



Variables clínicas y de laboratorio asociadas al desarrollo de síndrome de compresión medular en pacientes con mieloma múltiple.

Clinical and laboratory variables associated with the development of spinal cord compression syndrome in patients with multiple myeloma.

María Carolina Portela Fernández
Felipe Gutiérrez Pineda

Trabajo de grado presentado para optar al título de Especialista en Neurocirugía

Asesor

Julián Felipe Zuluaga Villegas. Médico especialista en Neurocirugía, Universidad de Antioquia

Coasesor

Daniel Londoño Herrera. Médico especialista en Neurocirugía, Universidad de Antioquia. Especialista en Epidemiología, Universidad CES.

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Neurocirugía
Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	Portela y Gutiérrez (1)
Referencia	(1) Portela Fernández MC, Gutiérrez Pineda F. Variables clínicas y de laboratorio asociadas al desarrollo de síndrome de compresión medular en pacientes con mieloma múltiple. [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Neurocirugía, Cohorte LV.



Biblioteca Médica

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Carlos Alberto Palacio Acosta.

Jefe de sección: Ignacio Alberto González Borrero.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A nuestros pacientes, motivo de nuestro quehacer diario.

A nuestras familias, por su apoyo incondicional durante este proceso.

A nuestros colegas y maestros, quienes inspiraron este trabajo con su ejemplo.

A la comunidad médica de la región: Esperamos que el conocimiento generado sea aprovechado por esta.

Agradecimientos

A Óscar Villada Ochoa, médico y MsC. en Epidemiología, quien apoyó el diseño metodológico inicial y posteriormente actuó como asesor del proyecto al interior del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF).

A Ana Cristina Ayala Villegas, médica y especialista en Neurocirugía, por su apoyo en la consecución de los datos de los pacientes del estudio y asesoría al interior del HUSVF.

Tabla de contenido

Resumen	8
Introducción.....	10
1 Planteamiento del problema y justificación.....	11
2 Objetivos	13
2.1 Objetivo general.....	13
2.2 Objetivos específicos	13
4 Hipótesis	14
4.1 Hipótesis nula.....	14
4.2 Hipótesis alternativa	14
5 Marco teórico	15
5.1 Epidemiología.....	16
5.2 Mieloma Múltiple y enfermedad espinal	18
5.3 Manifestaciones clínicas	18
5.4 Variables bioquímicas, paraclínicas y genéticas del mieloma múltiple: Enfoque diagnóstico.	19
5.5 Enfoque terapéutico del mieloma múltiple.....	21
6 Metodología	23
6.1 Tipo de estudio	23
6.2 Criterios de elegibilidad	23
6.3 Diseño muestral	24
6.4 Plan de análisis estadístico	24
7 Resultados	28

8 Discusión 33

9 Conclusiones y recomendaciones 36

Referencias 37

Lista de tablas

Tabla 1. Variables del estudio y categorización.....	25
Tabla 2. Estadística descriptiva y análisis bivariado.	29
Tabla 3. Resultados del modelo de regresión logística.	31
Tabla 4. Resultados de las medidas de asociación en el análisis multivariado.	32

Siglas, acrónimos y abreviaturas

ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
Esp.	Especialista
MP	Magistrado Ponente
MSc	Magister Scientiae
Párr.	Párrafo
PhD	Philosophiae Doctor
PostDoc	PostDoctor
UdeA	Universidad de Antioquia
HUSVF	Hospital Universitario San Vicente Fundación
MM	Mieloma múltiple
R-ISS	Revised International Staging System
OR	Odds ratio
CRAB	Calcium elevation, Renal insufficiency, Anemia, Bone abnormalities.
Med.	Mediana
RIQ	Rango intercuartil
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%

Resumen

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en adultos, con compromiso espinal secundario frecuente (50-70%), y que en hasta el 10% de los pacientes se asocia con síndrome de compresión medular. No hay un claro reporte de asociación entre marcadores pronósticos y el desarrollo del síndrome de compresión medular. El objetivo principal fue analizar si en pacientes con mieloma múltiple y enfermedad espinal que consultaron a una institución en Medellín existe alguna relación entre parámetros clínicos y paraclínicos con el desarrollo de síndrome de compresión medular.

Este fue un estudio de casos y controles analítico, retrospectivo; se tomaron datos de registros de historia clínica electrónica para los análisis. Se incluyeron 140 pacientes en el reporte, de los cuales 45 (34,14%) fueron casos con síndrome de compresión medular, y 95 (67.86%) fueron controles. Las características de la población de estudio concordaban en su gran mayoría con lo reportado previamente. En el análisis multivariado se encontraron asociaciones significativas con: Edad al momento del diagnóstico (OR 0,96 e IC95% 0,93-0,99 con $p=0,05$), sitio de compromiso espinal (OR 0,66 e IC95% 0,48-0,89 con $p=0,008$) y presencia de fracturas espinales (OR 29,48 IC95% 7,95-109,38 con $p<0,001$). Se concluyó que estas variables se asociaron con mayor probabilidad de presentar déficit neurológico en enfermedad espinal por mieloma múltiple. Estudios futuros podrían explorar mejor las asociaciones descritas aquí, así como otros desenlaces de este grupo de pacientes.

Palabras clave: Mieloma múltiple, compresión de la médula espinal, metástasis espinales, tumores espinales, plasmocitoma espinal.

Abstract

Multiple myeloma is the second most common hematological neoplasm in adults, with frequent secondary spinal involvement (50-70%), and in up to 10% of patients it's associated with spinal cord compression syndrome. There is no clear report of association between prognostic markers and the development of spinal cord compression syndrome in this condition. The main objective of this study was to analyze whether in patients with multiple myeloma and spinal disease who consulted an institution in Medellín, any relationship between clinical and paraclinical parameters with the development of spinal cord compression syndrome could be found.

This was an analytical, retrospective case-control study; data from electronic medical record records were taken for analyses. 140 patients were included in the report, of which 45 (34.14%) were cases with spinal cord compression syndrome, and 95 (67.86%) were controls. The characteristics of the study population were largely consistent with those previously reported. In the multivariate analysis, significant associations were found with: Age at diagnosis (OR 0.96 and 95% CI 0.93-0.99 with $p=0.05$), site of spinal involvement (OR 0.66 and 95% CI 0.48-0.89 with $p=0.008$) and presence of spinal fractures (OR 29.48 CI 95% 7.95-109.38 with $p<0.001$). It was concluded that these variables were associated with a higher probability of presenting neurological deficit in spinal disease due to multiple myeloma. Future studies could better explore the associations described here, as well as other outcomes in this group of patients.

Keywords: Multiple myeloma, spinal cord compression syndrome, spinal metastases, spinal tumors, spinal plasmocytoma.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica con proliferación anormal de células plasmáticas en múltiples órganos(1). Las células neoplásicas que infiltran distintos tejidos habitualmente producen en daño a órgano blanco, que se puede manifestar como hipercalcemia, disfunción renal, anemia y complicaciones esqueléticas varias, tales como fracturas patológicas, osteoporosis y lesiones osteolíticas(2).

El compromiso espinal es común en el MM, observado entre el 50% al 70% de los pacientes recién diagnosticados con la enfermedad (3,4), siendo así la enfermedad neoplásica más frecuente de la columna en adultos (5). El compromiso espinal y epidural debido al tumor puede afectar la estabilidad espinal así como desencadenar compresión medular (vista en hasta 10% de los pacientes con MM), lo que conlleva alteraciones irreversibles en la calidad de vida de los pacientes y su independencia (6,7).

A pesar de estar descritos numerosos marcadores pronósticos biológicos y genéticos en MM, no se ha descrito una clara asociación entre alguno de estos y la enfermedad espinal secundaria a mieloma asociada a compresión medular. Nosotros llevamos a cabo un estudio de casos y controles con el objetivo de investigar los marcadores asociados con la compresión medular en MM, al comparar pacientes diagnosticados con mieloma múltiple con y sin compresión neurológica. Se presentan los resultados de dicha investigación en el presente documento.

1 Planteamiento del problema y justificación

El mieloma múltiple es una enfermedad plasmática maligna que se caracteriza por la proliferación anormal de células plasmáticas que originan una producción monoclonal de inmunoglobulinas. Estas células proliferan en la medula ósea y suelen producir lesiones osteolíticas, osteopénicas y fracturas patológicas, que pueden desencadenar en síndrome de compresión medular (8,9). En cuanto a su epidemiología, el mieloma múltiple es el responsable de aproximadamente el 1% de todos los cánceres, y de aproximadamente el 10% de todas las neoplasias hematológicas (10). En la base de datos GLOBOCAN para el año 2020 se estimó la incidencia a nivel mundial del mieloma múltiple en aproximadamente 1,8 casos por cada 100.000 personas (11), mientras que la incidencia anual en los Estados Unidos se ha estimado cercana a 4 personas por 100.000 habitantes, la cual se ha mantenido estable en el tiempo (12); no obstante existen algunos reportes que sugieren un ligero aumento en su incidencia, posiblemente atribuible a un aumento en la expectativa de vida (13–15).

En cuanto a la situación local, en Colombia y Latinoamérica no existen bases de datos amplias sobre la incidencia de la enfermedad o su aumento en los últimos años. En el Registro poblacional de cáncer de Cali, hecho por la Universidad del Valle, reportaron tasas de incidencia para MM de 2,1 a 3,1 casos por cada 100.000 habitantes (16); mientras que en la última guía colombiana de práctica clínica para manejo de mieloma múltiple reportan en el año 2012 para Colombia un total de 607 casos con incidencia de 1,4 casos por 100.000 personas y con un total de 467 casos con mortalidad derivada de la enfermedad (17). Tras una revisión de la literatura local referente al tema de compresión medular por mieloma múltiple, no se lograron encontrar datos sobre el síndrome de compresión medular ni déficit neurológico motor en Colombia o Antioquia, en las series reportadas se encontraron datos sobre otras complicaciones del mieloma múltiple, con la notable excepción de las formas de presentación neurológicas (18–20).

Dentro de los paraclínicos utilizados para clasificar el mieloma múltiple están los tipos de inmunoglobulina predominante, las cadenas proteicas pesadas y livianas, y los

perfiles en electroforesis de proteínas séricas, que indican el tipo de producto excretado por las células plasmáticas neoplásicas, además de las cadenas pesadas y livianas que también estas producen, y de acuerdo con cuál de este de estos componentes predomine se puede clasificar la enfermedad en varios subtipos. Se ha reportado en algunos estudios, de forma descriptiva, la aparición de enfermedad ósea u extraósea espinal que podría causar un síndrome de compresión medular oncológica en estos pacientes (21,22), así como una posible relación entre la supervivencia de los pacientes tratados con radioterapia para enfermedad espinal y el subtipo de inmunoglobulina secretada (23), o la aparición de algunos subtipos de mieloma múltiple en pacientes con espondiloartropatía inflamatoria preexistente (24) , si bien estas observaciones no se han confirmado en estudios a gran escala (21–24).

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito y que en términos generales el mieloma múltiple se clasifica de acuerdo precisamente la expresión de estas inmunoglobulinas, consideramos que sería útil explorar si existe o no alguna relación entre diferentes parámetros de laboratorio y la presencia de déficit neurológico secundario a compresión oncológica en el contexto del paciente con mieloma múltiple en nuestro medio, ya que ello supondría un importante dato en el seguimiento de los individuos con mieloma múltiple, teniendo en cuenta las implicaciones que tiene el síndrome de compresión medular oncológica para estos (25).

Deben tenerse en cuenta las potenciales limitaciones al tratarse de un estudio retrospectivo en cuanto a la obtención de los datos a partir de fuentes secundarias, sin embargo los resultados preliminares podrían dar pie a nuevas investigaciones a futuro en este aspecto. Los principales beneficiarios de los resultados de este estudio serían los pacientes con mieloma múltiple en nuestro medio, dadas las potenciales implicaciones en el seguimiento de esta entidad en caso de encontrarse alguna relación entre los parámetros de laboratorio y el desarrollo de enfermedad espinal asociada a déficit neurológico secundario, motivo por el cual consideramos justificado el planteamiento de la presente investigación.

2 Objetivos

2.1 Objetivo general

Analizar si en pacientes con mieloma múltiple con enfermedad espinal que consultaron entre enero de 2014 y diciembre de 2019 en una institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín (Colombia) existe alguna relación entre parámetros clínicos y de laboratorio utilizados para caracterizar el mieloma múltiple, y el desarrollo de síndrome de compresión medular oncológica.

2.2 Objetivos específicos

- Enumerar las características sociodemográficas del grupo de pacientes con MM y enfermedad espinal con y sin síndrome de compresión medular.
- Describir los tipos de tratamiento que se hicieron en el grupo de pacientes de la población de estudio (quimioterapia - radioterapia - radiocirugía - cirugía).
- Indagar si hay alguna relación entre los parámetros del perfil de inmunoglobulinas y la aparición de déficit en la población de estudio.
- Examinar si existe relación entre el puntaje del R-ISS con el desarrollo de compresión medular oncológica en los pacientes con MM y enfermedad espinal.

4 Hipótesis

4.1 Hipótesis nula

En los pacientes con mieloma múltiple y enfermedad espinal asociada que consultaron entre enero de 2014 y diciembre de 2019 en una institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín (Colombia) no se logra demostrar relación alguna entre la presentación de síndrome de compresión medular oncológica y los resultados de las variables clínicas y de laboratorio utilizadas para caracterizar el mieloma múltiple.

4.2 Hipótesis alternativa

En los pacientes con mieloma múltiple y enfermedad espinal asociada que consultaron entre enero de 2014 y diciembre de 2019 en una institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín (Colombia) existe por lo menos alguna relación entre la presentación de síndrome de compresión medular oncológica y los resultados de las variables clínicas y de laboratorio utilizadas para caracterizar el mieloma múltiple.

5 Marco teórico

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica responsable del 10% de las enfermedades neoplásicas sanguíneas (26), está caracterizada por la proliferación neoplásica de células que se originan a partir del linfocito post-germinal del linaje de células B con la capacidad de afectar diferentes sistemas en el organismo. Esta proliferación anormal de células plasmáticas en la médula ósea tiene la capacidad de llevar a la producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales, que a su vez puede resultar en una destrucción ósea extensa con la aparición de lesiones óseas líticas, e inclusive fracturas patológicas en el individuo(27). Las discrasias de estas células plasmáticas abarcan un espectro de enfermedades en el que se incluye desde la gammapatía monoclonal de origen desconocido (MGUS por sus siglas en inglés) -un estado asintomático de proliferación de células plasmáticas pre malignas- y el mieloma múltiple asintomático, hasta entidades más agresivas como lo son el mieloma múltiple y la leucemia de células plasmática, con la capacidad de ocasionar daño a órganos diana y que están fuertemente asociadas a deterioro del estado clínico del paciente con morbilidad y mortalidad importantes(28).

En el año 2014 el grupo de trabajo internacional de Mieloma Múltiple (IMWG por sus siglas en inglés), luego de una reunión de expertos, definió por consenso los criterios para diferenciar cada una de las patologías asociadas con la proliferación anormal de células plasmáticas (8), dando como criterios diagnósticos del Mieloma Múltiple la presencia de un pico de células plasmáticas, asociada a la afectación de un órgano diana o la presencia de un pico de proteína M en suero. Esta enfermedad, incurable, lleva al acúmulo de estas células plasmáticas no funcionales en la médula ósea, teniendo como resultado la interacción de estas células plasmáticas monoclonales aberrantes con otras células de la médula ósea provocando una serie de problemas incluyendo anemia, lesiones óseas, infecciones, hipercalcemia, insuficiencia renal, fatiga y dolor(29), también relacionados con la producción monoclonal de inmunoglobulinas secundaria.

Esta enfermedad es más frecuente en adultos mayores de 65 años, siendo raro su diagnóstico en personas menores de 45 años. Dado su carácter incurable, la supervivencia a 5 años es menor del 50% (30). El compromiso vertebral en el MM es frecuente, con compromiso neoplásico variable que hasta en el 50% de los casos se asocian con fracturas patológicas de la columna(1), además existe el riesgo de tener afectación del espacio epidural con compresión medular y alto riesgo de daño neurológico, bien sea esta compresión de origen oncológico por una masa tumoral o debido a compresión por fragmentos óseos de cuerpos vertebrales fracturados a inestabilidad espinal. La compresión epidural medular se reporta hasta en el 10% de los pacientes y afecta de forma significativa su calidad de vida(31).

Existen también algunos reportes en estudios descriptivos de la aparición de enfermedad ósea u extraósea espinal en pacientes con mieloma múltiple (21,22) asociados a una posible relación entre la supervivencia de los pacientes tratados con radioterapia para enfermedad espinal y el subtipo de inmunoglobulina secretada (23), o la aparición de algunos subtipos de mieloma múltiple en pacientes con espondiloartropatía inflamatoria preexistente (24). Si se encontrase alguna relación entre parámetros de laboratorio tomados rutinariamente en este tipo de pacientes y la presencia de déficit neurológico en casos de compresión epidural secundaria, ello supondría un importante dato en el seguimiento de estos pacientes, teniendo en cuenta la morbilidad añadida por la compresión medular oncológica (25).

5.1 Epidemiología

El mieloma múltiple representa, aproximadamente, el 1% de todos los cánceres del mundo y aunque se considera raro, es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. La incidencia de esta enfermedad es mayor en individuos mayores de 60 años y en individuos con antecedentes familiares de esta malignidad (32). En el mundo, en 2012, se estimó un total de 144.251 nuevos casos de MM para ambos sexos, con tasas de incidencia estandarizadas de 1,5/100.000 y 80.019 muertes, con una tasa de mortalidad es de 1,0 / 100.000 habitantes. En Latino América, las

tasas estimadas son de 1,7 para la incidencia y de 1,3/100.000 para la mortalidad (11–13), cifras similares a las reportadas para Colombia (17).

Actualmente se sabe que la incidencia del mieloma múltiple ha aumentado en Reino Unido, Estados Unidos y en Europa occidental; este aumento se atribuyó a una mejor accesibilidad a los servicios de salud y mejor diagnóstico de la enfermedad, entre otros factores (13–15). En el año 2018 se publicó un estudio sobre la incidencia de MM en 17 países latinoamericanos, entre ellos Colombia, donde se obtuvieron bases de datos para cada país, encontrándose una mayor tasa de la presentación de la enfermedad en personas mayores de 60 años (desde 12.8 hasta 14.2 pacientes por cada 100.000 habitantes) (33), con cifras por demás similares a los estimados globales.

Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a la enfermedad, siendo los más aceptados la edad mayor a 50 años, sexo masculino, antecedentes familiares de malignidades hematológicas y la raza negra (34). No obstante, se han descrito también como factores de riesgo la exposición ocupacional y ambiental al benceno, DDT u otros pesticidas, radiación ionizante, sobrepeso u obesidad, DDT, derivados del petróleo y la exposición a la radiación ionizante (33).

En cuanto al pronóstico, las tasas de supervivencia han mejorado significativamente en los últimos años, probablemente debido a la disponibilidad de terapias nuevas, en particular el trasplante autólogo de células madre. La mediana de supervivencia en pacientes con recaídas de mieloma múltiple antes del año 2000 era de 12 meses, comparada con 24 meses en pacientes con la enfermedad evaluados después del año 2000. También en la base de datos del SEER (*Surveillance, epidemiology and end results*) se ha reportado mejoría en la supervivencia relativa a 5 años, pasando de 34% entre 1989 y 1992 a 56% entre 2001 y 2005, siendo este período coincidente con la aprobación de los primeros inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores para esta enfermedad(34).

5.2 Mieloma Múltiple y enfermedad espinal

La presencia de lesiones osteolíticas es un sello distintivo del mieloma múltiple y se encuentra hasta en el 80% de los pacientes en el momento del diagnóstico. El esqueleto axial, particularmente la columna vertebral, y los huesos largos proximales se ven afectados con mayor frecuencia, pero cualquier hueso puede verse afectado por esta (35). La remodelación ósea es un proceso continuo en el que los osteoclastos reabsorben el hueso viejo y este a su vez es reemplazado por hueso nuevo creado por los osteoblastos. El proceso está bien equilibrado y mediado por el balance normal entre los osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, células inmunes y factores ligados a la matriz ósea, y está mediada en parte por ciertas citoquinas y hormonas (36). Este equilibrio se pierde en los pacientes con mieloma múltiple, lo cual eventualmente lleva al origen de las lesiones osteolíticas ya descritas en la enfermedad.

Se han descrito lesiones vertebrales asociadas a mieloma múltiple hasta en el 80% de los pacientes con esta enfermedad, y que entre el 15-30% de estos pacientes desarrollarán lesiones nuevas durante el curso de la enfermedad. La mayoría de estas lesiones afectan el cuerpo vertebral, pero se pueden encontrar también en los elementos óseos posteriores. Estas lesiones líticas pueden dar lugar a fracturas por fragilidad las cuales pueden resultar en deformidad e inestabilidad espinal potencial. Así mismo, se debe tener en cuenta la existencia de los plasmocitomas asociados a compresión epidural, otra potencial causa de compromiso neurológico a nivel espinal en mieloma múltiple (37).

5.3 Manifestaciones clínicas

Los síntomas que reportan los pacientes con mieloma múltiple a menudo son inespecíficos, y probablemente secundarios a la infiltración de la médula ósea por las células plasmáticas monoclonales. Entre otros, se pueden encontrar anemia de origen en hasta el 73% de los pacientes, dolor óseo en el 58% y la fatiga en el 32%. Alrededor del 25% de los pacientes refieren pérdida de peso inexplicable, y de forma variable se puede encontrar alteración de la función renal (38). En general, el curso del MM es muy

variable y el comportamiento clínico es notablemente heterogéneo entre los pacientes (8).

Las complicaciones neurológicas, si bien no son tan frecuentes, se reportan hasta en el 10% de los casos (39) y tienen una carga mórbida significativa durante el transcurso de la enfermedad. Se encuentran en aproximadamente el 3% de los casos de MM como manifestación inicial y hasta el 5% pueden presentar el síndrome de compresión medular secundaria a plasmocitoma o a fractura vertebral patológica(39,40). También se han reportado polineuropatías asociadas a esta enfermedad, sin embargo hacen parte de un conglomerado sindromático diferente (37).

5.4 Variables bioquímicas, paraclínicas y genéticas del mieloma múltiple: Enfoque diagnóstico.

Investigaciones recientes han avanzado drásticamente nuestra comprensión acerca de la base genética del mieloma múltiple comprendiendo la enorme heterogeneidad de esta patología neoplásica que subyace en un proceso evolutivo clonal impulsado y moldeado por diversos factores tales como una variables clonales, el microambiente tumoral y la inmunidad del huésped (41). Las pruebas de laboratorio tienen un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento de mieloma múltiple, como se verá en la siguiente sección. Además la citogenética cuenta con un papel cada vez más importante en esta entidad, reconociéndose hoy en día dos grupos citogenéticos principales en mieloma múltiple: Translocaciones recurrentes en el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina e hiperdiploidía que afecta los cromosomas impares (41).

El papel de las Inmunoglobulinas en el enfoque paraclínico del Mieloma Múltiple basa su relevancia en el hecho que estas son producto de las células B plasmáticas, células que se ven afectadas factores genéticos y micro ambientales en el mieloma múltiple, los cuales contribuyen a la transformación y proliferación celular, y que llevan a la producción de una clona de células plasmáticas que secretan una inmunoglobulina monoclonal única, la cual se puede detectar en los pacientes con MM. Estas se componen por

cadena ligera y pesada, siendo estas últimas las que definen el subtipo específico de inmunoglobulina (42).

Los inmunotipos más comunes en mieloma múltiple son IgG (52%), IgA (21%) y MM de cadenas ligeras libres(16%). Otros subtipos como el IgD (<2%) o IgM son mucho menos frecuentes en su presentación (43). Hasta el 6.5% de los casos de MM tienen inmunofijación sérica negativa, de los cuales aproximadamente la mitad (un 3%) tiene enfermedad no secretora, siendo los demás pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras no medibles(42). Al momento del diagnóstico, la heterogeneidad espacial intratumoral plantea un desafío para la clasificación y estratificación del riesgo en el mieloma múltiple.

Durante la terapia de mantenimiento, la evolución clonal puede complicar el seguimiento de la enfermedad y promover la farmacorresistencia de la misma haciendo necesario que inclusive al momento de la progresión de la enfermedad sea necesario identificar las variables neoplásicas dominantes que impulsan la enfermedad y dilucidar sus propiedades clave para adaptar un tratamiento individualizado (41). Existen varias pruebas que en conjunto permiten identificar las anomalías celulares y plasmáticas asociadas a la enfermedad. Estas incluyen las siguientes pruebas (44):

- Detección y evaluación del componente monoclonal (M) por electroforesis de proteínas en suero u orina de 24 horas.
- Cuantificación por nefelometría de IgG, IgA e IgM.
- Caracterización de las cadenas pesadas y ligeras por inmunofijación.
- Medición de cadenas ligeras sin suero.
- Evaluación de la infiltración de células plasmáticas la médula ósea (obtenidas por biopsia por aspirado de médula ósea o BAMO).
- Estudios de citogenética mediante fluorescencia in situ (FISH) en células plasmáticas clasificadas o reconocidas inmunológicamente.

Así mismo, algunos paraclínicos indican factores pronósticos relevantes para esta enfermedad, entre los cuales se encuentran los siguientes (45):

- β 2-microglobulina sérica
- Albúmina
- Proteína C reactiva
- Lactato deshidrogenasa (LDH).

Uno de los sistemas más utilizados para estadificar de la enfermedad es el ISS (*International Staging System*), el cual se basa en los niveles de β 2-microglobulina sérica y albúmina para predecir el pronóstico de los pacientes con MM dividiéndolos en tres grupos, de los cuales el tercero tiene un peor pronóstico. Posteriormente se incluyeron también algunas alteraciones genéticas recurrentes que confieren también un peor pronóstico, configurando el ISS revisado (R-ISS) (45). En estudios recientes se ha demostrado que esta combinación de citogenética y factores bioquímicos asociados a los parámetros iniciales del ISS mejoran significativamente la evaluación pronóstica de estos pacientes: Se han reportado tiempos de sobrevida libre de progresión de hasta 66 meses para el estadio I, 42 meses para el estadio II y 29 meses para el estadio III según esta clasificación; así como sobrevida global a 5 años del 82%, 62% y 40% respectivamente (46).

5.5 Enfoque terapéutico del mieloma múltiple.

El mieloma múltiple se caracteriza por múltiples episodios de remisión y recurrencia de la enfermedad, lo cual es fundamental tener en cuenta al momento de pensar en el tratamiento de esta entidad (47). En particular, la adición de inmunomoduladores y de inhibidores del proteasoma a los esquemas de tratamiento, han mejorado la sobrevida general y la supervivencia libre de progresión en los pacientes con mieloma múltiple. Adicionalmente, según sea necesario, se pueden añadir otras modalidades como medicamentos biológicos, radioterapia e inclusive la cirugía en casos selectos (48). Los bifosfonatos pueden utilizarse también en el manejo de la enfermedad ósea por MM (47). Adicionalmente al manejo médico y la radioterapia, la cirugía también ha demostrado ser eficaz en casos selectos para lograr control del dolor, sea con el uso de aumentación vertebral con cemento óseo o con estabilización espinal, según las particularidades de cada paciente (49), y así se

presume que pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes con mieloma múltiple con enfermedad espinal.

En caso de deterioro neurológico agudo, la radioterapia y quimioterapia suelen lograr un control tumoral local, especialmente si la masa que condiciona la compresión es de tejido blando. No obstante, dichas estrategias no logran manejar la potencial inestabilidad espinal, por lo cual esta última es un ítem importante a la hora de considerar la opción quirúrgica en estos pacientes. Esto se extrapola de los datos que se poseen en pacientes con otras enfermedades oncológicas espinales y el impacto sobre la calidad de vida de estos que tiene el mantener la estabilidad espinal, en forma análoga al manejo de la enfermedad metastásica espinal (25). Es importante tener en cuenta que, en términos generales, la sobrevida de los pacientes con enfermedad espinal por mieloma múltiple es mayor que la de los pacientes con enfermedad metastásica espinal de otros orígenes (26-36 meses vs. 6-22 meses, respectivamente), por lo que es importante el enfoque integral de estos pacientes teniendo en cuenta criterios de inestabilidad en particular, con el uso de técnicas mínimamente invasivas, como la aumentación vertebral con cemento óseo (sea por vertebroplastia o cifoplastia) para el manejo del dolor espinal asociado a fracturas secundarias(50), o el uso de instrumentación espinal mínimamente invasiva en casos selectos en los que la estabilidad espinal esté en riesgo (25).

6 Metodología

Se obtuvo aprobación del comité de investigación institucional del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) para la ejecución del presente estudio. Se solicitaron y revisaron registros de laboratorio, historia clínica, y radiología de los pacientes atendidos en la institución entre los años 2014 y 2019 en forma retrospectiva, cuyos datos fueron obtenidos mediante el departamento de registros médicos de la institución. Los casos fueron definidos como pacientes adultos con diagnóstico de MM confirmado por patología con enfermedad espinal asociada y que cursaran con síndrome de compresión medular, mientras que los controles eran aquellos pacientes con las mismas características sin el síndrome de compresión medular.

6.1 Tipo de estudio

Estudio de casos y controles de tipo analítico, retrospectivo.

6.2 Criterios de elegibilidad

- Criterios de inclusión

- Pacientes con edad mayor a 18 años cumplidos.
- Diagnóstico de mieloma múltiple hecho por el grupo de hematooncología de la institución.
- Presencia de enfermedad espinal asociada al mieloma múltiple demostrada por métodos de imagen disponibles (radiografía, tomografía computada o resonancia magnética).

- Criterios de exclusión

- Diagnóstico de mieloma múltiple descartado en valoraciones posteriores por parte del grupo tratante.
- Datos incompletos sobre las principales variables de interés: presencia de déficit neurológico, valores de inmunoglobulinas, porcentajes de cadenas ligeras y pesadas, hemoglobina, función renal, calcemia.
- Demostración histopatológica de una histología alternativa a mieloma múltiple en el caso de los pacientes en quienes se haya obtenido muestra de patología.

- Déficit neurológico secundario a una entidad diferente al mieloma múltiple.

6.3 Diseño muestral

La población de estudio se tomó por conveniencia del total de pacientes con mieloma múltiple y enfermedad espinal que consultaron entre enero de 2014 y diciembre de 2019 en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín (Colombia). Se tomaron 2 controles por cada caso para los análisis pertinentes, dada la poca frecuencia de presentación de esta condición (5% de los casos de mieloma múltiple), quedando así con una proporción 2:1, comúnmente aceptado para estudios de tipo casos y controles con el objetivo de lograr un número suficiente de casos para lograr un buen análisis estadístico.

El tamaño de la muestra se calculó teniendo en cuenta datos obtenidos del estudio de Woo y colaboradores (51), con una positividad de la IgG del 59,4% en los pacientes con MM sin compresión medular vs. del 34,7% en los pacientes con MM con compresión medular, de lo cual resulta un OR (odds ratio) esperado de 2,57; utilizando un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%. Con estos datos, se calculó que se necesitarían 47 casos y 94 controles para la muestra del estudio.

6.4 Plan de análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron almacenados y tratados en Microsoft Excel para Mac versión 16.61 y posteriormente los análisis univariados fueron hechos utilizando el software SPSS en su versión número 21 y la versión colaborativa de Python para los análisis bivariados y multivariados. Se configuró la significancia estadística con una $p < 0,05$. Una vez hecho el análisis univariado, se cruzaron las variables de interés con el déficit neurológico como variable dependiente y se revisaron las diferencias de las características entre el grupo de casos y controles. Se tomaron aquellas variables con significado clínico, plausibilidad biológica o valor de $p < 0,5$, las cuales fueron consideradas significativas para ser incluidas en el análisis multivariado, con posteriores ajustes al modelo sugeridos por las herramientas citadas.

Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencias absolutas y relativas, mientras que en el caso de las variables cuantitativas discretas, se describieron las medidas de tendencia central según la distribución paramétrica o no de los datos según la prueba de Kolmogorov-Smirnov (promedio y desviación estándar (DE) vs. mediana y rango intercuartil (RIQ), respectivamente). Se describen en mayor detalle dichas variables en la Tabla 1.

Las relaciones entre las variables de interés – tales como edad, sexo, inmunoglobulina dominante, presencia de fractura espinal, precursor de MM, tratamiento previo para enfermedad espinal por MM, criterios CRAB (siglas en inglés para *Calcium elevation, Renal insufficiency, Anemia, Bone abnormalities*), estadio según el sistema R-ISS (por las siglas en inglés para *Revised international staging system*), presencia de plasmocitoma espinal – y el desarrollo del síndrome de compresión medular, fueron sometidas a análisis univariado, bivariado y multivariado.

En el análisis univariado según si se trata de variable categórica o continua. Para el análisis bivariado se efectuaron, en el caso de las variables continuas la prueba de U Mann-Whitney (variables con distribución no paramétrica) y en las variables categóricas se utilizó la prueba del Chi cuadrado de Pearson. Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística para analizar la presencia de factores de riesgo independientes para el desarrollo del síndrome de compresión medular en la enfermedad espinal por mieloma múltiple. La definición de las variables del estudio se enuncia en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Variables del estudio y categorización.

Variable	Definición	Naturaleza de la variable	Nivel de medición	Unidad de medición
Edad al momento del diagnóstico	Edad del paciente en años cumplidos al diagnosticarse MM	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Sexo	Sexo del paciente según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino Femenino

Presencia de déficit neurológico	Presencia de déficit neurológico asociado al MM y la enfermedad espinal secundaria	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí No
Edad al momento del déficit neurológico	Edad del paciente en años cumplidos al presentarse el déficit neurológico.	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Déficit neurológico reportado	Déficit neurológico según la escala de Frankel	Cualitativa politómica	Nominal	Frankel A Frankel B Frankel C Frankel D Frankel E
Tipo de mieloma múltiple	Tipo de mieloma múltiple según el perfil de secreción de proteínas	Cualitativa politómica	Nominal	No secretor Secretor de cadenas livianas Secretor de cadenas pesadas Secretor de cadenas livianas y pesadas
Inmunoglobulina predominante	Tipo de inmunoglobulina predominante en los anticuerpos monoclonales	Cualitativa politómica	Nominal	IgA IgG IgD IgM
Presencia de enfermedad precursora de MM.	Diagnóstico de condiciones consideradas precursoras al MM previo a la enfermedad	Cualitativa politómica	Nominal	Gammapatía de significado indeterminado Plasmocitoma No precursor
Presencia de otros criterios CRAB	Presencia de otros marcadores de daño a órgano blanco asociados a MM	Cualitativa politómica	Nominal	Hipercalcemia Lesión renal Anemia hemolítica Otras lesiones óseas

Estadio de la enfermedad según R-ISS	Estadio del MM según el R-ISS reportado en historia clínica	Cualitativa politómica	Nominal	Estadio I Estadio II Estadio III
Plasmocitoma espinal	Presencia de plasmocitoma espinal diagnosticado por imagen o patología.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Nivel de compromiso espinal	Segmento de la columna vertebral afectado por MM.	Cualitativa politómica	Nominal	Cervical Dorsal Lumbosacro Múltiples segmentos

7 Resultados

Un total de 140 pacientes fueron analizados para el reporte final, de los cuales 45 (34,14%) fueron casos con enfermedad espinal y síndrome de compresión medular, y 95 (67,86%) hicieron parte del grupo control. La prueba de Kolmogorov-Smirnov demostró que tanto la edad al momento del diagnóstico como la edad al momento del déficit neurológico tenían distribuciones no paramétricas.

En la población del estudio en general la mediana de la edad al momento del diagnóstico fue de 62,5 años (RIQ 55-72 años). En el grupo de casos, la edad al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 64 años (RIQ 57-70 años) y la de la edad al momento del déficit neurológico fue de 64 años (RIQ 56-71 años); en 26 (57,8%) de los casos el sexo fue femenino, y el subtipo de MM más frecuentemente observado fue el secretor de cadenas livianas y pesadas en 35 (77,8%) de estos; el hallazgo CRAB más frecuente fueron las lesiones óseas adicionales a las espinales en 17 (39,5%) de estos pacientes y el estadio del R-ISS más frecuente fue el III con 18 (40%) de los casos, seguido de cerca del estadio II con 17 (38,7%) de los casos. El precursor más frecuente en el grupo de los casos fue el plasmocitoma, en 45 pacientes (100%); y el sitio de compromiso espinal más frecuente fue la columna dorsal, en 24 casos (53,3%), seguido por el compromiso en múltiples segmentos en 19 pacientes (42,2%).

En el análisis bivariado, al cruzar las variables descritas con la presencia o no de déficit neurológico, cuyos resultados se muestran en la **Tabla 2**, se encontró que las variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas fueron la presencia de fracturas vertebrales y la edad al momento del diagnóstico. No se encontraron otras diferencias significativas entre el grupo de casos y controles.

Tabla 2. Estadística descriptiva y análisis bivariado.

Variable	Global	Déficit neurológico		Valor de p
		Si, n=45	No, n=95	
Edad al diagnóstico – Med (RIQ)	62,5 (55-72)	64 (57-70)	62,6 (54-72,5)	<0,001
Edad al momento del déficit – Med (RIQ)	N/A	64 (57 -71)	N/A	N/A
Sexo – n (%)				0,25
Femenino	71 (50,7)	26 (57,8)	45 (47,4)	
Masculino	69 (49,3)	19 (42,2)	50 (52,6)	
Tipo de MM – n (%)				0,12
No secretor	1 (0,7)	0	1 (1,1)	
Secretor liviana	32 (22,9)	5 (11,1)	27 (28,4)	
Secretor pesada	14 (10)	5 (11,1)	9 (9,5)	
Secretor liviana y pesada	93 (66,4)	35 (77,8)	58 (61,1)	
R-ISS – n (%)				0,67
Estadio I	37 (26,6)	10 (22,2)	27 (28,7)	
Estadio II	54 (38,8)	17 (38,7)	37 (39,4)	
Estadio III	48 (34,5)	18 (40)	30 (31,9)	
Tipo de inmunoglobulina – n (%)				0,59
IgD	2 (1,5)	1 (2,2)	1 (1,1)	
IgM	6 (4,4)	1 (2,2)	5 (5,4)	
IgA	29 (21,2)	11 (24,4)	18 (19,6)	
IgG	100 (73)	32 (71,1)	68 (73,9)	
Precursor de MM – n (%)				0,38
Gammapatía de significado indeterminado	3 (2,14)	0 (0)	3 (3,15)	
Plasmocitoma	136 (97,14)	45 (100)	91 (95,7)	
No precursor	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)	
Criterios CRAB – n (%)				0,93
Hipercalcemia	47 (35,3)	15 (34,9)	32 (35,6)	
Lesión renal	36 (27,1)	10 (23,3)	26 (28,9)	
Anemia hemolítica	2 (1,5)	1 (2,2)	1 (1,1)	
Otras lesiones óseas	48 (36,1)	17 (39,5)	31 (34,4)	

Tratamiento previo – n (%)				0,17
No tratamiento previo	2 (1,4)	1 (2,2)	1 (1,1)	
Quimioterapia	29 (20,7)	6 (13,3)	23 (24,2)	
Radioterapia	2 (1,4)	1 (2,2)	1 (1,1)	
Cirugía	3 (2,1)	2 (4,4)	1 (1,1)	
Quimioterapia y radioterapia	2 (1,4)	1 (2,2)	1 (1,1)	
Quimioterapia y cirugía	1 (0,7)	1 (2,2)	0 (0)	
Otros	2 (1,4)	0 (0)	2 (2,1)	
No dato	99 (70,7)	33 (73,3)	66 (69,5)	
Dolor espinal axial previo – n (%)				0,18
Si	124 (88,6)	37 (82,2)	87 (91,6)	
No	16 (11,4)	8 (17,8)	8 (8,4)	
Fractura espinal – n (%)				<0,001
Si	82 (58,6)	43 (95,6)	39 (41,1)	
No	58 (41,4)	2 (4,4)	56 (58,9)	
Plasmocitoma espinal – n (%)				0,29
Si	12 (8,6)	6 (13,3)	6 (6,3)	
No	128 (91,4)	39 (86,7)	89 (93,7)	
Sitio del compromiso espinal – n (%)				0,27
Cervical	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)	
Dorsal	62 (44,3)	24 (53,3)	38 (40)	
Lumbosacro	6 (4,2)	2 (4,4)	4 (4,2)	
Múltiple	71 (50,7)	19 (42,2)	52 (54,7)	
Tipo de déficit neurológico – n (%)				N/A
Frankel A	N/A	22 (48,9)	N/A	
Frankel B		3 (6,7)		
Frankel C		13 (28,9)		
Frankel D		3 (6,7)		
Frankel E		4 (8,9)		

Med: Mediana, RIQ: Rango intercuartil, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Para la construcción del modelo de regresión logística del análisis multivariado se tomaron las variables de edad, sexo, tratamiento previo, estadio del R-ISS, fractura espinal, plasmocitoma espinal y sitio del compromiso espinal, las cuales fueron escogidas de acuerdo con los criterios citados en la descripción metodológica. Los resultados del

modelo de regresión logística diseñado se citan en la **Tabla 3**. En este se encontró que las variables asociadas de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de déficit neurológico en pacientes con enfermedad espinal por mieloma múltiple fueron la edad al momento del diagnóstico (OR 0,96 e IC95% 0,93-0,99 con $p=0,05$), el sitio de compromiso espinal (OR 0,66 e IC95% 0,48-0,89 con $p=0,008$) y la presencia de fracturas espinales (OR 29,48 IC95% 7,95-109,38 con $p<0,001$). Los OR de las demás variables y sus respectivos intervalos de confianza se citan en la **Tabla 4**.

Tabla 3. Resultados del modelo de regresión logística.

Variable	Coefficiente	IC 95% del coeficiente	Valor de p
Edad	-0,043	-0,073 a -0,013	0,005
Sexo	-0,851	-1,758 a 0,055	0,065
Tratamiento previo	0,206	-0,140 a 0,553	0,243
R-ISS	0,279	-0,275 a 0,835	0,323
Fractura espinal	3,383	2,072 - 4,696	<0,0001
Plasmocitoma espinal	1,13	-0,512 a 2,776	0,177
Sitio del compromiso espinal	-0,417	-0,725 a -0,11	0,008

En el caso de la edad, se evidencia una diferencia entre el grupo de los casos y los controles de aproximadamente 16,8 meses, con un OR cercano a la unidad e intervalo de confianza estrecho, lo cual permite inferir que, a pesar de la significancia estadística del estimado y su precisión, la magnitud del resultado es muy pequeña y de significancia clínica incierta. En el caso del sitio de compromiso espinal, se observó que en niveles más bajos de la columna vertebral pareciera existir una menor probabilidad de presentar déficit neurológico asociado a las lesiones espinales por MM, con un intervalo de confianza relativamente estrecho, lo cual permite deducir que ese resultado es preciso a pesar de la magnitud del OR. La presencia de fracturas espinales fue la variable que tuvo una relación más fuerte con el desarrollo de déficit neurológico secundario enfermedad espinal por MM, con un OR de gran magnitud, pero con un intervalo de confianza que, si

bien no atraviesa la unidad, sí tiene un rango muy amplio, lo cual indica imprecisión del estimado.

Tabla 4. Resultados de las medidas de asociación en el análisis multivariado.

Variable	OR	IC 95%	Valor de P
Edad al momento del diagnóstico	0,96	0,93-0,99	0,05
Sexo	0,96	0,17-1,05	0,06
Tratamiento previo	1,22	0,86-1,73	0,24
Estadio del R-ISS	1,32	0,76-2,30	0,32
Fractura espinal	29,48	7,95-109,38	<0,001
Plasmocitoma espinal	3,1	0,59-16,06	0,18
Sitio de compromiso espinal	0,66	0,48-0,89	0,008

8 Discusión

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más común reportada en la literatura. Clínicamente, el MM se manifiesta como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y/o enfermedad ósea, conocidos como los criterios CRAB por sus siglas en inglés(35), hallazgos que se encontraron en 133 (95%) de nuestra población de estudio. La progresión de la enfermedad de un estado premaligno a malignidad activa se asocia al desarrollo de lesiones óseas hasta en el 85% de los pacientes (39), y la destrucción ósea secundaria se asocia a la principal morbilidad de la enfermedad así como contribuye significativamente a su pobre pronóstico. La columna vertebral es el principal órgano esquelético afectado por MM, con fracturas patológicas en más del 60% de los pacientes al momento del diagnóstico (52,53), dato que concuerda aproximadamente con el 58,6% de los pacientes en nuestra población de estudio. El síndrome de compresión medular asociado a enfermedad espinal en MM ocurre entre el 2-5% de los pacientes, y en general, el MM responde por entre el 5-10% de todos los cánceres asociados a compresión medular (54), y su pronóstico de supervivencia es relativamente favorable en comparación con la compresión medular secundaria a metástasis de neoplasias sólidas, dada su sensibilidad a quimioterapia y radioterapia (55–57). No obstante, la expectativa de vida en MM es variable, oscilando entre unos pocos meses a varios años (58,59).

El síndrome de compresión medular puede resultar de una compresión medular anterior secundaria a un plasmocitoma, o a un fragmento óseo desplazado por fractura patológica (60). En nuestra población de estudio, el plasmocitoma espinal se reportó en el 13,3% de los casos, mientras que las fracturas espinales se observaron en el 95,6% en dicho grupo. El tipo de fractura más reportado en esta entidad es la fractura por compresión vertebral, la cual generalmente ocurre de forma súbita (61). En los pacientes con MM el síndrome de compresión medular tiende a presentarse más temprano que en otros tumores (62); en ocasiones incluso desde el debut de la enfermedad, lo que contrasta con lo observado en otros tumores sólidos, en los que la compresión medular se presenta tardíamente en la enfermedad. Esto se evidencia en nuestro estudio dada la

similitud entre la mediana de la edad al momento del diagnóstico en los pacientes con déficit y la mediana de la edad al momento del desarrollo del déficit, que en ambos casos fue de 64 años.

En cuanto al sitio de compromiso y de la compresión medular, aproximadamente el 69,8% de los casos ocurren en columna dorsal, 7,5% en columna lumbar y 22,6% en la columna cervical, según lo reportado en literatura (63), y el compromiso en múltiples niveles es relativamente frecuente (más del 50%), con compromiso no contiguo descrito entre el 10% al 38% de los pacientes (64). Lo anterior parece concordar con los hallazgos en nuestra población de estudio, pues el sitio de compromiso más frecuente también fue la columna dorsal (en 53% de los pacientes con déficit neurológico), seguido por el compromiso en múltiples segmentos, con pocos casos de compromiso exclusivo de la columna cervical o lumbosacra.

El síntoma reportado con mayor frecuencia es dolor (65–68), particularmente lumbar, presente en hasta el 83% de los pacientes al momento del diagnóstico, y que en nuestra población estuvo presente en el 88% de los pacientes en forma global, en 82% de los pacientes con déficit neurológico y 91,6% de los pacientes sin déficit, sin encontrarse una diferencia significativa entre los casos y los controles en nuestro estudio.

En pacientes con síndrome de compresión medular agudo secundario a MM, el 35,8% de los pacientes se presentan con déficit motor al momento del diagnóstico (63), mientras que la disfunción vesical e intestinal son hallazgos tardíos, y en muy raras ocasiones un hallazgo aislado. En nuestra población de estudio, apenas el 8,9% de los pacientes tuvieron una lesión medular sin déficit asociado (Frankel E), lo cual difiere de lo reportado en la literatura, y podría deberse a algún factor inherente a nuestra población (consulta tardía o dificultades en el acceso al sistema de salud), o a algún sesgo en el reporte de los datos en las historias clínicas, dada la naturaleza retrospectiva del estudio.

En contraposición a lo reportado por Woo y colaboradores (51), el tipo de paraproteína no se asoció con la presencia de compresión medular en nuestro estudio.

En su reporte, el mieloma IgA se asoció con síndrome de compresión medular e hipercalcemia, no obstante, en nuestro estudio no se logró demostrar dicha asociación tampoco. A pesar de tener mayor frecuencia de coexistencia entre la compresión medular y el mieloma IgG no encontramos significancia estadística de este hallazgo en el análisis bivariado.

La presencia de fractura vertebral fue la variable que demostró la asociación estadísticamente significativa más fuerte con el desarrollo de compresión medular en MM en el presente estudio, con un OR de 29,48 (IC95% 7,95-109,38 con $p < 0,001$). A pesar de ser de gran magnitud el estimado, la asociación es poco precisa estadísticamente hablando, dado el amplio intervalo de confianza, por lo que se sugiere realizar nuevos estudios en busca de indagar y refinar este hallazgo en los pacientes con compresión medular secundaria a MM. Las otras dos variables con asociación estadísticamente significativas, la edad al momento del diagnóstico y el sitio de compresión medular, tuvieron asociaciones menos robustas pero no por ello menos importantes, si bien la magnitud de los estimados la consideramos discreta, por lo que se su interpretación en contextos clínicos se verá sujeta a las consideraciones anteriormente expuestas en la sección de resultados, con una significancia clínica incierta aún.

El desenlace clínico del MM es heterogéneo. El ISS (por las siglas en inglés para international staging system) es una herramienta simple y confiable creada en 2005 para estratificar el riesgo con un algoritmo basado en dos parámetros, los cuales identifican 3 categorías pronósticas (69), encontrando que el 74% de sus pacientes estaban en estadio 3; 22% en estadio 2 y 4% en estadio 1. Posteriormente se publicó la versión revisada del sistema (R-ISS), la cual además incluye factores pronósticos como la presencia de anomalías cromosómicas y niveles de lactato deshidrogenasa sérica para estratificar mejor a los pacientes (45). En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio 3, en un 40%, con 37,8% en estadio 2 y 22,2% en estadio 1. No se encontró significancia estadística entre el estadio de los pacientes y el desarrollo del síndrome de compresión medular en el análisis bivariado.

9 Conclusiones y recomendaciones

El presente estudio de 140 pacientes con enfermedad espinal secundaria a mieloma múltiple, de los cuales 45 pacientes cursaban con síndrome de compresión medular. El análisis multivariado demostró que la presencia de fracturas vertebrales se asocia con mayor probabilidad de presentar síndrome de compresión medular en MM. También se encontró relación estadísticamente significativa con la edad al momento del diagnóstico, con una mediana 16,8 meses menor en los pacientes sin déficit neurológico; no obstante, la relevancia clínica de esta diferencia de edad dada la magnitud del estimado, es incierta. Del mismo modo, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el nivel de compromiso espinal y la probabilidad de desarrollo de déficit neurológico, siendo mayor el riesgo en el compromiso de niveles espinales más altos, sin embargo, la magnitud de la asociación es discreta.

En nuestro conocimiento, este es el estudio analítico con el mayor número de pacientes estudiados que demuestra una asociación entre variables clínicas y la presencia de compresión medular en enfermedad espinal por MM. Estudios futuros podrían explorar mejor la asociación clínica entre estas variables propuestas como factores de riesgo para el desarrollo de déficit neurológico en enfermedad espinal por mieloma múltiple, así como los desenlaces neuroquirúrgicos de este grupo de pacientes.

Referencias

1. Lasocki A, Gaillard F, Harrison SJ. Multiple myeloma of the spine. *Neuroradiol J*. junio de 2017;30(3):259-68.
2. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. agosto de 2017;33(3):225-36.
3. Sharma AM, Bueddefeld D, Sackett M, Lambert P, Wadhwa V, Kotb R, et al. Spinal Involvement in Myeloma: Incidence, Survival, and Impact of Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. octubre de 2017;99(2):E434.
4. Milavec H, Ravikumar N, Syn NL, Yentia Soekojo C, Chng WJ, Kumar N. Surgical Management of Multiple Myeloma With Symptomatic Involvement of the Spine. *Int J Spine Surg*. octubre de 2020;14(5):785-94.
5. Chi JH, Bydon A, Hsieh P, Witham T, Wolinsky JP, Gokaslan ZL. Epidemiology and Demographics for Primary Vertebral Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. enero de 2008;19(1):1-4.
6. Molloy S, Lai M, Pratt G, Ramasamy K, Wilson D, Quraishi N, et al. Optimizing the management of patients with spinal myeloma disease. *Br J Haematol*. noviembre de 2015;171(3):332-43.
7. Wallington M, Mendis S, Premawardhana U, Sanders P, Shahsavar-Haghighi K. Local control and survival in spinal cord compression from lymphoma and myeloma. *Radiother Oncol*. enero de 1997;42(1):43-7.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. noviembre de 2014;15(12):e538-48.
9. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM*. 19 de septiembre de 2007;100(10):635-40.
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management: Multiple myeloma. *Am J Hematol*. julio de 2016;91(7):719-34.
11. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory - GLOBOCAN 2020 [Internet]. [citado 30 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi->

bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=55&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D

12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* enero de 2020;70(1):7-30.
13. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer.* 1 de diciembre de 2004;101(11):2667-74.
14. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK: Incidence and Survival of Myeloma: a Population Study. *Br J Haematol.* noviembre de 2004;127(3):299-304.
15. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *The Lancet.* enero de 2021;397(10272):410-27.
16. Departamento de Patología, facultad de Salud, Universidad del Valle. Registro poblacional de cáncer de Cali [Internet]. Registro poblacional de cáncer de Cali. [citado 30 de enero de 2021]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>
17. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. Colombia, 2020. [Internet]. Bogotá; 2020. 297 p. Disponible en: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2020-06/GPC-MIELOMA-MULTIPLE-completo.pdf>
18. Residentes XX Congreso Colombiano de Medicina Interna. Hemato-oncología (XX Congreso). *Acta Médica Colomb.* 1 de octubre de 2008;33(3S1):81-95.
19. Segovia J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE, Andrade RE. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006). *Acta Médica Colomb.* 20 de diciembre de 2008;33(4):276-81.
20. Cuervo-Pérez JF, Jaramillo-Arbelaez P, Lozano-Bohorquez DM, Bautista J. Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados de novo con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018. 2020;23.

21. Lolin YI, Lam CW, Lo WH, Au KL, Masarei JR. IgD multiple myeloma with thoracic spine compression due to epidural extra-osseous tumour spread. *J Clin Pathol*. 1 de julio de 1994;47(7):669-71.
22. Matsui H, Fujie H, Tsuji H. Extraosseous Epidural Tumor of Immunoglobulin D Myeloma: *J Spinal Disord*. septiembre de 1992;5(3):366-9.
23. Rades D, Conde-Moreno AJ, Gebauer N, Bartscht T, Cacicedo J, Segedin B, et al. Immunoglobulin G (IgG) Subtype Is Associated with a Favorable Survival Prognosis in Patients Irradiated for Spinal Cord Compression from Myeloma. *Anticancer Res*. enero de 2016;36(1):375-8.
24. Moon HI, Chang HJ, Kim JE, Ko HY, Ann SH, Min CK. The Association between Multiple Myeloma and Ankylosing Spondylitis: A Report of Two Cases. *Korean J Hematol*. 2009;44(3):182.
25. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, Rhines LD, Gemmete JJ, Chaudhary N, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*. diciembre de 2017;18(12):e720-30.
26. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. junio de 2019;37(S1):62-5.
27. Marino S, Roodman GD. Multiple Myeloma and Bone: The Fatal Interaction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. agosto de 2018;8(8):a031286.
28. Mateos MV, Landgren O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. En: Roccaro AM, Ghobrial IM, editores. *Plasma Cell Dyscrasias* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 18 de julio de 2021]. p. 3-12. (Cancer Treatment and Research; vol. 169). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40320-5_1
29. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 17 de marzo de 2011;364(11):1046-60.
30. Tricot G, Spencer T, Sawyer J, Spoon D, Desikan R, Fassas A, et al. Predicting long-term (≥ 5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants: Long-term Event-free Survival in Myeloma. *Br J Haematol*. enero de 2002;116(1):211-7.
31. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma: Guideline. *Br J Haematol*. marzo de 2004;124(6):717-26.

32. Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008–2016. *Br J Haematol.* febrero de 2020;188(3):383-93.
33. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* mayo de 2018;7(5):2101-8.
34. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* diciembre de 2016;43(6):676-81.
35. Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep.* octubre de 2017;15(5):483-98.
36. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, Glavey S, Görgün GT, Roccaro AM, et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev.* enero de 2015;263(1):160-72.
37. Couriel DR, Ricker H, Steinbach M, Lee CJ. Neurologic Manifestations of Blood Dyscrasias. *Hematol Oncol Clin North Am.* agosto de 2016;30(4):723-31.
38. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet].* 11 de julio de 2016 [citado 18 de julio de 2021]; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0470>
39. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.* enero de 2003;78(1):21-33.
40. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* noviembre de 2011;105(11):1684-92.
41. Schürch CM, Rasche L, Frauenfeld L, Weinhold N, Fend F. A review on tumor heterogeneity and evolution in multiple myeloma: pathological, radiological, molecular genetics, and clinical integration. *Virchows Arch.* marzo de 2020;476(3):337-51.
42. Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* septiembre de 2010;23(3):433-51.
43. Selene II, Jose JA, Khalil MJ, Faisal MS, Malik MN. Presentation Patterns, Diagnostic Markers, Management Strategies, and Outcomes of IgD Multiple Myeloma: A Systematic Review of Literature. *Cureus [Internet].* 4 de febrero de 2019 [citado 10

de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/17109-presentation-patterns-diagnostic-markers-management-strategies-and-outcomes-of-igd-multiple-myeloma-a-systematic-review-of-literature>

44. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* octubre de 2013;24:vi133-7.
45. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 10 de septiembre de 2015;33(26):2863-9.
46. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* agosto de 2016;17(8):e328-46.
47. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* septiembre de 2020;10(9):94.
48. LEI M, KIM EB, BRANAGAN A, LOU U, ZEMEL M, RAJE N. Current management and emerging treatment strategies for multiple myeloma [Internet]. The Japanese Society of Hematology; 2019 [citado 18 de julio de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.1243>
49. Kyriakou C, Molloy S, Vrionis F, Alberico R, Bastian L, Zonder JA, et al. The role of cement augmentation with percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in multiple myeloma: a consensus statement from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Blood Cancer J.* marzo de 2019;9(3):27.
50. Shen J, Du X, Zhao L, Luo H, Xu Z. Comparative analysis of the surgical treatment results for multiple myeloma bone disease of the spine and the long bone/soft tissue. *Oncol Lett* [Internet]. 24 de abril de 2018 [citado 18 de julio de 2021]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8559>
51. Woo E, Yu YL, Ng M, Huang CY, Todd D. SPINAL CORD COMPRESSION IN MULTIPLE MYELOMA: WHO GETS IT? *Aust N Z J Med.* octubre de 1986;16(5):671-5.
52. Latif T, Hussein MA. Advances in Multiple Myeloma and Spine Disease. *Clin Lymphoma Myeloma.* noviembre de 2005;6(3):228-33.

53. Zijlstra H, Wolterbeek N, Drost RW, Koene HR, van der Woude HJ, Terpstra WE, et al. Identifying predictive factors for vertebral collapse fractures in multiple myeloma patients. *Spine J.* noviembre de 2020;20(11):1832-9.
54. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol.* enero de 2005;6(1):15-24.
55. Rades D, Douglas S, Veninga T, Poortmans P, Bajrovic A, Hoskin PJ, et al. Prognostic factors for local control and survival in patients with spinal cord compression from myeloma. *Strahlenther Onkol.* julio de 2012;188(7):628-31.
56. Maranzano E, Latini P, Perrucci E, Beneventi S, Lupattelli M, Corgna E. Short-course radiotherapy (8 Gy × 2) in metastatic spinal cord compression: An effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol.* julio de 1997;38(5):1037-44.
57. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJA, Bajrovic A, Adamietz IA, et al. Final Results of a Prospective Study Comparing the Local Control of Short-Course and Long-Course Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol.* febrero de 2011;79(2):524-30.
58. Rades D, Abrahm JL. The role of radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression. *Nat Rev Clin Oncol.* octubre de 2010;7(10):590-8.
59. Douglas S, Schild SE, Rades D. A new score predicting the survival of patients with spinal cord compression from myeloma. *BMC Cancer.* diciembre de 2012;12(1):425.
60. Macdonald AG, Lynch D, Garbett I, Nazeer N. Malignant spinal cord compression. *J R Coll Physicians Edinb.* 2019;49(2):151-6.
61. O'Donnell EK, Raje NS. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* abril de 2017;15(4):285-95.
62. Jung HA, Cho SH, Kim SJ, Jang JH, Kim WS, Jung CW, et al. Spinal cord compression in multiple myeloma: a single center experience. *Leuk Lymphoma.* octubre de 2014;55(10):2395-7.
63. Chen B, Cai L, Zhou F. Management of acute spinal cord compression in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol.* abril de 2021;160:103205.
64. Maccauro G, Spinelli MS, Mauro S, Perisano C, Graci C, Rosa MA. Physiopathology of Spine Metastasis. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:1-8.
65. McDonald Z, Liyasova M, Taylor P, Xu X, Gorospe K, Yao C, et al. Targeted Mass Spectrometry-Based Serum M-Protein Monitoring for Early Relapse Detection. *Blood.* 13 de noviembre de 2019;134(Supplement_1):4347-4347.

66. Lawrie I. Back Pain in Malignant Disease—Metastatic Spinal Cord Compression? *Rev Pain*. octubre de 2010;4(2):14-7.
67. Loblaw D. A Population-based Study of Malignant Spinal Cord Compression in Ontario. *Clin Oncol*. junio de 2003;15(4):211-7.
68. McLinton A, Hutchison C. Malignant spinal cord compression: a retrospective audit of clinical practice at a UK regional cancer centre. *Br J Cancer*. febrero de 2006;94(4):486-91.
69. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2005;23(15):3412-20.