



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**INFILTRADO DE ADIPOCITOS EN MÉDULA ÓSEA Y SU
RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DEL MIELOMA
MÚLTIPLE**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JOSÉ RODRIGO ROMERO VINTIMILLA

PAULETTE GEOVANNA CASTILLO MOSQUERA

DIRECTOR: DRA. ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**INFILTRADO DE ADIPOCITOS EN MÉDULA ÓSEA Y SU
RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DEL MIELOMA
MÚLTIPLE**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JOSÉ RODRIGO ROMERO VINTIMILLA

PAULETTE GEOVANNA CASTILLO MOSQUERA

DIRECTOR: DRA. ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

JOSÉ RODRIGO ROMERO VINTIMILLA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706967155** y **PAULETTE GEOVANNA CASTILLO MOSQUERA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1719717850. Declaramos ser los autores de la obra: **“Infiltrado de adipocitos en médula ósea y su relación con la progresión del mieloma múltiple”**, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 17 de septiembre del 2025

F:

José Rodrigo Romero Vintimilla
C.I. **0706967155**

F:

Paulette Geovanna Castillo Mosquera
C.I. **1719717850**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “**“Infiltrado de adipocitos en médula ósea y su relación con la progresión del mieloma múltiple”** realizado por **JOSÉ RODRIGO ROMERO VINTIMILLA** con documento de identidad No. **0706967155** y **PAULETTE GEOVANNA CASTILLO MOSQUERA** con documento de identidad No. **1719717850**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 17 de septiembre del 2025

F:

Dra. Adriana Puente
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mi padre celestial, por el amor brindado y fuerza en este camino con bajos y altos, pero que fue más sencillo gracias a él. Para mis padres, José Romero y Silvana Vintimilla, cuyo apoyo incondicional y sacrificios han sido la base de mi éxito. Gracias por creer en mí y por ser mi inspiración constante, a mi hermano, quien ha sido mi compañero de aventuras y mi mejor amigo. Su apoyo y ánimo han sido un gran impulso en este viaje.

A mi amada novia y futura esposa, por su amor incondicional, comprensión y paciencia durante este proceso. Su apoyo ha sido fundamental en cada desafío y logro alcanzado. A mis abuelitos, por su apoyo no solo económico sino su cariño, mi tío Efraín y Fausto, por su apoyo incondicional, consejos sabios y confianza en mis capacidades. Su presencia ha sido un faro en momentos de incertidumbre.

José Rodrigo Romero Vintimilla

Gracias a mi padre santo, por darme perseverancia en este viaje. Agradezco por la salud y por haberme concedido la oportunidad de cumplir mi mayor sueño junto a mi amada familia.

A mis queridos abuelitos Jenni y Francisco, quienes siempre ha sido mi apoyo incondicional y cuyo amor y aliento han sido fundamentales para alcanzar este logro. A mis padres, Katusca Mosquera y Jinsop Castillo, quienes desde el inicio de mi carrera han creído en mí, me han guiado y han sido mi motivo e inspiración, para perseverar y superar cualquier obstáculo, a mi adorada hermana Ayelen por su amor y aliento inquebrantable, para José Romero, mi compañero de tesis, de estudios y de vida. Agradezco por tu constante apoyo, motivación y dedicación compartida durante este largo camino.

Tobby, por ser mi fiel compañero y brindarme alegría y compañía durante cada etapa de este recorrido académico, gracias a Scarlet y a mis amigas, quienes la universidad me regaló. Ellas han sido mis confidentes, consejeras y compañeras de aventuras. Expreso mi profunda gratitud por su sincera amistad.

Paulette Geovanna Castillo Mosquera

AGRADECIMIENTO

Mi gratitud hacia la UCACUE al darme Las herramientas para realizar este aporte científico tan importante y por su continuo respaldo durante todo el proceso.

Me gustaría extender mi sincero agradecimiento a la Dra. Adriana Puente, nuestra directora de tesis, cuya guía experta y dedicación incansable fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Asimismo, deseo agradecer al Dr. Fabricio Guerrero, nuestro asesor metodológico, por su valiosa contribución en la planificación y aplicación de la metodología de investigación. sus conocimientos y orientación fueron de gran ayuda para alcanzar nuestros objetivos.

José Rodrigo Romero Vintimilla

Mis gracias hacia la UCACUE por darme la facilidad de realizar un trabajo de tal magnitud y poder repercutir en el ámbito científico

A su vez a nuestra directora, Dra. Adriana Puente, por su invaluable orientación, sabiduría y dedicación. Su guía experta y su inspiración fueron fundamentales para la realización de este trabajo.

También deseo expresar mi gratitud al Dr. Fabricio Guerrero, nuestro asesor metodológico, por su inestimable ayuda en la planificación y ejecución de la metodología de investigación. Su experiencia y consejos fueron cruciales para alcanzar los objetivos planteados.

Además, quisiera agradecer de manera especial a nuestro amigo y Dr. Julio González por su apoyo incondicional, sus valiosas sugerencias y su constante motivación a lo largo de este proceso.

Paulette Geovanna Castillo Mosquera

RESUMEN

TITULO: Infiltrado de adipocitos en médula ósea y su relación con la progresión del mieloma múltiple.

OBJETIVO: El propósito de esta investigación es determinar la relación del infiltrado de adipocitos en médula ósea y su relación con la progresión del mieloma múltiple.

METODOLOGIA: Se realizó una revisión sistemática en base a la declaratoria PRISMA 2020 en las bases de datos Pubmed, Scopus y WOS, donde se buscaron ensayos clínicos sobre, el infiltrado de adipocitos en médula ósea y su relación con la progresión de la enfermedad.

RESULTADOS: Se incluyeron 10 artículos en la investigación de tipo ensayos clínicos que cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad. Los artículos seleccionados determinaron que el tejido adiposo de la médula ósea aumentaban la progresión de la enfermedad, mediante la inhibición de la adiponectina, aumento de protooncogenes y disminución de los genes supresores y la quimio resistencia donde una combinación de 3 fármacos fue efectivo en un 75% de los casos en células cocultivadas con adipocitos normales, pero en aquellas con un aumento de adipocitos, apenas y en el 46% de las células se inhibió el crecimiento de las células del mieloma.

DISCUSIÓN: En diversos estudios se determinó que, el infiltrado de tejido adiposo en la médula ósea se relacionaba con la progresión de una gamapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) a una fase de mieloma múltiple sintomático o de una quimio resistencia en ciertos pacientes, aunque aún sean incierto algunos mecanismos.

CONCLUSIÓN: tras la investigación realizada se puede concluir que, el infiltrado de adipocitos en la médula ósea en pacientes con mieloma múltiple se relaciona con la progresión de la enfermedad, esto debido a la acción de la adiponectina a nivel del microambiente celular, por la acción a nivel de las diferentes vías de señalización, inhibiendo la apoptosis celular, aumentando la proliferación clonal.

PALABRAS CLAVE: adipocitos, mieloma múltiple, obesidad

ABSTRACT

TITLE: Adipocyte Infiltration in Bone Marrow and Its Relationship with the Progression of Multiple Myeloma

OBJECTIVE: This research aims to determine the relationship between adipocyte infiltration in bone marrow and its relationship with the progression of multiple myeloma.

METHODOLOGY: A systematic review was conducted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 statement in the PubMed, Scopus, and WoS databases, searching for clinical trials on adipocyte infiltration in bone marrow and its relationship with disease progression.

RESULTS: Ten clinical trial-type research articles that met the eligibility criteria were included. The selected articles determined that bone marrow adipose tissue increased disease progression through the inhibition of adiponectin, the increase of proto-oncogenes, and the decrease of tumor suppressor genes and chemoresistance. A combination of three drugs was effective in 75% of cases in co-cultured cells with normal adipocytes. However, only 46% of the cells inhibited myeloma cell growth in those with increased adipocytes.

DISCUSSION: Several studies found that adipose tissue infiltration in the bone marrow was associated with progression from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) to symptomatic multiple myeloma phase or chemoresistance in certain patients, although some mechanisms remain unclear.

CONCLUSION: Based on the research, adipocyte infiltration in the bone marrow of patients with multiple myeloma is related to disease progression. This is due to the action of adiponectin at the cellular microenvironment level through various signaling pathways, inhibiting cell apoptosis and increasing clonal proliferation.

KEYWORDS: adipocyte, multiple myeloma, obesity

INDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	27
ANEXOS	30

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de estirpe hematológica, la cual se da debido a la producción excesiva de células clonales, las cuales proliferan dentro de la médula ósea, y se encargan de la producción anormal de proteínas, las cuales son las causantes de las lesiones óseas, además de interactuar con el microambiente celular dando lugar a una evolución desfavorable, y la resistencia a la quimioterapia (1).

A nivel mundial se han reportado casos de MM de 1.5 en cien mil habitantes, aunque las cifras más altas se ven en Europa con cerca de 3 casos nuevo por cada 100 000 habitantes, empezando por Luxemburgo el cual presenta 4.2 caso nuevos al año en comparación con otros países donde no llega ni al 1 por cada 100 000 habitantes, es una cifra bastante preocupante, además de que se denota un aumento de casos en pacientes de sexo masculino, por lo que podría haber una relación entre el sexo y el desarrollo de la enfermedad donde en estudios previos se ha logrado determinar una incidencia del 13.1 en pacientes hombres en cien mil habitantes siendo más frecuente en pacientes de sexo femenino de raza negra, mientras que en las mujeres de raza blanca fueron apenas 2.9/100 000. En relación a la distribución mundial, se logró determinar que se presenta una menor incidencia de casos al año en países del Este, como lo son Asia o a nivel de América en ciertos países, pero más frecuente en países Europeos, esto debido a la gran cantidad de factores de riesgo, o en Estados Unidos, donde los casos tienen una tendencia más agresiva, con una progresión más rápida y letal, con mala respuesta al tratamiento, sin embargo, no es el único país en el cual se presenten casos de este índole, pero es necesario la realización de más estudios con el fin de determinar en qué otras áreas geográficas se presenta con mayor frecuencia un MM más agresivo, y si estas a su vez también guardan alguna relación con los infiltrados adipocitario u otros factores relacionados con peor progresión de la enfermedad (2).

Por lo tanto se estima que el aumento del MM en los últimos años pueda relacionarse con el infiltrado de adipocitos en la médula ósea, estas son células capaces de aumentar la supervivencia de ciertos grupos celulares, aumentar la producción de osteoclastos y apoyar el crecimiento de las células plasmáticas del mieloma múltiple, donde se ha encontrado que el aumento de adipocitos infiltrados podrían ser los causantes del aumento de la progresión del mieloma múltiple en fases iniciales, además de generar una mala respuesta al tratamiento donde las quimioterapias no son igual de efectivas que en otro tipo de pacientes, esto por diversas vías como lo son la evasión de la apoptosis, la proliferación celular entre otros casos, y por lo tanto es necesario determinar a su vez las diferentes herramientas para la determinación de la cantidad de adipocitos en la médula ósea, siendo el más destacado la inteligencia artificial, aunque también se determinó que las imágenes por microscopia de fluorescencia también han sido de utilidad y la microscopia óptica, hasta las técnicas histológicas podrían ser de ayuda, sin embargo, las mismas quedan cortas en comparación con la primera mencionada (1).

Considerando la alta prevalencia del mieloma múltiple y del sobrepeso, así como la afección del diario vivir, el ámbito académica o laboral, el sistematizar toda la información obtenida hasta el momento, permite determinar la relación del infiltrado de adipocitos en médula ósea con la progresión del mieloma múltiple, razón por la cual se plantea el presente trabajo de investigación.

METODOLOGÍA

Para elaborar la presente revisión se emplea la declaración PRISMA 2020. Se emplea la nemotecnia PIO la cual se detalla en la tabla 1.

Tabla. 1 Pregunta PIO

Parámetros	Resultados
P	Pacientes con mieloma múltiple
I	Infiltrado de adipocitos en médula ósea
O	Progresión de la enfermedad

Fuente: elaboración propia

Resultando la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la relación de la infiltración de adipocitos en médula ósea con la progresión del mieloma múltiple?

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Artículos que hablen sobre el infiltrado de adipocitos en médula ósea y su relación con la progresión del mieloma múltiple sin restricción de idiomas
- Artículos publicados de los últimos 5 años
- Ensayos clínicos aleatorizados

Criterios de exclusión:

- Tesis de grado
- Casos clínicos

- Cartas al editor
- Artículos que en su metodología no esté bien esclarecida
- Artículos cuyos resultados no logren presentar alguna novedad
- Artículos incompletos

Fuentes de información

Las bases de datos usados para la búsqueda electrónica serán: PubMed, Scopus y Web Of Science. Se realizó la búsqueda en Septiembre del 2023 a Mayo del 2024, empleando las siguientes palabras claves tanto en inglés como en español, MeSH: Múltiple Myeloma, Obesity y Desc: Mieloma Múltiple, Adipocito, Obesidad (**ver tabla 2**), palabras claves que en conjunto de los operadores booleanos como AND y OR serán utilizados para la realización del algoritmo de búsqueda (**ver tabla 3**).

Donde se obtuvieron un total de 5934 artículos, siendo 5828 de Pubmed, 89 de Scopus y 17 de WOS, y tras pasar a la siguiente fase, quedaron seleccionados un total de 35 artículo, y analizando el resumen, metodología y resultados, se decidió excluir un total de 25 artículos, debido a que el tema no estaba relacionado con la información que buscábamos, obteniendo 10 artículos que respondieron a nuestros objetivos.

Tabla 2. Palabras claves en DECS y MESH

Fuente	Palabras Claves	Temas Relacionados
DECS	Mieloma Múltiple	Cell Myeloma, Plasma cell myeloma, plasma disease, Kxaler Kxaler Disease Múltiple
MESH	Myeloma Múltiple	Myeloma, Myeloma, Múltiple Myeloma, Plasma Cell Myeloma, Plasma-Cell
DECS	Adipocito	Cell, Fat

MESH	Adipocyte	Cells, Fat Fat Cell Fat Cells Lipocyte Lypocytes
DECS	Obesidad	Excess adipose tissue, abnormal weight gain
MESH	Obesity	

Fuente: elaboración propia

Estrategia De Búsqueda

Las palabras claves fueron consultadas en la página web de tesauros en ciencias de la salud DeCS/MeSH (**ver tabla 2**). Además, se empleó la combinación con el operador booleano AND para construir los siguientes algoritmos de búsqueda (**ver tabla 3**).

Tabla 3. Algoritmo de Búsqueda

Base de datos	Algoritmo de Búsqueda
Pubmed	((“Múltiple Myeloma” [Mesh]) OR “Adipocytes” [MESH]) AND “Obesity” [MESH]
Web of Science	((“Múltiple Myeloma” [Mesh]) OR “Adipocytes” [MESH]) AND “Obesity” [MESH]
Scopus	((“Múltiple Myeloma” [Mesh]) OR “Adipocytes” [MESH]) AND “Obesity” [MESH]

Proceso de selección de estudios

Se realizó una recopilación de todos los registros con ayuda de la herramienta Rayyan, la cual nos permitió eliminar de manera automática los artículos duplicados, para posterior a esto, transferir los datos a una hoja de Excel, donde se procedió a seleccionar el tema y el resumen de cada documento de manera individual, revisando el contenido

Fuente: elaboración propia

de los artículos con la finalidad de confirmar que estos cumplan los criterios de inclusión que planteamos.

Proceso de extracción de datos

Los miembros del equipo utilizaron Microsoft Excel para extraer datos de cada estudio. Luego, se realizó una revisión de la extracción de datos en un subconjunto aleatorio (n = 35 artículos) (**ver anexo 1**) de los cuales se incluyó 10 artículos para garantizar su calidad y precisión. Se registraron detalles sobre el estudio y las características de los participantes, así como el diseño de estudio y el enfoque utilizado para recopilar datos, los resultados obtenidos sobre la relación con la progresión del MM y las conclusiones.

Lista de datos

Se estableció una lista de datos para su filtro e integración en la elección definitiva de los artículos que formarán parte de la investigación:

- 1. Características del estudio:** detalles sobre el diseño del estudio, incluyendo el tipo de estudio, duración del seguimiento y ubicación geográfica.
- 2. Participantes:** información demográfica y clínica de los participantes, incluyendo edad, sexo, duración de la enfermedad y criterios de inclusión/exclusión.
- 3. Intervenciones:** descripción del infiltrado de adipocitos en la médula ósea de los pacientes.
- 4. Resultados primarios:** variables de resultado principales como progresión de la enfermedad.
- 5. Resultados secundarios:** variables secundarias de interés como respuesta clínica.

6. Metodología de recopilación de datos: detalles sobre cómo se recopilaron los datos, incluyendo el uso de cuestionarios, escalas de evaluación y seguimiento clínico.

7. Evaluación del riesgo de sesgo: utilización de Newcastle-Ottawa-Scale.

8. Conclusiones: resumen de resultados obtenidos en la investigación y su relevancia clínica, así como posibles limitaciones del estudio.

9. Recomendaciones: posibles implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones basadas en los resultados obtenidos.

Evaluación del riesgo de sesgo

Para la evaluación del sesgo de los estudios que se incluirán para la revisión, se tomarán en cuenta elementos tales como:

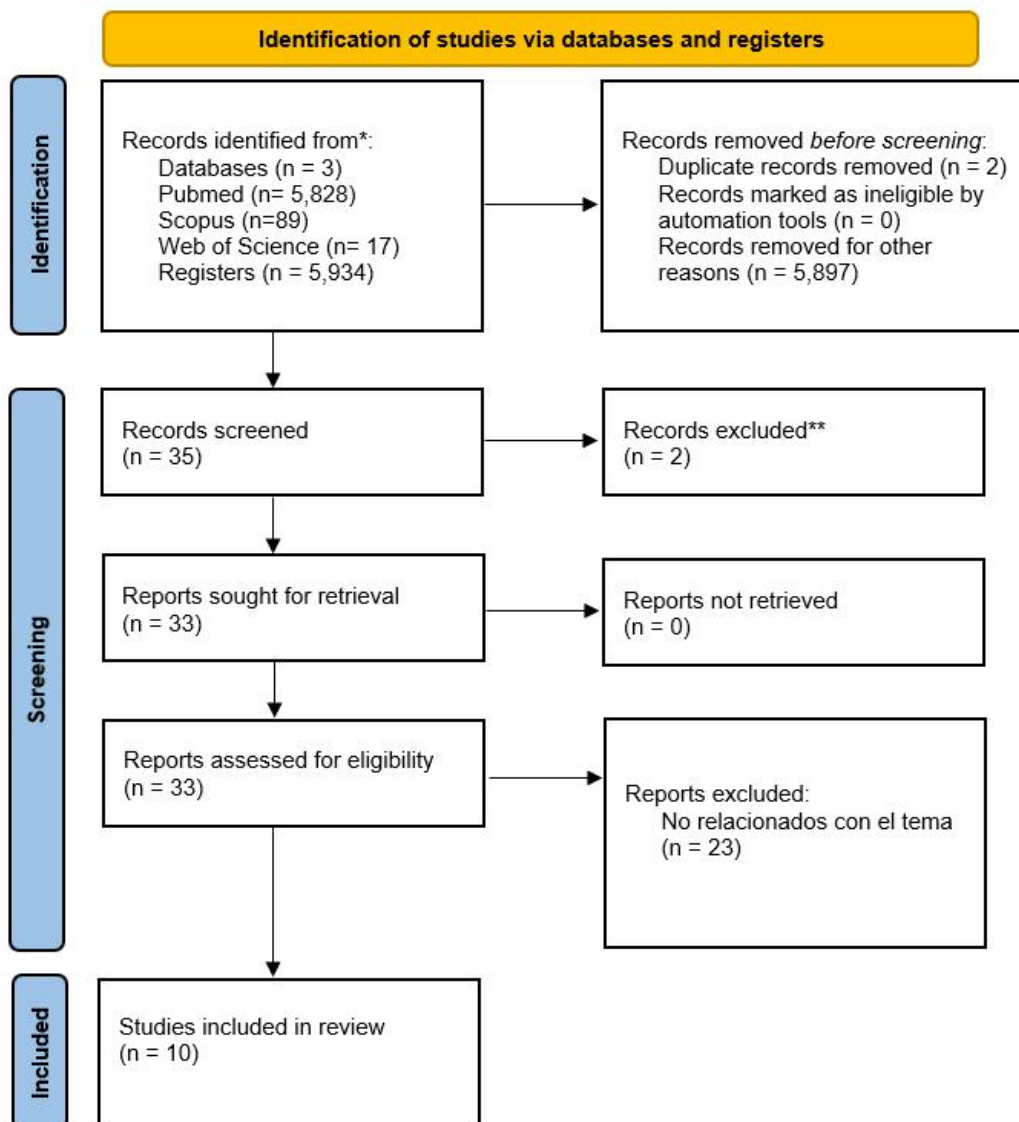
- La selección de los participantes
- El cegamiento
- El modo de asignación
- Las deserciones y pérdidas durante el seguimiento
- Reporte selectivo
- Otros posibles sesgos

Para realizarlo se procederá a utilizar la herramienta Newcastle-Ottawa-Scale (NOS) con la finalidad de detectar el sesgo en alguno de los dominios que se especificaron con anterioridad (**ver tabla 5**) y para valorar la certeza de la investigación se utilizó la herramienta GRADEpro (**ver anexo 2**).

RESULTADOS

En la siguiente figura se describen los resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios (ver figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de la identificación, clasificación e inclusión de los artículos usados en esta revisión.



Fuente: elaboración propia

En la siguiente tabla se observa las características de los artículos, donde se describen los principales resultados y la conclusión de cada uno de ellos de manera sintetizada y sistematizada (ver **tabla 4**).

Tabla 4. Principales artículos utilizados para determinar la relación del infiltrado de adipocitos en médula ósea y la progresión del mieloma múltiple.

Autor y Titulo (Año)	CUARTIL	DOI	Country	Diseño del estudio	Resultados	Conclusiones
El-Masri M, Leka B, Mustafá F, Gundesen M, Bisagra M, Lund T, Andersen T, Díaz, M, Jafari A (2024) Los adipocitos de la médula ósea proporcionan una señal temprana de la progresión de GMSI a mieloma múltiple	Q2	10.18632/oncotarget.28548	Dinamarca	Ensayo controlado aleatorio	Se reportó la presencia de BMAT con mayor tamaño y más redondos en pacientes con GMSI en progresión, además de que se relacionó con una señal temprana de que se presenta una alteración metabólica. Curiosamente, encontramos una tendencia discernible hacia una menor densidad de BMAd en pacientes con MGUS de bajo riesgo que desarrollaron MM en menos de 5 años después de la toma de la biopsia, en comparación con los pacientes con MGUS con una puntuación de riesgo similar que desarrollaron MM en más de 9 años después de la toma de la biopsia	La comprensión de la interacción entre BMAT y las neoplasias malignas hematológicas y el complejo papel de BMAT en la trayectoria de MGUS a MM y en pacientes con MGUS en progresión con puntuaciones de estratificación de riesgo comparables, especialmente en la categoría de bajo riesgo, observamos una variabilidad sustancial en el tiempo necesario para la progresión a MM (supervivencia libre de progresión).
Diedrich J, Cole D, Pianko M, Colacino J, Bernard J (2023) Papel no toxicológico del receptor de hidrocarburos arilo en el crecimiento y la supervivencia de las células del mieloma múltiple	Q2	10.3390/cancers15215255	United States	Ensayo controlado aleatorio	Las respuestas de las células MM a agonistas y antagonistas demostró que el aumento de los niveles totales de proteína AhR se asoció con una reducción de la localización y actividad nuclear del AhR.. Por lo tanto, el AhR fue secuestrado	La represión de la señalización clásica del AhR, predice peores resultados clínicos en pacientes con MM,

asociado a la obesidad					en el citoplasma a las 48 h, lo que se relacionó con una mayor supervivencia de las células del MM	
Ochiai M, Fierstein S, XsSali F, DeVito N, Purkey L, May R, et al (2023) Desbloqueo de la resistencia a los medicamentos en el mieloma múltiple: los adipocitos como moduladores de la respuesta al tratamiento	Q2	10.3390/cancers15174347.	United States	Ensayo controlado aleatorio	Cuando se cultivaron en presencia de adipocitos normales, con sobrepeso u obesidad, la viabilidad celular de las células RPMI 8226 aumentó 4,2, 5 y 5,2 veces respectivamente (p <0,001). el cóctel triple fue capaz de inhibir el crecimiento de MM en un 75% en MM cocultivado con adipocitos normales, pero solo en un 46% en células MM cocultivadas con adipocitos obesos (p <0,001).	Se concluyó que en células de mieloma múltiple cocultivadas con mayor cantidad de células adipocitarias una mayor resistencia al tratamiento con lenalidomida, dexametasona y bortezomib,
Fairfield H, Dudakovic A, Khatib C, Farrell M et al (2021) Los adipocitos modificados por mieloma exhiben disfunción metabólica y un fenotipo secretor asociado a la senescencia	Q1	10.1158/0008-5472.CA N-20-1088	United States	Ensayo controlado aleatorio	Al cuantificar los BMAt, observamos una reducción significativa en la fracción de volumen de los adipocitos (volumen de adipocitos por volumen de médula, AV/MV) y en el tamaño medio de los adipocitos, así como perfiles de tamaño de adipocitos significativamente alterados en las muestras de pacientes con MM recién diagnosticados en comparación con los controles	Los adipocitos expuestos a factores derivados al MM tuvieron una disminución del contenido de lípidos.
Mahmoud A, Zhan F, Yuk J, et al (2019) La hipoxia crónica intermitente mejora la progresión de la enfermedad en ratones resistentes al mieloma	Q1	10.1152/ajpregu.00388.2018	United States	Ensayo clínico controlado	En comparación con los ratones expuestos a normoxia, los ratones C57BL/6J expuestos a CIH fueron particularmente vulnerables a las células 5TGM1 MM, y el 67 % de los ratones desarrollaron parálisis terminal (odds ratio 17,5, P =	Se demostró que la CIH aumenta la agresividad del tumor y las propiedades metastásicas.

0,005 frente al control de normoxia con 5TGM1). Donde se determinó que, a mayor grado de hipoxia debido a la obesidad y la acción de los adipocitos a nivel de la MO, donde se observó mayor progresión y mortalidad en ratones cuya dieta fue alta en grasa y mayor cantidad de células adipocíticas

Luego analizamos la asociación de ACSS1 o ACSS2 con la enfermedad de mieloma utilizando un conjunto de datos de microarrays de Oncomine, y encontramos que los pacientes con altos niveles de expresión de ACSS1 o ACSS2 en células de mieloma mostraron una supervivencia general más corta que aquellos con baja expresión

Nuestros estudios confirman los efectos de apoyo al mieloma de los BMAt, con un aumento significativo en la viabilidad de las células de mieloma y una disminución de la apoptosis cuando las células de mieloma se cultivaron con BMAts o BMSC y un aumento en la migración hacia medios condicionados por BMAts. Se observó una tendencia hacia una mayor viabilidad cuando las células de mieloma se cultivaron en condiciones limitantes y luego se expusieron a lípidos derivados de BMAt.

Se presentó una sobreexpresión del ACSS2, el cual se ha visto relacionado en muchos tumores, el cual en pacientes con mayor tejido adiposo presenta una mayor expresión

Se necesitan estudios futuros para investigar y comprender la contribución de los lípidos derivados de BMAt y su progresión al MM.

Li Z, Liu H, Yang J (2021)
Acetil-CoA sintetasa 2: un vínculo fundamental en la tumorigénesis inducida por obesidad en el mieloma

Q1

10.1016/j.cmet.2020.12.011

United States

Ensayo clínico controlado

Morris E, Suchacki K, Edwards C (2020)
Las células de mieloma regulan negativamente la adiponectina en los adipocitos de la médula ósea mediante TNF-alfa

Q1

10.1002/jbmr.3951

Reino Unido

Ensayo clínico controlado

Sin embargo, se encontró que los medios condicionados tomados de BMA_t aumentan significativamente la viabilidad en comparación tanto con el control como con el lípido derivado de BMA_t

Las células estromales de la médula ósea (MO) de pacientes con mieloma múltiple están predispuestas a la diferenciación hacia el linaje adipogénico y promueven la proliferación de las células de mieloma. Se ha demostrado que los adipocitos asociados al cáncer (CAA) apoyan la progresión del tumor sólido a través de: (1) secreción de adipocinas; (2) reprogramación metabólica sinérgica entre las células cancerosas y los CAA; y (3) modulación de la TME, como la supresión de células T a través de la sobreexpresión del ligando 1 de muerte celular programada.

Dirigirse a los BMA_t para reducir la adipogénesis y la lipólisis y dirigirse a las células MM para inhibir la captación de FFA mediada por FATP o la modulación de la señalización iniciada por AA puede conducir a una reducción de la carga tumoral y la progresión en pacientes con MM.

En pacientes con aumento de la adiposidad en la médula ósea se le administró una terapia combinada donde curiosamente, los resultados mostraron una disminución significativa en la cantidad de adipocitos de la médula ósea en aquellos pacientes que respondieron al

Los BMA_t aumentan la migración de las células del MM y profieren resistencia al bortezomid, lenalidomida y ciclofosfamida, además de que se reporto cambios a nivel del volumen adipocitario tanto a nivel de MO como a nivel visceral

Panaroni C, Q1
Fulzele K, Mori
T, et al
(2022)
Las células de mieloma múltiple inducen la lipólisis en los adipocitos y captan ácidos grasos a través de proteínas transportadoras de ácidos grasos.

10.1182/
blood.20
2101383
2

United
States

Ensayo

Wei X, Zhang Y, Q1
Wang z, Fu j, Ju S
(2024)
Los adipocitos de la médula ósea son un nuevo actor que apoya la proliferación y supervivencia de las células de mieloma en el microambiente del mieloma.

10.1016/j.
tranon.202
3.101856

China

Ensayo
clínico
controlado

<p>Lee D, Khoury H, Tramontano A, Baptiste A, Perry J, Maya D, et al. (2024) La MGUS detectada por espectrometría de masas se asocia con la obesidad y otros nuevos factores de riesgo modificables en una población de alto riesgo</p>	Q1	10.1182/bloodadvances.2023010843	United States	Ensayo clínico	<p>tratamiento, aunque el contenido de adiposidad fue mayor en comparación con el grupo control normal. Sin embargo, la presencia de adipocitos de individuos normales, con sobrepeso u obesos por sí solos aumentó la actividad de MMP-2 en células cancerosas ($p < 0,0001$). Además, en las células RPMI-8226, la actividad de MMP-2 fue significativamente ($p < 0,01$) mayor en células normales co-cultivadas tratadas con bortezomib o células obesas co-cultivadas tratadas con bortezomib o cócteles de triple fármaco en comparación con las células co-cultivadas no tratadas encontramos que los niveles altos de actividad física estaban inversamente asociados con MS-MGUS. La asociación inversa se observó sólo para los niveles más altos de actividad física ($\geq 73,5$ horas MET por semana, equivalente a correr/trotar 45-60 minutos por día o más), que es mayor que las definiciones de actividad física alta utilizadas en investigaciones anteriores. del MM y, por lo tanto, puede explicar parcialmente los resultados discrepantes entre los estudios.</p>	<p>En pacientes con mayor infiltrado de adipocitos se presenciaron una progresión más rápida de estadios previos a una fase latente de mieloma múltiple</p>
---	----	----------------------------------	---------------	----------------	--	---

Con respecto al análisis de sesgo de los estudios individuales, este fue determinado mediante la herramienta NOS, en el cual se describen 8 artículos con riesgo bajo y 2 con riesgo intermedio (ver **tabla 5**). Y con respecto a la certeza de los estudios individuales, este fue determinado mediante la herramienta GRADEpro, en el cual se describen 10 artículos con certeza alta (ver **anexo 2**).

Tabla 5. Riesgo de sesgo individual

Autor	Selección			Comparabilidad		Resultados			Puntuación	Riesgo
	Definición de casos	Representatividad de los casos	Selección de controles	Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles en función del diseño o análisis.	Determinación de la exposición	Mismo método de verificación para casos y controles / Seguimiento	Tasa de falta de respuesta		
1 El-Masri BM, Leka B, Mustafa F, et al. 2014	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	24	Bajo
2 Diedrich JD, Cole CE, Planko MJ, et al. 2013	☆☆☆	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	23	Bajo
3 Ochiai M, Fierstein S, NoSali F, et al. 2023	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	24	Bajo
4 Fairfield H, Dudakovc A, Khatib CM, et al. 2021	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	23	Bajo
5 AEM, Kowkansa S, DeSoro DJ, et al. 2019	☆☆☆	☆☆	☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆	☆☆☆	☆☆☆	20	Bajo
6 Li Z, Liu H, He J, et al. 2021	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	23	Bajo
7 Morris EV, Suchacki KJ, Hocking J, et al. 2020	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	23	Bajo
8 Pararoni C, Fulsele K, Mori T, et al. 2022	☆	☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	20	Intermedio
9 Wei X, Zhang Y, Wang Z, et al. 2024	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	☆☆☆	23	Bajo
10 Lee DJ, El-Khoury H, Tramontano AC, et al. 2024	☆☆☆	☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	20	Intermedio

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica poco común con una incidencia de 1.5 casos nuevos al año cada cien mil habitantes, de los cuales, un bajo porcentaje presentan infiltración de adipocitos en médula ósea, lo que genera una mayor progresión de la enfermedad, mayor proliferación celular y menor apoptosis de las células clonales (1).

En diversos estudios se ha concluido que el infiltrado de tejido adiposo en la médula ósea se relacionaba con la progresión de una gamapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) a una fase de mieloma múltiple, aunque aún sean incierto algunos mecanismos, hasta el momento se conoce que ciertos cambios a nivel de los adipocitos en la médula ósea ya se a nivel de su densidad, tamaño o forma donde se demostró además que la forma con mayor sensibilidad al momento de determinar la cantidad de adipocitos en médula ósea y la morfología de los mismos es mediante el escaneo con una exposición de 82,6 ms en el canal de inmunofluorescencia FITC de un escáner de portaobjetos Olympus VS200. Y se utilizó el módulo de inteligencia artificial (IA) de HALO para detectar y caracterizar los adipocitos de la médula ósea la cual se determinó por los autores expuestos como la mejor técnica para la cuantificación de los adipocitos. Y se determinó que a dichos cambios se relacionaban con una mayor progresión de la enfermedad, especialmente en aquellos de mayor tamaño y redondez se presentaron en pacientes con MM rápidamente progresivo y aquellos con menor densidad y morfología diferente presentaban una supervivencia libre de progresión del 74,8% para aquellos con enfermedad localizada (que solo representa el 5% de todos los casos) y del 52,9% para MM sistémico (2,3). Otro mecanismo descrito es la acción de los adipocitos a nivel de la médula ósea, en parte está relacionada con su efecto en la proteína ahR, al aumentar su cantidad pero a su vez, disminuyendo la actividad nuclear

de la misma, y por lo tanto inhibiendo su efecto como supresor tumoral y relacionando de forma indirecta con un aumento significativo de la proliferación de las células del mieloma, además se demostró que los adipocitos secretaban ciertas cantidades de L-quinurenina, las cuales se relacionaron con la progresión de estadios previos a una fase de mieloma múltiple al igual que las alteraciones del ACSS2, la cual presenta una mayor expresión a mayor grado de infiltrado de adipocitos y menor tiempo mediano libre de progresión, menor a 10 meses, a comparación con aquellos de menor presencia de adipocitos que presentaron un periodo libre de progresión de 31 meses (4,5). Y finalmente, otro de los mecanismos mediante el cual, el MM progresa debido a los adipocitos, es la acción del factor de necrosis tumoral alfa el cual regula negativamente la adiponectina, la cual sabemos cumple a su vez una función de inhibir la proliferación de las células del mieloma, denotó también, que las proteínas derivadas de estos, aumentaban la migración celular y la evasión de la apoptosis, esto con la teoría de que sea por acción de los lípidos, algo similar a lo que se describe en cáncer de próstata, sin embargo, se determinó que si bien es cierto, hay absorción de lípidos, no se logró identificar que estos sean los responsables de la progresión de la enfermedad en estos modelos murinos (6). Y la progresión no se observa únicamente en estadios activos del MM, sino también en estadios previos de la enfermedad como un MGUS o un mieloma múltiple asintomático los cuales progresan rápidamente a una fase latente en cuestión de meses, a diferencia de pacientes con menor grado de infiltrado adipocitario que presentaron una supervivencia libre de progresión del 43% similar a lo demostrado por El-Masri B, et al (7). Esto debido a promueven la proliferación de las células del MM, esto debido a la inhibición de ciertas vías de señalización como lo son la FA mediada por la FATP (8).

También se determinó el efecto de la adiponectina y el tejido adiposo de la médula ósea y el tratamiento del MM, donde se hizo uso de la dexametasona acompañado de lenalidomida y bortezomib para poder inhibir el crecimiento del mieloma múltiple, siendo efectivo en un 75% de los casos en células cocultivadas con adipocitos normales, pero en aquellas con un aumento de adipocitos, apenas y en el 46% de las células se inhibió el crecimiento de las células del mieloma, además de evaluar los niveles de p65 total en dichas células, donde se observó que aumentaban apenas 1,7 veces en células MM cocultivadas con adipocitos obesos, y 2,5 veces en células cocultivadas con adipocitos normales (9,10).

CONCLUSIONES

Tras la investigación realizada se puede concluir que, el infiltrado de adipocitos en la médula ósea en pacientes con mieloma múltiple se relaciona con la progresión de la enfermedad, esto debido a la acción de la adiponectina a nivel del microambiente celular, por la acción a nivel de las diferentes vías de señalización, inhibiendo la apoptosis celular, aumentando la proliferación clonal de las células plasmáticas, la migración y la supervivencia de las mismas, además de que confiere cierta resistencia a los medicamentos, otra de las asociaciones que se encontró en el presente trabajo es la de que en pacientes en estadios previos como una gamapatía monoclonal de significado indeterminado, progresaban más rápido a mieloma múltiple sintomático, encontrándose en los pacientes una mayor proporción de adipocitos a nivel de la médula ósea en comparación con pacientes con periodos de evaluación más lentos y una enfermedad menos agresiva, aunque es necesario la realización de nuevos estudios, con la finalidad de determinar el mecanismo por el cual aumenta el infiltrado de adipocitos en médula ósea, y la vía que afectan estos para poder aumentar la proliferación clonal y la progresión de la enfermedad, para poder así tener un nuevo enfoque terapéutico, en aquellos pacientes que con terapias convencionales no se ha podido disminuir la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morris E, Suchacki K, Edwards C. Myeloma Cells Down-Regulate Adiponectin in Bone Marrow Adipocytes Via TNF-Alpha. *Journal Of Bone And Mineral Research*. 2020; 35(5): 942-955.
2. Padala S, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Múltiple Myeloma. *Med Sci*. 2021;9(1):3-7
3. El-Masri B, Leka B, Mustapha F, Gundesen M, Hinge M, et al. Bone Marrow adipocytes provide early sign for progression from MGUS to múltiple myeloma. *Oncotarget*. 2024; 15(1): 20-26.
4. Diedrich J, Cole C, Pianko M, Colacino J, Bernardo J. Papel no toxicológico del receptor de hidrocarburos arilo en el crecimiento y la supervivencia de las células del mieloma múltiple asociado a la obesidad. *Cancers*. 2023; 15(21): 52-55.
5. Li Z, Liu H, Yang J. Acetyl-CoA synthetase 2: A critical linkage in Obesity.induced tumorigenesis in myeloma. *Cell Metab*. 2021; 4(33): 78-93
6. Morris E, Suchacki K, Hocking J, Cartwright R, Sowman A, Gamez B, Lea R, et al. Myeloma Cells Down-Regulate Adiponectin in Bone Marrow Adipocytes Vía TNF-Alpha. *Jornaul of bone and Mineral Reseaarch*; 35(5): 42-55.
7. Lee D, Khoury H, Tramontano A, Baptiste A, Perry J, Maya D, et al. Mass spectrometry-detected MGUS is associated with obesity and other novel modifiable risk factors in a high-risk population. *Blood Adv*. 2024; 8(7): 37-46

8. Panaroni C, Fulzele K, Mori T, Siu K, Maebius A, Raje N, et al. Múltiple myeloma cells induce lipolysis in adipocytes and uptake fatty acids through fatty acid transporter Proteins. *Blood*. 2022; 139(6): 876-878
9. Wei X, Zhang Y, Wang Z, Fu J, Ju S. Los adipocitos de la médula ósea son un nuevo actor que apoya la proliferación y supervivencia de las células de mieloma en el microambiente del mieloma. *Transl Oncol*. 2024; 40(1):8-56
10. Ochai M, Fierstein S, XxSali F, DeVito N, Purkey L, May R, et al. Unlocking Drug Resistance in Múltiple Myeloma: Adipocytes as Modulators of Treatment Response. *Cancers*. 2023; 15(17): 43-47.

ANEXOS

Anexo 1. Recolección de la información de los artículos obtenidos en la búsqueda.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO										EXCLUSION	
#	Author	Year	CUARTIL	DOI	Country (población)	Study Design	Resultados	Conclusiones	EXCLUSION	Description	
1	Parikh R, Tariq S, Marimac C, Shaib U	2022	Q1	10.1038/s41375-021-01443-7	United States	Metaanálisis	La obesidad es un factor de riesgo particularmente interesante para MM porque es el único factor de riesgo conocido que tiene potencial para prevenirse o modificarse. Sin embargo, se justifican ensayos prospectivos con intervenciones en el estilo de vida que promuevan la pérdida de peso o una mejor composición corporal para aclarar el grado en que la alteración de estas exposiciones afecta la patogénesis y los resultados de la enfermedad.	Esta revisión describe las asociaciones actuales entre la obesidad y el MM. Se ha demostrado que la obesidad aumenta el riesgo de MM y la transformación maligna de GMSI en MM. De manera similar, no es sorprendente que la obesidad también se asocie con una mayor mortalidad por MM. Se cree que la obesidad, asociada con un aumento del tejido adiposo visceral y de la médula ósea, contribuye a la mielomagénesis mediante niveles elevados de leptina, citoquinas inflamatorias como IL-6 y TNF- α , niveles elevados de insulina e IGF, así como una disminución de los niveles circulantes de adiponectina.	X	Una cepa de ratón que normalmente no es permisiva para el crecimiento de estas células. Otros, utilizando diferentes clones de células Vk*MYC, descubrieron que DIO aumentaba el número de células tumorales en el bazo y en la médula ósea.	
2	Pulpurari V, Brinson E, Hatipoglu B	2022	Q1	10.1016/j.jcma.2022.07.003	United States	Metaanálisis	La genética, el estilo de vida y otros factores ambientales afectan los niveles de TG. En adultos con HTG de leve a moderada, los médicos deben evaluar y tratar de forma rutinaria las causas secundarias tratables (dieta, actividad física, obesidad, síndrome metabólico y reducción o interrupción de los medicamentos que elevan los niveles de TG). Dado que el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal preocupación clínica, las estatinas suelen ser el tratamiento de primera línea.	El paradigma de tratamiento para la HTG leve a moderada está cambiando según datos de ensayos clínicos recientes. Ensayos recientes sugieren que la adición de icotapant de estilo al tratamiento de base con estatinas puede reducir aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con HTG moderada, aunque no se ha identificado un objetivo particular de TG.	X	No relacionado con el tema, ya que estudia sobre la genética, el estilo de vida y otros factores ambientales que afectan los niveles de TG.	
3	El-Masri M, Leke B, Munafá F, Gundesen Bisagra M, Lund T, Andersen T, Diaz M, Jafari A	2024	Q2	10.18632/oncotarget.28548	Dinamarca	Ensayo o controlado aleatorio	Utilizamos un enfoque asistido por inteligencia artificial para llevar a cabo una caracterización histológica sistemática y objetiva del tejido adiposo de la médula ósea (BMAT) en pacientes con gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) progresiva y no progresiva. Nuestro objetivo era identificar posibles características del BMAT que difirieran entre los dos grupos. Con el fin de facilitar la aplicación clínica de alto rendimiento, empleamos biopsias de médula ósea sin tinte y aprovechamos la auto fluorescencia del tejido en el canal FITC.	En resumen, nuestros descubrimientos añaden conocimientos significativos a la comprensión en aumento de la relación entre el tejido adiposo de la médula ósea (BMAT) y las neoplasias malignas hematológicas, así como al papel complejo que desempeña el BMAT en la progresión de la gamapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) al mieloma múltiple (MM). Estos resultados subrayan la importancia de continuar explorando y validando estos marcadores tempranos del desarrollo de la enfermedad, con el objetivo de mejorar la atención y los resultados para los pacientes.			
4	Masarwi M, DeSchiiffert A, Ham J, Regan M	2019	Q1	10.1002/jhm4.10173	United States	Review	Las alteraciones en el metabolismo celular son características comunes de los cánceres, incluido el mieloma. Es probable que las interacciones entre las células MM y las células estromales de la MO afectan y se vean afectadas por los cambios metabólicos tanto en el mieloma como en las células estromales. Los BMA proporcionan un tipo de célula estromal único con el que interactúan las células de mieloma y pueden producir AG a partir de sus reservas de triglicéridos que pueden alimentar al mieloma vecino u otras células tumorales. Dirigirse al metabolismo de los ácidos grasos tiene un gran potencial para limitar la progresión del MM, como se analiza en este documento.	La reprogramación metabólica se considera una característica distintiva de las células tumorales. Aunque no se comprende completamente, la FAO puede desempeñar un papel esencial en el metabolismo del MM con o sin glucólisis aeróbica concurrente. De hecho, se ha informado que un cambio metabólico de la glucólisis aeróbica hacia más FAO aumenta la supervivencia de las células leucémicas. Aunque se ha demostrado que las células de mieloma múltiple tienen una ingesta anormalmente alta de glucosa, estas células a menudo se encuentran en un ambiente con adiposidad relativamente alta (en la médula ósea de humanos ancianos), lo que puede hacer que las células de mieloma de la glucólisis aeróbica utilicen más AG y produzcan más energía según la FAO.	X	El consorcio N3C es un gran recurso de datos centralizado que representa la cohorte multicéntrica más grande de casos y controles de COVID-19 en todo el país (>16 millones de pacientes en total y >6 millones de casos confirmados de COVID-19 hasta la fecha).	
5	Diedrich J, Cole D, Piansko M, Colacicco J, Bernard J	2023	Q2	10.3390/cancers112115255	United States	Ensayo o controlado aleatorio	Se seleccionó un panel de seis líneas celulares MM humanas (H929, MM.1S, MM.1R, KMS11, RPMI8226 y U266B1) para el análisis in vitro de la expresión y actividad de AHR. Las células MM.1S, MM.1R y KMS11 expresaron los niveles más altos de AHR, mientras que las células H929 y RPMI8226 expresaron niveles más bajos de AHR. AHR estaba ausente en las células U266B1, como otros han demostrado anteriormente.	En conclusión, estos datos sugirieron que la represión de la señalización clásica de AHR, un fenotipo impulsado por la exposición a BMA, predice peores resultados clínicos en pacientes con MM, lo que respalda la evidencia de que los pacientes con MM y obesidad tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Se justifica un trabajo futuro que explore las implicaciones de la señalización de AHR y su papel en la patogénesis, la respuesta inmune y la etiología del mieloma múltiple y sus condiciones precursoras (gamapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS)) y mieloma latente (SMM).			
6	Ochiasi M, Fierstein S, XiSal F, DeVito N, Purkey L, May R, et al	2023	Q2	10.3390/cancers115114547	United States	Ensayo o controlado aleatorio	En MM, la sobreexpresión de factores como NF- κ B p65 y BCL-2L contribuye a una mayor supervivencia, proliferación y resistencia a las terapias contra el cáncer, contribuye a CA-MDR. Para comprobar si la obesidad afectaba la expresión de estos factores en respuesta al bortezomib, se realizó una transferencia Western. En células U266B1, MM no cocultivadas, la adición de bortezomib inhibió completamente la expresión de NF- κ B. Cuando las células MM se cultivaron conjuntamente con adipocitos de individuos con sobrepeso u obesidad, NF- κ B solo tuvo una inhibición parcial, produciendo niveles ocho veces	Es ampliamente reconocido que las señales del microambiente de la médula ósea pueden alterar la migración, proliferación y supervivencia de las células MM y conferir resistencia a los medicamentos. La obesidad es un factor de riesgo para MM, que contribuye tanto a un mayor riesgo de desarrollo de MM como a malos resultados de supervivencia. En respuesta a la obesidad, los adipocitos, el tipo de célula predominante en la médula ósea amarilla, pueden agrandarse, expandirse y alterar sus perfiles de citoquinas y hormonas. Dado que las células MM residen en la médula ósea e interactúan con los adipocitos vecinos, cualquier cambio en las poblaciones de adipocitos que rodean a			

							superiores a los de las células no cultivadas conjuntamente.	las células MM puede tener un efecto profundo sobre el crecimiento o la invasividad del cáncer.			
7	Salamanna F, Contarrese D, Errani C, Sartori M, Borsari V, Giavaresi G	2023	Q1	10.3389/fendo.2023.1207416	doi.org/10.3389/fendo.2023.1207416	Italy	Metastasis	La búsqueda arrojó un total de 463 estudios, de los cuales 17 estudios se incluyeron en el análisis final, incluidos 15 estudios preclínicos y dos estudios clínicos no aleatorios. El análisis de estudios preclínicos reveló que los EMA desempeñan un papel importante en la metástasis ósea, particularmente en el cáncer de próstata, seguido del cáncer de mama y el melanoma maligno.	Los estudios preclínicos revisados indican que los EMA pueden desempeñar un papel crucial en la metástasis ósea en los cánceres de próstata, mama y melanoma maligno. Sin embargo, se necesitan más estudios preclínicos y clínicos para comprender mejor el complejo papel y la relación entre los EMA y las células cancerosas en el microambiente óseo. Dirigirse a los EMA en combinación con tratamientos estándar es prometedor como una posible estrategia terapéutica para las metástasis óseas.	X	Debido a que el estudio se realizó con la finalidad de determinar las mutaciones genéticas y complejos moleculares en personas obesas que sufren MM, sin explicar sobre la influencia de los adipocitos, razón por la que se excluye
8	Tie W, Ma T, Yi Z, Liu J, Li Y, Bai J, Li L, Zhang L	2023	Q2	10.3389/porc.2023.1611338	doi.org/10.3389/porc.2023.1611338	China	Metastasis	En esta revisión, hemos resumido brevemente el trabajo reciente sobre adipocitos representativos relacionados con el inicio y la progresión del MM. Primero, los niveles circulantes de adipocinas mostraron discrepancias en comparación con los grupos de control. Las adipocinas pueden ser útiles como biomarcador del MM. Además, las adipocinas como la adiponectina, la leptina y la visfalina pueden regular varios aspectos de la metástasis, incluida la promoción de la supervivencia de las células MM y la creación de un entorno prometedor para el MM.	Como el MM es la segunda forma más común de neoplasia maligna hematológica y la incidencia de obesidad está aumentando, es evidente la necesidad de tomar conciencia de la asociación entre la obesidad y el desarrollo de la progresión del MM. La correlación entre obesidad y MM ha ganado mucha atención en los últimos tiempos. Emma V. Morris y Claire M. Edwards han discutido la asociación entre obesidad, adipocinas y MM.	X	Debido a que el estudio es realizado para valorar la función de las inmunoglobulinas, sin tener relación alguna con nuestro objetivo de la investigación
9	Yin H, Shan Y, Xia T, Ji Y, Shan L, You Y, Tu B	2022	Q1	10.3390/cance14184556	doi.org/10.3390/cance14184556	China	Review	Como resultado de la lipofagia, se produce un exceso de AG en los lisosomas. Los investigadores descubrieron recientemente que los lisosomas llenos de lípidos se fusionan con las membranas plasmáticas para la exportación extracelular, alterando la homeostasis de los lípidos sistémica y la comunicación intercelular. p53 es un supresor de tumores que desempeña un papel directo en la regulación de la autofagia y los genes relacionados con la FAO, además de promover la degradación de lípidos posteriormente	Una mejor comprensión del mecanismo de autofagia conducirá a nuevas y apasionantes posibilidades terapéuticas para la eliminación del cáncer. A pesar de que se han ilustrado los mecanismos relacionados de la lipofagia, así como de que se han validado algunas proteínas o genes que son participantes clave en la lipofagia, el panorama general de la lipofagia requiere más investigación.	X	Debido a que habla sobre los lisosomas llenos de lípidos que se fusionan con las membranas plasmáticas para la exportación extracelular, alterando la homeostasis de los lípidos sistémica y la comunicación intercelular
10	Fairfield H, Dudakovic A, Khatib C, Farrell M et al	2021	Q1	10.1155/2021/10085472	doi.org/10.1155/2021/10085472	United States	Ensayo o control aleatorio	Para comprender mejor la relación entre los BMAD y las células de mieloma, exploramos los cambios de BMAT en la médula ósea de pacientes con MM recién diagnosticados. Las biopsias de cresta ilíaca de pacientes con MM contenían una gran cantidad de BMADs, muchos de los cuales estaban flanqueados por células de mieloma CD138+, lo que sugiere señalización bidireccional entre estas células. La cuantificación de BMADs indicó una disminución significativa en la fracción de volumen de adipocitos (volumen de adipocito por volumen de médula, AV/MV) y el tamaño medio de los adipocitos, así como perfiles de tamaño de adipocitos significativamente alterados en muestras de pacientes con MM recién diagnosticados en comparación con los controles, pero sin cambios en la densidad de adipocitos.	En conclusión, nuestros estudios demuestran que BMAT cambia dramáticamente en modelos de mieloma murino y pacientes humanos. Los adipocitos expuestos a factores derivados del mieloma exhibieron una disminución del contenido de lípidos, una disminución de las transcripciones adipogénicas y una mayor expresión de transcripciones de SASP y proteínas, incluidas IL6/IL-6. Las señales de los adipocitos MM afectaron el número de células del mieloma, la respuesta a la detamastaxona, los estados del ciclo celular y la expresión de genes relacionados con la señalización del receptor de glucocorticoides, lo que podría afectar la disponibilidad del receptor de glucocorticoides para la unión del ligando y la localización nuclear.	X	
11	Diaz S, Wang K, Sjogren B, Liu X	2022	Q2	10.3390/cancers12030416	doi.org/10.3390/cancers12030416	USA	Review	Se han identificado siete tipos diferentes de proteínas CUL en células humanas (CUL1, CUL2, CUL3, CUL4A, CUL4B, CUL5, CUL7 y CUL9), cada una de las cuales involucra una familia de receptores de sustrato para ensamblar E3 ubiquitina. Además, CUL6 se ha identificado en C. elegans y CUL8 se ha encontrado en S. cerevisiae, pero ninguno de los dos se ha descrito en humanos. Al acercarse el sustrato y E2 ~ Ub, las CRL facilitan la ubiquitinación del sustrato.	Según estudios recientes en biología celular, fisiología y genética de enfermedades, las funciones de CRL están implicadas en diversas enfermedades cardiovasculares. Los esfuerzos continuos para comprender el mecanismo y la regulación de las CRL sin duda ampliarán nuestro conocimiento sobre la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y descubrirán nuevas vías para desarrollar terapias para el tratamiento y la prevención de enfermedades	X	Debido a que el caso clínico no tiene relación con los adipocitos en el MM
12	He N, Liu M, Wu Y	2023	Q1	10.1002/jcla.24872	doi.org/10.1002/jcla.24872	China	Review	Estudios recientes han demostrado que los adipocitos de la médula ósea desempeñan funciones importantes en la regulación de la hematopoyesis, pero los efectos de los adipocitos de la médula ósea sobre la hematopoyesis suelen ser contradictorios. Los adipocitos de la médula ósea, que participan en la formación del microambiente hematopoyético de la médula ósea, influyen positiva o negativamente en la hematopoyesis. Además, otros tejidos adiposos, especialmente el tejido adiposo blanco, también regulan la hematopoyesis.	En esta revisión, describimos el papel del tejido adiposo en las neoplasias hematológicas, que puede ser útil para comprender la hematopoyesis y la patogénesis de enfermedades relacionadas.	X	Debido a que los casos clínicos no tienen relación con los adipocitos en el MM
13	Reagan M, Fairfield H, Rosen C	2021	Q1	10.3390/cance131030364	doi.org/10.3390/cance131030364	United States	Review	Los ratones alojados a temperatura ambiente (22 °C) redujeron sus volúmenes de BMAT, así como ciertos volúmenes óseos, en comparación con los ratones alojados en termoneutralidad (32 °C)	Está claro que los BMAD pueden contribuir al cáncer a través de una variedad de mecanismos, lo que impulsa la búsqueda en el campo para comprender y atacar los BMAD o factores derivados de estas células. La adipogénesis de la médula ósea y los BMADs maduros están indisolublemente ligados a la osteogénesis y el recambio óseo (es decir, actividad de los osteoclastos, actividad de las células estromales o hematopoyéticas, angiogénesis o vasulogénesis, señalización neuronal y función del sistema endocrino sistémico).	X	Debido a que en el siguiente estudio se exploró únicamente en la relación de la adipogénesis en la médula ósea y su acción a nivel óseo y mas no en el mieloma multiple

14	Trufero M, Auner H, Edwards C	2022	Q1	10.3382822892592	https://doi.org/10.1038/s41416-022-00000-0	London	Review	Las respuestas metabólicas de las células MM a la inhibición de la proteasoma, utilizamos un enfoque integrado a nivel de sistemas resuelto en el tiempo basado en un modelo in vitro de acumulación y recuperación del estrés del inhibidor de la proteasoma que replica estrechamente la farmacocinética clínica típica y las respuestas antitumorales en pacientes.	En resumen, una gran cantidad de adaptaciones metabólicas que ocurren en las células MM y en el microambiente del mieloma pueden ofrecer varios enfoques para retrasar el desarrollo o la progresión del MM y optimizar los resultados del tratamiento.	X	Debido al tipo de estudio
15	Ren S, Wang C, Guo S	2022	Q2	10.12659/AMS.M.935937	https://doi.org/10.12659/AMS.M.935937	China	Review	Se puede ver que la función y actividad de las MSC pueden inhibirse después del precondicionamiento de la hipoxia, pero para mantener la actividad celular original, las MSC producen exosomas que son resistentes al daño por hipoxia mediante el método paracrino. Podemos utilizar este exosoma precondicionado en enfermedades inducidas por hipoxia. El estado de hipoxia se puede lograr mediante hipoxia atmosférica, hipoxia química u otros métodos.	Esta revisión ha presentado una actualización sobre el papel de las MSC y MSC- Exos en el tratamiento de la osteoporosis y enfermedades ortopédicas, incluida la reparación de cartilagos, tendones y fracturas óseas. Los estudios futuros en este campo pueden proporcionar nuevos enfoques para el tratamiento y la prevención de enfermedades en el campo de la medicina ortopédica.	X	Debido había sobre la MSC y MSC- Exos en el tratamiento de la osteoporosis y enfermedades ortopédicas.
16	Mahmood A, Zhan F, Yuk J, et al	2019	Q1	10.11352/jipre.2018.03.018	https://doi.org/10.11352/jipre.2018.03.018	United States	Ensayo clínico controlado	Como se esperaba, las células STGM1 cultivadas en normoxia duplicaron su número en 48 h con >90% de viabilidad celular durante este periodo. La exposición a CIH o hipoxia estática no promovió aún más el crecimiento celular. De hecho, el crecimiento celular en CIH (nadir 10%) y en hipoxia estática (10%) se redujo durante el periodo de 4 días (AUC, P = 0,014 y P = 0,023). El CIH más extremo (nadir 1,5%) disminuyó la viabilidad celular (P = 0,006) y el crecimiento celular (P = 0,006).	Curiosamente, las células STGM1 se injertaron preferentemente en la médula ósea y promovieron la enfermedad tumoral en ratones CIH, a pesar de una menor carga tumoral, en comparación con los controles positivos. Estos primeros experimentos en el contexto del cáncer hematológico demuestran que el CIH promueve el MM a través de mecanismos distintos de los tumores sólidos y que la apnea del sueño puede ser un factor de riesgo abordable en pacientes con cáncer de sangre o en riesgo de padecerlo.		
17	Li Z, Liu H, Yang J	2021	Q1	10.1016/j.cmet.1.2021.2.011	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153594782100010	United States	Ensayo clínico controlado	Para determinar la influencia de las condiciones de obesidad del hospedador en el tumor génesis mielomatoso, utilizamos un modelo de ratón C57BL/6J con obesidad inducida por la dieta (DIO) bien establecido. Alimentados con una dieta alta en grasas con 60% kcal, los ratones DIO ganaron peso sustancial después de 15 semanas en comparación con los ratones de control alimentados con una dieta normal con 10% kcal. Para establecer el mieloma, inyectamos células V81.2598 de mieloma murino en los flancos de ratones DIO o ND. Los niveles séricos de proteínas M, que reflejan la carga tumoral, fueron significativamente más altos en ratones DIO que en ratones ND.	Nuestros hallazgos demuestran un impacto clave del ACS52 inducido por la obesidad en la progresión del mieloma. Dado el papel central de ACS52 en muchos tumores, este mecanismo podría ser importante para otras neoplasias malignas relacionadas con la obesidad.		

18	Morris E, Sochacki K, Edwards C	2020	Q1	10.1002/jbmr.3951	https://doi.org/10.1002/jbmr.3951	Reino Unido	Ensayo clínico controlado	Primero, analizamos ratones Kal.w/Fuj con baja carga tumoral usando tinción con tetrócido de omio de sus tibias. Estos ratones tenían una adiposidad ósea significativamente mayor en comparación con los controles, y este aumento en la adiposidad se limitó principalmente a la tibia distal, lo que sugiere que el aumento se produce dentro de la población constituida de BMAd. No observamos ningún cambio en los adipocitos que residen en la tibia proximal, aunque esto puede reflejar la sensibilidad de la detección basada en tetrócido de omio. Para investigar esto más a fondo, se sacrificaron ratones 16 y 23 días después de la inoculación para imitar la carga tumoral alta y baja, lo que refleja la enfermedad en etapas tempranas y tardías.	En conjunto, nuestros datos respaldan el vínculo entre el aumento de la adiposidad de la médula ósea y la progresión del mieloma. Al demostrar cómo el TNF- α regula negativamente la adiponecina derivada de BMAd, revelamos un nuevo mecanismo por el cual las células de mieloma alteran el microambiente óseo para favorecer la progresión de la enfermedad.		
19	Panaroni C, Fulzele K, Mori T, et al	2022	Q1	10.1182/blood.202101.3832	https://doi.org/10.1182/blood.202101.3832	United States	ENSAYO	Las células estromales de la MO de pacientes con MM están predisuestas al compromiso adipogénico y apoyan la proliferación de células de mieloma. Las BMSC de pacientes con MM se caracterizaron mediante citometría de flujo utilizando marcadores previamente definidos.	En conjunto, nuestros estudios sugieren que las células MM aseguran el suministro de energía de FFA primero induciendo la lipólisis en los adipocitos y luego absorbiendo FFA a través de FATP. Dirigirse a los BMAd para reducir la adipogénesis y la lipólisis y dirigirse a las células MM para inhibir la captación de FFA mediada por FATP o la modulación de la señalización iniciada por AA puede conducir a una reducción de la carga tumoral y la progresión en pacientes con MM.		
20	Wei X, Zhang Y, Wang Z, Fu J, Ju S	2024	Q1	10.1016/j.tranon.2023.101856	https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101856	China	Ensayo clínico controlado	Primero analizamos muestras de MO de 41 pacientes con ND-MM utilizando tinción con rojo aceite O y descubrimos que estos pacientes con MM tenían una adiposidad de la médula ósea notablemente mayor en comparación con los controles. Este aumento en la adiposidad se produjo dentro de la población constituida de BMAd y en el volumen general de adiposidad, lo que podría deberse a un aumento en el tamaño o número de BMAd, o a ambos. Luego, las muestras de MO de pacientes que recibieron dos ciclos de tratamiento con BCD (BTZ, ciclofosfamida y dexmetasona) se analizaron sistemáticamente para detectar anuncios	En conclusión, nuestros estudios demostraron que las células MM impulsan la diferenciación de las MSC hacia Ad en el microambiente de BM. El aumento de BMAd puede mejorar eficazmente la proliferación, migración, quimio resistencia de las células MM a través del contacto célula-célula y/o la liberación de citoquinas regulada por la vía de señal PPAR- γ . Estos hallazgos podrían contribuir a explicar la diferencia individual en la respuesta al tratamiento. Esto proporciona nueva evidencia sobre la quimio resistencia		

									dentro del microambiente de MO con el mismo ensayo. Curiosamente, los resultados mostraron que los BMAés disminuyeron significativamente en aquellos que respondían a la terapia, aunque el contenido de los Anuncios fue superior a los del control normal.	mediada por BMAés en el microambiente tumoral y presenta nuevas ideas para la intervención clínica. Pero se necesitan más estudios clínicos para confirmar su papel.		
21	Odey M, Sinal C	2022	Q1	10.3389/febs.2022.9.03925	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9317824/	Canadá	Meta análisis	En esta mini revisión, se evalúan los desarrollos de investigación recientes relacionados con el papel de los factores que aumentan el volumen del tejido adiposo de la médula ósea, así como el papel de los factores secretados por los adipocitos, en la progresión del cáncer de próstata y de mama metastásico óseo. En particular, se destacan los hallazgos recientes sobre la compleja interacción entre los adipocitos y las células metastásicas del cáncer de pulmón y de próstata.	A pesar de la menor incidencia de metástasis óseas en el cáncer de pulmón en comparación con la observada en el cáncer de mama y de próstata, tiene una mediana de supervivencia más corta, lo que ilustra la necesidad de una mayor comprensión del papel de los adipocitos de la médula ósea en el tropismo óseo del cáncer de pulmón. Además de seguir investigando tipos de cáncer específicos, es necesario identificar qué factores secretados median estas interacciones y dilucidar los mecanismos subyacentes.	X	Debido a que habla sobre otro tipo de cáncer y no hematológicos.	
22	Liu H, Yang J, Elif	2019	Q1	10.1126/acta.nimmed.aaa9087	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC64693796/	United States	review	El mecanismo causante de este fenómeno no está claro. El examen histológico de muestras de biopsia ósea obtenidas de pacientes con mieloma en remisión reveló un aumento de células grasas en comparación con pacientes con mieloma activo, mientras que las lesiones líticas aún persistían. Aunque el número y el tamaño de los adipocitos fueron comparables con los de la MO normal, observamos una mayor tendencia a la yuxtaposición de los adipocitos en el hueso trabecular dentro de la cavidad de la médula, especialmente la proximidad de los adipocitos al área reabsorbida.	Actualmente, existen pocas opciones de terapia dirigida para pacientes con enfermedad ósea por mieloma, y los bifosfonatos, que son eficaces para inhibir la resorción ósea en pacientes con mieloma, no promueven la restauración de la curación ósea en pacientes en remisión. Creemos que apuntar a la vía de señalización α 2 μ 1/3P1/PPAR γ es una estrategia potencial para el tratamiento de la enfermedad ósea inducida por mieloma. De igual importancia, otras neoplasias malignas, como los cánceres de mama y de pulmón, a menudo metastatizan en los huesos y, por lo tanto, nuestros hallazgos también pueden tener implicaciones más amplias para la génesis de las lesiones osteolíticas en estos cánceres.	X	Debido a que el estudio fue realizado enfocado en otras patologías oncológicas y no en MM.	

23	Lee D, Khoury H, Tramontano A, Baptiste A, Perry J, Maya D, et al.	2024	Q1	10.1182/blood.advances.2023.010843	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39212245/	United States	Ensayo clínico	Entre febrero de 2019 y marzo de 2022, se evaluó a 3180 personas en el estudio PROMISE y un total de 2628 participantes completaron la encuesta de evaluación de la exposición (tasa de respuesta del 83 %) y constituyeron nuestra cohorte analítica final. Los participantes procedían de los 50 estados de EE. UU. y del Distrito de Columbia. MS-MGUS fue principalmente de isotipo IgG (64%), seguido de IgM (20%) e IgA (16%). La mediana de la concentración de proteína M fue de 0.63 g/l (rango intercuartil, 0.30-1.76). La prevalencia de MS-MGUS fue del 9% en la cohorte total.	La actividad física influye en las mismas citoquinas y vías metabólicas desreguladas en la obesidad y que se cree que afectan el mieloma. Aunque la mayoría, pero no todos, los estudios previos que investigan la actividad física y el riesgo de MM han encontrado asociaciones inversas no significativas pero sugerentes, encontramos que los niveles altos de actividad física estaban inversamente asociados con MS-MGUS.		
24	Maldonado J, Serrano A, Chantopadhyay S, Campa D, Garrido M, Horst R, et al.	2023	Q1	10.3390/jama.4076029	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37047000/	Alemania	Meta análisis	Nuestros hallazgos sugieren que las variantes de obesidad identificadas por GWAS no influyen en el riesgo de MM y que el locus MAF podría desempeñar un papel en la modulación de las alteraciones inflamatorias y la lipogénesis, lo que conduce al desarrollo de la obesidad.	Los polimorfismos seleccionados no se desviaron del equilibrio de Hardy Weinberg (HWE) en la población de control ($p < 0.001$). El análisis de la población descubierta solo mostró que cada copia del alelo MTC2 rs38173347 disminuía ligeramente el riesgo de desarrollar MM (OR = 0.59, $p = 0.024$). Después del metaanálisis de todas las cohortes del estudio, no pudimos replicar este hallazgo, pero encontramos un efecto débil de los SNP ADCY3 rs11876272 y POC5 rs2123247 sobre el riesgo de desarrollar MM. Sin embargo, estas asociaciones no siguieron siendo significativas después de múltiples pruebas (OR = 1.06, $p = 0.046$ y OR = 1.03, $p = 0.0083$).	X	Tipo de estudio, metaanálisis
25	Battistoni G, Sagarò G, Chintalapudi N, Amenta F, Tomassoni D, Tayebani S	2021	Q1	10.3390/jama.2024798 Q1	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946540/	Italia	Meta análisis	La búsqueda mostró 766 estudios y la evaluación del artículo se realizó en diferentes pasos según los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y directrices de metaanálisis. Se excluyeron un total de 290 artículos por duplicación. En la primera etapa de filtrado, 59 elementos cumplieron los criterios de inclusión y se sometieron a una evaluación cualitativa adicional. Al final, se eligieron 19 estudios para revisiones de conocimientos y se puede observar una descripción completa de la selección de estudios.	Este estudio presenta una revisión de estudios sobre el impacto de la inflamación de la obesidad en las ECV. El sobrepeso y la obesidad se asocian con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, así como con otros problemas de salud, como diabetes, hipertensión y resistencia a la insulina. La evaluación de parámetros bioquímicos, como la leptina y las citoquinas inflamatorias en la ECV, muestra que la leptina se correlaciona en gran medida con el IMC y que la hiperleptinemia puede ser desfavorable para el pronóstico de la ECV.	X	Debido a que presenta una revisión de estudios sobre el impacto de la inflamación de la obesidad en las ECV
26	Lytle K, Bush N, Triay J, Kellogg T, Kendrick M, Swain J, et al.	2021	Q1	10.1002/obf.23149 Q1	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893721/	United States	Ensayo clínico	El almacenamiento de VLDL-TG y FFA-palmitato en UBSQ y VAT no fue diferente. Las concentraciones de palmitato en plasma se correlacionaron con las tasas de almacenamiento de palmitato en UBSQ y VAT ($r = 0.46$, $P = 0.02$) y $r = 0.46$, $P = 0.02$, respectivamente). En VAT, el almacenamiento de VLDL-TG se correlacionó con las concentraciones de VLDL ($r = 0.53$, $P < 0.009$) y LPL ($r = 0.42$, $P < 0.05$). En UBSQ, el almacenamiento de VLDL-TG se correlacionó con LPL ($r = 0.42$, $P < 0.05$), CD36, acil-CoA sintetas, glicero-3-fosfato aciltransferasa y diacilglicerol acil-transferasa no se correlacionaron con VLDL-TG o almacenamiento de palmitato.	El almacenamiento adiposo de VLDL-TG se predice mediante las concentraciones de VLDL-TG y LPL. Las concentraciones de FFA predicen las tasas de almacenamiento directo de FFA en el tejido adiposo.	X	No relacionado con el tema, ya que habla sobre las concentraciones de palmito en el plasma.

27	Chattree S, Simcharoen C, Maikae P, Pongwattanasakin K, Keakkrachaiwat I, Churintaraphan M, et al	2021	Q1	10.1038/s41598-021-81606-9	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479386/	Tailandia	Ensayo o controlado	Los efectos del extracto de CQ sobre la obesidad y los parámetros clínicos en sujetos obesos se muestran en la A partir del análisis de varianza de diseño mixto de dos vías (ANOVA), no hubo efectos de los tratamientos ni de los puntos temporales ni de la interacción entre los tratamientos y los puntos temporales sobre el peso corporal [(F = 1.17, p = 0.289), (F = 0.50, p = 0.610), y (F = 0.29, p = 0.750), respectivamente]; IMC [(F = 0.19, p = 0.663), (F = 0.67, p = 0.515) y (F = 0.32, p = 0.727), respectivamente]; porcentaje de grasa corporal total [(F = 0.01, p = 0.920), (F = 0.33, p = 0.720) y (F = 0.46, p = 0.633), respectivamente]; masa grasa corporal total [(F = 0.61, p = 0.443), (F = 0.31, p = 0.733) y (F = 0.28, p = 0.756), respectivamente]; presión arterial sistólica (PAS) [(F = 0.01, p = 0.923), (F = 0.04, p = 0.962) y (F = 1.06, p = 0.150), respectivamente]; y presión arterial diastólica (PAD) [(F = 0.031, p = 0.862), (F = 0.51, p = 0.603) y (F = 0.55, p = 0.583), respectivamente].	En conclusión, se demostró que el extracto de CQ disminuye la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera en sujetos humanos obesos. Revelamos nuevos hallazgos de que el tratamiento con CQ aumentó los niveles de leptina en humanos, disminuyó la liberación de glicerol, lo que sugiere su efecto antilipolítico, y mejoró el ARNm de UCP1, lo que sugiere un mayor oscurecimiento de los adipocitos blancos. Sin embargo, aún queda por explicar el efecto del extracto de CQ sobre el tejido adiposo.	X	Debido a que el metanálisis habla sobre la inflamación en la obesidad en las ECV, no sobre el MM y los adipocitos en MO
28	Chattree S, Simcharoen C, Maikae P, Pongwattanasakin K, Keakkrachaiwat I, Churintaraphan M, et al	2021	Q2	10.1177/1535370220962708	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045853/	Tailandia	Ensayo o controlado	El peso corporal, el IMC, la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera, el porcentaje de grasa corporal total y la masa grasa total fueron comparables entre los grupos suplementados con placebo y con EGCG, así como entre los puntos temporales iniciales, de la semana 4 y de la semana 8 en el mismo suplemento. Curiosamente, el suplemento de EGCG tuvo una reducción de la PAS en la semana 4 (P = 117,08 ± 2,45 mmHg) y disminuyó significativamente la PAS en la semana 8 (P < 0,05) (media ± SEM = 115,85 ± 1,99 mmHg) en comparación con el valor inicial (media ± SEM = 122,77 ± 2,46 mmHg) (VBMF P, VBMF Y: = 6,32, 0,008).	En conclusión, EGCG tuvo un efecto beneficioso en la reducción de los factores de riesgo metabólico, incluidos los triglicéridos y la presión arterial, en el experimento con humanos. También mostramos una nueva evidencia de que EGCG disminuyó los niveles de lisapeptina. Este estudio reveló que EGCG no tuvo efectos sobre la reducción de la obesidad en humanos ni sobre la lipólisis o el oscurecimiento de los adipocitos blancos.	X	Debido a que el estudio únicamente se enfoca en el tejido adiposo y las lipoproteínas, sin relacionar con el MM
29	Yimgaou E, Kang S, Goyal A, Zhang K, Tu J, Carey M, et al	2020	Q1	10.1016/j.jmal.2020.01.011	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045437/	United States	Ensayo o controlado aleatorio	La repleción de 25 (OH) D se asoció con reducciones en la expresión del tejido adiposo de genes proinflamatorios y profibróticos, disminución de la inmunofluorescencia del colágeno y mejora de la sensibilidad a la insulina hepática en humanos. Las tendencias de empeoramiento después de seis meses de tratamiento con placebo sugieren efectos metabólicos progresivos de la deficiencia de 25(OH)D. Los ratones Ad-VDR-KO reflejaron a los humanos con deficiencia de vitamina D, mostrando un aumento de la fibrosis e inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina hepática.	Estos estudios complementarios en humanos y roedores respaldan el papel beneficioso de la reposición de vitamina D para mejorar la resistencia a la insulina hepática y reducir la inflamación y la fibrosis del tejido adiposo en individuos específicos, probablemente a través de efectos directos sobre los adipocitos. Estos estudios tienen implicaciones de gran alcance para comprender el papel de los adipocitos en la mediación de la inflamación y la fibrosis del tejido adiposo y, en última instancia, en el impacto en la sensibilidad a la insulina.	X	Debido a que el estudio no relaciona el MM con la obesidad y los adipocitos, sino únicamente trata sobre la obesidad
30	White U, Fitch M, Beyl R, Heilerstein M, Karavasin E	2021	Q2	10.1007/s00125-020-05281-7	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001232/	United States	Ensayo o controlado aleatorio	Después de la intervención de 16 semanas, hubo una disminución significativa en la grasa visceral (VA:AT total) [%], p=0,002) y un aumento en el índice de Matsuda (es decir, mejor sensibilidad a la insulina; p=0,04) en el grupo de pioglitazona en relación con el grupo placebo. Se observó un aumento significativo en la formación de nuevos adipocitos en el sCFEM (Δ=3,5 ± 1,6%, p=0,04) pero no en el depósito de sCABD (Δ=2,0 ± 2,1%, p=0,32) en el grupo de pioglitazona en relación con el grupo placebo. No hubo eventos graves reportados.	La pioglitazona puede provocar diferencias claras en la adipogénesis in vivo en los depósitos adiposos subcutáneos en mujeres con obesidad, con tasas aumentadas en el sCFEM protector.	X	Debido a que el estudio solo trata sobre el peso corporal y la presión arterial
31	Glastonbury C, Pulli S, Hoesacker J, et al	2020	Q1	10.1371/journal.pcbi.1008044	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792944/	Reino Unido	Meta análisis	Determinamos datos de histología y genotipado de cuatro cohortes independiente, el Proyecto Genotype-Tissue Expression (GTEx), compuesto por una muestra de múltiples ascendencias recolectadas en los Estados Unidos, con muestras de tejido adiposo de la parte inferior de la pierna (subcutánea) y del epiploon mayor (visceral).	Este enfoque puede acelerar la exploración de los fundamentos genéticos de los fenotipos celulares u otros endofenotipos medidos mediante datos de imágenes, allanando así el camino para obtener más información sobre cómo la variación genética puede contribuir a la morfología de los adipocitos y cómo estos mecanismos pueden contribuir a la enfermedad cardiometabólica posterior.	X	Debido a que la población son ratones, y no guarda relación con nuestro tema de investigación
32	Fialin B, Mewsumin H, Zhu B, et al	2020	Q1	10.1172/JCI134892	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961828/	United States	Ensayo clínico	Los efectos clínicos del tratamiento con mirabegron incluyeron una mejor tolerancia a la glucosa oral (P < 0,01), niveles reducidos de hemoglobina A1c (P = 0,03) y una mejor sensibilidad a la insulina (P = 0,03) y función de las células β (P = 0,01). En SC WAT, el tratamiento con mirabegron estimuló la lipólisis, redujo la expresión de genes fibróticos y aumentó los macrófagos alternativamente activados. Los sujetos con la mayor cantidad de SC WAT weighing mostraron la mayor mejora en la función de las células β.	El tratamiento con mirabegron mejoró sustancialmente múltiples medidas de la homeostasis de la glucosa en seres humanos obesos y resistentes a la insulina. Dado que las células β y el músculo esquelético no expresan β3-AR, estos datos sugieren que la mejora de SC WAT por parte de mirabegron reduce la disfunción del tejido adiposo, lo que mejora la capacidad oxidativa del músculo y mejora la función de las células β.	X	No se relaciona con nuestro tema de investigación, debido a que trata sobre la pioglitazona

33	Barbosa C, Baker N, Fleisher C, et al	2019	Q1	10.1038/s4159-019-56242-z	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875018/	United States	Ensayo clínico	Para determinar si los AGE aumentan en el tejido adiposo en la obesidad y la DM humanas, medimos los niveles de AGE en los tejidos adiposos subcutáneos (SAT) y viscerales (IVA) de pacientes obesos con DM y NDM mediante microscopia de fluorescencia.	Demostremos que los AGE median la disfunción metabólica entre ECM y adipocitos en adipocitos humanos, posiblemente mediante la regulación del mediador de señalización Rho GTPasa. Estos datos implican que la ECM del tejido adiposo modificado con AGE y la señalización Rho son mecanismos que contribuyen a la disfunción metabólica de los adipocitos en la DM.	X	No guarda relación con el tema de investigación, debido a que trata sobre los mecanismos cardioembólicos pulmonares y su relación con los adipocitos
34	López M, Vicente M, Castejón M, et al	2019	Q1	10.1038/s4159-019-39159-5	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816148/	España	Ensayo controlado aleatorio	Durante el estudio de intervención, se pidió a los participantes que caminaran todos los días durante 30 minutos, como se reflejó en las reuniones semanales. Los resultados mostraron una mejora general en los parámetros antropométricos determinados en los grupos que tomaron LC-HS en comparación con el control después de dos meses, particularmente en el peso corporal, la circunferencia abdominal y el porcentaje de grasa corporal.	La obesidad se define como una condición de acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo que conlleva un riesgo para la salud y predispone a la resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia. A pesar de los efectos adversos de la obesidad, la pérdida de peso puede resultar en una reducción significativa del riesgo de la mayoría de estas enfermedades comórbidas.	X	Debido a que habla sobre el y tratamiento en pacientes diabéticos y su efecto en el tejido adiposo
35	Aber L, Sobiecki J, Caroleu M, et al	2019	Q1	10.1093/annonc/mdz045	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753270/	Londres	Meta-análisis	Nuestros hallazgos mostraron que el IMC, y el IMC en la edad adulta temprana (entre 18 y 21 años) se asocia con el riesgo de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin (HL y LNHL), linfoma difuso de células B de grandes (DLBCL), leucemia, incluidas las agudas y crónicas, linfoma mieloide (AML) y CML, y leucemia linfocítica crónica (CLL) y mieloma múltiple (MM).	Nuestros resultados revelaron que la adiposidad general en la edad adulta y en la edad adulta temprana, y una mayor altura pueden aumentar el riesgo de casi todos los tipos de cánceres linfematomatósicos y esto se suma a un creciente conjunto de evidencia que vincula la grasa corporal con varios tipos de cáncer.	X	No relaciona el tejido adiposo y los adipocitos con el MM

Anexo 2. Calidad de los estudios individuales evaluada por GRADEpro

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Autores, año	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infiltrado de adipocitos en médula ósea	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	21/24 (87.5%)	13/17 (76.5%)	RR 0.53 (0.39 a 0.74)	359 menos por 1000 (de 466 menos a 199 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
2	ensayos aleatorios	no es serio *	no es serio	no es serio	serio	fuerte asociación	4/6 (66.7%)	1/4 (25.0%)	RR 0.53 (0.39 a 0.74)	115 menos por 1000 (de 153 menos a 65 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	4/6 (66.7%)	1/6 (16.7%)	RR 0.53 (0.39 a 0.74)	78 menos por 1000 (de 102 menos a 43 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio	no es serio	fuerte asociación	2/20 (10.0%)	3/23 (13.0%)	RR 0.53 (0.39 a 0.74)	61 menos por 1.000 (de 80 menos a 34 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio	no es serio	fuerte asociación	9/18 (50.0%)	6/13 (46.2%)	RR 0.34 (0.54 a 0.74)	305 menos por 1000 (de 212 menos a 120 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio3	fuerte asociación	1/8 (12.5%)	10/10 (100.0%)	RR 0.34 (0.53 a 0.74)	660 menos por 1000 (de 470 menos a 280 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio	fuerte asociación	1/9 (11.1%)	1/1 (100.0%)	RR 0.53 (0.39 a 0.74)	470 menos por 1000 (de 610 menos a 260 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	65/96 (67.7%)	10/10 (100.0%)	RR 0.55 (0.40 a 0.75)	450 menos por 1000 (de 600 menos a 250 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	33/41 (80.5%)	22/22 (100.0%)	RR 0.53 (0.39 a 0.76)	470 menos por 1000 (de 610 menos a 240 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
10	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	948/2628 (36.1%)	237/2628 (9.0%)	OR 1.73 (1.21 a 2.47)	56 más por 1000 (de 17 más a 106 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

José Rodrigo Romero Vintimilla portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706967155** y **Paulette Geovanna Castillo Mosquera** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1719717850**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Infiltrado de adipocitos en médula ósea y su relación con la progresión del mieloma múltiple**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de septiembre del 2025

F:

Jose Rodrigo Romero Vintimilla
C.I. **0706967155**

F:

Paulette Geovanna Castillo Mosquera
C.I. **1719717850**