas entre 46 y 89 años, que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA) de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante el período julio-octubre de 2010. Se determinaron los valores de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), conteo leucocitario, conteo plaquetario, urea, creatinina, calcio, e inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), y se compararon con los valores de un grupo control, integrado por 20 individuos, aparentemente sanos, de ambos sexos e igual intervalo de edad. Para evaluar los resultados obtenidos entre ambos grupos, se aplicó el análisis estadístico de ANOVA, a un nivel de confiabilidad de 95,00%. Además, se utilizó un análisis porcentual para determinar las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con mieloma múltiple (MM). Los resultados obtenidos para el grupo de pacientes con mieloma múltiple indicaron valores de Hb y Hto bajos, con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ), con respecto al grupo control, lo que se interpreta como un estado de anemia; los valores promedio para el conteo de leucocitos y plaquetas estuvieron dentro del intervalo de referencia, aunque se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), en comparación con el control; la valoración de urea y creatinina no mostró diferencias estadísticas significativas con el grupo control y reveló valores promedio dentro del intervalo de referencia, al igual que la valoración de IgA e IgM, que tampoco mostraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, la valoración de IgG, resultó con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ), al igual que la valoración del calcio, en comparación con el grupo control. En cuanto a las características epidemiológicas y manifestaciones clínicas, se obtuvo que la media de edad de los pacientes fue de 64 años, 6 pacientes correspondieron al género masculino (30,00%) y 14 al género femenino (70,00%), las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor óseo (80,00%), seguido de anemia (75,00%), trombocitopenia (40,00%), leucopenia (25,00%) y lesiones osteolíticas (25,00%) de los pacientes. La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal, reveló que la mayoría de los casos corresponden a IgG (70,00%). De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que existe en estos pacientes alteraciones a nivel hematológico, renal e inmunoserológico, por lo que es muy importante la evaluación de estos parámetros en estos pacientes.

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

### Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Hannaoui, Erika	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13.836.078
	e-mail	Erikajhr@yahoo.com
	e-mail	
Campos, Miguel	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	5.861.122
	e-mail	miguecampos86@cantv.net
	e-mail	
Hernández, Chelita	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	5.681.460
	e-mail	figher@cantv.net
	e-mail	
Marcano, Marlene	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	4.692.383
	e-mail	Marlene.Marcano60@Gmail.com
	e-mail	

### Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2012	02	10

Lenguaje: SPA

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

### Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-SalazarSilvia.doc	Word

### Alcance:

**Espacial:** Universal (Opcional)

**Temporal:** Intemporal (Opcional)

### Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciatura en Bioanálisis

**Nivel Asociado con el Trabajo:** Licenciado

### Área de Estudio:

Bioanálisis

### Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

Universidad de Oriente-Núcleo de Sucre

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
CONSEJO UNIVERSITARIO  
RECTORADO

CUN°0975

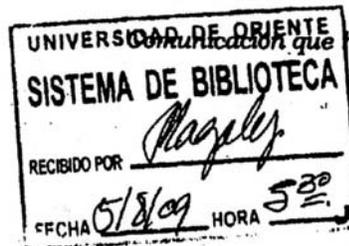
Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano  
**Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ**  
Vicerrector Académico  
Universidad de Oriente  
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Letdo el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

**JUAN A. BOLANOS CUNDELO**  
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

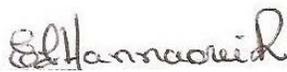
Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 6/6

**Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009):** “Los trabajos de grados son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y solo podrá ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Concejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Concejo Universitario, para su autorización”.



AUTOR



TUTOR