

Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018

Clinical-demographic characterization and prognostic exploration of patients diagnosed *de novo* with multiple myeloma seen in IPS Dynamics 2018.

John Fredy Cuervo-Pérez,^{1,2} Patricia Jaramillo-Arbelaez,^{1,2} Diana Mercedes Lozano-Bohorquez,² Juan Bautista-López^{2,3}

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y sus signos y síntomas se relacionan con aumento de células plasmáticas clonales y la producción de inmunoglobulinas.

OBJETIVOS: Caracterizar las condiciones clínicas y demográficas de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple, además de realizar una aproximación del pronóstico de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, atendidos en Dinámica IPS durante 2018.

RESULTADOS: Se incluyeron 25 pacientes; la mayoría de los pacientes eran hombres, con mediana de edad de 62 años. Los parámetros de laboratorio más afectados fueron las concentraciones de hemoglobina y β -2 microglobulina, asimismo, los análisis morfológicos de médula ósea mostraron que la mayor parte de los aspirados medulares eran hiperclulares. La aproximación del pronóstico se realizó agrupando los resultados de las pruebas de laboratorio, especialmente la citometría de flujo, donde se evidenció que la expresión de marcadores CD56, CD81, CD28 y CD117 se relaciona con diversas características clínicas de relevancia para el pronóstico del paciente.

CONCLUSIONES: La caracterización de los pacientes incluidos en el estudio es muy similar a la reportada. La enfermedad es más prevalente en hombres y las personas más afectadas son las que se encuentran en la séptima década de la vida. Los parámetros de laboratorio más afectados son las concentraciones de hemoglobina y de β -2 microglobulina.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; citometría de flujo; anemia.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is the second most frequent hematological neoplasm, and its signs and symptoms are related to the increase of clonal plasma cells and the production of immunoglobulins.

OBJECTIVE: To characterize the clinical and demographic conditions of patients diagnosed with *de novo* multiple myeloma, in addition to make a prognostic approximation of them.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive and retrospective study of patients diagnosed with multiple myeloma, treated in IPS Dynamics during 2018.

RESULTS: A total of 25 patients were included, most patients were men, with a median age of 62 years. The most affected laboratory parameters were the levels of hemoglobin and β -2 microglobulin. Morphological analyses of bone marrow showed that most of the spinal aspirates were hypercellular. The prognostic approach was made by grouping the results of the laboratory tests, especially flow cytometry, where it was evidenced that the expression of markers CD56, CD81,

¹ Escuela de microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Diagnóstico y asistencia médica Dinámica IPS Medellín, Colombia.

³ Universidad Nacional, sede Medellín, Colombia.

Recibido: 22 de julio 2019

Aceptado: 7 de octubre 2019

Correspondencia

John Fredy Cuervo Pérez
fredy.cuervo@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como

Cuervo-Pérez JF, Jaramillo-Arbelaez P, Lozano-Bohorquez DM, Bautista-López J. Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018. Hematol Mex. 2020 enero-marzo;21(1):9-31. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3316

CD28 and CD117 were related to diverse clinical characteristics of relevance for the prognosis of the patient.

CONCLUSIONS: The characterization of the patients included in the study is very similar to that reported. The disease is more prevalent in men and the people most affected are those found in the seventh decade of life. The most affected laboratory parameters are hemoglobin and β -2 microglobulin concentrations.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Flow cytometry; Anemia.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la expansión clonal de células plasmáticas malignas, que se acumulan en la médula ósea, generando alto contenido de proteína monoclonal (anticuerpos completos o parciales).¹ La proliferación celular y la producción de anticuerpos generan desplazamiento de las otras líneas celulares normales, lo que conlleva a citopenias, infecciones, anemia, enfermedad ósea y disfunción renal e, incluso, a la muerte.^{1,2}

La incidencia del mieloma múltiple es de aproximadamente 4 casos por 100,000 personas y representa entre 10 y 15% de las neoplasias hematológicas.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2018 se produjeron aproximadamente 159,000 casos nuevos de mieloma múltiple en el mundo, de los que alrededor de 1300 sucedieron en Colombia y en ese país la mortalidad fue cercana a 800 individuos.⁴

La enfermedad tiene diversas características clínicas y demográficas que se han estudiado a través de los años por diversos grupos en varios países y, a partir de estos estudios, se han defi-

nido criterios para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad.⁵

El grupo internacional de trabajo de mieloma múltiple definió los criterios clínicos de diagnóstico, entre éstos están los siguientes:

- Células plasmáticas anormales en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma probado con biopsia, evidencia de daño orgánico que pueda atribuirse al trastorno proliferativo celular, específicamente, calcio sérico ≥ 11.5 mg/dL, creatinina sérica > 1.73 mmol/L (o > 2 mg/dL) o aclaramiento de creatinina menor de 40 mL/min, anemia con valor de hemoglobina > 2 g/dL, por debajo del límite inferior de la normalidad o un valor de hemoglobina < 10 g/dL, lesiones óseas y en ausencia de daño orgánico las células plasmáticas anormales en médula ósea deben ser $\geq 60\%$.

A pesar de que la enfermedad se ha caracterizado en muchos países, aún se desconoce por qué hay poblaciones más susceptibles a esta enfermedad, la incidencia de mieloma múltiple es menor en las poblaciones asiáticas y ocurre dos veces más en población afrodescendiente que en blanca; además, el mieloma múltiple es

ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres con relación 1.4:1 y la edad media al diagnóstico es de 65-70 años.^{6,7} Solo 15 y 2% de los pacientes son menores de 50 y 40 años, respectivamente,⁸⁻¹⁰ además, se ha encontrado que las características clínicas pueden variar de un lugar a otro; estudios realizados en diversos países han mostrado resultados diferentes, en un estudio realizado en Rusia en cinco centros médicos entre 2009 y 2012 mostró una relación mujer-hombre 1.5-1, donde 60% de los pacientes eran mujeres.¹¹

En la actualidad se trabaja con datos obtenidos de estudios realizados en su mayor parte en población norteamericana, asiática, especialmente China y Japón, y europea, porque en Colombia y Latinoamérica en general son pocos los estudios publicados sobre caracterización del mieloma múltiple. En 2008 el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá publicó un trabajo con pacientes diagnosticados con mieloma múltiple entre 1983 y 2006 en el que se caracterizaron 54 pacientes.¹² En Latinoamérica la situación es muy similar porque se cuenta con muy pocos trabajos de caracterización clínica del mieloma múltiple. Asimismo, un estudio realizado en Brasil en 2017 evidenció que 56.4% de los pacientes eran mujeres y 43.6% eran hombres; en Bolivia se realizó un estudio en 2011-2012 que caracterizó población con mieloma múltiple *de novo* y se incluyeron 14 pacientes y la relación hombre mujer fue 1:1 con edad promedio de 57 años; estos estudios muestran que las características demográficas son distintas a lo reportado en Norteamérica, Asia y Europa, que es con los datos con los que actualmente se trabaja.^{13,14}

Respecto al pronóstico del mieloma múltiple, los pacientes tienen supervivencia variable que va desde unos pocos meses a varios años; es importante identificar los factores de pronóstico que

permitan prescribir un tratamiento más efectivo e individualizado con lo que se pretende aumentar la esperanza de vida de los pacientes.¹⁵

Los factores de pronóstico se asocian con el paciente y el tumor; los vinculados con el paciente son la edad y las condiciones generales de salud del individuo al momento del diagnóstico, se ha descrito que los pacientes menores de 40 años tienen media de supervivencia de 54 meses, mientras que los pacientes mayores de 70 años solo de 23 meses; además, los pacientes con insuficiencia renal suelen tener pronóstico desfavorable. Los factores de pronóstico relacionados con el tumor son la morfología celular, número de células plasmáticas circulantes, las concentraciones de β -2 microglobulina, el inmunofenotipo y la genética de las células tumorales, entre otros.¹⁶

Para la valoración del pronóstico se ha propuesto un sistema basado en las concentraciones de β -2 microglobulina y albúmina, este sistema, conocido como el ISS (del inglés *International Staging System*), indica que los pacientes pueden estar incluidos en uno de los tres grupos de este sistema de clasificación de pronóstico, el grupo 1 indica buen pronóstico y el 3 mal pronóstico.¹⁷

El estudio de los anticuerpos monoclonales a través de la citometría de flujo ha evidenciado que la existencia de CD27 (+) es indicativa de buen pronóstico, mientras que la existencia de CD28 (+) o CD117(-) se relaciona con enfermedad agresiva y de mal pronóstico.¹⁸ Otras pruebas de laboratorio, como la citomorfología realizada por aspirado de médula ósea indica que cuando la población de células plasmáticas es de naturaleza inmadura (plasmoblastos) en su mayor parte, hay mayor probabilidad de tener una enfermedad de curso clínico agresivo, o si estas células muestran alteraciones morfológicas como

proyecciones o inclusiones citoplasmáticas, el pronóstico del paciente es poco favorable.¹⁹ De esta manera, la tendencia en cuanto al pronóstico de la enfermedad es observar asociaciones entre los resultados emitidos por las diferentes técnicas de laboratorio y extrapolar esos datos a la supervivencia del paciente; el estudio realizado por Mateo y su grupo indicó alta asociación entre la expresión de CD28(+) con delección del cromosoma 17 y la alta proliferación celular.²⁰

Los aspectos anteriores justifican la realización de más estudios que permitan, primero, ampliar la caracterización clínico-demográfica de nuestra población, además de realizar una aproximación de pronóstico de la población con mieloma múltiple y ver qué similitudes y diferencias hay con respecto a lo publicado en la actualidad en Colombia, que permita a los profesionales de la salud plantear nuevas hipótesis, implementar estrategias terapéuticas y realizar un seguimiento de la enfermedad más acorde con los hallazgos de cada paciente.

El objetivo de esta investigación fue caracterizar las condiciones clínicas y demográficas de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS durante 2018, además de realizar una aproximación del pronóstico de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes que fueron diagnosticados con mieloma múltiple durante 2018.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple *de novo* y que tuvieran exámenes de aspirado de médula ósea y citometría de flujo. Se excluyeron los pacientes que hubieran comenzado tratamiento contra la enfermedad.

Recolección de la información y control de sesgos

La información de los resultados de citometría de flujo y mielograma se recolectaron de manera directa en el laboratorio. Se revisó su historia clínica con el objetivo de verificar si era un caso *de novo*. Se realizó una base de datos para recopilar la información epidemiológica, los datos de laboratorio, resultados de la citometría de flujo y del aspirado de médula ósea.

La citometría de flujo y el aspirado de médula ósea fueron analizados por expertos del área de la institución, lo que permite que los resultados del estudio tengan mayor validez.

Para este estudio la citometría de flujo utilizó anticuerpos liofilizados, bajo parámetros del sistema BD OneFlow, al usar este tipo de anticuerpos disminuyó el sesgo originado por errores de pipeteo durante el procesamiento de las muestras. Para cada muestra se procesaron los tubos de BD OneFlow PCST y BD OneFlow PCD, respectivamente, según lo recomendado por el Consorcio EuroFlow. Las muestras se adquirieron en un citómetro de 8 colores, FACS Canto II. El análisis de los datos se realizó en el programa Infinicyt 2.0. La combinación de anticuerpos que permite identificar poblaciones en ambos tubos es: CD38, CD138 y CD45. El tubo BD OneFlow PCST permite, además, evaluar la pérdida de antígenos propios de células plasmáticas (CD19), la expresión de antígenos aberrantes para esta población (CD56), evalúa la expresión de β -2 microglobulina y permite determinar la expresión de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas de citoplasma, como signo indirecto de clonalidad. El tubo BD OneFlow PCD permite evaluar la expresión de CD27, CD28, CD117 y CD81, marcadores útiles para diferenciar poblaciones de células plasmáticas reactivas vs neoplásicas, y cuya expresión se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad.

El aspirado de médula ósea se coloreó con tinción de Wright. Por cada mielograma se realizó una lectura de 300 células, sacando el promedio de células plasmáticas en sus diferentes estadios de maduración, además del porcentaje de basofilia, proyecciones citoplasmáticas, tamaño celular e inclusiones citoplasmáticas de las células plasmáticas maduras e inmaduras.

Análisis estadístico de la información

Para el análisis estadístico se elaboró una base de datos en el programa SPSS 24, con los datos de cada paciente y con las distintas variables para citometría de flujo, citomorfología, parámetros de laboratorio y variables sociodemográficas. Se realizaron pruebas de normalidad de acuerdo con el tamaño de muestra ($n = 25$), para ello se realizó la prueba Shapiro Wilk. Para datos muestrales con tamaño de muestra menor a 50 se realizó análisis univariado para establecer las frecuencias de cada variable incluida en el estudio.

Los análisis bivariados utilizados para realizar la aproximación de pronóstico del estudio utilizaron pruebas estadísticas, como U de Mann-Whitney, Spearman, Kruskal-Wallis y prueba χ^2 , lo anterior dependiendo de la naturaleza de las variables analizadas y siguiendo una distribución no paramétrica obtenida en cada una de las variables.

RESULTADOS

La población de estudio estuvo conformada por 25 pacientes, todos diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple, recolectados de enero a octubre de 2018. Se encontró que 64% de los pacientes eran hombres, la mediana de la edad fue de 65 años y los valores centrales para la edad estuvieron entre 62 y 70 años. Entre las características clínicas, 48% de los pacientes manifestaba dolor óseo y 44%, insuficiencia renal (**Cuadro 1**).

Los exámenes de laboratorio mostraron que la mediana de la hemoglobina fue de 10.2 g/dL y 25% de los pacientes tenían valores iguales o inferiores a 8.7 g/dL, la mediana del calcio sérico fue de 9.5 mg/dL y 25% de los pacientes tenían valores de calcio superiores a 11.8 mg/dL. Los pacientes con datos en la historia clínica del tipo de inmunoglobulina (Ig) aumentada en el momento del diagnóstico del mieloma múltiple correspondieron en 40% a IgG, la mediana de la β -2 microglobulina fue de 3.6 mg/dL y 25% de los pacientes tenían cifras iguales o superiores a 4.8 mg/dL. La mediana de la albúmina fue de 3.2 g/dL, la mediana de la creatinina fue de 1.30 mg/dL y 68% de los pacientes tenía ISS 1 o 2, correspondientes a un pronóstico bueno o intermedio, respectivamente (**Cuadro 1**).

El **Cuadro 2** resume los patrones de expresión de los antígenos encontrados mediante citometría de flujo en los pacientes analizados en el estudio, la separación celular en la citometría de flujo se realizó mediante el marcador CD38, que fue positivo en el 100% de los casos, para el antígeno CD138 se evidenció que su expresión disminuyó en muestras que tenían más de 24 horas de tomadas, por lo que se dio especial relevancia para la separación celular al antígeno CD38. Los antígenos de superficie típicamente asociados con etapas tempranas de maduración de células B, como el CD45 y el CD19, se expresaron en 12% de los pacientes para el CD45, mientras que el CD19 fue negativo en la totalidad de los pacientes. El CD56, una molécula de adhesión, fue positivo en 60% de los casos, el CD117 fue positivo en 56% de los casos, el CD81 fue positivo en 68% de los pacientes, mientras que el CD27 y el CD28 fueron positivos en 64 y 44% de los pacientes, respectivamente. La clonalidad de las células plasmáticas se evidenció mediante la restricción de una o de ambas cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (κ o λ), 72% de los pacientes tenían restricción de la cadena κ , mientras que 24% lo eran para λ .

Cuadro 1. Variables demográficas y de laboratorio

Variable	Núm. (%)
Sexo	
Masculino	16 (64)
Femenino	9 (36)
Edad, mediana (rango intercuartílico)	65 (62-70)
Características clínicas	
Dolor óseo	
Sí	12 (48)
No	12 (48)
Sin información	1 (4)
Insuficiencia renal	
Sí	11 (44)
No	10 (40)
Sin información	4 (16)
Datos de laboratorio	
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	10.2 (8.7-12.3)
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	9.5 (8.8-11.9)
Tipo de Ig, número y porcentaje de pacientes	
IgG	10 (40)
IgA	5 (20)
Sin información	10 (40)
b-2 microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	3,6 (2.4-4.8)
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	3.2 (2.8-3.9)
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	1.3 (1-2.2)
International Staging System (ISS)	
Estadio 1	7 (28)
Estadio 2	10 (40)
Estadio 3	5 (20)
Sin información	3 (12)

La β -2 microglobulina, una proteína que se encuentra en la superficie celular, fue positiva en 88% de los casos (**Cuadro 2**).

En la citomorfología, 84% de los pacientes tenían aspirado de médula ósea normocelular o hiper-

Cuadro 2. Variables de la citometría de flujo (continúa en la siguiente página)

CD38	Núm. (%)
Positivo débil	11 (44)
Positivo	13 (52)
Positivo brillante	1 (4)
CD138	
Negativo	2 (8)
Positivo débil	3 (12)
Positivo	13 (52)
Positivo brillante	7 (28)
CD45	
Negativo	22 (88)
Positivo débil	3 (12)
CD56	
Negativo	9 (36)
Positivo débil	2 (8)
Positivo	8 (32)
Positivo brillante	5 (20)
Sin información	1 (4)
Beta-2 microglobulina	
Negativo	2 (8)
Positivo débil	4 (16)
Positivo	6 (24)
Positivo brillante	12 (48)
Sin información	1 (4)
CD19	
Negativo	25 (100)
IgKappa	
Negativo	6 (24)
Positivo	13 (52)
Positivo brillante	5 (20)
Sin información	1 (4)
IgLambda	
Negativo	18 (72)
Positivo	3 (12)
Positivo brillante	3 (12)
Sin información	1 (4)
CD117	
Negativo	11 (44)

Cuadro 2. Variables de la citometría de flujo (continuación)

CD38	Núm. (%)
Positivo débil	4 (16)
Positivo	7 (28)
Positivo brillante	3 (12)
CD81	
Negativo	8 (32)
Positivo débil	10 (40)
Positivo	7 (28)
CD27	
Negativo	9 (36)
Positivo débil	8 (32)
Positivo	5 (20)
Positivo brillante	3 (12)
CD28	
Negativo	14 (56)
Positivo débil	2 (8)
Positivo	5 (20)
Positivo brillante	4 (16)

celular. Con respecto al tamaño de las células plasmáticas, 48% de los pacientes tenían células de tamaño medio a grande, 60% de los pacientes no tenía inclusiones citoplasmáticas, la basofilia y las proyecciones citoplasmáticas se observaron en 84 y 48% de los pacientes, respectivamente. En cuanto a la madurez de las células plasmáticas, se observó que la mediana de las células inmaduras fue de 7% y solo 25% de los pacientes obtuvo valores de células inmaduras por encima de 20%, mientras que la mediana de las células plasmáticas maduras fue de 20% y 50% de los valores centrales se ubicaron entre 8 y 46% de células maduras, y 25% de los pacientes tenían conteos iguales o superior a 46% de este tipo de celularidad (**Cuadro 3**).

Se exploró el pronóstico de los pacientes incluidos en el estudio, para ello se realizaron pruebas no paramétricas siguiendo el supuesto de distribución no normal obtenido en el análisis de los

Cuadro 3. Variables de la citomorfología

	Núm. (%)
Celularidad médula ósea	
Hipo celular	4 (16)
Normo celular	5 (20)
Hiper celular	16 (64)
Tamaño celular	
Pequeño	13 (52)
Mediano	8 (32)
Grande	4 (16)
Inclusiones celulares	
Sí	10 (40)
No	15 (60)
Basofilia	
Sí	21 (84)
No	4 (16)
Proyecciones citoplasmáticas	
Sí	12 (48)
No	13 (52)
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)	7 (0-20)
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)	20 (8-46)

datos, los parámetros evaluados fueron datos de laboratorio, epidemiológicos y los resultados de las técnicas de diagnóstico; las variables de agrupación en su mayor parte fueron los datos de citometría de flujo, realizando combinaciones con los marcadores que han sido motivo de estudio en otras investigaciones para el pronóstico del mieloma múltiple, porque para este estudio los parámetros de forma individual en su mayor parte no arrojaron datos relevantes, a excepción del marcador CD56 cuando se relacionó con la citomorfología. En las exploraciones estadísticas donde no se obtuvieron valores p significativos se compararon las frecuencias obtenidas de cada uno de los análisis.

Se observó que 75% de los pacientes mayores de 65 años tenían hiper celularidad en la médula

ósea al momento del diagnóstico, esto comparado contra 53% de los pacientes menores de 65 años que tenían hiperplasia de la médula ósea; además de lo anterior, se observó que la mediana de células plasmáticas inmaduras en pacientes mayores de 65 años fue de 10%, mientras que en menores de 65 años fue de 5%.

En el **Cuadro 4** se muestra que los valores de β -2 microglobulina fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes con edades menores o iguales a 65 años y los mayores de 65 años con valor $p = 0.023$; las medianas de β -2 microglobulina fueron de 2.4 mg/dL en el grupo de pacientes de 65 años o menores y de 4.5 mg/dL en el de mayores de esa edad.

La **Figura 1** muestra la correlación de células plasmáticas obtenidas por citometría de flujo y el aspirado de médula ósea evidenciando correlación positiva mediante la prueba de Spearman.

La tendencia para estudiar el pronóstico del mieloma múltiple utilizando citometría de flujo es mediante la combinación de marcadores, de

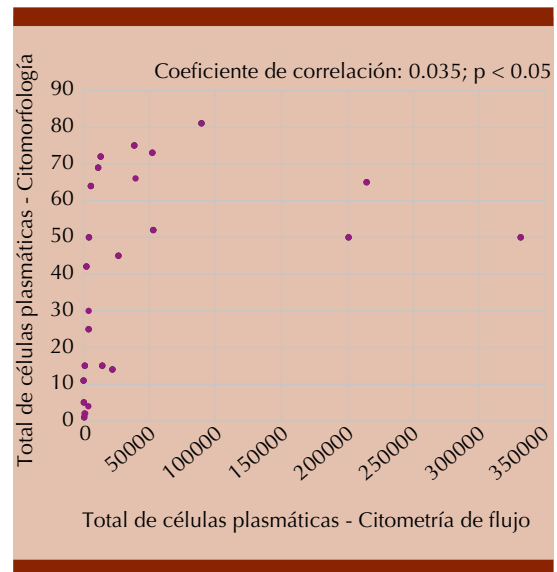


Figura 1. Correlación del total de células plasmáticas en citomorfología y citometría de flujo.

esta manera, cuando se evaluaron los marcadores CD28 y CD117 (**Cuadro 5**) en conjunto, se observó que la mediana de calcio fue menor cuando se observó en la citometría de flujo la combinación de CD28- y CD117+ con con-

Cuadro 4. Prueba U de Mann-Whitney en menores y mayores de 65 años

	Hemoglobina	Calcio	β -2 microglobulina	Creatinina	Albúmina	Células inmaduras	Células maduras
U de Mann-Whitney	70.5	44.5	26	30	43	72	54
Sig. asintótica (bilateral)	0.954	0.459	0.023	0.441	0.934	0.739	0.191
Grupos menos de 65 y mayores de 65 años							
	≤ 65				> 65		
	Mediana	Mínimo	Máximo	% de N columnas	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	9.80	6.60	16.40	100%	10.20	7.80	15.80
Calcio	9.50	8.49	12.60	100%	9.30	7.40	12.10
β -2 microglobulina	2.40	1.92	4.82	100%	4.50	.84	15.16
Albúmina	3.23	2.08	4.20	100%	3.30	2.29	4.46
Creatinina	1.03	.70	4.24	100%	1.49	.62	3.47
Células inmaduras	5	0	44	100%	10	0	72
Células maduras	11	1	64	100%	30	2	68

Cuadro 5. Exploración del pronóstico con CD28 y CD117 con parámetros clínicos

Variables		CD117+/CD28+	CD117+/CD28-	CD117-/CD28+	CD117-/CD28-	p
Características clínicas, núm. (%)						
Dolor óseo	Sí	3 (42.9)	3 (42.9)	2 (50)	4 (57.1)	0.812
	No	3 (42.9)	4 (57.1)	2 (50)	3 (42.9)	
	Sin información	1 (14.3)	0	0	0	
Insuficiencia renal	Sí	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (50)	4 (57.1)	0.928
	No	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (25)	2 (28.6)	
	Sin información	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (25)	1 (14.3)	
Datos de laboratorio						
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)		11.1 (8.7-14.6)	9.8 (9.2-11.4)	10.2 (7.7-16)	10.2 (8.1-13.8)	0.982
Calcio, mediana (rango intercuartílico)		10.6 (8.7-12.1)	8.8 (8.8-9.3)	9.55 (9.2-10)	9 (8.49-11.9)	0.730
Tipo de Ig	IgG	5 (71.4)	2 (28.6)	1 (25)	2 (28.6)	0.211
	IgA	1 (14.3)	1 (14.3)	0	3 (42.9)	
	Sin información	1 (14.3)	4 (57.1)	3 (75)	2 (28.6)	
β2-microglobulina, mediana (rango intercuartílico)		3.775 (2.33-4.5)	3.155 (2.1-5.6)	2.95 (1.625-4.705)	4.105 (2.8-4.82)	0.827
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)		3.9 (3.2-4)	3.035 (2.9-3.23)	3.79 (2.8-4.16)	3.4 (2.3-3.8)	0.485
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)		1.37 (1.03-3.1)	1.22 (0.78-2.3)	1.49 (1.49-1.49)	1.28 (1.07-1.91)	0.973
<i>International Staging System (ISS)</i>	Estadio 1	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (50)	2 (28.6)	0.980
	Estadio 2	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (25)	3 (42.9)	
	Estadio 3	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (25)	1 (14.3)	
	Sin información	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	

centración de calcio de 8.8 mg/dL, además, se observó mediana de hemoglobina de 11.1 g/dL.

El **Cuadro 6** muestra que la combinación de CD28+ y CD117- evidenció la mediana más alta de células plasmáticas inmaduras con respecto al resto de combinaciones de ambos marcadores con valor de 10% de células plasmáticas inmaduras.

Cuando se observaron los datos de laboratorio de varios parámetros clínicos en combinación de CD28 y CD81 (**Cuadro 7**), se encontró que la existencia de CD81- y CD28- se asoció con mediana de concentración de hemoglobina de 12 g/dL, mientras que CD28- y CD81+ se relacionaron con mediana de este parámetro de laboratorio de 9.7 g/dL; además, esta última combinación mostró concentraciones altas de β-2 microglobulina y concentraciones bajas de albúmina con valores en mediana de 4.1 y 2.9 mg/dL, respectivamente. La mediana del calcio y creatinina sérica se vio más aumentada

en la combinación de CD28+ y CD81+ con valor de 10.4 y 1.53 mg/dL, respectivamente.

El valor de la hemoglobina en la combinación de CD28 y CD56 (**Cuadro 8**) fue menor cuando se observó la combinación CD28+ y CD56+ con mediana de 8.6 g/dL, además, con esta combinación hubo valores estadísticamente bajos de albúmina con valor de la mediana de 2.8 g/dL, mientras que la expresión de CD28- y CD56- evidenció las frecuencias más altas de calcio, creatinina y β-2 microglobulina con valores de 11.9, 1.63 y 4.82 g/dL, respectivamente; la mediana de células plasmáticas inmaduras fue mayor en presencia de CD28+ y CD56+, con porcentaje de 20%, en cuanto al tamaño celular se evidenció que los pacientes que expresaron CD28-/CD56+ tenían morfología de células plasmáticas pequeñas y maduras en el 100% de los casos (p = 0.005). **Cuadro 9**

La asociación de los marcadores CD81 y CD117 (**Cuadro 10**) mostró que cuando ambos se mani-

Cuadro 6. Exploración del pronóstico con CD28 y CD117 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD117+/CD28+ Núm. (%)	CD117+/CD28- Núm. (%)	CD117-/CD28+ Núm. (%)	CD117-/CD28- Núm. (%)	P
Celularidad médula ósea	Hipocelular	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (28.6)	0.437
	Normocelular	3 (42.9)	0	1 (25)	1 (14.3)	
	Hiper celular	3 (42.9)	6 (85.7)	3 (75)	4 (57.1)	
Tamaño celular	Pequeño	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (25)	6 (85.7)	0.093
	Mediano	4 (57.1)	3 (42.9)	1 (25)	0	
	Grande	1 (14.3)	0	2 (50)	1 (14.3)	
Inclusiones celulares	Sí	1 (14.3)	6 (85.7)	2 (50)	1 (14.3)	0.018
	No	6 (85.7)	1 (14.3)	2 (50)	6 (85.7)	
Basofilia	Sí	5 (71.4)	6 (85.7)	3 (75)	7 (100)	0.491
	No	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (25)	0	
Proyecciones citoplasmáticas	Sí	2 (28.6)	5 (71.4)	2 (50)	3 (42.9)	0.444
	No	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (50)	4 (57.1)	
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)		5 (0-20)	7 (3-31)	10 (5-17.5)	0 (0-20)	0.723
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)		11 (3-49)	27 (8-35)	37 (12-58.5)	11 (5-46)	0.873

Cuadro 7. Exploración del pronóstico con CD28 y CD81 con parámetros clínicos

Variables	CD28+/CD81+	CD28+/CD81-	CD28-/CD81+	CD28- /CD81-	p	
Características clínicas, n (%)						
Dolor óseo	Sí	1 (20)	4 (66.7)	6 (50)	1 (50)	0.346
	No	4 (80)	1 (16.7)	6 (50)	1 (50)	
	Sin información	0	1 (16.7)	0	0	
Insuficiencia renal	Sí	3 (60)	2 (33.3)	5 (41.7)	1 (50)	0.654
	No	1 (20)	3 (50)	6 (50)	0	
	Sin información	1 (20)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (50)	
Datos de laboratorio						
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	10.65 (8.95-12.85)	9.9 (8.7-16)	9.75 (8.65-11.5)	12 (11.1-12.9)	0.741	
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	10.4 (9.6-12.1)	9.5 (8.7-10.6)	9 (8.8-11.9)	8.6 (8.6-8.6)	0.346	
Tipo de Ig	IgG	2 (40)	4 (66.7)	4 (33.3)	0	0.626
	IgA	1 (20)	0	3 (25)	1 (50)	
	Sin información	2 (40)	2 (33.3)	5 (41.7)	1 (50)	
β-2microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	3.45 (1.625-5.205)	3.275 (2.33-4.5)	4.105 (2.4-5.6)	3.155 (2.4-3.91)	0.911	
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	3.295 (2.8-3.79)	3.95 (3.2-4.16)	2.9 (2.3-3.4)	3.515 (3.23-3.8)	0.256	
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	1.53 (1.49-1.57)	1.17 (1.03-3.1)	1.22 (1.07-2.2)	1.055 (0.7-1.41)	0.787	
<i>International Staging System (ISS)</i>	Estadio 1	1 (20)	3 (50)	2 (16.7)	1 (50)	0.898
	Estadio 2	2 (40)	2 (33.3)	5 (41.7)	1 (50)	
	Estadio 3	1 (20)	1 (16.7)	3 (25)	0	
	Sin información	1 (20)	0	2 (16.7)	0	

Cuadro 8. Exploración del pronóstico con CD28 y CD56 con parámetros clínicos

Variables		CD28+/CD56+	CD28+/CD56-	CD28-/CD56+	CD28-/CD56-	p
Características clínicas, n (%)						
Dolor óseo	Sí	1 (25)	4 (66.7)	5 (45.5)	2 (66.7)	0.365
	No	2 (50)	2 (33.3)	6 (54.5)	1 (33.3)	
	Sin información	1 (25)	0	0	0	
Insuficiencia renal	Sí	1 (25)	4 (66.7)	4 (36.4)	2 (66.7)	0.421
	No	1 (25)	2 (33.3)	5 (45.5)	1 (33.3)	
	Sin información	2 (50)	0	2 (18.2)	0	
Datos de laboratorio						
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)		8.6 (7.7-8.7)	11.1 (10.2-16)	9.8 (9.2-11.6)	10.2 (6.6-13.8)	0.139
Calcio, mediana (rango intercuartílico)		9.65 (8.2-10.5)	9.55 (9.5-12.1)	8.8 (8.6-9.3)	11.9 (7.4-12.1)	0.576
Tipo de Ig	IgG	3 (75)	3 (50)	4 (36.4)	0	0.167
	IgA	0	0	2 (18.2)	2 (66.7)	
	Sin información	1 (25)	3 (50)	5 (45.5)	1 (33.3)	
β-2microglobulina, mediana (rango intercuartílico)		2.735 (1.625-3.78)	3.99 (2.33-5.92)	3.7 (2.4-4.51)	4.82 (2.8-7.7)	0.562
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)		2.84 (2.8-3.2)	4 (3.9-4.16)	3.17 (2.9-3.4)	3.38 (2.3-4.46)	0.043
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)		0.895 (0.62-1.17)	1.57 (1.49-3.1)	1.22 (0.78-1.91)	1.635 (1.07-2.2)	0.372
<i>International Staging System (ISS)</i>	Estadio 1	1 (25)	3 (50)	2 (18.2)	1 (33.3)	0.600
	Estadio 2	3 (75)	1 (16.7)	5 (45.5)	1 (33.3)	
	Estadio 3	0	2 (33.3)	2 (18.2)	1 (33.3)	
	Sin información	0	0	2 (18.2)	0	

Cuadro 9. Exploración del pronóstico con CD28 y CD56 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD28+/CD56+ Núm. (%)	CD28+/CD56- Núm. (%)	CD28-/CD56+ Núm. (%)	CD28-/CD56- Núm. (%)	p
Celularidad médula ósea	Hipocelular	0	1 (16.7)	2 (18.2)	1 (33.3)	0.097
	Normocelular	0	3 (50)	0	1 (33.3)	
	Hipercelular	4 (100)	2 (33.3)	9 (81.8)	1 (33.3)	
Tamaño celular	Pequeño	0	2 (33.3)	8 (72.7)	2 (66.7)	0.005
	Mediano	1 (25)	4 (66.7)	3 (27.3)	0	
	Grande	3 (75)	0	0	1 (33.3)	
Inclusiones celulares	Sí	3 (75)	0	6 (54.5)	1 (33.3)	0.073
	No	1 (25)	6 (100)	5 (45.5)	2 (66.7)	
Basofilia	Sí	3 (75)	5 (83.3)	10 (90.9)	3 (100)	0.750
	No	1 (25)	1 (16.7)	1 (9.1)	0	
Proyecciones citoplasmáticas	Sí	3 (75)	1 (16.7)	7 (63.6)	1 (33.3)	0.186
	No	1 (25)	5 (83.3)	4 (36.4)	2 (66.7)	
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)		20 (15-22.5)	4.5 (0-10)	7 (0-20)	0 (0-72)	0.276
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)		39.5 (25-56)	10 (4-54)	27 (8-46)	9 (2-11)	0.229

festaron negativos CD81- y CD117-, la mediana de la hemoglobina fue más alta que en el resto de las combinaciones de ambos marcadores, con valor de 14.4 g/dL, y los valores de la mediana de la albúmina y β -2 microglobulina fueron de 3.98 g/dL y 2.94 mg/dL, respectivamente, mientras que los valores de células plasmáticas inmaduras para esta combinación de marcadores de citometría de flujo fueron menores que en el resto de combinaciones posibles con ambos marcadores (**Cuadro 11**).

En presencia de CD56- y CD81- la mediana de hemoglobina fue de 13.55 g/dL (**Cuadro 12**), mientras que para las otras combinaciones de estos dos marcadores el valor más elevado de hemoglobina ocurrió cuando se expresó CD56- y CD81+ con mediana de 10.2 g/dL; asimismo, la negatividad para estos dos marcadores mostró que las concentraciones de albúmina eran significativamente más altas con mediana de 4.08 g/dL, en cuanto a la relación de estos dos

marcadores con respecto a la citomorfología (**Cuadro 13**), se observó que la positividad de ambos CD56 y CD81 se relacionó estadísticamente con médulas ósea hipercelulares ($p = 0.018$).

Un paciente que tenía una alta cantidad de eventos en el análisis de citometría de flujo mostró dos subpoblaciones celulares, una población que era CD81+, CD27 débil CD28- CD117 débil y la otra subpoblación fue CD81, CD28+, CD27 fuerte y CD117-.

De forma individual, la exploración de pronóstico del CD56 con la citomorfología mostró valores estadísticamente significativos (**Cuadro 14**). Su positividad se asoció con hiper celularidad de la médula ósea ($p = 0.009$), además, su negatividad se asoció con ausencia de inclusiones citoplasmáticas ($p = 0.019$); asimismo, su positividad también se relacionó con proyecciones citoplasmáticas ($p = 0.035$).

Cuadro 10. Exploración del pronóstico con CD81 y CD117 con parámetros clínicos

Variables		CD81+/CD117+	CD81+/CD117-	CD81-/CD117+	CD81-/CD117-	p
Características clínicas, n (%)						
Dolor óseo	Sí	2 (25)	5 (55.6)	4 (66.7)	1 (50)	0.315
	No	6 (75)	4 (44.4)	1 (16.7)	1 (50)	
	Sin información	0	0	1 (16.7)	0	
Insuficiencia renal	Sí	3 (37.5)	5 (55.6)	2 (33.3)	1 (50)	0.505
	No	5 (62.5)	2 (22.2)	2 (33.3)	1 (50)	
	Sin información	0	2 (22.2)	2 (33.3)	0	
Datos de laboratorio						
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)		10.45 (9.45-11.5)	9.8 (7.9-12)	9.9 (8.7-11.1)	14.45 (12.9-16)	0.299
Calcio, mediana (rango intercuartílico)		10.7 (8.8-12.6)	9.3 (8.695-11.15)	9.1 (8.6-10.6)	9.5 (9.5-9.5)	0.633
Tipo de Ig	IgG	3 (37.5)	3 (33.3)	4 (66.7)	0	0.626
	IgA	2 (25)	2 (22.2)	0	1 (50)	
	Sin información	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (50)	
β-2microglobulina, mediana (rango intercuartílico)		3.445 (2.1-5.6)	4.105 (2.605-5.37)	3.485 (2.33-4.5)	2.945 (2.4-3.49)	0.871
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)		2.9 (2.9-3.17)	3.1 (2.3-3.79)	3.565 (3.2-4)	3.98 (3.8-4.16)	0.199
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)		1.57 (1.22-2.3)	1.32 (1.07-1.91)	1.1 (0.7-3.1)	1.41 (1.41-1.41)	0.757
International Staging System (ISS)	Estadio 1	1 (12.5)	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (100)	0.513
	Estadio 2	3 (37.5)	4 (44.4)	3 (50)	0	
	Estadio 3	2 (25)	2 (22.2)	1 (16.7)	0	
	Sin información	2 (25)	1 (11.1)	0	0	

Cuadro 11. Exploración del pronóstico con CD81 y CD117 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD81+/CD117+ Núm. (%)	CD81+/CD117- Núm. (%)	CD81-/CD117+ Núm. (%)	CD81-/CD117- Núm. (%)	p
Celularidad médula ósea	Hipocelular	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (16.7)	0	0.806
	Normocelular	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (33.3)	1 (50)	
	Hiper celular	6 (75)	6 (66.7)	3 (50)	1 (50)	
Tamaño celular	Pequeño	5 (62.5)	5 (55.6)	1 (16.7)	2 (100)	0.124
	Mediano	3 (37.5)	1 (11.1)	4 (66.7)	0	
	Grande	0	3 (33.3)	1 (16.7)	0	
Inclusiones celulares	Sí	5 (62.5)	3 (33.3)	2 (33.3)	0	0.348
	No	3 (37.5)	6 (66.7)	4 (66.7)	2 (100)	
Basofilia	Sí	6 (75)	8 (88.9)	5 (83.3)	2 (100)	0.795
	No	2 (25)	1 (11.1)	1 (16.7)	0	
Proyecciones citoplasmáticas	Sí	4 (50)	4 (44.4)	3 (50)	1 (50)	0.995
	No	4 (50)	5 (55.6)	3 (50)	1 (50)	
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)		5 (0-25.5)	10 (0-20)	9.5 (5-20)	4 (0-8)	0.806
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)		23 (5-47.5)	20 (9-46)	20.5 (9-35)	34 (4-64)	0.998

DISCUSIÓN

Los resultados evidenciaron que la población masculina es más afectada con relación 1.7-1 hombre/mujer, que fue ligeramente mayor a lo reportado en otras poblaciones.¹ La mediana de la edad de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple fue de 65 años, lo que corresponde a personas que se encuentran en la séptima década de vida.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se observó que cerca de la mitad de los pacientes manifestaba algún tipo de dolor o lesión ósea, además, la insuficiencia renal afectó a 44% de los individuos estudiados; estas dos manifestaciones clínicas forman parte de los criterios CRAB (del inglés *calcium, renal, anemia, bone*), con los que el personal médico se apoya para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple, correlacionando con pruebas de laboratorio. Las lesiones óseas y la insuficiencia renal se

observan en un gran porcentaje de los pacientes con mieloma múltiple, en 2003 Clínica Mayo encontró que 58% de los pacientes manifiestan dolor óseo al momento del diagnóstico,²¹ similar a lo encontrado en este estudio.

Entre los valores hematológicos en mieloma múltiple, uno de los más afectados es la concentración de hemoglobina, que se ve disminuida por el desplazamiento celular en la médula ósea causado por la proliferación de las células plasmáticas neoplásicas; además, muchos de los pacientes afectados con la enfermedad pueden tener reacciones autoinmunitarias que generan lisis, lo que afecta los eritrocitos; también puede verse fibrosis en la médula de los pacientes, lo que provoca disminución en las líneas celulares, igualmente la falta de producción de eritropoyetina cuando existe disfunción renal.^{22,23} En este estudio se evidenció que la mediana de la hemoglobina fue de 10.2 g/dL y que aproximadamente 75% de los pacientes tenían valores

Cuadro 12. Exploración del pronóstico con CD56 y CD81 con parámetros clínicos

Variables		CD56+/CD81+	CD56+/CD81-	CD56-/CD81+	CD56-/CD81-	p
Características clínicas, n (%)						
Dolor óseo	Sí	4 (36,4)	2 (50)	3 (60)	3 (75)	0.272
	No	7 (63.6)	1 (25)	2 (40)	1 (25)	
	Sin información	0	1 (25)	0	0	
Insuficiencia renal	Sí	4 (36.4)	1 (25)	4 (80)	2 (50)	0.322
	No	5 (45.5)	1 (25)	1 (20)	2 (50)	
	Sin información	2 (18.2)	2 (50)	0	0	
Datos de laboratorio						
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)		9.55 (8.1-11.4)	9.9 (8.65-12)	10.2 (10.2-11.1)	13.55 (9.9-16.2)	0.469
Calcio, mediana (rango intercuartílico)		8.95 (8.8-9.85)	8.6 (7.5-10.6)	11.9 (9.6-12.1)	9.5 (9.1-10.8)	0.495
Tipo de Ig	IgG	5 (45.5)	2 (50)	1 (20)	2 (50)	0.683
	IgA	1 (9.1)	1 (25)	2 (40)	0	
	Sin información	5 (45.5)	1 (25)	2 (40)	2 (50)	
β-2 microglobulina, mediana (rango intercuartílico)		2.41 (2.1-4.51)	3.485 (2.73-4.205)	4.82 (4.49-5.92)	2.91 (2.265-5.695)	0.400
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)		2.9 (2.545-3.285)	3.215 (3.02-3.515)	3.79 (2.3-4.46)	4.08 (3.95-4.18)	0.030
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)		1.22 (0.78-2.3)	0.935 (0.66-1.29)	1.53 (1.28-1.885)	3.1 (1.03-3.47)	0.297
<i>International Staging System (ISS)</i>	Estadio 1	2 (18.2)	1 (25)	1 (20)	3 (75)	0.317
	Estadio 2	5 (45.5)	3 (75)	2 (40)	0	
	Estadio 3	2 (18.2)	0	2 (40)	1 (25)	
	Sin información	2 (18.2)	0	0	0	

Cuadro 13. Exploración del pronóstico con CD56 y CD81 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD56+/CD81+ Núm. (%)	CD56+/CD81- Núm. (%)	CD56-/CD81+ Núm. (%)	CD56-/CD81- Núm. (%)	p
Celularidad médula ósea	Hipocelular	2 (18.2)	0	1 (20)	1 (25)	0.018
	Normocelular	0	0	1 (20)	3 (75)	
	Hipercelular	9 (81.8)	4 (100)	3 (60)	0	
Tamaño celular	Pequeño	6 (54.5)	2 (50)	3 (60)	1 (25)	0.666
	Mediano	3 (27.3)	1 (25)	1 (20)	3 (75)	
	Grande	2 (18.2)	1 (25)	1 (20)	0	
Inclusiones celulares	Sí	7 (63.6)	2 (50)	1 (20)	0	0.106
	No	4 (36.4)	2 (50)	4 (80)	4 (100)	
Basofilia	Sí	9 (81.8)	4 (100)	5 (100)	3 (75)	0.536
	No	2 (18.2)	0	0	1 (25)	
Proyecciones citoplasmáticas	Sí	7 (63.6)	3 (75)	1 (20)	1 (25)	0.202
	No	4 (36.4)	1 (25)	4 (80)	3 (75)	
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)		10 (0-25)	14 (7.5-20)	0 (0-10)	4.5 (2-8.5)	0.543
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)		25 (8-46)	42 (32.5-56.5)	11 (9-54)	6.5 (3.5-10)	0.103

Cuadro 14. Exploración pronóstica del CD56 con la citomorfología

	CD56				p
	Negativo		Positivo		
	Núm.	%	Núm.	%	
Celularidad médula ósea					
Hipocelular	2	22.2	2	13.3	0.009
Normocelular	4	44.4	0	0	
Hipercelular	3	33.3	13	86.7	
Tamaño celular					
Pequeño	4	44.4	8	53.3	0.641
Mediano	4	44.4	4	26.7	
Grande	1	11.1	3	20	
Inclusiones celulares					
Sí	1	11.1	9	60	0.019
No	8	88.9	6	40	
Basofilia					
Sí	8	88.9	13	86.7	0.873
No	1	11.1	2	13.3	
Proyecciones citoplasmáticas					
Sí	2	22.2	10	66.7	0.035
No	7	77.8	5	33.3	

iguales o menores al límite inferior de referencia de los valores normales,²⁴ lo que concuerda con otros estudios que han evaluado síntomas y hallazgos de laboratorio, que han evidenciado que aproximadamente 70% de los pacientes tiene anemia al momento del diagnóstico,^{12,21} en este estudio algunos pacientes llegaron, incluso, a valores cercanos a 6 g/dL. En cuanto al calcio sérico el estudio evidenció que alrededor de 25% de los pacientes tenían concentraciones elevadas de calcio por encima del índice biológico de referencia (IBR, 8.5-10.2 mg/dL;²⁵ el calcio sérico elevado se relaciona con la resorción ósea, debido a que está aumentado el nivel de actividad de los osteoclastos y disminuida la capacidad de formación de hueso por parte de los osteoblastos.^{1,26} El porcentaje de pacientes productores de IgG e IgA es muy similar al visto en la bibliografía donde priman estos dos isótopos de inmunoglobulinas.²¹

Uno de los parámetros de laboratorio más utilizados para definir el pronóstico al momento del diagnóstico es medir las concentraciones de β -2 microglobulina; en nuestro estudio se observó que más de 75% de los pacientes tenían al momento del diagnóstico concentraciones mayores del intervalo biológico de referencia (IBR, 0.8-2.2 mg/dL), las concentraciones altas de esta proteína se relacionan con alta proliferación tumoral.^{27,28} Aproximadamente 50% de los individuos del estudio tuvieron disminuida la albúmina sérica, lo que refleja su eliminación vía orina, esto es un indicativo de insuficiencia renal, la mediana de la creatinina fue de 1.30 mg/dL, lo que indica que aproximadamente la mitad de los pacientes tenía aumento de este metabolito en suero; estas concentraciones se relacionan de forma directa con la disminución en la función renal generada por el mieloma múltiple.²⁹

El ISS (*International Staging System*) utiliza las concentraciones de albúmina y de β -2 microglobulina para dar una aproximación de la

supervivencia de los individuos con mieloma múltiple, y clasificarlos en estadios I, II, y III, con medianas de supervivencias de 62, 44 y 29 meses, respectivamente.^{24,28} Para la población de estudio se observó que 20% de las personas se clasifican como pacientes con mal pronóstico porque en este grupo obtuvo valores de β -2 microglobulina mayores a 5.5 mg/dL.

El inmunofenotipo por citometría de flujo de las células plasmáticas normales a menudo expresa positividad para CD19 y CD45, pero en células de mieloma múltiple, esta expresión suele restringirse al máximo;³⁰ en nuestro estudio todos los pacientes mostraron negatividad para el CD19 y menos de 15% fueron positivos para CD45, los marcadores más utilizados en citometría de flujo para la identificación de células plasmáticas son el CD38 y el CD138; el CD38 suele disminuir su expresión con respecto a las células plasmáticas normales que muestran positividad usualmente brillante,^{31,32} lo que se hace visible en este estudio, porque solo 4% de los pacientes mostraron expresión brillante de este marcador y 44% de los pacientes lo expresaron de forma débil.

El marcador que mejor define las células plasmáticas patológicas es el CD56, que es una molécula característica de las células NK, esta molécula ha estado presente en estudios de citometría de flujo en mieloma múltiple, en porcentajes que van desde 70 a 78% de los casos, como lo reportaron Bataille y su grupo en 2006, mientras que en células plasmáticas normales no se expresa.^{32,33} En este estudio esta molécula estuvo presente en 60% de los casos, de los que tan solo 8% eran positivos débiles. Otro marcador presente con frecuencia en mieloma múltiple es el CD28, esta molécula se relaciona con activación celular y se ha encontrado presente en diversos estudios en porcentajes entre 19 y 48% de los pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple; adicional a lo anterior,

Raja y colaboradores, en una revisión de 2010, informaron que la expresión de este antígeno era más frecuente en personas con recaída de la enfermedad.^{32,34} En estudio este marcador estuvo presente en 44% de los pacientes, de los que 36% tenían expresión fuerte de este antígeno.

El marcador CD27 tiene gran importancia porque es una molécula inmunológica que se encuentra en células de memoria, células plasmáticas sanas y células linfoides del centro germinal, su expresión en células plasmáticas patológicas está disminuida en 50% de los pacientes, además, su positividad se relaciona con mejor pronóstico,^{32,34} mientras que en este estudio este antígeno fue negativo en 36% de los casos. El CD117 es un antígeno asociado con estirpe mieloide, este marcador ha tenido gran relevancia para el estudio del mieloma múltiple porque se ha visto en paciente con ausencia de translocaciones e hiperdiploidías. Diversos estudios de caracterización de los marcadores por citometría de flujo reportan positividad de este antígeno en frecuencias de 17 a 35%,^{33,35} valores muy por debajo a los observados en este estudio, en el que se observó que 56% tenía expresión de CD117 y 40% de los pacientes tenía expresión fuerte.

Uno de los antígenos expresados en células de mieloma múltiple más estudiados en los últimos años es el CD81, este marcador se ha reportado en diversos estudios con frecuencia de expresión de aproximadamente 45% en mieloma múltiple y en más de la mitad de estos casos ocurrió una expresión heterogénea en la que coexistían poblaciones CD81+ y CD81-, con porcentajes de células plasmáticas positivas que iban de 5 a 92% para este marcador.^{36,37} En este estudio se vio que 68% de los pacientes tenían positividad para este marcador, 64% de los pacientes positivos tuvieron expresión heterogénea de CD81, con positividad entre 10.3 y 81.9% de células plasmáticas.

El estudio de las cadenas ligeras permite establecer la clonalidad de las células plasmáticas patológicas y diferenciarlas de las células plasmáticas normales, en este estudio se evidenció que todos los pacientes tenían restricción de alguna de las dos cadenas ligeras, la restricción más frecuente fue de la cadena ligera kappa, que estuvo presente en 72% de los casos.

La citomorfología del estudio mostró que 64% de los aspirados de médula ósea correspondían a médulas hipercelulares, lo que se relaciona con alta proliferación celular; con respecto a la maduración celular, predominaron plasmocitos maduros, indicativo de una enfermedad menos agresiva en comparación con los casos de morfología de células plasmáticas inmaduras (proplasmocitos, y plasmablastos), estas células se caracterizan por cromatina laxa, con nucléolos y gran tamaño.³⁸ Estudios publicados en Francia y Bélgica indican que aproximadamente 14% de los pacientes al momento del diagnóstico tenían en su totalidad células inmaduras (plasmoblastos) y que aproximadamente 20-50% de los pacientes pueden tener proplasmocitos.³⁸ En nuestro estudio se obtuvo que 68% de los pacientes al momento del diagnóstico tenían algún porcentaje de células plasmáticas inmaduras o con maduración intermedia, además, se evidenció la existencia de células de morfología pequeña a mediana en 84% de los pacientes; también se observó que la mayor parte de los aspirados no evidenció plasmocitos con inclusiones intracelulares, pero sí con aumento de tamaño, bordes citoplasmáticos irregulares y basofilia citoplasmática.

En este estudio se realizó una exploración de pronóstico basada en los resultados obtenidos y en la comparación de estos valores con otros estudios en los que se hizo seguimiento a los pacientes para determinar la supervivencia de los individuos afectados por mieloma múltiple.

La evaluación en conjunto de los marcadores CD28 y CD117 mostró que los valores de calcio y hemoglobina variaban según la expresión positiva o negativa de uno o ambos marcadores, por ejemplo, se vio que la mediana de calcio fue menor cuando se observó por citometría de flujo la combinación de CD28- y CD117+ con valor de 8.8 mg/dL y para la hemoglobina la mediana fue de 11.1 g/dL, ambos valores cercanos a lo fisiológicamente normal; estudios previos reportan que la expresión de CD117+ se relaciona con buen pronóstico al actuar como molécula de adhesión, favoreciendo el anclaje de las células plasmáticas a nichos medulares y evitando así enfermedad extramedular, mientras que su negatividad se relaciona con concentraciones bajas de hemoglobina.^{39,40} La expresión positiva de CD28 se relaciona con pronóstico desfavorable y actividad proliferativa alta. Gema y su grupo en 2008 obtuvieron un valor significativo ($p = 0.0001$), lo que evidenció que la positividad de CD28 se relacionó con hiper celularidad en la médula ósea evaluada por citomorfología, como la evidenciada en este estudio, donde los valores más elevados de células maduras e inmaduras se observaron en la combinación de CD28+ y CD117-.³⁹

La ausencia de expresión de CD81- y CD28- se asoció con mediana de concentración de hemoglobina de 12 g/dL, mientras que los valores de hemoglobina se vieron disminuidos con mediana de 9.7 g/dL, para la expresión de CD28- y CD81+ este dato se correlaciona con los resultados obtenidos por Paiva y colaboradores en 2012, en los que se describió que los pacientes CD81+ tuvieron un tiempo de progresión a la enfermedad sintomática más corto que los pacientes con CD81-.³⁶ En este estudio también se observó que las concentraciones de β -2 microglobulina estuvieron aumentadas y las de albúmina disminuidas, lo que refleja mayor proliferación celular y aumento del daño renal.²⁸ La existencia de CD28+ y CD81+ evidenció

que los valores del calcio y creatinina se vieron aumentados, lo que indica pronóstico adverso para los individuos que mostraron este último perfil de fenotipo por citometría de flujo.¹⁸

El CD56 es una molécula relacionada con el nicho de localización de las células plasmáticas; de hecho, CD56 es una molécula de adhesión entre las células plasmáticas, y entre éstas y los osteoblastos, esta molécula suele expresarse en la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple, con porcentajes de 70 a 78% de los casos aproximadamente, y su deficiencia puede relacionarse con una enfermedad agresiva.⁴¹⁻⁴⁴ En este estudio se observó que cuando estuvieron presentes CD56+ y CD28+ el valor de la hemoglobina en su mediana fue de 8.6 g/dL, lo que evidencia un valor bajo de este parámetro hemático, esta misma tendencia se ha reportado en varios estudios, aunque no se ha encontrado un valor p estadísticamente significativo para decir que cuando CD56+ es positivo, los valores de hemoglobina están disminuidos, pero se ha encontrado evidencia de que la negatividad para CD56 se relaciona con enfermedad más extramedular y, por ende, con un pronóstico más adverso; aunado a lo anterior, se ha observado que existe aumento de los valores de la creatinina y de las concentraciones de β -2 microglobulina, lo que es más frecuente en los casos de mieloma múltiple negativos para CD56,⁴¹ tal como se observó en el estudio con valores de β -2 microglobulina de 482 mg/dL y de creatinina 1.63 mg/dL; asimismo, este estudio evidenció que la positividad para CD56 se relacionó con hiper celularidad y mayor porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea; aunque no se obtuvo un valor p significativo ($p = 0.09$). Estudios similares, con un número alto de pacientes, encontraron que la positividad de CD56 se relaciona con una enfermedad más medular y CD56- con una enfermedad más extramedular, con valores más bajos de células plasmáticas en la médula ósea.^{32,41} En

este estudio se observó que hubo valores *p* estadísticamente significativos en combinación con estos dos marcadores de citometría de flujo, los valores de albúmina fueron menores cuando CD28 y CD56 fueron positivos y el tamaño celular era menor cuando estaba positivo CD56 y negativo CD28.

En presencia de CD56- y CD81- la mediana de hemoglobina fue de 13.55 g/dL, lo que puede estar relacionado con la negatividad de CD56, porque este marcador, al estar negativo, refleja mayor enfermedad extramedular, lo que podría verse en menor afectación medular en el mieloma múltiple.⁴⁵ Asimismo, la positividad para estos dos marcadores mostró que las concentraciones de albúmina eran significativamente más bajas que las vistas en las restantes combinaciones de ambos marcadores con mediana de 2.9 g/dL ($p = 0.03$), lo que puede ser reflejo de la positividad de CD81, porque se ha informado que los pacientes con mieloma múltiple que albergan células plasmáticas, con expresión de CD81+, tuvieron menor supervivencia y progresión más rápida de la enfermedad, por el contrario, las concentraciones altas de albúmina se consideran un factor de buen pronóstico.^{45,46} La existencia de CD56 y CD81 en el estudio se relacionó de forma significativa con aspirados de médula ósea hiper celulares.

Sin embargo, cuando se han realizados estudios en los que solo se ha observado el comportamiento de la enfermedad en presencia de CD56-, sin correlacionarlo con otros marcadores, se han observado enfermedades más agresivas y con menor tiempo de supervivencia.³⁷

La mediana de β -2 microglobulina de los pacientes mayores de 65 años fue estadísticamente diferente a la de los menores de 65 años, lo que indica que los pacientes con edades superiores a 65 años tienen pronóstico menos favorable y supervivencia más reducida.⁴⁷

De forma individual, la exploración pronóstica del CD56 con la citomorfología mostró que su positividad se asoció con hiper celularidad de la médula ósea, lo que destaca que esta molécula, al estar presente, se vincula con mayor adhesión celular a la médula ósea,⁴¹ aunque no se ha encontrado evidencia de la relación de este antígeno con la morfología celular, con excepción de mayor tendencia a estar ausente en células de morfología inmadura.⁴⁵

CONCLUSIONES

La caracterización de los pacientes incluidos en el estudio es muy similar a la reportada. La enfermedad es más prevalente en hombres que en mujeres y las personas más afectadas son las que se encuentran en la séptima década de vida. Los parámetros de laboratorio más afectados son las concentraciones de hemoglobina y de β -2 microglobulina, debido a que más de 70% de los pacientes tenían ambos valores afectados en relación con los valores biológicos de referencia.

La caracterización citomorfológica mostró que gran parte de los aspirados eran hiper celulares y en su mayor parte la morfología correspondía a células plasmáticas maduras.

La expresión de CD56 evidenció tener mayor correlación sobre los valores de hemoglobina, β -2 microglobulina y albúmina que el resto de los marcadores analizados en el estudio, además de asociarse de forma estadísticamente significativa con parámetros de citomorfología.

Cuando se realizó la exploración del pronóstico mediante la agrupación de los antígenos por citometría de flujo, se evidenció que los resultados obtenidos eran muy similares a los expuestos por otros autores y que la expresión de CD28, CD81 y la negatividad de CD117 se relacionaron con una enfermedad más agresiva.

La principal limitación del estudio fue el número de pacientes incluidos, un total de 25, este tamaño de muestra influyó en el análisis estadístico, porque los valores *p*, en la mayor parte de las pruebas realizadas, no dieron valores estadísticamente significativos debido a la falta de potencia estadística, lo que demuestra la necesidad de aumentar el número de pacientes analizados en futuros estudios.

Consideraciones éticas

Se tendrá en cuenta la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en la investigación con seres humanos, se considera una investigación sin riesgo para el participante. Se tendrán en cuenta el principio de justicia en la selección de los participantes con los criterios de inclusión que serán pacientes con mieloma múltiple *de novo*. En este estudio se le garantiza a la institución y a los participantes confidencialidad y completo anonimato de los datos del participante.

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

- O'Donnell E, Cottini NR F, Anderson. Williams Hematology. 9th ed. McGraw-Hill Education. New York USA, 2016;1733-72.
- San Miguel J. Multiple myeloma. Postgraduate Haematology. 6th ed. Wiley Blackwell, 2011;577-98.
- McKenna RW, Kyle RA, Khuel WM, et al. Plasma cell neoplasms. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon France, 2017;241-53.
- GLOBOCAN 2018. World Health Organization (WHO). Fecha de consulta 01 de noviembre de 2018 11:37 am. Disponible en URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.: International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. Clin Trials and Obs 2009;113(22):5418-22. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
- Soderberg KC, Kaprio J, Verkasalo PK, et al: Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: A cohort study of Swedish and Finnish twins. Eur J Cancer 2009;45:1232-1238. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.004>.
- Davies FE, Avet-Loiseau H BP. Epidemiology, etiology and molecular pathogenesis. Remedica, London, 2010.
- Morgan GJ, Davies FE LM. Myeloma aetiology and epidemiology. Biomed Pharmacother 2002;56:226-34. DOI: 10.1016/s0753-3322(02)00194-4.
- Blade J, Kyle RA, Griep PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol 1996;93:345-351. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.5191061.x.
- Solovev MV, et al. Epidemiology and clinical characteristics of patients with multiple myeloma. results of a prospective multicenter study in Russian Federation. Blood 2015; 126(23):4248. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.4248.4248>.
- Segovia J, et al. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006). Acta Méd Colomb 2008;33(4):276-281.
- Ferreira K, et al. Clinical characterization and survival of patients with multiple myeloma in a state of northeast Brazilian. Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter 2017;33(2):1-9.
- Aguilar W. Aspectos epidemiológicos, clínicos y laboratoriales en pacientes con mieloma múltiple en el servicio de hematología del hospital materno infantil de la caja nacional de salud, periodo marzo 2012-febrero 2013. Rev Med La Paz 2016;22(2):36-41.
- Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. Cancer Genet 2011;204(1):3-12. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.11.002.
- Wojciech Gorczyca. Plasma cell neoplasms. In: Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology. 3rd ed. 2014;359-81.
- Amor A. Discrasias de células plasmáticas. Gammopatías monoclonales. mieloma múltiple. Pregrado de Hematología. 4a ed. 2017;417-41.
- Oyaert M, et al. Use of multiparameter flow cytometry in multiple myeloma and other plasma cell neoplasms. Belg J Hematol 2015;6(2):46-53.
- Seili-Bekafigo I, et al. Myeloma cell morphology and morphometry in correlation with clinical stages and survival. Diagn Cytopathol 2013;41(11):947-954.
- Mateo G, San Miguel JF, Orfao A. Immunophenotyping of plasma cells in multiple myeloma. Methods Mol Med 2005;113:5-24. DOI: 10.1385/1-59259-916-8:5.
- Kyle R, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33. DOI: 10.4065/78.1.21

22. Nikhil C, Munshi, Sundar Jagannath. Plasma cell neoplasms. Hematology basic principles and practice. Philadelphia: Elsevier, 2013;1303-1337.
23. McKenna RW, Kroft SH, Linden MA. Plasma cell neoplasms. Hematopathology 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2015;473-496.
24. Hernández M, García J, Raya Sánchez M, Moraleda Jiménez J. Anemia concepto, clínica y clasificación. Pregrado de hematología. 4^a ed. Madrid: Luzan 5, 2017;35-55.
25. Dominiczak MH, Fraser WD. Metabolismo del hueso y homeostasis del calcio. Bioquímica Médica. 4a ed. 2014;343-352.
26. Chesi M, Leif Bergsagel P. Pathogenesis of multiple myeloma. In: Multiple myeloma diagnosis and treatment. New York: Springer, 2014:35-46.
27. Gazapo E, Gazapo R, Caturla A. Utilidad clínica de la determinación de β -2 microglobulina. Med Clin (Barc) 1996;106:751-755.
28. Vivek R, Greipp P. Staging of multiple myeloma. Multiple myeloma diagnosis and treatment. Nueva York: Springer, 2014;47-53.
29. Robert A, Rajkumar S. Criteria for diagnosis and response. Multiple myeloma diagnosis and treatment. Rochester: Springer, 2014:1-15.
30. Guo J, Su J, He Q, Li X, Zhao Y, Gu S, Fei C, Chang C, et al. The prognostic impact of multiparameter flow cytometry immunophenotyping and cytogenetic aberrancies in patients with multiple myeloma. Hematology. 2016 Apr;21(3):152-61. doi: 10.1179/1607845415Y0000000010.
31. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson C. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. Am J Clin Pathol 2004;121:482-488. DOI: 10.1309/74R4-TB90-BUWH-27JX.
32. Bataille R, Jégo G, Robillard N, Barrille-Nion S, Harousseau J, Moreau P, Amiot M, Pellat-DC. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. Haematologica 2006;91(9):1234-40.
33. Gorczyca W. Plasma cell neoplasms. atlas of differential diagnosis in neoplastic hematopathology. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2014;359-381.
34. Raja K, Kovorova L, Hajek R. Review of phenotypic markers used in flow cytometry analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cells disorders. Br J Haematol 2010;149:334-351. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08121.x.
35. Reyes N, et al. Citometría de flujo en el estudio de discrasias de células plasmáticas. Rev Hematol Mex 2011;12(2):90-98.
36. Paiva B. et al. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. Leukemia 2012;26:1862-1869. doi: 10.1038/leu.2012.42. Epub 2012 Feb 15.
37. Arana P, et al. Prognostic value of antigen expression in multiple myeloma: a PETHEMA/GEM study on 1265 patients enrolled in four consecutive clinical trials. Leukemia 2018 Apr;32(4):971-978. doi: 10.1038/leu.2017.320.
38. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. Morphologie 2015;99(325):38-62. doi: 10.1016/j.morpho.2015.02.001.
39. Gema M, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: A study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. J Clin Oncol 2008;26: 2737-2744. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4120.
40. Schmidt-Hiebe M. CD117 expression in gammopathies is associated with an altered maturation of the myeloid and lymphoid hematopoietic cell compartments and favorable disease features. Haematologica 2011;96(2):328-332. doi: 10.3324/haematol.2010.031872.
41. Sahara N, Takeshita A. Prognostic significance of surface markers expressed in multiple myeloma: CD56 and other antigens. Leuk Lymphoma 2004;45:61-65. DOI: 10.1080/1042819031000149377.
42. Kraj M, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2008;49:298-305. doi: 10.1080/10428190701760532.
43. Chang H, Samiee S, Yi QL. Prognostic relevance of CD56 expression in multiple myeloma: a study including 107 cases treated with high-dose melphalan-based chemotherapy and autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2006;47: 43-47. DOI: 10.1080/10428190500272549.
44. Harrington AM, Hari P, Kroft SH. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma. Am J Clin Pathol 2009;132:60-66. doi: 10.1309/AJCPPOP7TQ3VHHKPC.
45. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, Ihara M, Ono T, Tamashima S, Nara K, Ohnishi K, Ohno R. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. Br J Haematol 2002;117:882-885. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03513.x.
46. Chen J, Neng Hsu S, Chuan Huang T, Ying Wu Y, Lin C, Ying Chang P, Chin Chen Y, Liang Ho C. Prognostic significance of initial serum albumin and 24 hour daily protein excretion before treatment in multiple myeloma. PLoS One 2015 Jun 8;10(6):e0128905. DOI:10.1371/journal.pone.0128905.
47. Diem H, Fateh-Moghadam A, Lamerz R. Prognostic factors in multiple myeloma: role of β 2-microglobulin and thymidine kinase. Clin Invest 1993;71:918-923. https://doi.org/10.1007/BF00185604.