

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

INCIDENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN EL
HOSPITAL DR. SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, SEPTIEMBRE 2022-MARZO
2023.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:
HEMATOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dra. Jessette Rodríguez Fermín

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta

Los conceptos emitidos en la presente
Tesis de pos grado son de la exclusiva
Responsabilidad de la sustentante.

Distrito Nacional: 2023

INCIDENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN EL
HOSPITAL DR. SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, SEPTIEMBRE 2022-MARZO
2023.

CONTENIDO.

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	3
I.2. Justificación	6
II. Planteamiento del problema	7
III. Objetivos	9
III.1. General	9
III.2. Específicos	9
IV. Marco teórico	10
IV.1. Mieloma múltiple	10
IV.1.1. Historia	10
IV.1.2. Definición	12
IV.1.3. Etiología y epidemiología	12
IV.1.3.1. Genética del mieloma múltiple	13
IV.1.4. Clasificación	14
IV.1.5. Fisiopatología	15
IV.1.6. Manifestaciones clínicas	18
IV.1.7. Diagnóstico	25
IV.1.7.1. Clínico	25
IV.7.2. Diagnóstico de laboratorio	26
IV.7.3. Diagnóstico por imágenes	26
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	27
IV.1.9. Tratamiento	31
IV.1.10. Complicaciones	38
IV.1.10.1. Fracturas patológicas	39
IV.1.10.2. Compresión de la médula espinal	39

IV.1.10.3. Hipercalcemia	39
IV.1.10.4. Insuficiencia renal	39
IV.1.11. Factores de riesgo de infección	40
IV.1.11.1. La enfermedad por si misma:	40
IV.1.11.2. La disfunción de órganos y comorbilidades	40
IV.1.12. Pronóstico y evolución	41
V. Operacionalización de las variables	43
VI. Material y métodos	46
VI.1. Tipo de estudio.	46
VI.2. Área del estudio.	46
VI.3. Universo.	46
VI.4. Muestra.	46
VI.5. Criterios.	47
VI.5.1. De inclusión.	47
VI.5.2. De exclusión	47
VI.6. Instrumento de recolección de datos.	47
VI.7. Procedimiento.	47
VI.8. Tabulación.	47
VI.9. Análisis.	47
VI.10. Aspectos éticos	48
VII. Resultados.	49
VIII. Discusión	59
IX. Conclusiones	61
X. Recomendaciones	62
XI. Referencias	63
XII. Anexos	68
XII.1. Cronograma	68
XII.2. Instrumento de recolección de datos	69
II.3. Costos y recursos	73
Evaluación	75

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios por permitirme alcanzar una nueva meta en mi vida, la misma, no fue fácil, pero una vez más esta fue lograda.

A mis padres, muchas gracias por no abandonarme en ese camino, por nuevamente ser residentes conmigo y siempre darme palabras de aliento cuando más lo necesitaba. Simplemente gracias por todo.

Mi hermana Jessenia. A pesar de la distancia, gracias por intentar entender la medicina conmigo, por escuchar mis notas de voz de más de 2 minutos de mis desahogos y siempre estar ahí para mí. Sinceramente no sé qué haría sin ti.

Olí, nuevamente lo logramos.

A mis compañeras de subespecialidad Wendy y Lorena, gracias por aguantarme y soportarme durante este trayecto, y darme las palabras de apoyo necesarias para poder culminar juntas este sueño.

Mis compañeros de medicina interna, gracias por ser la roca de apoyo durante este largo recorrido.

A mi residencia Hospital Salvador B. Gautier con todos mis profesores, muchísimas gracias por todas sus enseñanzas, correcciones y por todos los conocimientos que hoy puedo llevarme.

Dra. Jesette Rodríguez Fermín

DEDICATORIAS

A toda mi familia, por ser mi guía y apoyo durante este trayecto y por todo su apoyo incondicional.

¡¡Gracias!!

A mis abuelos Juan, Carmen y Matilde, esto es para ustedes.

Dra. Jessette Rodríguez Fermín

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo con el objetivo de la incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023. El 68.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple pertenecían al sexo femenino, el 43.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple tenían una edad mayor e igual a los 60 años, el 43.8 por ciento del tiempo de diagnóstico del mieloma múltiple en los pacientes fue mayor e igual a 2 años, el 50.0 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple el tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina fue IgG, el 43.8 por ciento según el International Staging System en los pacientes con mieloma múltiple fue ISS III, el 87.6 por ciento del tratamiento empleado en los pacientes con mieloma múltiple fue la Dexametasona, el 50.0 por ciento de los pacientes desarrollaron infección al momento del diagnóstico, el 75.0 por ciento de los pacientes desarrollaron infección durante el proceso de la terapia, el 75.0 por ciento del tipo de infección en los pacientes con mieloma múltiple fue la neumonía, el 56.2 por ciento de los microorganismos aislados en el cultivo en los pacientes con mieloma múltiple fue la *Klebsiella pneumoniae*.

Palabras clave: incidencia, infecciones, pacientes, mieloma múltiple.

ABSTRACT

A descriptive and perspective study was carried out with the objective of the incidence of infections in patients with multiple myeloma at the Dr. Salvador Bienvenido Gautier Hospital, from September 2022 to March 2023. 68.8 percent of the patients with multiple myeloma were female, 43.8 percent of patients with multiple myeloma were older than and equal to 60 years, 43.8 percent of the time to diagnosis of multiple myeloma in patients was greater than and equal to 2 years, 50.0 percent of patients With multiple myeloma the type of monoclonal immunoglobulin by immunofixation in serum or urine was IgG, 43.8 percent according to the internationalStagingSystem in patients with multiple myeloma was ISS III, 87.6 percent of the treatment used in patients with multiple myeloma was Dexamethasone , 50.0 percent of patients developed infection at diagnosis, 75.0 percent of patients developed infection during the therapy process, 75.0 percent of the type of infection in multiple myeloma patients was pneumonia, the 56.2 percent of the microorganisms isolated in culture in patients with multiple myeloma were Klebsiellapneumoniae.

Keywords: incidence, infections, patients, multiplemyeloma.

I. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM), es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Es una neoplasia hematológica en la que las células plasmáticas, se multiplican de forma descontrolada e infiltran la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos. Las células plasmáticas malignas se originan en un clon de linfocitos B (monoclonales), que producen cantidades anormalmente elevadas de una inmunoglobulina concreta, la proteína M, y sus cadenas. Esta proteína anormal interfiere con la producción de anticuerpos normales y altera la respuesta inmunitaria humoral. También incrementa la viscosidad de la sangre y puede lesionar los túbulos renales. Conforme proliferan las células del mieloma, van sustituyendo a la médula e infiltrando el propio hueso. Al progresar la enfermedad, las células malignas se diseminan por vía hematogena e infiltran otros órganos.¹

Las discrasias de células plasmáticas comprenden un espectro de patologías que incluyen entre otras a la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), el plasmocitoma solitario, la amiloidosis primaria, el mieloma múltiple indolente y el mieloma múltiple sintomático (MM).

El MM se caracteriza por la presencia de una banda monoclonal (inmunoglobulina no funcionante), infiltración de la médula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco. Como consecuencia, la producción de inmunoglobulinas no es efectiva.²

Con la introducción de nuevas estrategias de tratamiento en la última década, se ha observado mayor supervivencia de los pacientes con MM, tanto en jóvenes como en aquellos mayores de 65 años, transformándolo en una enfermedad crónica.

Las infecciones son la primera causa de mortalidad del MM, con una incidencia de 0,8-2,2 episodios por paciente y año, entre 7 y 15 veces por encima de la observada en pacientes hospitalizados por otros motivos⁶. Suelen ser bacterianas y localizadas en el pulmón y las vías urinarias, pero también las hay virales (sobre todo, herpes zóster) y fúngicas. La causa principal de la susceptibilidad infecciosa es la hipogammaglobulinemia policlonal, pero también hay otros motivos: reducción de células T CD4+, alteración funcional de las células citolíticas, anomalías en el sistema del complemento y neutropenia ocasional.

La infección es una complicación importante y una de las principales causas de muerte en pacientes con mieloma múltiple. El riesgo de infección se debe a una inmunodeficiencia multifactorial causada por la propia enfermedad y los regímenes de tratamiento administrados durante las diferentes fases de la terapia.

El tratamiento actual del MM consiste en inducción, consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH) en pacientes jóvenes y sin comorbilidades, y terapia de mantenimiento con el fin de inducir enfermedad no detectable o enfermedad residual mínima. Las terapias deben ser individualizadas de acuerdo con la disponibilidad de drogas, edad y comorbilidades, teniendo en cuenta las toxicidades e interacciones y las preferencias del paciente. Con el uso de nuevos tratamientos se ha reportado un cambio en el espectro de infecciones, las mismas producen elevada morbilidad y mortalidad.

Independientemente del régimen quimioterapéutico, la carga tumoral es otro determinante importante del riesgo de infección, con tasas de infección más altas entre los pacientes con enfermedad activa en comparación con los que están en remisión o en la fase de meseta de la enfermedad.

Durante los primeros meses luego del diagnóstico hasta un 10 % de los pacientes fallece y la mitad de estos casos son por causa infecciosa. En diversas series los factores de riesgo identificados como independientemente asociados con la muerte son la insuficiencia renal crónica (IR), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los niveles elevados de beta 2 microglobulina, la edad, la presencia de infecciones y la intolerancia al tratamiento.

I.1. Antecedentes

Álvarez Lipe Rafael, Martín Marín Francisco, (2012). Realizaron un estudio donde presentamos el caso clínico de un paciente de 56 años, en seguimiento desde 2009 en Hematología con diagnóstico de mieloma múltiple IgG λ asintomático, con citogenética de mal pronóstico (deleción gen P53). Tras unos meses en observación sin tratamiento, se produce progresión con anemización (hemoglobina: 9,8g/dL), insuficiencia renal (creatinina: 2mg/dL) y aumento de la eliminación de cadenas ligeras λ en 10,8g/24 h. Se pone tratamiento con VTD (bortezomib/ talidomida/ dexametasona) sin obtener respuesta. Posteriormente presenta agravamiento brusco de su insuficiencia renal (creatinina 8,8mg/dl) por lo que se inicia tratamiento con hemodiálisis con filtro de HCO (Theralite). A su vez, Hematología cambia el tratamiento y pasa a utilizar lenalidomida. Se inicia tratamiento con hemodiálisis diaria durante 6 días, para pasar posteriormente a días alternos, después de 53 días de tratamiento y 27 sesiones de diálisis, el nivel de cadenas ligeras libres (CLL) baja de 1.000mg/dl y la función glomerular (FG) se encuentra en 26 cc/min por lo que se suspenden las diálisis con filtro de HCO.³

Entre 2004 y 2007 se realizó en Suecia un estudio de base poblacional en el que participaron 9253 pacientes con MM y 34 931 controles emparejados sin malignidad hematológica. Los pacientes con MM tenían un riesgo siete veces mayor de infección en comparación con los controles. El riesgo fue 11 veces mayor durante el primer año después del diagnóstico. Las infecciones más frecuentes fueron meningitis, septicemia, neumonía, osteomielitis, celulitis y pielonefritis. El riesgo de infecciones virales fue 10 veces mayor en general y 18 veces mayor durante el primer año. La infección por influenza y el herpes zoster fueron las infecciones virales más frecuentes.

Usando datos a nivel de población, un estudio que analizó 3107 pacientes con MM que ingresaron en los ensayos de MM del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido entre 1980 y 2002 informó una tasa de mortalidad del 10 por ciento dentro de los 60 días posteriores al diagnóstico. La causa de muerte más frecuente fue la infección (45 por ciento), y la neumonía representó el 66 por ciento de las

infecciones bacterianas, seguida de la insuficiencia renal (28 por ciento) y los eventos vasculares (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular; 8 por ciento)⁵

En el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal en el periodo de enero 2015 a enero 2019. Se incluyeron 151 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. La mortalidad general fue de 39.1%. La media de supervivencia fue 27.7 meses. Los esquemas de primera línea basados en Talidomida se usaron en el 73.1%, y Bortezomib se usó en el 18.5%. La remisión parcial fue la principal respuesta terapéutica en el 30.5% de pacientes. Las complicaciones asociadas al tratamiento fueron principalmente neuropatía periférica, trastornos infecciosos respiratorios y urinarios. Solo el 4.8% recibió trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.⁶

1.2. Justificación

El mieloma múltiple es una enfermedad que rara vez se presenta en pacientes menores de 30 años, con una frecuencia del 0,3 al 2%, el 90% de los casos se presenta en pacientes mayores de 50 años.

La tasa de infección en pacientes con mieloma múltiple es mucho mayor que en la población general, predominando las infecciones bacterianas y virales.

A pesar de la introducción de varios agentes más nuevos en el tratamiento del mieloma múltiple y la notable mejora en la supervivencia, una proporción sustancial de pacientes aún muere en los primeros meses después del diagnóstico, antes de que tengan la oportunidad de beneficiarse de la amplia variedad de los agentes disponibles para el tratamiento debido a la presencia de infección durante los primeros meses después del diagnóstico del mieloma múltiple.

El tratamiento ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes en los últimos años; sin embargo, en nuestro país existe la limitante de que no todos los medicamentos que han sido aprobados para esta enfermedad están disponibles, en caso de que se tenga que pasar a una segunda o tercera línea de tratamiento y aquellos que no son costeados por las aseguradoras o ministerio de salud, nuestros pacientes la mayoría de las veces carecen de los recursos para costearlos por sí mismos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las discrasias de células plasmáticas comprenden un espectro de patologías que incluyen entre otras a la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), el plasmocitoma solitario, la amiloidosis primaria, el mieloma múltiple indolente y el mieloma múltiple sintomático (MM).

El MM se caracteriza por la presencia de una banda monoclonal (inmunoglobulina no funcionante), infiltración de la medula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco. Como consecuencia, la producción de inmunoglobulinas no es efectiva.

Con la introducción de nuevas estrategias de tratamiento en la última década, se ha observado mayor sobrevida de los pacientes con MM, tanto en jóvenes como en aquellos mayores de 65 años, transformándolo en una enfermedad crónica, con múltiples recaídas y necesidad de indicar terapias de salvataje.⁸

El tratamiento actual del MM consiste en inducción, consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH) en pacientes jóvenes y sin comorbilidades y terapia de mantenimiento con el fin de inducir enfermedad no detectable o enfermedad residual mínima. Las terapias deben ser individualizadas de acuerdo con la disponibilidad de drogas, edad y comorbilidades, teniendo en cuenta las toxicidades e interacciones y las preferencias del paciente. Con el uso de nuevos tratamientos se ha reportado un cambio en el espectro de infecciones, las mismas producen elevada morbilidad y mortalidad.

Durante los primeros meses luego del diagnóstico hasta un 10 % de los pacientes fallece y la mitad de estos casos son por causa infecciosa. En diversas series los factores de riesgo identificados como independientemente asociados con la muerte son la insuficiencia renal crónica (IR), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los niveles elevados de beta 2 microglobulina, la edad, la presencia de infecciones y la intolerancia al tratamiento.⁸

Esta investigación se ha planteado por notoriedad del incremento y el riesgo de padecer alguna infección durante mieloma múltiple con el paso de los años, pues a medida que las personas envejecen tiene más probabilidad de presentar la enfermedad. Menos del 1% de los casos se diagnostica en personas menores de 35

años, cifra que ha ido aumentando. Generalmente se manifiesta después de los 65 años. Por tales motivos, se plantea la siguiente interrogante. ¿Cuál es la incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.

III.2. Específicos

1. Determinar el sexo en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
2. Identificar la edad en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
3. Determinar el tiempo de diagnóstico de la enfermedad en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
4. Identificar el tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
5. Determinar el International Staging System en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
6. Identificar el resultado del hemograma en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
7. Determinar el estado vacunal y de profilaxis en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
8. Identificar las complicaciones infecciosas desarrolladas en el transcurso de la enfermedad en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.
9. Identificar los microorganismos aislados en cultivos en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022-marzo 2023.

IV. Marco teórico

IV.1. Mieloma múltiple

IV.1.1. Historia

Gracias a la paleopatología se ha descubierto que el mieloma múltiple es una enfermedad que ha afligido a la humanidad desde remotas épocas. Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asignó el nombre de mollitiesossium.⁹ El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones.

En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes. En 1889 Otto Kahler publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como “Enfermedad de Kahler”. Sin embargo, los italianos le suelen llamar “enfermedad de Bozzolo”, en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845-1920). El primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894. En 1903 Weber asociado con dos colaboradores, concluyó que el sitio de producción de la proteína de bence jones era la médula ósea, mencionando que “su presencia era de significado fatal” y que “casi siempre, si no siempre, indicaba que el paciente padecía de mieloma múltiple”.

El término de “célula plasmática” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm Von Waldeyer–Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión.¹⁰

Pero fue James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, quien publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que eran las células malignas del mieloma. Arinkin, en 1927, destacó la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple, y posteriormente, en 1938, Rosenthal y Vogel confirmaron esta aseveración. Una relación entre las proteínas de bence jones y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956, gracias a los trabajos de Korngold y Lipari (por cierto, la designación de las cadenas ligeras en kappa y lambda se hizo en honor de estos investigadores. Con relación a la

hiperglobulinemia, fue reconocida por Perlzweig y cols. hasta 1928, cuando describieron un paciente que tenía de 9 a 11 g de globulinas.¹⁰ En 1939, Longsworth y cols. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. Son también dignos de mención los trabajos de Kunkel que demostró que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal, y equivalentes a los anticuerpos normales. Fue este autor quien en 1968 describió las subclases de las IgG e IgA y descubrió la IgD.

Finalmente, llegaron múltiples combinaciones medicamentosas, pero el grupo del MyelomaTrialists' demostró, en 1999, que ninguna de ellas era superior a la combinación de Melfalán / Prednisona. Ahora se cuenta con múltiples recursos como, el trióxido de arsénico, el bortezomib, las autovacunas, el ATRA y hasta el interferón alfa, asociados a terapias de apoyo como los bifosfonatos.¹²

IV.1.2. Definición

Los desórdenes de células plasmáticas incluyen un amplio espectro evolutivo iniciando con una fase premaligna, denominada "gammapatía monoclonal de significado incierto" (MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de células plasmáticas con secreción de una gammaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada "mieloma múltiple indolente o asintomático" y finalmente al "mieloma múltiple sintomático" (MMS).¹³ El mieloma Múltiple (MM), constituye el prototipo de gammapatía monoclonal maligna y se caracteriza por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina de carácter monoclonal. Corresponde al 1 por ciento de las neoplasias y al 13 por ciento de las hemopatías malignas. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años, siendo rara su presentación antes de los 35 años. Es una enfermedad heterogénea ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras otros viven más de diez años. En el MM, la proliferación plasmocelular da lugar a destrucción esquelética, con osteoporosis y/u osteólisis, hipercalcemia, anemia y en ocasiones plasmocitoma extramedulares. Por otro lado, El exceso de producción de

la proteína monoclonal puede conducir a insuficiencia renal, infecciones bacterianas a repetición o a síndrome de hiperviscosidad.

IV.1.3. Etiología y epidemiología

Las causas del MM no están bien establecidas. Se ha referido una mayor incidencia en personas expuestas a radiaciones, insecticidas y pesticidas. Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15 por ciento de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años. La mediana de edad se sitúa alrededor de los 65 años. Únicamente el 12 por ciento y el 3 por ciento de los pacientes tienen menos 18 de 50 y 40 años, respectivamente. En los menores de 30 años, el MM es excepcional (0,3% de los casos). Afecta más a hombres que a mujeres y a negros que blancos. Presenta unas tasas de 8.1 por 100.000 para hombres negros, 6.1 para mujeres negras, 4 para hombres blancos y 2.7 para mujeres blancas. Se observa en todas las razas y áreas geográficas, con una menor incidencia en las poblaciones asiáticas.¹⁴

IV.1.3.1. Genética del mieloma múltiple

El MM es un tumor maligno de células B de origen centro germinal. Las células neoplásicas se caracterizan por presentar mutaciones en las regiones variables de las cadenas pesadas (IgH) y livianas (IgL) de inmunoglobulinas, consecuencia de los procesos de hipermutación somática y selección antigénica. La mayoría de los tumores presentan el switch de isotipo de la cadena de IgH y expresan con mayor frecuencia IgG e IgA y raramente IgD e IgE. Muy infrecuentemente expresan sólo IgM (1%) y hasta 15 por ciento de los casos expresan sólo cadenas livianas.

La otra mitad de los pacientes se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (hiperdiploidia), más comúnmente de los cromosomas. La evolución oncogénica del grupo hiperdiploide es menos comprendida. Estos eventos genéticos primarios o tempranos (translocaciones de IgH e hiperdiploidia) presentan en común la sobreexpresión de una o más tucinas D {D1-D3) en la casi totalidad de los pacientes con MM por lo que se ha propuesto que la sobreexpresión de ciclina D es un evento clave en la patogenia del MM. Luego de estas alteraciones genéticas

primarias la progresión de la enfermedad se caracteriza por la ocurrencia de eventos secundarios (translocaciones, deleciones, mutaciones) consecuencia de la inestabilidad genómica de las células neoplásicas.

Entre éstas destacan la monosomía/delección del cromosoma 13, la delección del cromosoma 17 y la amplificación del cromosoma 13, todas con importantes para el pronóstico. Otras alteraciones genéticas comunes son las mutaciones somáticas en genes tales como P53 (con la consiguiente pérdida de función), FGFR3, NRAS y KRAS (produciendo la sobre activación en los 3 casos) u otras translocaciones secundarias que se originan por medio de mecanismos no involucrados en la diferenciación de las células B. Una región que comúnmente se encuentra presente en las translocaciones secundarias es la 8q24, donde está localizado el gen MYC.

IV.1.4. Clasificación

La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) tiene una prevalencia del 4% en caucásicos mayores de 50 años. Se puede subclasificar como linfoide (15%) o Células Plasmáticas (PC) (85%) MGUS, puede progresar de forma esporádica a tasas promedio de 1 por ciento por año a la leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoplasmocitoma o macroglobulinemia de Waldenstrom y MM. El MGUS Linfoide y el MGUS PC se pueden distinguir por la morfología, pero más frecuentemente los clínicos utilizan un método basándose en el tipo de Inmunoglobulina monoclonal (detectada en el suero o la orina: la mayoría de IgM para MGUS linfoide).

El MGUS PC se distingue clínicamente del MM por no tener daño detectable de órganos diana, suero de IgM de menos de 3 g / dl y un contenido de células plasmáticas menos de 10 por ciento. Aunque el MGUS normalmente es asintomático, algunos pacientes desarrollan amiloidosis primaria como resultado de la acumulación de depósitos de cadenas ligeras patológicas en varios tejidos más, si no todos los MM sintomáticos son precedidos por MGUS. El Smoldering Mieloma Múltiple (SMM), tampoco tiene daño a órganos diana, final, pero se diferencia de MGUS por tener IgM en suero mayor que 3 g / dl o un contenido de células plasmáticas de más de 10% y una tasa promedio de progresión a MM sintomático de 10 % por año.

IV.1.5. Fisiopatología

La mayoría de los casos de Mieloma Múltiple sintomático evolucionan desde una condición precursora benigna, esencialmente de una gammapatía monoclonal, también conocida como gammapatía de significado incierto (MGUS). La presencia de hipermutaciones somáticas en los genes de la región variable de inmunoglobulina de células plasmáticas de sujetos con gammapatía monoclonal y con MM, sugiere fuertemente que la transformación maligna ha ocurrido en una célula B más madura que ha atravesado los centros germinales de los ganglios linfáticos.¹⁷

Las anomalías genéticas alteran la expresión de las moléculas de adhesión en las células del mieloma, así como respuestas a estímulos de crecimiento en el microambiente. Interacciones entre las células de mieloma y células de médula ósea o matriz extracelular que están mediadas por receptores de la superficie celular (por ejemplo, integrinas, cadherinas, selectinas y moléculas de adhesión celular) aumentan el crecimiento tumoral, supervivencia, migración y resistencia a los medicamentos. La adhesión de células del mieloma a células hematopoyéticas y 22 las células estromales inducen la secreción de citocinas y factores de crecimiento, incluyendo interleucina-6, factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), parecido al factor de crecimiento a la insulina 1, miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, transformando el factor de crecimiento B1 e interleucina-10.

Estas citocinas y factores de crecimiento son producidos y secretados por células en el microambiente de la médula ósea, incluidas las células del mieloma, y reguladas por bucles autocrinos y paracrinos. La adhesión de las células del mieloma a las proteínas de la matriz extracelular (por ejemplo, colágeno, fibronectina, laminina y vitronectina) desencadena la regulación positiva de las proteínas reguladoras del ciclo celular y las proteínas antiapoptóticas. Las lesiones óseas son causadas por un desequilibrio en la función de los osteoblastos y osteoclastos.

La inhibición de la vía Wnt suprime los osteoblastos, mientras que la amplificación de la vía RANK y la acción de la proteína 1 macrófaga inflamatoria (MIP1 α) activan los osteoclastos. Para lograr el aumento de resorción ósea, las células tumorales activan factores estimulantes sobre los osteoclastos. Algunos factores que han sido

estudiados son la osteoprotegerinas, el ligando de unión al receptor activador de NFkB (RANKL) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), entre otros. Un componente fundamental en este proceso es el eje RANKL / RANK. Al activarse ligando y receptor se produce un incremento de una serie de señales intracelulares que disparan la actividad osteoclásticas.

Los PT y las células del estroma en la Medula Ósea (MO), producen MIP-1 α , citoquinas, osteoprotegerinas, VEGF, TNF α , HCF e IL-6; que incrementa el desarrollo del osteoclasto. La expresión de citoquinas, la adhesión molecular y la alteración del remodelamiento óseo resultan de la interacción entre las células tumorales y el microambiente en la médula ósea. El resultado de esta actividad es un proceso simbiótico donde el osteoclasto permite a su vez la proliferación y resistencia de la célula tumoral. La expresión de factores de crecimiento aumenta la proliferación tumoral y promueven la diseminación de la enfermedad, por lo que las características del microambiente son fundamentales en la patogenia de la enfermedad en los estadios iniciales. El desacoplamiento entre resorción y remodelación de hueso no sólo es debido a la actividad aumentada de los osteoclastos sino también al déficit de los osteoblastos.¹⁹

Los PT se unen mediante integrinas a las células precursoras de osteoblastos (VLA4 unida a la VCAM-1), secretan IL-3, IL- 7 e inhiben la señal transcripcional Runx2/Cbfa1, por lo que las células precursoras no maduran a osteoblastos. Otro de los procesos que disminuyen cuantitativamente a las células precursoras es el antagonista DKK1 que se encuentra sobreexpresado en pacientes con MM y produce la inhibición de la maduración del osteoblasto a partir 24 de la célula preosteoblástica. La inducción de moléculas proangiogénicas (por ejemplo, VEGF) aumenta la densidad microvascular de la médula ósea y representan la estructura anormal de los vasos tumorales del mieloma.

El desarrollo de nueva vasculatura (angiogénesis) juega un rol fundamental permitiendo el crecimiento tumoral por incremento del oxígeno local, distribución de las células neoplásicas al exterior de la Medula Ósea y mayor circulación de células estromales que conforman el nicho tumoral. La angiogénesis permite a la superficie

tumoral obtener mayores niveles de nutrientes, lo que se ha evidenciado mayormente en el MM en estadios avanzados en comparación con los MGUS.

En la interacción del plasmocito tumoral y la célula endotelial, además de la remodelación vascular, se ha demostrado in vitro, que la interacción entre las células endoteliales y los Plasmocitos Tumorales (PT), permite la supervivencia y proliferación tumoral, además de la resistencia a fármacos. Esto es debido a que las células endoteliales producen factores de crecimiento como VEGF-1 e IGF-1, la activación de cascadas como la vía IGFs/IGF-1R/Ak, producción moléculas de adhesión como ICAM-1 y citoquinas (IL-6 y TNF) que incrementan señales intracelulares que activan la síntesis y proliferación celular.²⁰

IV.1.6. Manifestaciones clínicas

El dolor Óseo constituye la manifestación inicial en el 70 por ciento de los casos. Generalmente, se localiza en la columna vertebral y en el parilla costal y con menor frecuencia en las extremidades. El dolor es de característica mecánica, exacerbándose con los movimientos. La altura del paciente acostumbra a disminuir a lo largo de la evolución, debido a aplastamientos vertebrales. También puede haber fracturas patológicas en los huesos con osteopenia y más típicamente por lesiones líticas en el hueso. El dolor puede ser inducido por compresión de la masa tumoral en la medula espinal y en las raíces de los nervios. Un tercio del paciente presentan un síndrome anémico. La afectación del MM a la MO típicamente causa anemia. La sobre expresión del ligando FAS, MIP-1 α , y la apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral - ligando inductor por las células de mieloma, desencadenan señales de muerte en eritroblastos.

La mayoría de los pacientes tienen respuesta inadecuada a la eritropoyetina (EPO), lo cual, a medida que evoluciona la enfermedad, se acentúa cuando se presenta el fallo renal. Esta respuesta de EPO puede ser el resultado de la producción de citocinas, como IL-1 y factor de necrosis tumoral B 73 o de niveles de viscosidad sérica aumentados. La sobreproducción de IL-6 por el estroma medular, las células accesorias normales y las células de mieloma pueden contribuir a la anemia al aumentar la producción hepática de hepcidina, que bloquea la liberación de hierro de

los macrófagos e inhibe la absorción de hierro desde el intestino. La trombocitopenia es poco común en las fases tempranas del mieloma, incluso con el reemplazo extenso de células del mieloma en la MO, posiblemente debido a la actividad trombopoyética de IL-6.⁷⁵ Sin embargo, la trombocitopenia puede desarrollarse después de la terapia o de un mecanismo autoinmune como los que explican la anemia o la deficiencia del factor VIII, el síndrome mielodisplásico concomitante debería considerarse en pacientes que han tenido una exposición prolongada a agentes alquilantes.²¹

Se ha informado sangrado en el 15 por ciento de los pacientes con mieloma por inmunoglobulina (Ig) G y en más del 30 por ciento de los pacientes con mieloma IgA. La porción de anticuerpo (Fab) de la proteína del mieloma puede unirse a la fibrina durante la coagulación y evitar la agregación de fibrina. Esto probablemente represente la coagulopatía más común en pacientes con mieloma. El sangrado también puede ser el resultado de anoxia y trombosis en la circulación capilar, de amiloide perivascular, y / o de una coagulopatía adquirida 199, tal deficiencia de factor X, en el caso de la amiloidosis primaria. La trombocitosis debería alertar a uno sobre la posibilidad de que se presente hipoesplenismo debido a la deposición de amiloide en el bazo. El estado de hipercoagulabilidad puede ser el resultado de una estructura de fibrina defectuosa y fibrinólisis debido al aumento de los niveles de inmunoglobulina, al aumento de la resistencia a la proteína C y al aumento de la síntesis de marcadores proinflamatorios, como la IL-6.

El anticoagulante lúpico también se ha informado en asociación con el mieloma. Sin embargo, estos no se han rastreado a una acción directa de la inmunoglobulina monoclonal. Un nuevo síndrome de enfermedad tromboembólica en el mieloma se ha relacionado con el uso de talidomida y lenalidomida, especialmente en combinación con glucocorticoides y doxorubicina. Un factor de riesgo potencial adicional es la administración concomitante de agentes estimulantes de la eritropoyesis.

El uso de Heparina de bajo peso molecular, aspirina o anticoagulación a dosis completa con Coumadin ha sido efectiva para reducir la frecuencia de tromboembolismo, especialmente durante la fase temprana de la terapia cuando hay

una alta carga de enfermedad. La insuficiencia renal ocurre en 30 a 50 por ciento de los pacientes con mieloma en el momento del diagnóstico, con hasta 10 por ciento de los pacientes que requieren hemodiálisis durante el curso de su tratamiento. La nefropatía por la destrucción del hueso (yeso), es la causa más común de insuficiencia renal y también se conoce como riñón de mieloma.²²

La anormalidad de la función renal ocurre cuando se agota la capacidad de absorción tubular de las cadenas ligeras, lo que resulta en la formación de un molde tubular en la nefrona distal formada por la unión de cadenas ligeras a la uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall). Estos yesos tubulares obstruyen la nefrona distal y partes del asa ascendente de Henle y contribuyen al desarrollo de la nefritis intersticial. La formación de yeso está directamente relacionada con la velocidad de síntesis de la cadena ligera y típicamente, la cantidad de proteinuria total coincide aproximadamente con la cantidad de cadena ligera y la secreción de inmunoglobulina. Sin embargo, existe una considerable variación en la proclividad nefrotóxica de las cadenas ligeras y algunos pacientes pueden presentar una secreción mínima de cadenas ligeras y presentar insuficiencia renal antes de que aparezca otra manifestación de mieloma.

La segunda causa más común de nefropatía es la hipercalcemia. La Hipercalciuria concomitante conduce a la depleción de volumen y a la azotemia prerrenal. Además, la hipercalcemia es propicia para el depósito de calcio en los túbulos renales que también produce nefritis intersticial. El diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico en el paciente con mieloma debe incluir la trombosis de la vena renal. Sin embargo, probablemente se subestime la frecuencia de la enfermedad de depósitos de Cadenas Ligeras Kappa, (EDCL), una enfermedad que se asocia más comúnmente con las proteínas del mieloma de cadena ligera k, a menudo con niveles apenas detectable. Esto también conduce a una filtración glomerular alterada. Los depósitos de cadenas ligeras son típicamente no fibrilares y como resultado, la tinción con rojo Congo es negativa.²³

Los estudios de inmunofijación específicos para cadenas Ligeras Kappa (K) o Lambda (λ), pueden revelar la participación lineal de la membrana basal. Un factor de complicación en la patogénesis de la insuficiencia renal en el mieloma es el uso

frecuente de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor, el uso de antibióticos nefrotóxicos y medios de contraste en imágenes. Una razón adicional para el deterioro de la función renal es la administración de bisfosfonatos, especialmente cuando se administran con rapidez, en consecuencia, es aconsejable la revisión de la función renal antes de cada ciclo de terapia con bisfosfonatos.

La proteinuria inespecífica puede preceder al inicio de la insuficiencia renal. La base del tratamiento de la insuficiencia renal en el mieloma es la atención de apoyo, este enfoque incluye la hidratación, el uso de calcitonina y una infusión lenta de la dosis de bifosfonato para corregir rápidamente la hipercalcemia e iniciar rápidamente la quimioterapia citorreductora.

La eficacia de la eliminación de cadenas ligeras por plasmaféresis es controversial. Se ha desarrollado un nuevo filtro de diálisis que elimina las cadenas ligeras con cierto grado de eficiencia, por lo que ha innovado el interés en la aplicación de la hemodiálisis. En general, la insuficiencia renal inducida por nefropatía es reversible en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes. Es improbable que mejore la función renal más de 6 meses después del diagnóstico. La Infección es una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM.

La infección no solo está relacionada con la disfunción del sistema inmune intrínseco al mieloma, sino también con otros factores, como el tipo y la duración de la terapia (como agentes citotóxicos, glucocorticoides, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas / alogénicas), la edad y las comorbilidades coexistentes. Se ha informado de una extensa anormalidad inmunológica que involucra tanto el sistema inmune innato como el adaptativo en el mieloma.

La hipogammaglobulinemia que refleja la supresión de linfocitos B CD19 +, da como resultado la susceptibilidad a un organismo encapsulado como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Las deficiencias en la función del sistema inmunitario celular explican las infecciones recurrentes que se observan comúnmente en el mieloma. Las células dendríticas son células presentadoras de antígeno altamente especializadas, centrales para la inducción de inmunidad celular y humoral respuesta.²⁴

La función de las células dendríticas anormales en el mieloma es bien conocida, las mismas exhiben un fenotipo inmaduro con una expresión reducida de la molécula coestimulante. Tienen una capacidad reducida para estimular las células T específicas de antígeno y presentan un idiotipo específico del paciente para las células autólogas. Varias citoquinas presentes en el microambiente de mieloma pueden ser responsables de estas anomalías, incluido el factor de crecimiento transformante (TGF) -B, IL-6 e IL-10. EL TGF-B e IL-10 pueden inducir tolerancia de células T específicas de antígeno y sesgar la respuesta inmune a una respuesta de tipo Th-2 no productiva.

La IL-6 es un factor de crecimiento paracrino y autocrino para células del mieloma e inhibe la producción de células dendríticas a partir de células progenitoras CD34 +. La B2 microglobulina (B2M) arrojado por las células de mieloma es reflexivo para la carga del tumor y los niveles elevados asignan al paciente a un mal pronóstico. La B2M tiene una serie de efectos inmunosupresores, que incluyen la reducción de la secreción de IL-2 por las células dendríticas y una reducción de las moléculas coestimuladoras y de adhesión expresadas por las células dendríticas, que influyen negativamente en la inducción de las células T específicas de antígeno.

Las células dendríticas pueden estimular el mieloma. La prevención de la infección se basa en el uso de medicamentos antivirales para prevenir el virus del herpes simple y la reactivación del virus varicela zóster, la profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas y el fluconazol para reducir el riesgo de infecciones fúngicas.

En pacientes con recuentos de CD4 + persistentemente bajos, se debe considerar la profilaxis con *Pneumocystiscarinii*. La infusión de inmunoglobulina intravenosa no ha demostrado ser beneficiosa como profilaxis general, pero puede ser útil para pacientes específicos con infecciones bacterianas recurrentes. Las anomalías neurológicas generalmente son causadas por células de mieloma, que crecen comprimiendo la médula espinal o los nervios craneales. Las polineuropatías se observan con deposición amiloide perineural o perivascular (*vasa nervorum*)³⁵⁵ y también pueden observarse con el mieloma, a veces como parte de la polineuropatía completa, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel (Síndrome POEMS).²⁵

Se desconoce el mecanismo humoral y celular que medio este síndrome peculiar, pero el factor de crecimiento endotelial vascular parece ser la central de la citoquina. La hiperviscosidad ocurre en menos del 10% de los pacientes con mieloma. Los síntomas de hiperviscosidad son el resultado de problemas circulatorios, que conducen a una disfunción pulmonar, cerebral, renal y a otros órganos, la hiperviscosidad a menudo se asocia con hemorragia. Si bien existe una correlación general entre los síntomas clínicos y la viscosidad sérica relativa, la relación entre los niveles séricos de inmunoglobulina y el síntoma no es consistente de un paciente a otro.

Esto puede estar relacionado con las propiedades fisicoquímicas diferentes de cada una de las clases y subclases de moléculas de inmunoglobulina. Debido a una mayor tendencia de IgA a formar polímeros, los pacientes con mieloma IgA tienen hiperviscosidad con más frecuencia que los pacientes con mieloma IgG, y casi una cuarta parte de los pacientes con mieloma IgA pueden presentar características del síndrome de hiperviscosidad.

La leucemia de células plasmáticas es rara en el momento de la presentación, pero puede desarrollarse en aproximadamente el 5% de los pacientes como una manifestación terminal de la enfermedad. Utilizando herramientas apropiadas (citometría de flujo), se pueden detectar bajos niveles de células plasmáticas circulantes en la mayoría de los pacientes. La afectación de órganos como el hígado, ganglios linfáticos, bazo, riñón, mama, pleura, meninges y la piel debe sospecharse en presencia de suero elevado de LDH y debe ser confirmada por tomografía computarizada (TAC) o tomografía por emisión de positrones (PET).

La compresión de la médula espinal se ha tratado tradicionalmente con radioterapia local o laminectomía descompresiva. Aunque la radioterapia local tiene un potencial curativo para el tratamiento del plasmocitoma solitario, su papel en la paliación debe evaluarse en el contexto del tratamiento a largo plazo y a la luz de las causas subyacentes. Si la compresión del cordón es resultado de colapso de las vértebras sin identificación de plasmocitoma en la MRI, la radiación puede no ser beneficiosa y la laminectomía descompresiva debe ser el tratamiento de elección. La dosis local de radioterapia a la médula espinal no debe superar los 30 Gy y la utilización de

radiación de uso general para el tratamiento de la fractura de costillas es desalentadora.²⁶

IV.1.7. Diagnóstico

IV.1.7.1. Clínico

Cuando se diagnostica el mieloma, la cantidad de enfermedad en el organismo varía de un paciente a otro, es lo que se denomina hacer un estadiaje del mieloma. El sistema de estadiaje clínico más utilizado, el sistema de estadiaje de Durie-Salmon, demuestra la relación entre la masa de mieloma y el daño causado, como enfermedad ósea o anemia. La «medida de la masa de células del mieloma» para este sistema de estadiaje se calculó a partir de estudios en los que se midió la cantidad de proteína del mieloma (pico de proteína M) por célula de mieloma.

Es lo que se conoce como «índice de síntesis del componente M». El mieloma está clasificado como asintomático o sintomático, dependiendo de la ausencia o presencia de un órgano relacionado con el mieloma o disfunción del tejido, incluyendo hipercalcemia, renal insuficiencia, anemia y enfermedad ósea. Anemia, que está presente en aproximadamente el 73 por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico, generalmente se relaciona con infiltración de médula ósea o disfunción renal. Las lesiones óseas se desarrollan en casi el 80 por ciento de pacientes con enfermedad recién diagnosticada; daño tubular directo del exceso de proteína, deshidratación, hipercalcemia y uso de medicamentos nefrotóxicos agravan la situación. El riesgo de la infección aumenta con la enfermedad activa, pero disminuye con respuesta a la terapia 100 e hipercalcemia.²⁷

Las pruebas recomendadas para el diagnóstico del MM incluyen una historia clínica bien detallada, con examen físico completo, incluyendo el neurológico. Los criterios diagnósticos del Southwest Oncology Study Group (SWOG) son: Criterios mayores:

1. Plasmocitoma comprobado histológicamente.
2. Plasmocitosis medular mayor al 30% (en aspirado de médula ósea).
3. Componente M para IgG > 3,5 g/dl, IgA >2 g/dl, cadenas ligeras en orina >1g/24 h en ausencia de amiloidosis.

Criterios menores:

1. Plasmocitosis en médula ósea 10-30%.
2. Componente M de menor cuantía que en el criterio mayor II.
3. Lesiones osteolíticas.
4. Déficit de las inmunoglobulinas policlonales restante IgG < 600 mg/dl, IgA < 100 mg/dl, IgM < 50 mg/dl.

Se diagnostica mieloma múltiple con un criterio mayor y un criterio menor o bien con tres menores entre los que han de estar incluidos a y b, por lo que las posibilidades son las siguientes:

1. I + b, I + c, I + d (I + a no es suficiente).
2. II + b, II + c, II + d (II + a no es suficiente).
3. III + a, III + c, III + d. 4. a + b + c, a + b + d.

IV.7.2. Diagnóstico de laboratorio

Los requisitos mínimos de evaluación incluyen la evaluación del conteo sanguíneo completo; examen de frotis de sangre periférica por la presencia de fenómeno de Rouleaux y células de mieloma circulantes; la química sanguínea para la detección de hipercalcemia, insuficiencia renal, B2M, proteína C reactiva y elevación de la Lactato Deshidrogenasa (LDH).

También se debe incluir, la electroforesis de proteínas en suero y/o orina, inmunofijación (cadenas pesadas y ligeras) y cuantificación de proteína monoclonal, depuración de orina y creatinina en orina de 24 horas, cuantificación de cadenas ligeras en orina, y la cuantificación de la Proteína de Bence Jones, Aspirado y Biopsia de Médula ósea con análisis de citogenética o hibridación fluorescente in situ (FISH).²⁸

IV.7.3. Diagnóstico por imágenes

Radiografía convencional de la columna vertebral, el cráneo, el tórax, la pelvis, el húmero y la fémur sigue siendo el estándar para identificar lesiones óseas, Imagen de resonancia magnética (MRI) se recomienda para evaluar los síntomas en

pacientes con resultados normales en convencionales radiografía y en todos los pacientes con radiografías sugiriendo la presencia de plasmocitoma solitario del hueso. La tomografía computarizada y la resonancia magnética (MRI) son los procedimientos de elección para evaluar sospechosos compresión del cordón.

También la evaluación cardíaca a través del ecocardiograma y el electrocardiograma, la medición del péptido natriurético cerebral para detectar disfunción causadas por amiloidosis. Los estudios adicionales incluyen la estadificación de la enfermedad, de acuerdo con el Sistema de clasificación internacional, que define tres grupos de riesgo sobre la base de los niveles séricos de β 2-microglobulina y albúmina. Cualquier anomalía cromosómica que se detecte en el análisis citogenético estándar se asocia con un resultado peor que el asociado con un cariotipo normal. Translocaciones específicas en la región de la cadena pesada de inmunoglobulina que son detectados en FISH, como t (4; 14), delección 17p13, y anomalías del cromosoma 1, están asociadas con un mal pronóstico. Recientemente, la expresión genética perfiles y alteraciones en el número de copias de genes han mostrado un prometedor papel pronóstico que necesita validarse en estudios más amplios.²⁹

IV.1.8. Diagnóstico diferencial

Si la evaluación de laboratorio inicial indica la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero y/u orina, el hallazgo requiere más estudios para distinguir:

1. Gammapatía monoclonal esencial.
2. Plasmocitoma solitario de hueso o tejido blando.
3. Mieloma indolente.
4. Deposición de inmunoglobulina, como amiloidosis primaria o LCDD.
5. Mieloma sintomático o progresivo. 1. La gammapatía monoclonal esencial se define por dos características clave:

La presencia de una inmunoglobulina monoclonal en el suero o de cadenas ligeras monoclonales en la orina y la ausencia de evidencia de una neoplasia maligna manifiesta de linfocitos B o células plasmáticas (Ejemplo: linfoma, mieloma o

amiloidosis). La prevalencia de la gammapatía monoclonal esencial depende de las características demográficas de la población en estudio.

En los estadounidenses de ascendencia europea, la prevalencia aumenta de aproximadamente 2 por ciento en individuos de 50 años a aproximadamente 7 por ciento en 37 octogenarios. Es de dos a tres veces más prevalente en personas de ascendencia africana. Algunos casos de gammapatía monoclonal esencial son sintomáticos porque la inmunoglobulina puede interactuar con proteínas plasmáticas o tejido neural y causar una disfunción grave, por ejemplo, un trastorno hemorrágico adquirido o una neuropatía incapacitante. En tales casos, la discapacidad puede ser tan grande que los intentos de eliminar la inmunoglobulina por plasmaféresis y suprimir su producción usando terapia inmune o citotóxica pueden estar justificados. Debido a que el mieloma o el linfoma pueden surgir en el momento en que se detecta por primera vez la inmunoglobulina monoclonal, se requiere una evaluación periódica del paciente para determinar si la gammapatía monoclonal esencial es el diagnóstico apropiado.

El seguimiento a largo plazo a intervalos apropiados es prudente para detectar la conversión de una condición estable y asintomática a un linfoma o mieloma progresivo, que ocurre en aproximadamente el 1 por ciento de los casos por año. En ausencia de una gammapatía sintomática o evolución a una gammapatía clonal progresiva, todo lo que se requiere es un seguimiento periódico.

El Plasmocitoma es un tumor de células plasmáticas, histológicamente idéntico al MM, al que se denomina plasmocitoma óseo solitario (POS) cuando afecta al hueso y plasmocitoma extramedular si no compromete el esqueleto, localizándose fundamentalmente en aparato respiratorio y gastroduodenal.³⁰

El POS afecta principalmente en el esqueleto axial, aunque también en costillas, esternón, pelvis, clavícula, escápula, cráneo y huesos largos, provocando dolor de la zona como síntoma principal, aunque en ocasiones se detecta como un hallazgo casual en forma de fractura lítica. En el 50-95 por ciento de los casos de Síndrome de Poems (SP) es posible detectar lesiones óseas radiológicas característicamente escleróticas que pueden aparecer incluso años antes del diagnóstico, siendo raras las lesiones puramente líticas.

En estos casos muestran características radiológicas agresivas, con destrucción cortical, masa de partes blandas y reacción perióstica, planteando dificultad para diferenciar si nos encontramos ante un POS o una variante del MM. Para el diagnóstico de POS se necesita una historia de dolor óseo con electroforesis de las proteínas e inmunoglobulinas, realizar una biopsia del tumor que muestre infiltración de células plasmáticas clonales y otra de la médula ósea de cualquier hueso que indique ausencia de estas. Además, se deben solicitar radiografías simples de la columna vertebral, tórax, pelvis, cráneo y región metafisaria de huesos largos, así como una MRI de la masa tumoral.

El tratamiento de elección es la radioterapia local, con una respuesta inicial superior al 90 por ciento, empleando quimioterapia para los casos de enfermedad persistente o recidivante, con discutida utilidad en la prevención de progresión a MM. La cirugía se reserva para las complicaciones como la compresión medular o radicular y el colapso vertebral. El POS presenta una supervivencia aproximada de 10 años, pero en un 50 por ciento de los casos puede evolucionar y considerarse una variante clínica o estado inicial del MM, lo que ensombrece el pronóstico. Por este motivo se deben realizar revisiones periódicas indefinidamente, siendo la inmunoelectroforesis de proteínas séricas el indicador más preciso de diseminación.³¹

La tasa de recidiva tumoral es mayor cuando se produce afectación del esqueleto axial y en los pacientes ancianos, contemplando como factores predictivos de progresión a MM el tamaño tumoral, la presencia de osteopenia y la ausencia de reducción del pico monoclonal tras el tratamiento.

1. El Mieloma múltiple Indolente (Smoldering) también se llama mieloma asintomático porque no causa ningún síntoma. Este tipo de mieloma es una afección entre la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, una afección precancerosa) y el mieloma múltiple activo (sintomático). Las personas con mieloma múltiple Indolente tienen al menos una de las siguientes características:
 - Las células plasmáticas constituyen el 10% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.

- El nivel de proteína M en la sangre es 30 g / L o más. (La proteína M es un tipo de inmunoglobulina fabricada por células plasmáticas anormales).

La mayoría de las personas con mieloma múltiple Indolente eventualmente desarrollarán mieloma múltiple con síntomas (mieloma múltiple activo). Las personas con mieloma múltiple indolente, se deben someter a exámenes periódicos cada 3-6 meses para ver si su afección progresa a mieloma múltiple activo. Solo aquellas personas con mieloma múltiple Indolente de alto riesgo pueden recibir tratamiento para el mieloma múltiple. Mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo Tiene mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo si tiene estas dos características:³²

1. Las células plasmáticas constituyen menos del 10% de las células sanguíneas en la médula ósea.
2. El nivel de proteína M en la sangre es 30 g / L o más. En promedio, las personas con mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo progresan a mieloma múltiple activo aproximadamente 19 años después de su diagnóstico.

Mieloma múltiple Indolente de riesgo intermedio tiene mieloma múltiple Indolente de riesgo intermedio si tiene estas dos características:

1. Las células plasmáticas constituyen el 10% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
2. El nivel de proteína M en la sangre es inferior a 30 g / l. En promedio, las personas con mieloma múltiple indolente de riesgo intermedio progresan a mieloma múltiple activo aproximadamente 9 años después de su diagnóstico. Mieloma múltiple Indolente de alto riesgo Tiene mieloma múltiple Indolente de alto riesgo si tiene estas dos características:

3. Las células plasmáticas constituyen el 10% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
4. El nivel de proteína M en la sangre es 30 g / L o más.

IV.1.9. Tratamiento

Las opciones de tratamientos estándar comprenden las siguientes: Terapia dirigida. El tratamiento con medicamentos dirigidos se enfoca en las anomalías específicas presentes dentro de las células cancerosas que les permiten sobrevivir. El bortezomib, el carfilzomib y el ixazomib son medicamentos dirigidos que bloquean la acción de una sustancia en las células del mieloma que desintegra las proteínas. Esta acción hace que las células del mieloma se destruyan. Otros tratamientos de terapia dirigida comprenden medicamentos con anticuerpos monoclonales que se adhieren a proteínas específicas presentes en las células del mieloma y provocan su muerte. Terapia biológica. Los medicamentos de la terapia biológica usan el sistema inmunitario del cuerpo para combatir las células del mieloma. Los medicamentos talidomida, lenalidomida y pomalidomida mejoran las células del sistema inmunitario que identifican y atacan las células cancerosas.

Estos medicamentos se suelen administrar vía oral. Quimioterapia. Los medicamentos de la quimioterapia atacan a las células de crecimiento rápido, incluso las células del mieloma. Los medicamentos de la quimioterapia se pueden administrar por vía intravenosa o vía oral. Corticoesteroides. Los corticoesteroides, como la prednisona y la dexametasona, regulan el sistema inmunitario para controlar la inflamación en el cuerpo. También son activos contra las células del mieloma.

Los corticoesteroides pueden tomarse vía oral o pueden administrarse por vía intravenosa. Trasplante de médula ósea. El trasplante de médula ósea, también conocido como «trasplante de células madre», es un procedimiento en el cual se reemplaza la médula ósea enferma por médula ósea sana. Radioterapia. En este tratamiento, se utilizan haces de energía, como rayos X y protones, para dañar las células del mieloma y detener su crecimiento.

La radioterapia puede utilizarse para reducir rápidamente las células del mieloma en una zona específica, por ejemplo, cuando una acumulación de células plasmáticas anormales forma un tumor (plasmocitoma) que provoca dolor o destruye un hueso. Antes de revisar las opciones terapéuticas contra las clases de mieloma múltiple es necesario conocer los criterios de respuesta clínica al tratamiento, porque un alto porcentaje de regresión no necesariamente se traduce en mayor

supervivencia; además, es muy común observar enfermedad residual y resistencia a medicamentos durante el curso de la enfermedad.

En general, cualquier disminución de las concentraciones de proteína M debería relacionarse con mejoría clínica (por ejemplo, disminución del dolor de huesos, mejoría de la hemoglobina). No obstante, no existe una relación indirectamente proporcional entre el porcentaje de disminución del parámetro evaluado y el tiempo de supervivencia.

Cuando no existe re proliferación o recrecimiento, se denomina fase de meseta (o plateau), lo que equivale a enfermedad residual, pero estable. El tiempo requerido para alcanzar la meseta es variable: de 3-6 meses (respuesta rápida) a 12-18 meses (respuesta lenta). Es importante considerar la respuesta no sólo desde el punto de vista cuantitativo, sino también la duración de la respuesta clínica. Otros términos importantes son:

- a. Tiempo a la progresión (TTP): tiempo desde el tratamiento hasta que sucede la recaída.
- b. Supervivencia libre de progresión (PFS): tiempo de supervivencia en el que el paciente está en remisión.
- c. Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera recaída (PFS1, definida por Palumbo).
- d. Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la segunda recaída (PFS2), incorpora la duración de la primera y de la segunda remisión.
- e. Remisión completa: “curación funcional” con supervivencia igual o mayor a cuatro años.

Los resultados de los pacientes con mieloma múltiple mejoraron sustancialmente en la última década, con aumento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Muchos pacientes logran una respuesta completa al tratamiento y, en consecuencia, se necesitan ensayos de alta sensibilidad para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple. Los resultados de los estudios de citometría de flujo multicolor y profundo de secuenciación sugieren que entre los pacientes que lograron una respuesta completa, el estado de enfermedad mínima residual negativa se asocia con 44

mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Desde la introducción de Melfalán en 1962, queda claro que ningún único agente resulta efectivo para todos los pacientes con mieloma múltiple y ningún agente por sí solo es capaz de lograr la remisión o respuestas profundas y duraderas.

En cambio, el tratamiento con combinaciones de diversos medicamentos y terapias ha demostrado superioridad al ser capaz de atacar las células de mieloma mediante el abordaje de vías múltiples. La mejor elección para cada paciente depende de los factores individuales, como edad, estadio de la enfermedad, rasgos genéticos, estado de la función renal, comorbilidades y, por supuesto, la preferencia personal. Cada opción debe discutirse a profundidad con cada paciente antes de iniciar el tratamiento.¹

Tratamiento de primera línea y de inducción

La edad y el estado funcional de los paciente son aspectos críticos para considerar al momento de seleccionar el tratamiento. Los pacientes menores de 65 años o con buena condición clínica general son aptos para recibir trasplante autólogo de células hematopoyéticas (ASCT, del inglés autologousstemcelltransplantation) precedido de tratamiento de inducción a dosis altas.

Éste es el tratamiento estándar actualmente sugerido para los pacientes con mieloma activo. Para los pacientes de edad avanzada o condición clínica general no óptima para ser sometidos a trasplante, el tratamiento inicial de elección son las combinaciones orales de Melfalán y prednisona (MP) más algún agente nuevo.

Los esquemas de primera línea actualmente aprobados para este grupo de pacientes (no aptos para someterse a trasplante autólogo de células hematopoyéticas) son:

- a. Lenalidomida más dosis baja de dexametasona.
 - b. Melfalán más prednisona más bortezomib (MPB).
 - c. Melfalán más prednisona más lenalidomida (MPL).
 - d. Melfalán más prednisona más talidomida (MPT).
-

- e. Bortezomib más dexametasona. Otros regímenes opcionales menos
- f. prescritos son:
- g. Melfalán más prednisona (MP).
- h. Dexametasona.
- i. Doxorubicina liposomal más vincristina más dexametasona (DVD).
- j. Talidomida más dexametasona.
- k. Vincristina más doxorubicina más dexametasona.
- l. Otros esquemas combinados con anticuerpo monoclonal tipo Daratumumab.

Los esquemas aprobados y más prescritos como tratamiento de primera línea para pacientes aptos para someterse a trasplante (ASCT) son:³⁴

1. Bortezomib más ciclofosfamida más dexametaxona.
2. Bortezomib más doxorubicina más dexametasona.
3. Bortezomib más lenalidomida más dexametaxona.
4. Bortezomib más talidomida más dexametaxona.
5. Lenalidomida más dexametaxona.
6. Otros esquemas combinados con anticuerpo monoclonal tipo Daratumumab.

Otros regímenes menos prescritos para este grupo de pacientes son:

1. Carfilzomib más lenalidomida más dexametasona (no se ha definido la dosis
2. óptima de carfilzomib en este esquema).
3. Doxorubicina liposomal más vincristina más dexametasona (DVD).
4. Talidomida más dexametasona.

Se recomienda prescribir esquemas que contengan bortezomib en pacientes de alto riesgo citogenético. Por su eficacia y baja toxicidad se recomienda el esquema de inducción con lenalidomida más dexametasona a dosis bajas para el tratamiento inicial de pacientes con mieloma múltiple susceptibles de recibir trasplante. En todos los esquemas indicados (para los pacientes susceptibles o no de recibir trasplante) se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento después de los dos primeros ciclos, excepto en el esquema lenalidomida más dosis baja de dexametasona para pacientes no susceptibles de someterse a trasplante, que se recomienda prescribir de manera continua hasta la progresión

Debe evitarse la administración de agentes alquilantes, como Melfalán, en pacientes susceptibles de recibir trasplante y cuando se planea el cultivo de células hematopoyéticas, porque estos compuestos interfieren con la adecuada movilización de células madre y tienen potencial para dañar la médula ósea. Por lo general, para pacientes no susceptibles de recibir trasplante, la elección de un régimen doble o un régimen triple de medicamentos reside en el estado general o condición clínica del paciente. En tanto que, en los pacientes susceptibles de recibir trasplante, el consenso actual es que el tratamiento de inducción debe ser un esquema triple.³⁵

Al momento de tomar la decisión respecto al esquema a seguir es necesario discutir con el paciente los posibles efectos secundarios de los medicamentos. En el caso de talidomida, bortezomib y vincristina, es importante tener en mente la posibilidad de neuropatía; no obstante, la suplementación con L-carnitina y L-Glutamina y vitaminas B6 y B12 puede ofrecer cierta neuro protección. Está demostrado que cambiar de la presentación IV a la subcutánea de bortezomib disminuye notablemente la incidencia de neuropatía periférica. En cuanto al esquema lenalidomida y dexametasona, existe mayor riesgo de trombosis venosa profunda, por lo que se recomienda la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales o ácido acetilsalicílico. Respecto de la función renal, bortezomib ha demostrado mayor seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Tratamiento a dosis altas con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.³⁶

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no es curativo, aun cuando ha demostrado superioridad en cuanto a remisiones completas en comparación con quimioterapia (44 vs 8%, respectivamente), logra una mediana de supervivencia global de 54 vs 42 meses. Para el trasplante autólogo, la obtención de células hematopoyéticas debe realizarse al terminar cuatro ciclos de quimioterapia, con el esquema elegido inicialmente, sin importar si el trasplante se realizará inmediatamente o después de la recaída. La terapia a dosis altas (TDA) con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ha demostrado mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia en pacientes con mieloma; no obstante, este tratamiento sigue sin ser curativo, pero cada vez son más los pacientes que

logran remisión completa. Cuando se administra terapia a dosis altas como parte del tratamiento inicial, las tasas de remisión completa pueden ser en la actualidad, incluso, mayores de 90 por ciento con las nuevas estrategias pretrasplante y postrasplante, con supervivencia libre de progresión hasta de cuatro años. Se recomienda buscar la posibilidad de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de consolidación tras el esquema de inducción, independientemente de la respuesta obtenida.

El trasplante alogénico o heterólogo de células hematopoyéticas sólo debe realizarse en el contexto de un estudio clínico y únicamente en pacientes con buena respuesta antes del trasplante. Más de 90 por ciento de los pacientes no son aptos para someterse a trasplante alogénico por la edad o por falta de donador HLA compatible. La mortalidad en pacientes que reciben trasplante alogénico no mieloablatoivo posterior a un trasplante autólogo es de 10 por ciento, comparado con 2 por ciento de los que reciben dos trasplantes autólogos.

Además, el efecto de injerto-mieloma que se busca en algunos casos con el trasplante alogénico puede lograrse mediante infusiones de linfocitos de donador. Asimismo, deben considerarse las complicaciones del trasplante alogénico, como la enfermedad injerto contra huésped, principalmente por las complicaciones pulmonares, y las altas tasas de mortalidad (15 a 30%) aun en centros experimentados.

La excepción es el trasplante singénico o de donador gemelo idéntico, que ofrece muy buenos resultados. Terapia de mantenimiento En 2012, tres estudios clínicos con distribución al azar, controlados con placebo, reportaron una extensión significativa de la supervivencia libre de progresión con lenalidomida como terapia de mantenimiento. Dos de ellos evaluaron el mantenimiento en postrasplante y el tercero lo evaluó pos Melfalán 48 como terapia a dosis altas trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. En el estudio CALGB 100104, la dosis administrada de lenalidomida fue de 10 mg/día durante 21 días por mes.

La supervivencia global también fue mayor con este esquema. El estudio del grupo IFM tuvo resultados similares con lenalidomida como tratamiento de consolidación o mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras

hematopoyéticas en cuanto a supervivencia libre de progresión, pero sin efecto en la supervivencia global. Los agentes actualmente recomendados como tratamiento de mantenimiento son: lenalidomida, talidomida, bortezomib.

Debe analizarse el riesgo-beneficio al optar por lenalidomida, porque existe evidencia de segundos cánceres con la administración prolongada de este agente, particularmente en postrasplante y con la administración previa de Melfalán, así como mayor riesgo de infecciones y neutropenia grados 3 y 4. Respecto a talidomida, es necesario evaluar la toxicidad acumulada, particularmente la neuropatía periférica que se observó que tiene relación directa con la duración del tratamiento.³⁷

IV.1.10. Complicaciones

Enfermedad ósea El 80 por ciento de los pacientes presentan lesión ósea en algún momento de la enfermedad. A lo largo de la evolución el 60 por ciento desarrollarán fracturas patológicas y el 20 por ciento se presentarán con osteopenia severa, sin lesiones osteolíticas. Los Bisfosfonatos (BF) son actualmente la principal terapéutica de la enfermedad ósea y se recomienda iniciar tan pronto como se identifique la presencia de lesiones óseas o de osteoporosis.

Se recomienda: infusiones mensuales a 1 ó 2 años. No tratar con BF a pacientes con gammapatía monoclonal asintomática (mieloma indolente y MGUS) ni con plasmocitoma solitario. Se requiere evaluación dental y vigilancia mientras reciben BF, las complicaciones serias por infusión de BF son: daño renal y osteonecrosis del maxilar.

La toxicidad renal usualmente requiere suspender el BF hasta que se recupere la función renal pudiendo reiniciarse a menor dosis (zolendronato) o prolongando la infusión (pamidronato). Osteonecrosis del maxilar: Factores de riesgo: mala higiene dental, cirugía de maxilar o extracción dentaria, edad, duración del MM, tiempo de uso del bifosfonato, y uso de ácido Zoledronico. Una vez que ocurre, la recomendación es suspender el bifosfonato, aunque no es seguro que esto modifique la evolución, ya que los bifosfonatos tienen una vida media extremadamente larga en hueso, estimada en más de 10 años. Las complicaciones

óseas del MM incluyen: dolor óseo, lesiones Osteolíticas, fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión de la medula espinal.³⁸

IV.1.10.1. Fracturas patológicas

Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de radioterapia. Grandes lesiones osteolíticas con riesgo de fractura: debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica. En colapsos vertebrales y dolor severo, está indicada la vertebroplastia o cifoplastia.

IV.1.10.2. Compresión de la médula espinal

Debe considerarse una emergencia médica, el tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides EV y radioterapia. La cirugía descompresiva y estabilizadora se reserva para los muy raros casos de compresión medular por fractura vertebral.³⁹

IV.1.10.3. Hipercalcemia

Se observa en 15 por ciento a 20 por ciento de los pacientes con MM al inicio. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en el aumento del calcio iónico. Se asocia con polidipsia, poliuria, deshidratación, constipación y manifestaciones neurológicas como confusión y coma. La insuficiencia renal por nefropatía intersticial es común. También debe considerarse emergencia médica. El manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoide, diuréticos de asa como la furosemida y bisfosfonatos o calcitonina.

IV.1.10.4. Insuficiencia renal

La Insuficiencia Renal (IR) es una importante comorbilidad en MM y constituye un factor pronóstico desfavorable ya que se asocia con aumento de la mortalidad temprana, pero esto puede estar relacionado a la alta asociación de IR con Estadio III.

IV.1.11. Factores de riesgo de infección

IV.1.11.1. La enfermedad por sí misma:

Los pacientes con MM tienen compromiso de la inmunidad innata y adaptativa, tanto humoral como de la celular. Los defectos inmunológicos son mediados por citoquinas producidas por la interacción del clon de células plasmáticas tumorales y el estroma de la médula ósea. Hay alteración de las funciones básicas de los monocitos y las células NK, tales como la quimiotaxis, fagocitosis y la capacidad de lisis de diferentes patógenos. Presentan disminución del número de células B tanto en médula ósea como circulantes, los niveles de gammaglobulinas policlonales están disminuidos, así como los títulos de anticuerpos específicos para determinados patógenos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y virus Varicela zoster, entre otros. Estos títulos bajos se correlacionan con un riesgo incrementado de sufrir infecciones. Por ejemplo, el riesgo de infecciones invasivas por *S pneumoniae* es 63 veces el de la población general. Este riesgo incrementado se observa aún años antes del diagnóstico y en pacientes con MGUS.

Otras alteraciones presentes son disminución del número y función de las células dendríticas, inversión de la relación CD4/CD8 y la disrupción global de diversidad de las células T. La disminución del recuento de CD4 se agrava a medida que la enfermedad progresa, luego de tratamientos como el TCH y puede persistir más allá del año postrasplante.⁴⁰

IV.1.11.2. La disfunción de órganos y comorbilidades

- Insuficiencia renal, produce alteración en la función de los neutrófilos y de la inmunidad celular, en algunos trabajos la falla renal fue un factor independiente de infecciones en primeros 2 a 4 meses.
- Insuficiencia respiratoria producida por la presencia de EPOC, colapso de vértebras y fracturas costales, tratamiento con opiáceos, amiloidosis, etc.
- Mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia
- Hiperglucemia inducida por dexametasona.
- Trastornos del metabolismo del hierro; particularmente la sobrecarga de hierro por transfusiones produce alteración en la función de neutrófilos, monocitos,

macrófagos y células NK aumentando el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas.

- Edad avanzada.

IV.1.12. Pronóstico y evolución

El pronóstico de mieloma múltiple se determina por el número de células de mieloma y por las características específicas de éstas en cada paciente. Estas características incluyen la velocidad de crecimiento de las células, la velocidad de producción de proteínas monoclonales y la producción o falta de producción de diversas citocinas y moléculas que dañan o alteran de manera significativa otros tejidos, órganos o funciones corporales.

El factor pronóstico individual más importante corresponde a la concentración de B2M; los valores altos pronostican una mortalidad temprana. Pese a que la función renal esté preservada, el valor de B2M puede permanecer alto. Por ello, el Sistema de Estadificación Internacional considera, además, la albúmina sérica.

A mayor edad y peor estado funcional (ECOG) hay mayor tendencia a comorbilidades e infecciones y menor tolerancia a tratamientos intensivos, por ende, estos factores también se consideran de pronóstico. Otros elementos cuya elevación se traduce en mal pronóstico son: proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, IL-6, receptor soluble de IL-6, sindecan-1 soluble, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de fibroblastos básico, proteína inflamatoria de macrófagos 1a y una alta relación del ligando del receptor activador del factor nuclear B/osteoprotegerinas.

La trombocitopenia al diagnóstico representa otro hallazgo de mal pronóstico, así como la existencia de células plasmáticas en la médula ósea con características morfológicas de inmadurez; una tasa de proliferación elevada de las mismas y la relación elevada de cadenas ligeras libres (>1.25) también son factores de mal pronóstico.

En adición a la clasificación de Durie-Salmon y del Sistema de Estadificación Internacional, el mieloma múltiple puede clasificarse con base en su perfil de riesgo genético. El mieloma múltiple de alto riesgo se define por la existencia de cualquiera

de las siguientes alteraciones genéticas: 5,7 t(4;14), t(14;16), t(14;20), delección de 17p (mediante FISH), delección del cromosoma 13 (mediante citogenética metafásica convencional), hipodiploidia (mediante citogenética metafásica convencional). Las alteraciones citogenéticas de riesgo estándar o mejor pronóstico son: ausencia de cualquiera de las alteraciones señaladas, hiperdiploidia, t(11;14) o, bien, t(6;14) por FISH. Riesgo elevado la enfermedad y el mal pronóstico se definen por la presencia de uno de los siguientes en cada categoría: hipodiploidia, t (4; 14) o delección 17p13; niveles elevados de β 2M sérica o lactato deshidrogenasa; y sistema de clasificación internacional Etapa III. La enfermedad de riesgo estándar se define por la presencia de hiperdiploidia o t (11; 14), normal niveles de β 2M sérica o lactato deshidrogenasa, y sistema de clasificación internacional Etapa I.⁴¹

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	≤40 41-50 51-59 ≥ 60	Númerica
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino Femenino	Nominal
Tiempo de diagnóstico de enfermedad	Periodo de tiempo en el que se diagnosticó la enfermedad.	≤ 3 meses 3 – 9 meses 9 – 1 año ≥ 2 años	Nominal
Tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina.	Tipo de inmunoglobulina aplicada al paciente.	No secretor IgG IgA IgM IgD IgE Kappa Lambda	Nominal
International Staging System (ISS)	Herramienta estándar para establecer el pronóstico de supervivencia global en pacientes con Mieloma Múltiple sintomático de nuevo diagnóstico (MMND) empleando albúmina y β2-microglobulina.	ISS I ISS II ISS III	Nominal

Quimioterapia o Inmunoquimioterapia	Tipo de tratamiento contra el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo para combatir el cáncer.	Lenalidomida Talidomida Ciclofosfamida Bortezomib Daratumumab Dexametasona Melfalán Otros	Nominal
¿Desarrolló el paciente infección al momento del diagnóstico?		Si No	Nominal
¿Ha desarrollado el paciente infección durante el proceso de la terapia?		Si No	Nominal
Si las preguntas anteriores fueron afirmativas, especifique el tipo de infección.	Especificar el tipo de infección.	Infección tracto respiratorio inferior / Neumonía Infección tracto respiratorio superior Meningitis Infecciones del tracto genitourinario Infecciones cutáneas Endocarditis	Nominal

		Infecciones gastrointestinal Infecciones parasitarias Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C HIV ITS Herpes Zoster Herpes	
Microorganismos aislados encultivos	Es la separación de un determinado microorganismo del resto de microorganismos que le acompañan.	E. Coli Pseudomona Aeruginosa Proteus mirabilis Acinetobacter baumanii KlebsiellaPneu moniae Staphylococcs aureus Otro, especifique	Nominal

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal mediante el llenado de un formulario.

VI.2. Área del estudio.

El estudio se realizó en el Hospital Dr. salvador Bienvenido Gautier. Este se encuentra ubicado en Av. Alexander Fleming No 01 Santo Domingo, Distrito Nacional, Republica Dominicana. Delimitado al Norte, por la calle Gernard Pérez; al Sur por la calle Alexander Fleming; al Oeste la calle 39, en el Ensanche la fe, el mismo pertenece al Área IV de salud de la Región Metropolitana. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico

Vista aérea

VI.3. Universo.

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, contando con un total de 20 pacientes con Mieloma Múltiple.

VI.4. Muestra.

La muestra estuvo compuesta por 16 pacientes equivalente a un 80% con mieloma múltiple que presentaron infecciones durante el período septiembre 2022-marzo 2023.

VI.5. Criterios.

VI.5.1. De inclusión.

1. Todos los pacientes que padecen de mieloma múltiple.
2. Presentar proceso infeccioso activo.
3. Expediente clínico completo.

VI.5.2. De exclusión

1. Expedientes incompletos
2. Pacientes fallecidos.

VI.6. Instrumento de recolección de datos.

Con fines de recolección de la información necesaria, se utilizó la técnica de llenado de formulario con entrevista al paciente y estudios paraclínicos, realizado por la investigadora.

El cuestionario cuenta con 5 ítems distribuidos de la siguiente forma: datos demográficos del paciente (ítem 1), características del mieloma múltiple (ítem 2), estado vacunal y profilaxis del paciente (ítem 3), quimioterapia o inmunoterapia (ítem 4) complicaciones infecciones desarrolladas durante el transcurso de la enfermedad (ítem 5) (Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.7. Procedimiento.

El formulario fue llenado con entrevista al paciente y estudios paraclínicos, realizado por la investigadora. Los datos recolectados en los formularios fueron llenados por la sustentante durante el período de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

VI.8. Tabulación.

Las tabulaciones obtenidas fueron tabuladas a través de programas computarizados Excel.

VI.9. Análisis.

Los datos obtenidos se analizaron en frecuencia simple. La información se presenta en forma de frecuencia simple, porcentajes y analíticas de correlación

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁴¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁴² El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética del hospital, a través del departamento de investigación y enseñanza, así como del departamento de hematología del hospital, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los datos recolectados, luego del consentimiento informado de los pacientes, fueron introducidos en la base de datos creadas y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por el investigador.

Se respetará el principio de la confidencialidad.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente proyecto, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente

VII. RESULTADOS.

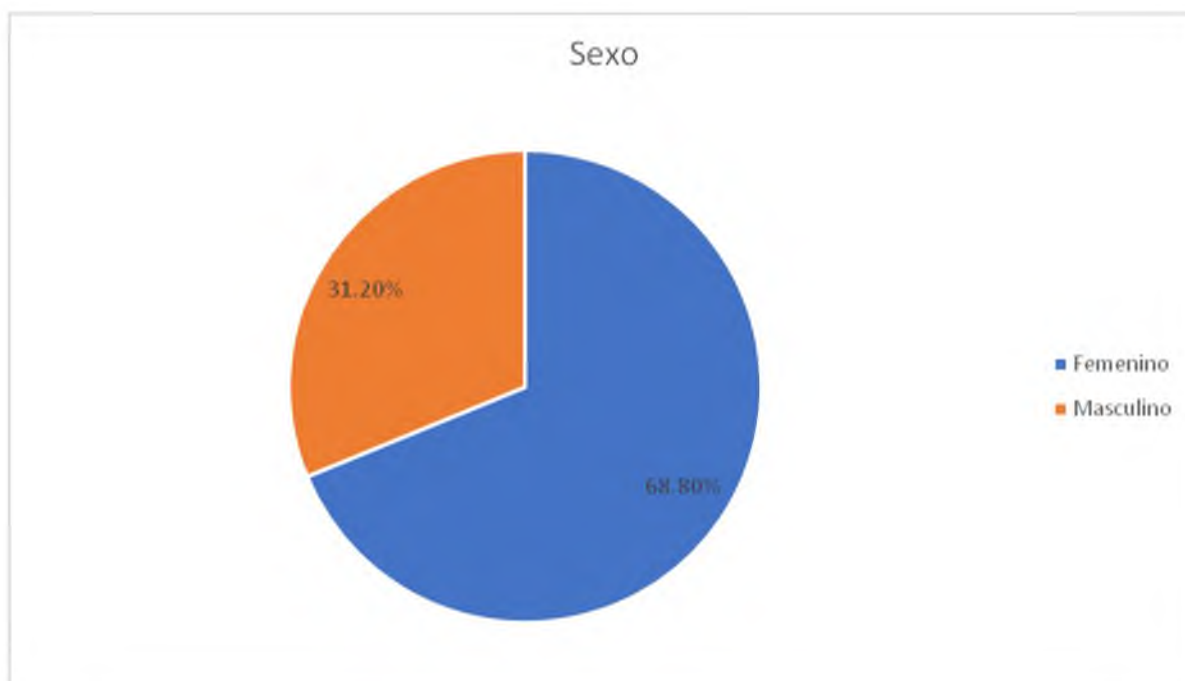
Cuadro 1. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	11	68.8
Masculino	5	31.2
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 68.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple pertenecían al sexo femenino y el 31.2 por ciento al sexo masculino.

Gráfico 1. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según sexo.



Fuente: Cuadro 1.

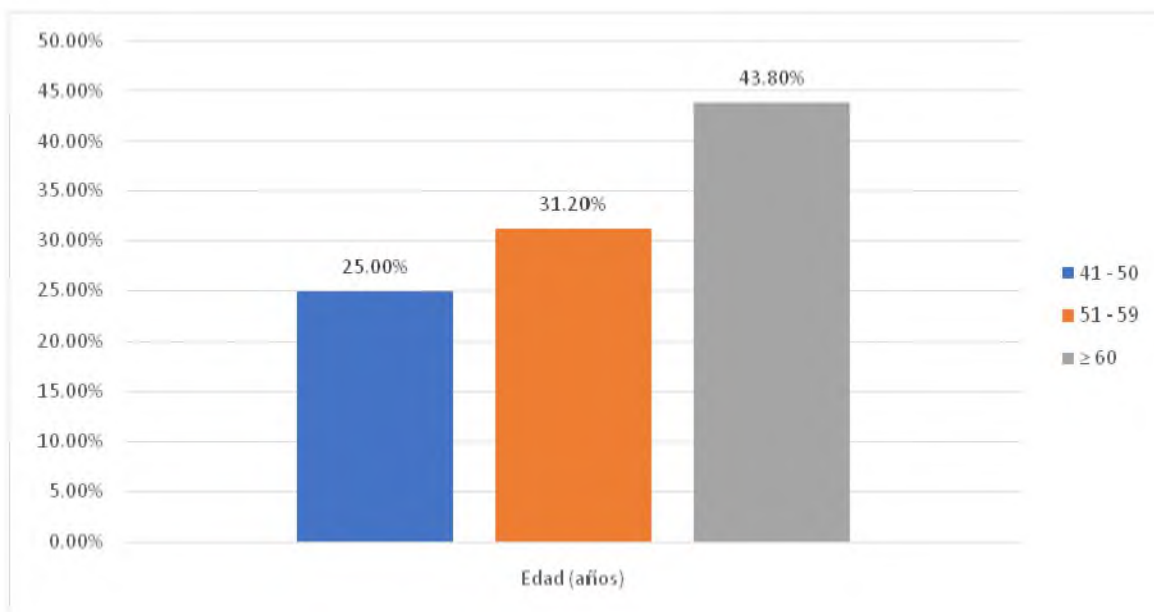
Cuadro 2. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
≤ 40	0	0.0
41 – 50	4	25.0
51 – 59	5	31.2
≥ 60	7	43.8
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 43.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple tenían una edad mayor e igual a los 60 años, el 31.2 por ciento entre 51 a 59 años y el 25.0 por ciento entre 41 a 50 años.

Gráfico 2. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según edad.



Fuente: Cuadro 2.

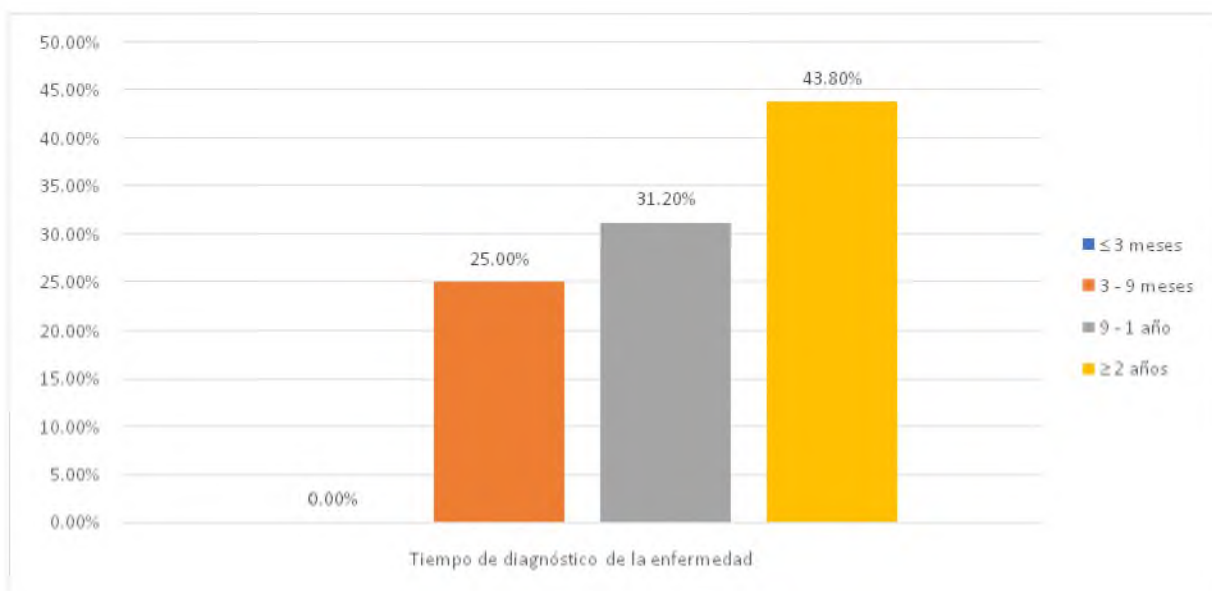
Cuadro 3. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tiempo de diagnóstico de la enfermedad.

Tiempo de diagnóstico de la enfermedad	Frecuencia	%
≤ 3 meses	5	0.0
3 - 9 meses	3	25.0
9 - 1 año	4	31.2
≥ 2 años	4	43.8
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 43.8 por ciento del tiempo de diagnóstico del mieloma múltiple en los pacientes fue mayor e igual a 2 años, el 31.2 por ciento entre 9 meses a 1 año y el 25.0 por ciento entre 3 a 9 meses.

Gráfico 3. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tiempo de diagnóstico de la enfermedad.



Fuente: Cuadro 3.

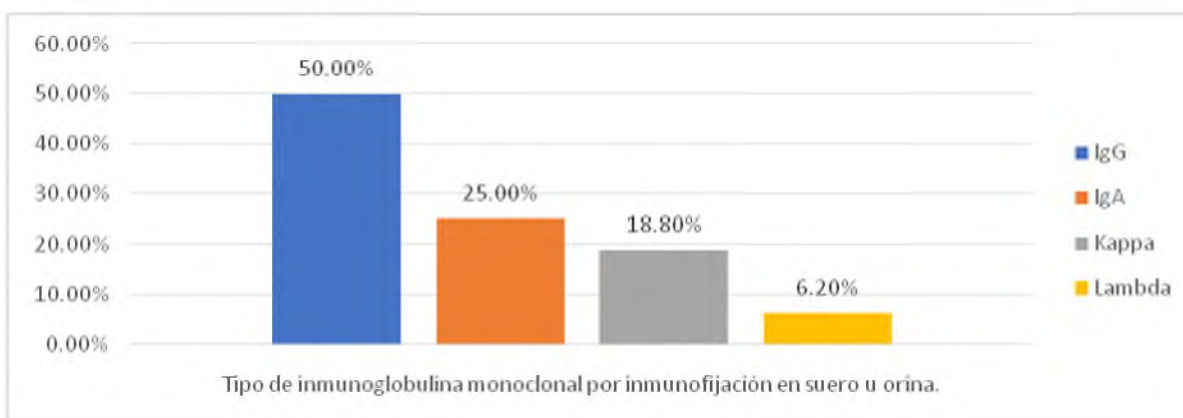
Cuadro 4. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina.

Tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina.	Frecuencia	%
No secretor	0	0.0
IgG	8	50.0
IgA	4	25.0
IgM	0	0.0
IgD	0	0.0
IgE	0	0.0
Kappa	3	18.8
Lambda	1	6.2
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

50.0 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple el tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina fue IgG, el 25.0 por ciento el IgA, el 18.8 por ciento Kappa y el 6.2 por ciento Lambda.

Gráfico 4. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina.



Fuente: Cuadro 4.

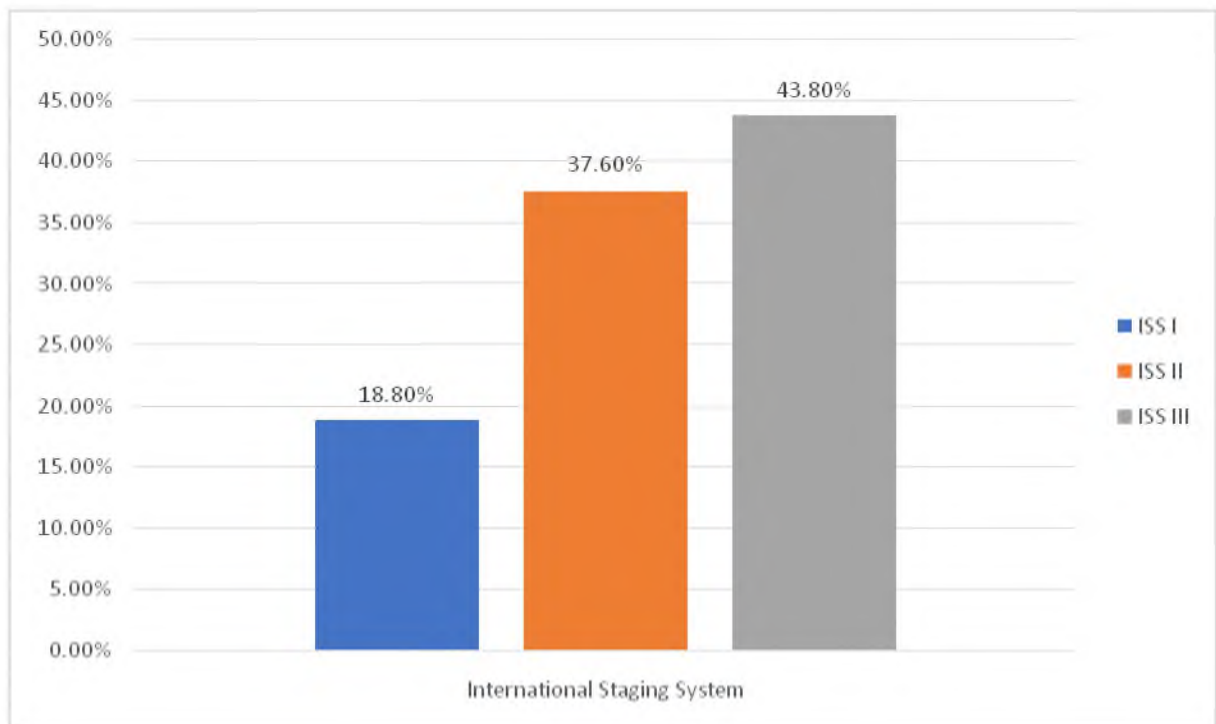
Cuadro 5. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según International StagingSystem.

International StagingSystem	Frecuencia	%
ISS I	3	18.8
ISS II	6	37.6
ISS III	7	43.8
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 43.8 por ciento según el Internacional StagingSystem en los pacientes con mieloma multiple fue ISS III, el 37.6 por ciento ISS II y el 18.8 por ciento ISS I.

Gráfico 5. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según edad. Según International StagingSystem.



Fuente: Cuadro 5.

Cuadro 6. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según resultado del hemograma del paciente.

Resultado del hemograma del paciente		
Hemoglobina	Frecuencia	%
5 – 7	7	43.8
8 – 10	6	37.6
11 – 13	3	18.8
Total	16	100.0
Hematocrito	Frecuencia	%
10 – 19	5	31.2
20 – 29	6	37.6
30 – 39	4	25.0
40 – 49	1	6.2
Total	16	100.0
Glóbulos blancos	Frecuencia	%
2 – 5	5	31.2
6 – 10	6	37.6
11 – 19	2	12.6
> 20	3	18.8
Total	16	100.0
Plaquetas	Frecuencia	%
0 – 99	3	18.8
100 – 199	6	37.6
200 – 299	5	31.2
> 300	2	12.6
Total	16	100.0
%Neutrófilos	Frecuencia	%
10 – 40	3	18.8
41 – 49	1	6.25

50 – 59	2	12.6
60 – 69	6	37.6
70 – 79	3	18.8
80 – 89	1	6.2
Total	16	100.0
Eosinófilos	Frecuencia	%
0.1 - 0.5	6	37.6
0.6 - 0.9	4	25.0
1 – 4	3	18.8
> 5	3	18.8
Total	16	100.0
Basófilos	Frecuencia	%
N/A	1	6.2
0.1	3	18.8
0.2	3	18.8
0.3	1	6.2
0.4	5	31.2
>1	3	18.8
Total	16	100.0
Linfocitos	Frecuencia	%
0 – 9	2	12.6
10 – 19	4	25.0
20 – 29	3	18.8
30 – 39	2	12.6
40 – 49	4	25.0
> 50	1	6.2
Total	16	100.0
Monocitos	Frecuencia	%
0.1 - 0.9	7	43.7
1 ~ 9	6	37.6

10 ~ 19	1	6.2
> 20	1	6.2
N/A	1	6.2
Total	16	100.0
CAN	Frecuencia	%
1000 - 1999	4	25
2000 - 2999	2	12.6
3000 - 3999	3	18.8
4000 - 4999	3	18.8
5000 - 5999	1	6.2
6000 - 6999	1	6.2
N/A	2	12.6
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Cuadro 7. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según estado vacunal y profilaxis del paciente.

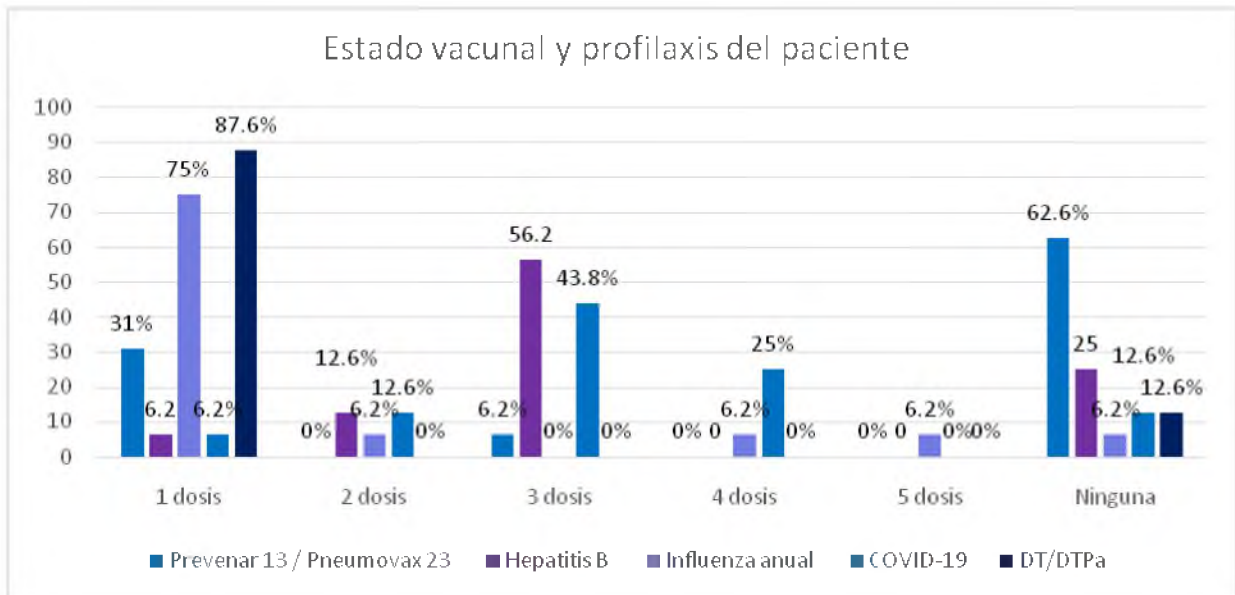
Estado vacunal y de profilaxis del paciente										
Número de dosis	Prevenar 13 / Pneumovax 23		Hepatitis B		Influenza anual		COVID-19		DT/DTPa	
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
1 dosis	5	31.2	1	6.2	12	75.0	1	6.2	14	87.6
2 dosis	1	6.2	2	12.6	0	0.0	2	12.6	0	0.0
3 dosis	0	0.0	9	56.2	0	0.0	7	43.8	0	0.0
4 dosis	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	25.0	0	0.0
5 dosis	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ninguna	10	62.6	4	25.0	4	25.0	2	12.6	2	12.6
Total	16	100.0	16	100.0	16	100.0	16	100.0	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

De acuerdo con el estado vacunal con respecto a la Prevenar el 31.2 por ciento de los pacientes recibió una dosis, 6.2 por ciento dos dosis, y 62.6 por ciento ninguna. Hepatitis B, 56.2 por ciento tres dosis, 25.0 por ciento ninguna, 12.6 por ciento 2 dosis mientras que 6.2 por ciento una dosis.

Con respecto a la influenza anual el 75 por ciento recibió una dosis y 25.0 por ciento ninguna dosis. Para la vacuna del COVID-19 43.8 por ciento recibieron tres dosis, 25.0 por ciento cuatro dosis, 12.6 por ciento dos dosis y 6.2 por ciento una dosis. Y DT/ DTPa el 87.6 por ciento de los pacientes recibieron una dosis y 12.6 por ciento ninguna dosis.

Gráfico 7. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según edad. Según estado vacunal y profilaxis del paciente.



Fuente: Cuadro 7.

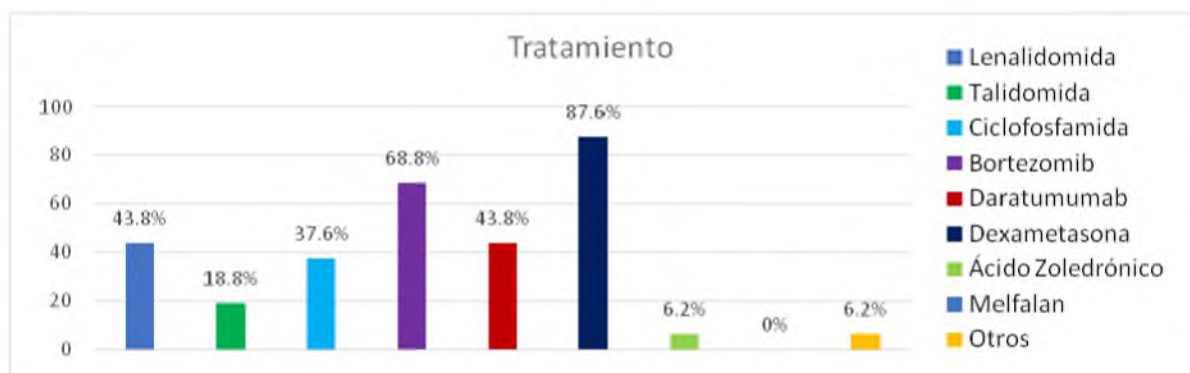
Cuadro 8. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tratamiento.

Tratamiento	Frecuencia	%
Lenalidomida	7	43.8
Talidomida	3	18.8
Ciclofosfamida	6	37.6
Bortezomib	11	68.8
Daratumumab	7	43.8
Dexametasona	14	87.6
Ácido Zoledrónico	16	100%
Melfalan	0	0.0
Otros	1	6.2

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 100 por ciento del tratamiento empleado en los pacientes con mieloma múltiple fue Ácido Zoledrónico, 87.6 por ciento fue Dexametasona, el 68.8 por ciento Bortezomib, el 43.8 por ciento Lenalidomida y Daratumumab, el 37.6 por ciento Ciclofosfamida, el 18.8 por ciento Talidomida y el 6.2 por ciento otros

Gráfico8. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tratamiento.



Fuente: Cuadro 8.

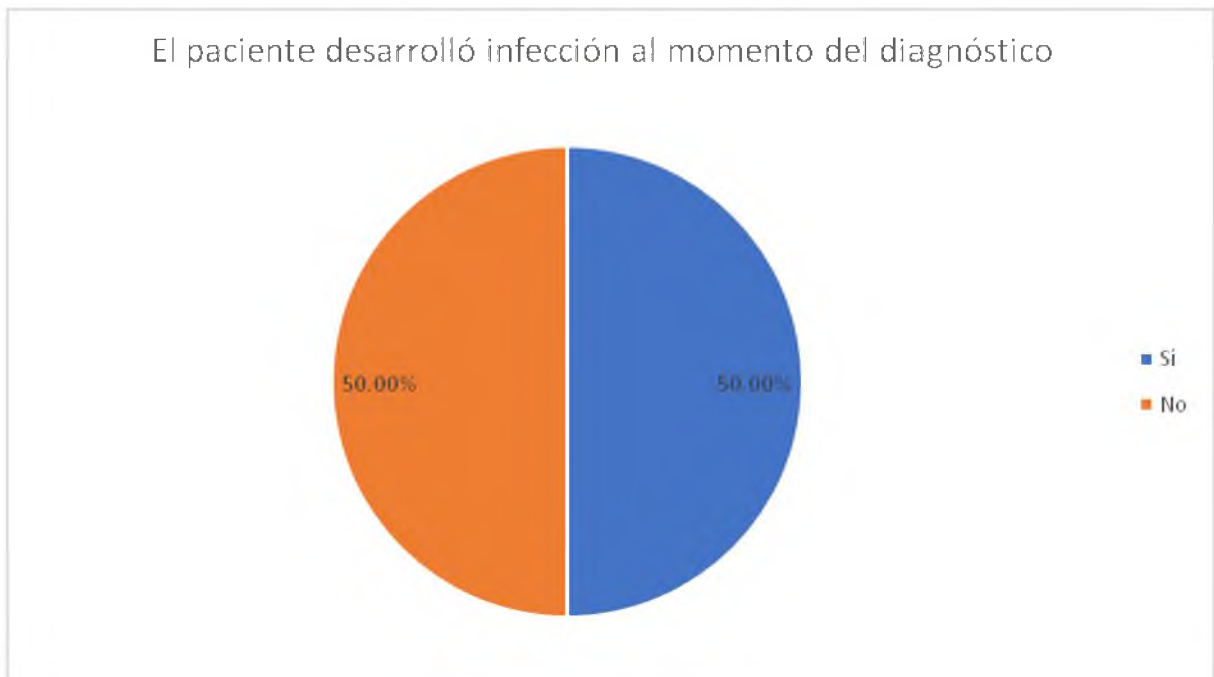
Cuadro 9. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según ¿El paciente desarrolló infección al momento del diagnóstico?

¿El paciente desarrolló infección al momento del diagnóstico?	Frecuencia	%
Si	8.0	50.0
No	8.0	50.0
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 50.0 por ciento de los pacientes desarrollaron infección al momento del diagnóstico y el 50 por ciento no.

Gráfico 9. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según ¿El paciente desarrolló infección al momento del diagnóstico?



Fuente: Cuadro 9.

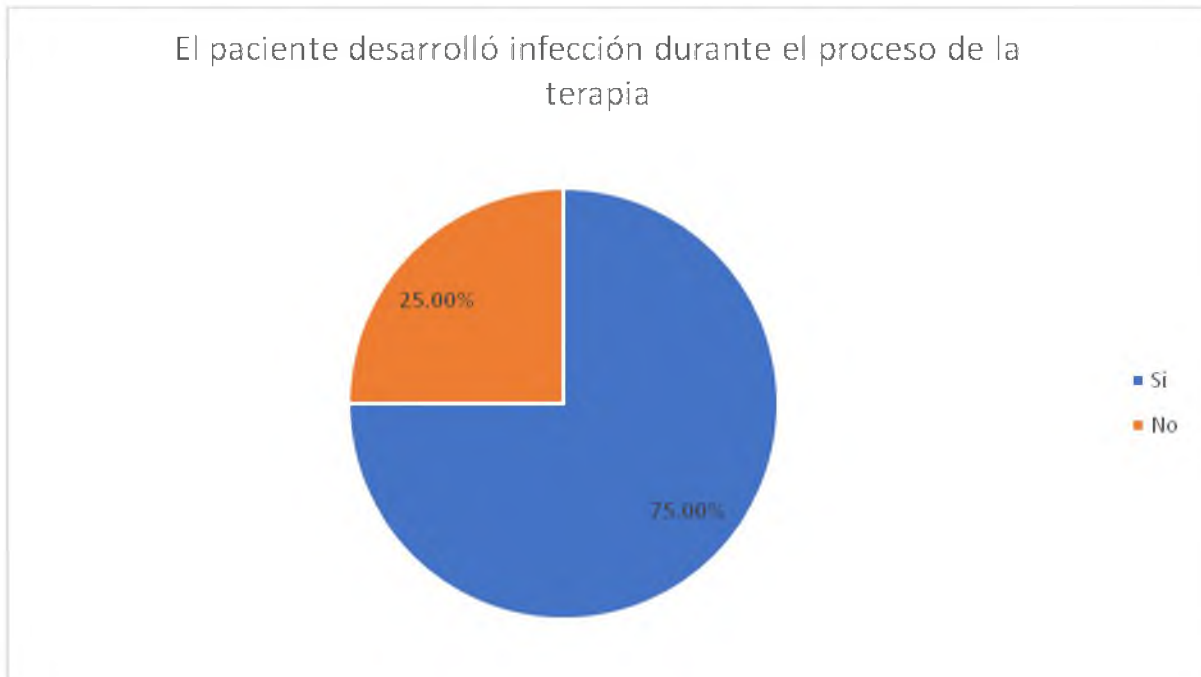
Cuadro 10. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según ¿El paciente desarrolló infección durante el proceso de la terapia?

¿El paciente desarrolló infección durante el proceso de la terapia?	Frecuencia	%
Si	12	75.0
No	4	25.0
Total	16	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 75.0 por ciento de los pacientes desarrollaron infección durante el proceso de la terapia y el 25.0 por ciento no.

Gráfico10. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según ¿El paciente desarrolló infección durante el proceso de la terapia?



Fuente: Cuadro 10.

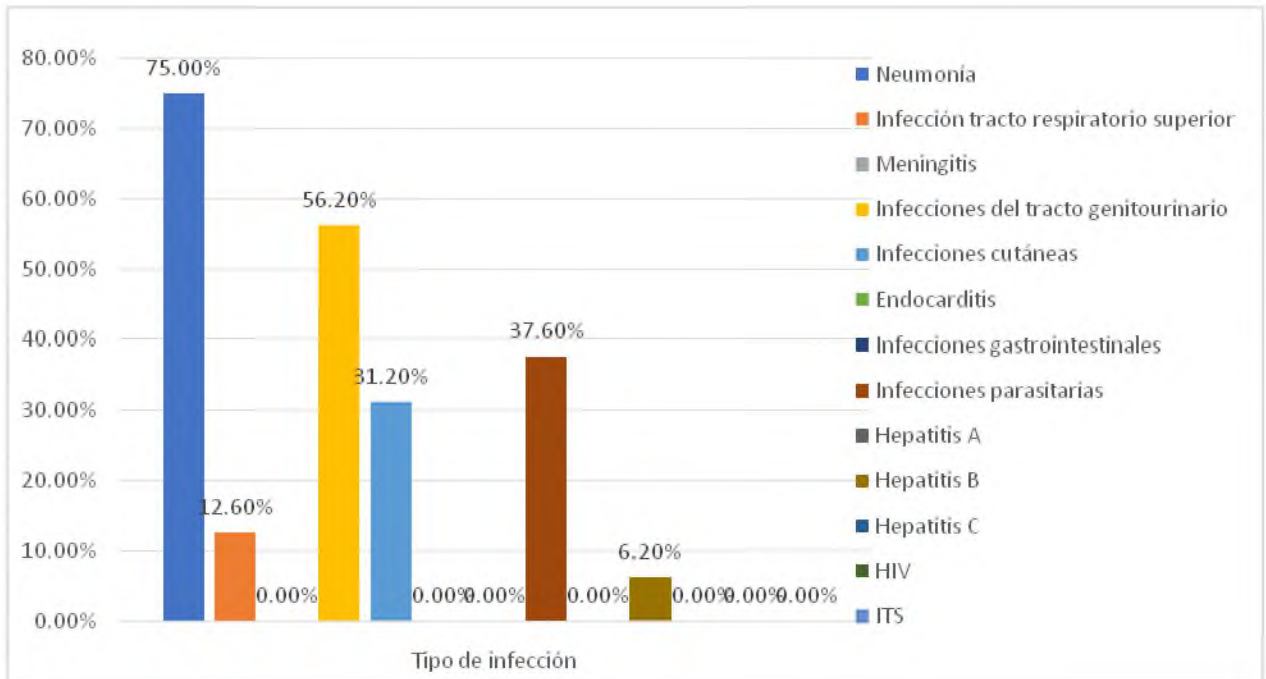
Cuadro 11. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tipo de infección.

Tipo de infección	Frecuencia	%
Neumonía	12	75.0
Infección tracto respiratorio superior	2	12.6
Meningitis	0	0.0
Infecciones del tracto genitourinario	9	56.2
Infecciones cutáneas	5	31.2
Endocarditis	0	0.0
Infecciones gastrointestinales	0	0.0
Infecciones parasitarias	6	37.6
Hepatitis A	0	0.0
Hepatitis B	1	6.2
Hepatitis C	0	0.0
HIV	0	0.0
ITS	0	0.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 75.0 por ciento del tipo de infección en los pacientes con mieloma múltiple fue la neumonía, el 56.2 por ciento infecciones del tracto genitourinario, el 37.6 por ciento infecciones parasitarias, el 31.2 por ciento infecciones cutáneas, el 12.6 por ciento Infección tracto respiratorio superior y el 6.2 por ciento hepatitis B.

Gráfico11. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según tipo de infección.



Fuente: Cuadro 11.

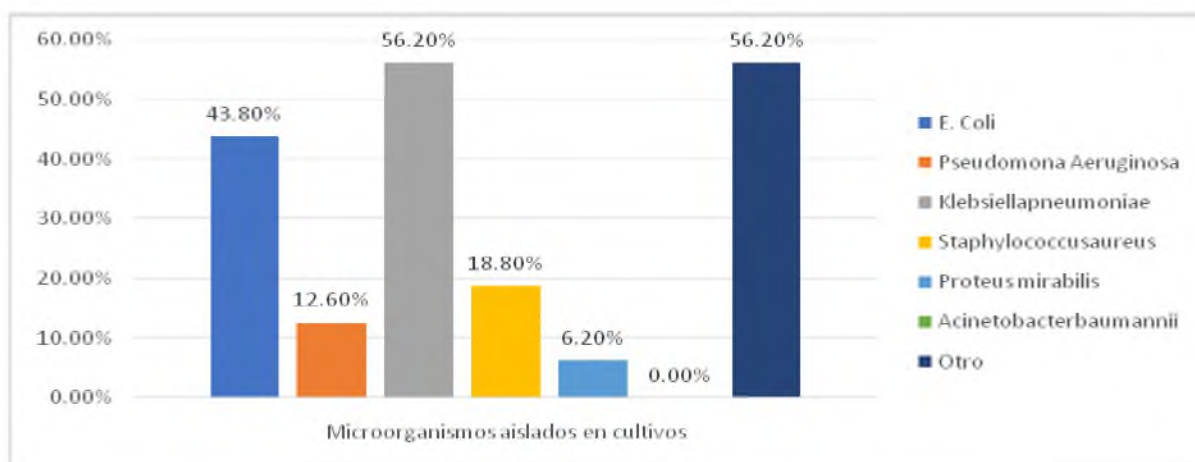
Cuadro 12. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según microorganismos aislados en cultivos.

Microorganismos aislados en cultivos	Frecuencia	%
E. Coli	7	43.8
Pseudomona Aeruginosa	2	12.6
Klebsiellapneumoniae	9	56.2
Staplylococusaureus	3	18.8
Proteus mirabilis	1	6.2
Acinetobacterbaumannii	0	0.0
Otro	9	56.2

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 56.2 por ciento de los microorganismos aislados en el cultivo en los pacientes con mieloma múltiple fue la Klebsiellapneumoniae, el 43.8 por ciento E. coli, el 18.8 por ciento Staphylococusaureus, el 12.6 por ciento Pseudomona Aeruginosa, el 6.2 por ciento Proteus mirabilis y el 56.2 por ciento otros.

Cuadro 12. Incidencia de infecciones en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, septiembre 2022 – marzo 2023. Según edad. Según microorganismos aislados en cultivos.



Fuente: Cuadro 12.

VIII. DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 16 pacientes, el 68.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple pertenecían al sexo femenino. En el estudio realizado por María José Sánchez Pérez en la Universidad de Sevilla, España en el año 2021, donde el 75.2 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple eran del sexo femenino.²

El 43.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple tenían una edad mayor e igual a los 60 años. En el estudio realizado por Jaime Leonardo Chacón Manosalva en la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia en el año 2021, donde el 38.6 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple y procesos infecciosos tenían una edad entre los 60 a 69 años.³

El 43.8 por ciento del tiempo de diagnóstico del mieloma múltiple en los pacientes fue mayor e igual a 2 años. En el estudio realizado por Carlos José Fernández de Larrea Rodríguez en la Universidad de Barcelona en el año 2018, donde el 40.3 por ciento del tiempo de diagnóstico del mieloma múltiple en los pacientes fue mayor a los 2 años.⁴

El 50.0 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple el tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina fue IgG. En relación al estudio realizado por María Del Carmen Arellano Aroca en el Hospital De Especialidades Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador en el año 2020, donde el 60.2 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple el tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina fue IgG.⁵

El 43.8 por ciento según el internacional Staging System en los pacientes con mieloma múltiple fue ISS III. En relación al estudio realizado por María Del Carmen Arellano Aroca en el Hospital De Especialidades Carlos Andrade Marín Quito,

²María José Sánchez Pérez. morbilidad del mieloma múltiple en España. Universidad de Sevilla. 2021.

³Jaime Leonardo Chacón Manosalva. Incidencia de la enfermedad pulmonar en pacientes con Mieloma Múltiple previo y posterior a trasplante de progenitores hematopoyéticos mediante un estudio de cohorte retrospectivo en la clínica FOSCAL. Universidad Autónoma de Bucaramanga Colombia. 2021.

⁴Carlos José Fernández de Larrea Rodríguez. Remisión completa en el mieloma múltiple: Impacto pronóstico de las bandas oligoclonales, cociente de cadenas ligeras libres en suero y células plasmáticas residuales en médula ósea. Universidad de Barcelona. 2018

⁵María Del Carmen Arellano Aroca. Caracterización y supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple en el Hospital De Especialidades Carlos Andrade Marín. 2020.

Ecuador en el año 2020, donde el 40.2 por ciento según el internacional Staging System en los pacientes con mieloma múltiple fue ISS III.⁴⁷

El 87.6 por ciento del tratamiento empleado en los pacientes con mieloma múltiple fue la Dexametasona. En el estudio realizado por Laura RosiñolDachs en la Universidad de Barcelona en el año 2019, donde el tratamiento empleado en los pacientes con mieloma múltiple fue la dexametasona.⁶

El 75.0 por ciento de los pacientes desarrollaron infección durante el proceso de la terapia. En el estudio realizado por Mariana Fernández Caballero en la Universidad de Murcia en el año 2019, donde el 80.0 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple desarrollaron infección durante el proceso de la terapia.⁷

⁶Laura RosiñolDachs. Mieloma multiple quiescente: historia natural y caracterización clínica y citogenética del tipo progresivo. Universidad de Barcelona. 2019

⁷Mariana Fernández Caballero. Evolución en el Tratamiento del Mieloma Múltiple: Análisis de su Eficacia, Complicaciones y Factores de Riesgo Asociados. Universidad de Murcia. 2019

IX. CONCLUSIONES

1. El 68.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple pertenecían al sexo femenino.
2. El 43.8 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple tenían una edad mayor e igual a los 60 años.
3. El 43.8 por ciento del tiempo de diagnóstico del mieloma múltiple en los pacientes fue mayor e igual a 2 años.
4. 50.0 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple el tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina fue IgG.
5. El 43.8 por ciento según el internacional Staging System en los pacientes con mieloma múltiple fue ISS III.
6. El 87.6 por ciento del tratamiento empleado en los pacientes con mieloma múltiple fue la Dexametasona.
7. El 50.0 por ciento de los pacientes desarrollaron infección al momento del diagnóstico.
8. El 75.0 por ciento de los pacientes desarrollaron infección durante el proceso de la terapia.
9. El 75.0 por ciento del tipo de infección en los pacientes con mieloma múltiple fue la neumonía.
10. El 56.2 por ciento de los microorganismos aislados en el cultivo en los pacientes con mieloma múltiple fue la *Klebsiella pneumoniae*.

X. RECOMENDACIONES

- Mejorar la información respecto al mieloma múltiple en la población, personal de salud, autoridades sanitarias, además de concientizar sobre la morbimortalidad y detección temprana realizando charlas, talleres y actualización permanente y sobre todo promover un estilo de vida sano, alejarse de los químicos, ionizantes que pueden ser nocivos a la salud.
- Que el personal médico en general, incluya en la evaluación de los pacientes con sospecha de Mieloma múltiple, la realización de análisis como, calcio, creatinina, electroforesis de proteínas y B2 microglobulin con el fin que nuestros pacientes se diagnostiquen en etapas menos avanzadas y puedan tener mayores mayor sobrevida.
- Es fundamental que los pacientes tengan más acceso a las herramientas diagnósticas, pruebas de laboratorio, imágenes, inmunohistoquímica, citogenética etc.; aumentar la cobertura que se le brinda, ya que por su alto costo no todos se pueden realizar estos.
- Orientar a los pacientes sobre los riesgos de la enfermedad y el alto porcentaje de infecciones que pueden tener debido a que las mismas son las complicaciones más comunes y que en algunos pacientes puede llevar a la muerte.

XI. REFERENCIAS

1. Farreras Valentí P, Rozman C, VonDomarus A, Cardellach López F. Medicina interna. 16ª ed. Madrid: Elsevier; 2018.
2. Alvarado-Ibarra, M., Alvarez Vera, J., & Anaya-Cuéllar, i. (2015). Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. Revista De Hematología México, 16, 306-332.
3. Rafael Álvarez Lipe, Francisco Martín Marín, Tratamiento de la ira secundaria a mieloma múltiple con filtro de highcut-off. DOI: 10.1016/j.dialis.2012.06.001.
4. Md. Arellano Aroca María. "Caracterización y supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple en el hospital de especialidades Carlos Andrade Marín en el período enero 2015 – enero 2019". Pontificia universidad católica del ecuador, facultad de medicina. (2020)
5. Farreras Valentí P, Rozman C, VonDomarus A, Cardellach López F. Medicina interna. 16ª ed. Madrid: Elsevier; 2008.
6. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Pattern of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. J Clin Oncol. 2007; 25: 1993-9
7. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 2016; 87:2675
8. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia 2012; 26:595.
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 351:1860.
10. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, Rojas H. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y supervivencia. Rev Med Chil 2007; 135:1111-1117.

11. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26:595.
12. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011; 364:2365
13. Resumen Oncoguía Mieloma Múltiple 2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León.
14. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 115:4991.
15. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. Shaji Kumar¹, Jae Hoon Lee², Juan J. Lahuerta³, Gareth Morgan⁴, Paul G. Richardson y colaboradores. *Myeloma Working Group. Leukemia*. 2019 January ; 26(1): 149–157.
16. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2016; 32:587.
17. Hussein MA, Vronis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2016; 22:1479.
18. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE
19. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2011;48(1):4–12.
20. Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG

- consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121–1127.
21. Dispenzieri A, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721–1728.
 22. Curutchet M, Kusminsky Gustavo, Labanca V, Orlando S, Quiroga L, Sánchez Avalos JC, et al. Guía de Mieloma Múltiple. Sociedad Argentina de Hematología. 2012.
 23. Janssen. Sensibilización Social sobre la Realidad de los Pacientes con Mieloma Múltiple. Madrid, España. 2014
 24. Dr. Luis G. Ramón Rodríguez, Dr. Carlos Rivera-Keeling, Dr. Alberto Arencibia-Núñez, Dr. Onel M. Avila-Cabrera, Dra. Lisette Izquierdo-Cano, Dr. Edgardo Espinosa-Estrada, et al. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2013;29 (4):382-397
 25. Zamora Ortiz G, Velázquez Sánchez de Cima S, Hernández Reyes J, Vargas Espinosa J y col. 20 años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruíz de Puebla Mexico. *Rev Hematol Mex* 2013;14:63-90.
 26. Flanders A, Stetler-Stevenson M, Landgren O. Disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity. *Blood* 2013;122:1088-1089.
 27. Reece D, Song, LeBlanc, et al. Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. *Oncologist* 2017;18:611-618
 28. Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 8018).
 29. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide vs placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010;28:15s

30. Bilotti, E.; Faiman, B. M.; Richards, T. A.; Tariman, J. D.; Miceli, T. S. & Rome, S. I. (2011). Survivorship care guidelines for patients living with multiple myeloma: consensus statements of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs*, 15 Suppl, 5-8.
31. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS, Ghobrial IM, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol*. 2012 Feb;5(1):51-66
32. Cormican, O. & Dowling, M. (2016). Managing relapsed myeloma: The views of patients, nurses and doctors. *Eur J Oncol Nurs*, 23, 51-58.
33. Dougherty, M. (2010). Assessment of patient and family needs during an inpatient oncology experience. *Clin J Oncol Nurs*, 14(3), 301-306. doi:10.1188/10.cjon.301-306
34. Dowling, M.; Kelly, M. & Meenaghan, T. (2016). Multiple myeloma: managing a complex blood cancer. *Br J Nurs*, 25(16), S18-28. doi:10.12968/bjon.2016.25.S18
35. Dunn, E.; Arber, A. & Gallagher, A. (2016). The immediacy of illness and Existential Crisis: Patients' lived experience of undergoing allogeneic stem cell transplantation for haematological malignancy. A phenomenological study. *Eur J Oncol Nurs*, 21, 90-96.
36. Ennis, N.; Rosenbloom, B. N.; Canzian, S. & Topolovec-Vranic, J. (2013). Depression and anxiety in parent versus spouse caregivers of adult patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Neuropsychol Rehabil*, 23(1), 1-18. doi:10.1080/09602016.2017.712871
37. Foster, D. & Lauer, L. S. (2014). When a diabetic foot ulcer results in amputation: a qualitative study of the lived experience of 15 patients. *Ostomy Wound Manage*, 60(11), 16-22.
38. Nondedeu Arráz D. Cambios en el rol social del paciente oncohematológico: un estudio de caso. *Index Enferm [Internet]*. septiembre de 2011 [citado 18 de mayo de 2015];20(3):165-168.

39. Friethriksdottir, N.; Saevarsdottir, T.; Halfdanardottir, S. I.; Jonsdottir, A.; Magnusdottir, H.; Olafsdottir, K. L.; Gunnarsdottir, S. et al. (2011). Family members of cancer patients: Needs, quality of life and symptoms of anxiety and depression.
40. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principio ético para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Biothica 2017; VI (2): 321.
41. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2015.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograman de actividades

Actividades	Tiempo: Septiembre 2022- marzo 2023
Selección del tema	Agosto 2022
Búsqueda de referencias	Septiembre 2022
Elaboración del anteproyecto	Octubre 2022
Sometimiento y aprobación	Noviembre 2022-
Recolección de la información	Marzo 2023
Tabulación y análisis de la información	Mayo 2023
Redacción del informe	
Revisión del informe	Mayo 2023
Encuadernación	Junio 2023
Presentación	Junio 2023

XII.2. Instrumento de recolección de datos

INCIDENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER SEPTIEMBRE 2022 –MARZO 2023.

NUMERO DE EXPEDIENTE CLINICO: _____

ÍTEM 1: DATOS DEMOGRÁFICOS

1.1. Sexo

- a) Masculino _____
- b) Femenino _____

1.2. Edad (Años cumplidos)

- a) ≤ 40 _____
- b) 41-50 _____
- c) 51-59 _____
- d) ≥ 60 _____

ÍTEM 2: CARACTERÍSTICAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

2.1. Tiempo de diagnóstico de la enfermedad

- a) ≤ 3 meses _____
- b) 3 – 9 meses _____
- c) 9 – 1 año _____
- d) ≥ 2 años _____

2.2 Tipo de inmunoglobulina monoclonal por inmunofijación en suero u orina.

Inmunofijación	Valores
No secretor	
IgG	
IgA	
IgM	
IgD	
IgE	

Kappa	
Lambda	

2.3. International Staging System (ISS)

- a) ISS I
- b) ISS II
- c) ISS III

2.4. Resultado del hemograma del paciente

Hemograma	Resultado
Hemoglobina	
Hematocrito	
Glóbulos Blancos	
Plaquetas	
% Neutrófilos	
% Eosinófilos	
% Basófilos	
% Linfocitos	
% Monocitos	
CAN	

ÍTEM 3: ESTADO VACUNAL Y PROFILAXIS DEL PACIENTE

Hemograma	Resultado
Prevenar 13/Pneumovax 23	
Hepatitis B	
Influenza anual	
Covid 19	
DT /DTPa	
Profilaxis	Medicamentos
Herpes	
Herpes Zoster	
Hongos	

ÍTEM 4: QUIMIOTERAPIA O INMUNOQUIMIOTERAPIA

- a) Lenalidomida_____
- b) Talidomida_____
- c) Ciclofosfamida_____
- d) Bortezomib_____

- e) Daratumumab_____
- f) Dexametasona_____
- g) Melfalan_____
- h) Otros_____

ÍTEM 5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS DESARROLLADAS EN EL TRANCURSO DE LA ENFERMEDAD.

5.1. ¿Desarrolló el paciente infección al momento del diagnóstico?

- a) Si_____
- b) No_____

5.2. ¿Ha desarrollado el paciente infección durante el proceso de la terapia?

- a) Si_____
- b) No_____

5.3. Si las preguntas anteriores fueron afirmativas, especifique el tipo de infección.

- a) Infección tracto respiratorio Inferior / Neumonía_____
- b) Infección tracto respiratorio superior_____
- c) Meningitis_____
- d) Infecciones del tracto genitourinario_____
- e) Infecciones cutáneas_____
- f) Endocarditis_____
- g) Infecciones gastrointestinal_____
- h) Infecciones parasitarias_____
- i) Hepatitis A_____
- j) Hepatitis B_____
- k) Hepatitis C_____
- l) HIV_____
- m) ITS_____

- n) Herpes Zoster_____
- o) Herpes_____

5.4. Microorganismos aislados encultivos

- a) E. Coli_____
- b) Pseudomona Aeruginosa_____
- c) Proteus mirabilis_____
- d) Acinetobacterbaumannii_____
- e) KlebsiellaPneumoniae_____
- f) Staphylococcus aureus_____
- g) Otro, especifique_____

XII.3. Costos y recursos

Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • Un investigador o sustentante • Dos asesores • Archivistas y digitadores 			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	170.00	510.00
Papel Mistique	1 resma	480.00	480.00
Borras	1 unidad	20.00	20.00
Bolígrafos	1 docena	15.00	15.00
Sacapuntas	1 unidad	5.00	5.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM;20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteach 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector Cartuchos HP 45 A y 78 D Calculadoras			
	1 unidad	1,600.00	1,600.00
	2 unidades	600.00	1,200.00
	1 unidad	75.00	75.00
Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
Económicos			
Papelería (copias)	500 copias	0.35	175.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Inscripción	1 inscripción	15,000.00	15,000.00
Alimentación			2,000.00
Transporte			2,000.00
Imprevistos			1,000.00
Total			\$25,040.00

