

REPUBLICA DOMINICANA
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad De Ciencias De La Salud
Escuela De Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

**MIELOMA MÚLTIPLE ESTADIO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO EN LA
CONSULTA DE LA UNIÓN MÉDICA DEL NORTE PERIODO DEL
2007-2012.**



Tesis de Post Grado para optar por el Título de especialista en:
HEMATOLOGÍA MÉDICA

SUSTENTANTE:
Dra. Virginia De Jesús Lugo Santana

Asesores
Dr. Ana Nadal Ponce
Dra. Iuminada Vásquez

Los conceptos emitidos en la presente
tesis de post grado son de la exclusiva
responsabilidad de la sustentante

Santo Domingo, D.N. 2019

XII.4. EVALUACIÓN

SUSTENTANTE

Dra. Virginia De Jesús Lugo Santana

Asesores:

Dra. Ana Nadal Ponce
Asesora Metodológica

Dra. Iluminada Vásquez

Jurado:

Dr. César Matos

Dra. Esmedalys Romero

Autoridades

Dr. John González
Gerente de Enseñanza e
Investigaciones

Dra. Esmedalys Romero
Coord. Residencias de Hematología

Dr. César Matos
Jefe del Departamento de Hematología

Dra. Claridania Rodríguez
Coord. Unidad Postgrado y
Residencias Médicas (UNPHU)

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la
Salud (UNPHU)

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____

El título:

**Mieloma Múltiple Estadio Clínico al Diagnóstico en la Consulta de la Unión
Médica del Norte periodo del 2007-2012.**

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIA	ii
RESUMEN	iii
Capítulo I: Aspectos Generales Introducción	v
I. Introducción	1
I.1 Antecedentes	3
I.2 Justificación e Importancia.....	9
II. Planteamiento del problema y preguntas de investigación	10
III. Objetivos.....	11
III.1 Objetivo General.....	11
III.2 Objetivos Específicos	11
IV. MARCO TEÓRICO.....	12
IV.1 MARCO TEÓRICO.....	13
IV.1.1 Mieloma Múltiple. Historia.....	13
IV.2 Definición de Términos.....	15
IV.2.1 Mieloma Múltiple.....	15
IV.2.2 Genética del Mieloma Múltiple.....	16
IV.2.3 Epidemiología y Diagnóstico	18
IV.2.4 Criterios diagnósticos revisados del IMWG para mieloma múltiple y mieloma múltiple latente	19
IV.2.4.1 Nueva definición de mieloma múltiple	19
IV.2.4.2 Criterios Diagnósticos	19
IV.2.4.3 Definición de mieloma múltiple latente.	20
IV.3 Manifestaciones clínicas y Tratamiento.....	21

IV.3.1 Destrucción ósea.....	23
IV.3.2 Insuficiencia Renal	23
IV.3.3 Hiperviscosidad	24
IV.3.4 Neuropatía	25
IV.4 Influencia de la Edad y sexo del paciente al momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple	25
IV.5 Nivel de Creatinina al momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple	26
IV.6 Niveles de Hemoglobina en pacientes con Mieloma Múltiple	27
IV.6.1 Lesiones óseas en los estudios radiográficos de pacientes con Mieloma Múltiple.....	29
IV.6.2 Niveles de inmunoglobulina sérica en pacientes con MM.....	30
IV.6.3 Niveles de calcio sérico en los pacientes con MM y su relación con lesiones óseas.....	31
IV.7 Proteína BENCES JONES en orina en pacientes con Mieloma Múltiple.....	32
IV.7.1 Factores Pronósticos Mieloma múltiple	33
IV.7.2 Estadificación de Mieloma múltiple:	35
IV.7.3 International Staging System (ISS)	36
IV.7.4 Estadificación pronostica según genética.....	36
IV.7.5 Tratamiento	37
IV.7.6 Tratamiento De Primera Línea	38
IV.7.7 Candidatos a TMO	38
IV.7.7.1 Trasplante Autólogo.....	38
IV.7.7.2 Trasplante Autólogo en tándem:	39
IV.7.7.3 Trasplante Alogénico	39
IV.7.7.3.1 Regímenes principales de tratamiento en el mieloma múltiple.....	39
V. Hipótesis y preguntas de investigación:	41
VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	42

VII. Material y Métodos	43
VII.1. Tipo de estudio.....	43
VII.2. Área de estudio.....	43
VII.3. Universo	44
VII.4. Muestra	44
VII.5. Criterios.....	44
VII.5.1. De inclusión	44
VII.5.2. De exclusión.....	45
VII.6 Instrumento de recolección de datos	45
VII.7. Procedimiento	45
VII.8. Tabulación.....	45
VII.9. Análisis	45
VII.10. Aspectos éticos.....	45
VIII. RESULTADOS	47
IX. DISCUSIÓN	56
X. CONCLUSIÓN	57
XI. RECOMENDACIONES.....	59
XII. REFERENCIAS	60

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por darme la vida, por acompañarme en este caminar del día a día, porque contigo en el camino, las metas se hacen realidad, por darme fortaleza para continuar haciendo mi profesión dentro del marco de la humanidad y respeto a los demás.

Mis asesoras: la Dra. Iluminada Vásquez, Por su paciencia y dedicación al compartir sus conocimientos, para la realización correcta de nuestro trabajo de investigación. Con su experiencia e intelecto hicimos posible la culminación de este trabajo.

A la Dra. Ana Nadal: Por sus sinceras consideraciones y acertadas respuestas en cuanto al tema de investigación. Gracias por su motivación y dedicación.

Al Departamento de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier y sus Encargados: Por darnos la oportunidad de elaborar esta investigación, sirviendo así como fuente de origen del conocimiento de unas de las patologías relacionadas al cáncer en la República Dominicana.

Dra. Virginia Lugo

DEDICATORIA

El presente trabajo es el fruto de un gran esfuerzo y dedicación el mismo complementa mi crecimiento profesional, va dedicado principalmente a mis queridos y amados **Padres: Reyna santana y Ramón Virgilio Lugo:** Sin su ayuda, entrega y apoyo incondicional no estaría terminando esta etapa de mi vida.

A mi hijo Jacobo Cueto Lugo. Motor principal de mis anhelos de superación continúa.

A mi esposo Andrés Cueto: mi compañero y motivador.

A mis colegas Dra. Martha Pérez, Esterlín Fernández, Dra. Díaz Vásquez, por su ayuda incondicional y apoyo.

A mi Hermana y amiga Rita Hernández siempre presente en las buenas y malas, gracias de corazón.

A mis hermanos y a todos aquellos que no he podido mencionar en estas líneas mis sinceros agradecimientos.

Dra. Virginia Lugo

RESUMEN

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que producen proteína monoclonal en exceso, del tipo inmunoglobulina que se acumulan en la médula ósea. Representa el 1.6% de todos los casos de cáncer en Estados Unidos, siendo un 10% aproximadamente de todas las neoplasias hematológicas (Thomas C. Michels, 2017).

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de Determinar el Estadio más frecuente en que se encuentran los pacientes de Mieloma Múltiple al Diagnóstico en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012. Nuestro estudio contó con una población de 33 pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple

Según la Edad se denota que un mayor porcentaje de los pacientes 61% oscila entre las edades de 60 a 69 años, predominando el sexo masculino en 64% de los casos. Con relación a los hallazgos de laboratorio los niveles de hemoglobina se encontraron entre los rangos de 8-10g/dl en 36%, los niveles de creatininas menor o igual a 2mg/dl, los niveles de calcio oscilaron entre 8-10mg/dl en 52%, solo 15% presentaron positiva la Proteína de Bence Jones.

En los estudios de imágenes pudimos evidenciar que el 91% de los casos presentaron lesiones óseas.

El tipo de Mieloma Múltiple más frecuente fue el tipo IgG 88%, de la población estudiada lo cual se corresponde con lo establecido en la literatura.

Palabras claves: estadio, edad, sexo, mieloma múltiple, creatinina, proteína de Bence Jones, proteína monoclonal.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a neoplasm of plasma cells that produce excess monoclonal protein, of the immunoglobulin type that accumulate in the bone marrow. It represents 1.6% of all cases of cancer in the United States, with approximately 10% of all hematologic malignancies (Thomas C. Michels, 2017).

A descriptive, retrospective study was carried out with the objective of Determining the most frequent stage in which the patients of the Multiple Myeloma are at the Diagnosis in the Consultation of the Northern Medical Union period of 2007-2012. Our study included a population of 33 patients diagnosed with Multiple Myeloma.

According to the Age it is denoted that a greater percentage of the patients 61% oscillates between the ages of 60 to 69 years, predominantly the male sex in 64% of the cases. Regarding laboratory findings, hemoglobin levels were found in the ranges of 8-10g / dl in 36%, creatinine levels less than or equal to 2mg /dl, calcium levels ranged from 8-10mg/dl in 52%, only 15% presented positive for Bence Jones Protein.

In the imaging studies we could show that 91% of the cases presented osteolytic lesions.

The most frequent type of Multiple Myeloma IGG 88%, of the population studied which corresponds to what is established in the literature.

Keywords: stage, age, sex, multiple myeloma, creatinine, benzene jones protein, monoclonal protein.

Capítulo I:

Aspectos Generales Introducción

I. Introducción

Cuando las células comienzan a crecer sin control, ocurre el cáncer. Este puede originarse en casi cualquier célula del cuerpo, propagándose después a otras áreas. El mieloma múltiple (MM) es un ejemplo de este proceso.

Las células plasmáticas normales se encuentran en la médula ósea y son un componente importante del sistema inmunitario. Dicho sistema se compone de varios tipos de células que funcionan juntas para combatir las infecciones y otras enfermedades. Uno de los principales tipos de glóbulos blancos que conforman el sistema inmunitario son los linfocitos, los cuales incluyen a las células T y B. Al responder a una infección, los linfocitos B maduran y se convierten en células plasmáticas, que producen anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas) para ayudar al organismo a atacar y destruir gérmenes.

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que producen proteína monoclonal en exceso, del tipo inmunoglobulina, al acumularse en la médula ósea. Representa el 1.6% de todos los casos de cáncer en Estados Unidos, siendo un 10% aproximadamente de todas las neoplasias hematológicas (Thomas C. Michels, 2017).

Las enfermedades de células plasmáticas conforman un espectro que va desde la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) hasta mieloma múltiple latente, mieloma múltiple clínico y en raras ocasiones, leucemia de células plasmáticas. El mieloma múltiple es una enfermedad predominante sobretodo en envejecientes, siendo la edad promedio al momento de diagnóstico 70 años. Solo un 15% de los pacientes diagnosticados tienen una edad menor a 65 años (Thomas C. Michels, 2017 et al).

Al momento de su presentación, la clínica del paciente puede ser sumamente variada. Las manifestaciones y/o complicaciones más comunes suelen ser abreviadas con el acrónimo CRAB (por sus siglas en inglés) que incluye hipercalcemia, daño renal, anemia y lesiones óseas, siendo anemia una de las presentaciones más frecuentes encontrándose en aproximadamente 70% de los pacientes recientemente diagnosticados con mieloma (Eslick Renee, 2013).

El objetivo de esta investigación es: Identificar el Estadio Clínico del Mieloma Múltiple al Momento del Diagnóstico en la Consulta de la Unión Médica del Norte durante el periodo del 2007-2012. Se toma como parámetro la alta incidencia de casos actuales del Mieloma, por lo que se hace necesaria la misma.

I.1 Antecedentes

Debido al hecho de que el mieloma múltiple se suele presentar con síntomas muy vagos al momento del diagnóstico, es necesario tener muy claros los signos y síntomas que deben despertar nuestra sospecha para así hacer un diagnóstico oportuno y certero. Debido a la importancia de esto, diversas investigaciones se han realizado al respecto a nivel local e internacional.

En un estudio realizado por Luis G. Ramón Rodríguez, Carlos Rivera-Keeling, Alberto Arencibia-Núñez, Onel M. Avila-Cabrera, Lissete Izquierdo-Cano, Edgardo Espinosa-Estrada, et al. Sobre Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba,⁴ con el objetivo de caracterizar a los pacientes con MM diagnosticados y atendidos en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2010.

El universo incluyó 88 pacientes con MM atendidos en dicho servicio en el período señalado. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de MM mayores de 18 años seguidos en la consulta externa de la institución, dato que coincide con nuestra investigación, ya que se estudiaron pacientes mayores de 18 años. Se incluyeron en total 88 pacientes con una edad media de 60.7 años y un rango de 31 a 87 años, en nuestra investigación se incluyó un total de 25 pacientes y la edad media fue de 62.8 y con un rango casi similar de 40 a ≥ 70 años. Predominó el grupo de 60 a 69 años (33.0%) y en nuestra investigación el grupo de predominio fue el de ≥ 70 años (32.0%).

La enfermedad se presentó más en hombres, en nuestra investigación, se presentó más en mujeres. Como antecedentes de salud, el 35.2 por ciento padecía hipertensión arterial, dato que coincide con nuestra investigación, donde la hipertensión arterial fue el padecimiento más frecuente, con un 56.0 por ciento. En el hemograma se destacó la anemia con niveles de hemoglobina media de 8.9 g/dl, los niveles medios de leucocitos y plaquetas estuvieron dentro de valores normales, al igual que en nuestra investigación, donde la anemia se presentó en el 40 por ciento de los pacientes, con niveles de hemoglobina media de 10.0, se presentó leucopenia en 8.0 por ciento y trombocitopenia en 4.0 por ciento.

En 50 (64.0%) pacientes la proteína monoclonal fue IgG y en 17 (21.8 %) fue IgA. En ambas proteínas monoclonales predominó la cadena ligera kappa, al igual 72 que en nuestra investigación, la proteína monoclonal IgG se presentó en 22 (88.0%) pacientes con predominio de la cadena ligera kappa. Siete (9.0%) pacientes tenían una cadena ligera en orina sin proteína monoclonal en el suero (MM de Bence Jones), en nuestra investigación, se identificó en 6 (24.0%) . Todos los pacientes presentaron más del 20 por ciento de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, dato que coincide con nuestra investigación y un rango que osciló de 25 a 95 por ciento, en nuestro estudio el rango fue de 10 a ≥ 60 por ciento.

En el año 2012, la Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Postgrados; Quito, Ecuador realizó una investigación titulada “Mieloma múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marin, Estadio clínico al diagnóstico y sobrevida”, presentada por Luján Jimenéz, María Fernanda. En esta investigación fueron incluidos 87 pacientes con edad promedio de 50.5 años. La mayor parte de los pacientes (59.7%) eran hombres, lo cual es esperado de acuerdo a las estadísticas de la enfermedad.

Los principales hallazgos de la etapa del MM y la asociación a la falla renal fueron los principales influyentes en mortalidad; lo cual va de acuerdo a lo ya descrito en la literatura. Tal circunstancia fue igualmente descrita por Augustson et al. En un análisis combinado de varias series de ensayos clínicos y por Phekoo et al. En un estudio en la población inglesa. Se precisa mayor seguimiento para poder tener una asociación adecuada entre los años de enfermedad (sobrevida) y las variables clínicas incluidas.

En un estudio realizado por Ahn, Jae-Sook et al. Publicado en el 2014, se analizaron retrospectivamente los récords de pacientes que habían recibido re-tratamiento con terapia de rescate basada en bortezomib en pacientes con MM, en un hospital de Korea. Los datos obtenidos abarcaban desde noviembre 2004 hasta abril 2013. La población estuvo conformada por 165 pacientes de los cuales 30 recibieron el tratamiento de interés y cumplían los criterios para ser incluidos en el estudio. La mediana de edad fue 67 años, de los cuales 20% presentaba elevación de cadenas ligeras. En promedio, el tiempo transcurrido entre diagnóstico y re-tratamiento con bortezomib era de 43.6 meses.

El 44% de los pacientes presentaban estadio II o III según el sistema de estadificación internacional. Nuevamente vemos la tendencia de mayor estadio clínico en los pacientes que están sintomáticos y reciben un diagnóstico.

En dicho análisis se pudo observar que la respuesta de la enfermedad fue más efectiva en pacientes que recibían re-tratamiento y su terapia inicial había sido con bortezomib. Ningún paciente falleció debido a efectos adversos relacionados a este medicamento. Se pudo concluir que este esquema es efectivo en pacientes que presentan recaída mucho tiempo luego de terapia inicial con bortezomib.

En el 2014, Manasanch Elisabet et al. Presentaron una investigación referente a consideraciones especiales en el tratamiento de MM latente. Señalan el hecho de que se ve mejor respuesta de la enfermedad y mayor tiempo de supervivencia en general con el inicio de tratamiento tempranamente. Sin embargo, el hecho de que el MM latente no siempre avance a MM establecido o de que el avance no siga un tiempo específico, significa retos para el inicio oportuno del tratamiento. Aunque el tratamiento de MM es más tolerado en la actualidad que en tiempos anteriores, efectos adversos serios pueden ocurrir. Es obligatorio considerar los riesgos/beneficios para cada paciente antes de iniciar al paciente en un estudio que investigue tratamiento.

Para el primer consenso nacional de MM por hematólogos del ISSSTE en el 2015, Alvarado-Ibarra Martha et al. Elaboraron dicho consenso debido a la necesidad existente de uniformar los criterios diagnósticos, de tratamiento y para el seguimiento en dichos pacientes. Sugieren enfocar el proceso diagnóstico basándose en la historia clínica, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación eritrocitaria, pruebas de función renal, entre otras. La evidencia de proteína monoclonal en sangre u orina es fundamental.

En el 2015, Valkovic Toni realizó una investigación que buscaba identificar las infecciones que afectaban principalmente a los pacientes hospitalizados con MM y sus factores de riesgo. Revisaron 240 casos de pacientes con MM hospitalizados, siendo hombres y mujeres en igual proporción y con una edad médica de 69 años. Los criterios utilizados para identificar los pacientes como infectados fueron temperatura corporal por encima de 37C o aislamiento de un microorganismo en paciente con síntomas clínicos o humorales que

señalasen infección. 43 de los pacientes fueron diagnosticados con infección, siendo *Pseudomonas aeruginosa* el microorganismo más común.

Los pacientes mostraron infección más comúnmente en el tracto urinario y sangre. Se observó mayor riesgo de infección en pacientes de sexo femenino, estado deteriorado general, estadio clínico IIB según estadificación de Durie Salmon, valores elevados de creatinina, neutropenia, valores elevados de ferritina y pacientes con catéter, sobre todo catetes urinarios. Las infecciones al ser más comunes en etapas avanzadas de la enfermedad representan un mayor riesgo en pacientes con MM agresivo. Podría valorarse la utilización de profilaxis microbiana en este tipo de pacientes.

En una investigación presentada en el 2016 en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por Ríos Tamayo, Rafael con el tema: Factores Pronósticos Consolidados y Emergentes en el Mieloma Múltiple. Buscaba analizar la tendencia, en un conjunto de paciente con MM en Granada, en cuanto a la supervivencia global en las últimas tres décadas, y el impacto pronóstico de la comorbilidad, relacionado a factores pronósticos consolidados más usados en la práctica clínica habitual y otros factores potenciales.

La muestra de este estudio estuvo conformada por 582 pacientes entre 1984 al 2014 quienes habían sido recientemente diagnosticados con MM. En los últimos años de la investigación, específicamente entre 2010 y 2014, se observó un aumento progresivo de la supervivencia en pacientes menores de 65 años. El sistema de estadio internacional (ISS), nivel sérico de LDH, presencia de insuficiencia renal, realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y la presentación de amiloidosis relacionada a MM se vieron asociados a dicha supervivencia. Se puede deducir que el uso de nuevos agentes para el tratamiento pudiese ayudar en el aumento de la supervivencia.

Para 2017, Tandon N llevó a cabo un estudio que buscaba identificar la utilidad clínica del sistema de estadificación internacional revisado en pacientes recientemente diagnosticados o en recaída con MM. Dos cohortes de pacientes fueron estudiadas: la primera con 1900 pacientes que reciente diagnóstico (entre 90 días desde el diagnóstico) y la segunda incluyó 887 pacientes con recaída.

Dentro de los pacientes recientemente diagnosticados, 17% tenían un estadio I, 69.4% estadio II y un 13.7% en estadio III. De los pacientes pertenecientes al grupo con recaída 22.8% tenían estadio I, 64.5% estadio II y 12.7% estadio III. Se observa que el diagnóstico fue más inclusivo para aquellos pacientes que se presentaban criterios para estadio II en ambos grupos. Asociado a estas etapas de estadio clínico se identificó una media de supervivencia a 5 años en los nuevos diagnosticados de 76.3% para el estadio I, 55.7% para el estadio II y 29.5% para el estadio III. Menor estadio representa mejor posibilidad de supervivencia. Estas diferencias entre estadios podrían ser utilizadas para la selección de tratamientos específicos que se adecuen a las características de cada estadio incrementando así la posibilidad de supervivencia.

En una investigación del año 2018 realizada por Ailawadhi Sikander et al, en la que se tomó información de 9 estudios clínicos realizados entre los años 1988 y 2011 para analizar la relación entre raza/etnia y respuesta de la enfermedad. Se incluyeron 2896 pacientes comprendidos por un 58.5% de hombres y 41.5% de mujeres con una edad media de 61.4 años. Los subgrupos étnicos estuvieron conformados por 81.9% blancos no hispanos, 13.5% afroamericanos no hispanos, 2.6% hispanos y 1.9% de otros no hispanos.

En este estudio se reportaron diferencias importantes en parámetros de laboratorio asociados con enfermedad agresiva, como anemia significativa y LDH, en afroamericanos no hispanos. Sin embargo, a pesar de pronóstico sombrío en ciertos grupos étnicos, los pacientes tuvieron respuestas y supervivencia similares señalando esto lo importante que es el acceso al tratamiento adecuado.

Estudio a nivel nacional realizada en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña Facultad de Ciencias de la Salud Escuela de Medicina Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier Residencia de Hematología con el tema: Frecuencia De Pacientes Con Diagnóstico De Mieloma Múltiple Asistidos En la Consulta de Hematología Clínica del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier Mayo 2017- Abril 2018. Realizada por la Dra. Ana Aurora Nadal Ponce.

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple asistidos en la consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier Mayo 2017- Abril 2018, se concluyó lo siguiente: 1. El 39.7 por ciento de los pacientes se diagnosticó con Mieloma múltiple a través del estudio del aspirado y biopsia de médula ósea. 2. La edad más frecuente fue ≥ 70 años con 8 pacientes que corresponde a 32.0 por ciento. 3. El sexo más frecuente fue el femenino con 15 pacientes, para un 60.0 por ciento. 4. El lugar de procedencia más frecuente fue el Distrito Nacional con 8 pacientes, para un 32.0 por ciento. 5. La comorbilidad más frecuente presente en los pacientes, fue la Hipertensión arterial (HTA), con 14 pacientes, para un 56.0 por ciento. 6. El valor de la B2 microglobulina más frecuente presente en los pacientes fue mayor que 2.52 mg/L, con 18 pacientes, para un 72.0 por ciento. 7. La Proteína de Bence Jones estuvo negativa en 19 pacientes, para un 76.0 por ciento. 8. Los datos del Hemograma revelaron, que la anemia estuvo presente en 10 pacientes, para un 40.0 por ciento. 9. El valor de la creatinina más frecuente presente en los pacientes fue menor que 2 mg/dl, en 22 pacientes, para un 88.0 por ciento. 10. El valor del calcio más frecuente presente en los pacientes fue menor que 11 mg/dl, en 23 pacientes, para un 92.0 por ciento. 11. La Proteína monoclonal más frecuente presente en los pacientes fue la IgG Kappa, en 22 pacientes, para un 88.0 por ciento. El porcentaje de Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas más frecuente presente en los pacientes fue mayor o igual a 60 por ciento, en 8 pacientes, para un 32.0 por ciento. 13. Rechazamos la hipótesis, ya que el sexo más frecuente fue el femenino.

I.2 Justificación e Importancia

De acuerdo con la (OMS, 2019), Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Entre los factores de riesgo más importantes cabe citar la insuficiencia ponderal, las prácticas sexuales de riesgo, la hipertensión, el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene. No obstante, el tener un factor de riesgo, o incluso varios, no significa que una persona padecerá la enfermedad.

La importancia fundamental de esta investigación radica en que es necesario que la población conozca sobre el Mieloma Múltiple, el cual no es más que enfermedad neoplásica que afecta a la población adulta y que se caracteriza por infiltración de células malignas a médula ósea y otros tejidos. Según el conocimiento propio de la enfermedad se puede llegar a tener una gran expectativa de vida (promedio de años que vivirá un grupo de personas nacidas en el mismo año), la cual se ha elevado en la República Dominicana, entendiéndose que la expectativa de vida al nacer en la población total es de 78,1 años, hombres de 75 años y en mujeres 80.5 años. (2016 est.).

En vista del alto índice del Mieloma Múltiple y justificando estos argumentos, sobre que la población de la República Dominicana ha aumentado la expectativa de vida y puesto que el Mieloma múltiple es una enfermedad que se presenta en los adultos mayores, es importante conocer que tan avanzados en la enfermedad se diagnostican nuestros pacientes en la consulta y su comportamiento.

Se Utiliza la Clasificación de Durie - Salmon para el estiaje de los pacientes debido a que por las condiciones económicas la mayoría de los pacientes no tienen acceso a realizar la beta-2 microglobulina que requiere el Índice Pronóstico Internacional ISS. Al realizar esta investigación se busca obtener soluciones al problema, tomando en cuenta cómo puede aplicarse la misma de la teoría o la práctica.

Se obtendrán grandes beneficios mediante la generación de nuevos conocimientos para la rama médica y que se tomarán en cuenta por profesionales del área como referencia para futuras investigaciones.

II. Planteamiento del problema y preguntas de investigación

Al plantear el tema Mieloma Múltiple Estadio Clínico al Diagnóstico en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012, se considera que, al hablar de cáncer, se debe tomar en cuenta la edad, el sexo y antecedentes familiares del paciente. El Mieloma Múltiple (MM), es un cáncer hematológico el cual ocupa el 1% de todos los canceres y el 10% de los canceres hematológicos, en cuanto al sexo, los hombres tienen una probabilidad ligeramente mayor de padecerlo en comparación con las mujeres.

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que se forma en un tipo de glóbulo blanco denominado «célula plasmática». Las células plasmáticas ayudan a combatir las infecciones mediante la fabricación de anticuerpos que reconocen y atacan los microorganismos. El mieloma múltiple hace que las células cancerosas se acumulen en la médula ósea, donde desplazan a las células sanguíneas sanas. En lugar de producir anticuerpos útiles, las células cancerosas producen proteínas anormales que pueden provocar complicaciones.

En el caso específico del mieloma múltiple no siempre es necesario tratar como se da en el caso de personas que no padecen ningún signo ni síntoma. Para las personas con mieloma múltiple que requieren tratamiento, existen una variedad de tratamientos disponibles para ayudar a controlar la enfermedad.

Esta investigación se ha planteado por notoriedad del incremento y el riesgo de padecer 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 de edad. Por tales motivos, se plantea la siguiente interrogante. ¿Cuál es el Estadio Clínico de los pacientes al diagnóstico de Mieloma Múltiple Estadio en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012?

III. Objetivos

III.1 Objetivo General

Determinar el Estadio más frecuente en que se encuentran los pacientes de Mieloma Múltiple al Diagnóstico en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012.

III.2 Objetivos Específicos

- Identificar la edad más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple.
- Determinar el sexo más frecuente del paciente al diagnóstico de Mieloma Múltiple.
- Determinar el nivel de creatinina al momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple.
- Conocer el nivel de hemoglobina del paciente al momento de diagnóstico de Mieloma Múltiple.
- Determinar el tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple.
- Evaluar la presencia de lesiones óseas en los estudios radiográficos para el diagnóstico del paciente con Mieloma Múltiple.
- Cuantificar los niveles de calcio sérico en los pacientes al diagnóstico de MM.
- Detectar la presencia de proteína BENCES JONES en orina de 24 h en los pacientes al diagnóstico de Mieloma Múltiple.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1 MARCO TEÓRICO

IV.1.1 Mieloma Múltiple. 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 mollities ossium. El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones (BJ). En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes.

Kahler Otto (1889) 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. 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.

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 BJ y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956. La hiperglobulinemia fue reconocida por Perlzweig y col. en 1928.

En 1939 Longsworth y col. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. La crioglobulinemia, fue reconocida por Wintrobe y Buell en 1933, aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947.

En 1962 Bergsagel y col. informaron que el melfalán, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma. (Rev Biomed 2006; 17:225-229)

Los informes aislados de casos se fueron haciendo más frecuentes y el primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen (1894). En 1903 Weber asociado con dos colaboradores, concluyó que el sitio de producción de la proteína de BJ 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”.

En 1928 Geschikter y Copeland reportaron 13 casos y revisaron los 412 que se habían publicado hasta entonces. Bayrd y Heck (1947), describieron 83 pacientes con demostración histológica de mieloma múltiple y que habían sido atendidos en la Clínica Mayo hasta 1945. 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 tisulares, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión.

Los laboratorios de patología del Mass General llevan su nombre desde 1956. Una relación entre las proteínas de BJ 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. 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. La crioglobulinemia, que no siempre se encuentra, fue reconocida por Wintrobe y Buell

(1933), aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947. El camino en el conocimiento del tratamiento, que se inició años después con el advenimiento de la radioterapia, ha sido más acelerado pero dista mucho de llegar a la meta que todos deseamos. Durante décadas sólo sirvió la radioterapia misma, hasta que Blokhin y cols., reportaron resultados exitosos con la mostaza lfenilalanina – entonces llamada sarcolisina – y en 1962, Bergsagel y cols.

Informaron que ésta, ahora llamada melfalán, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma. Finalmente, llegaron múltiples combinaciones medicamentosas, pero el grupo del Myeloma Trialists Collaborative Group (1999), demostró, que ninguna de ellas era superior a la combinación de Melfalán/Prednisona.

No se cuenta con información histórica sobre esta enfermedad en Latino América.

IV.2 Definición de Términos

IV.2.1 Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de todas las neoplasias humanas y aproximadamente el 10% de todas las neoplasias hematológicas. Cada año son diagnosticados más de 20.000 casos nuevos en los EE. UU. La incidencia anual ajustada por edad se ha mantenido estable durante décadas en aproximadamente 4/100.000 habitantes (Rajkumar, 2013). Se estima que anualmente se diagnostican cerca de 40.000 casos nuevos en Europa, siendo la causa de unas 25.000 muertes anuales (Alegre, 2014).

Según datos de la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la incidencia del MM en España es de 12.000 casos y cada año se diagnostican unos 2.000 casos nuevos. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de alrededor de 65-70 años. Se han descrito como factores de riesgo de MM una edad superior a 65 años, sexo masculino, grupo étnico africano y la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (Rajkumar, 2013).

El MM es una enfermedad caracterizada por una proliferación clonal de las células plasmáticas y la presencia de una paraproteína (proteína M) en suero y/u orina, hecho que causa deterioro en órganos y tejidos (Palumbo et al., 2011). En muchos casos se ha visto que el MM viene precedido por una enfermedad premaligna asintomática llamada GMSI (Rajkumar, 2016), que es un trastorno proliferativo de las células plasmáticas que se caracteriza por un contenido de células plasmáticas de menos del 10% en la médula ósea, un contenido de proteína M inferior a 30 g/L en suero y no presentar afectación orgánica (Paszekova et al., 2014). La GMSI está presente en más del 3% de la población mayor de 50 años, y progresa a MM a razón de un 1% por año (Rajkumar, 2013).

En algunos pacientes se ha visto una etapa intermedia, también asintomática, pero con un estado premaligno más avanzado conocido como MM latente o Smoldering Multiple Myeloma (SMM). El SMM progresa a MM en una proporción de aproximadamente un 10% por año. El International Myeloma Working Group (IMWG) definió el SMM como un trastorno de las células plasmáticas caracterizado por una o dos características de la proteína M en suero de las células plasmáticas, pero sin evidencia de sintomatología relacionada con el MM. Se sabe que muchos de los pacientes con SMM desarrollarán un MM sintomático (Smith & Yong, 2013; Rajkumar, 2016).

El MM se clasifica según el tipo de inmunoglobulina monoclonal alterada: IgG, IgA, IgM o IgD. La progresión de GMSI o SMM a MM se produce al azar, a través de lesiones genéticas que incluyen mutaciones, translocaciones y alteraciones en el microambiente de la médula ósea; más concretamente, el MM surge a causa de cambios genéticos durante la diferenciación terminal de los linfocitos B en las células plasmáticas.

IV.2.2 Genética del Mieloma Múltiple

En algunos casos se han podido identificar factores contribuyentes a las alteraciones genéticas que favorecen el desarrollo de la enfermedad, como la exposición ambiental a la radiación ionizante, el contacto con ciertas sustancias químicas o infecciones por el virus del herpes, patógeno presente en las células dendríticas medulares de la mayoría de los pacientes

con MM. Prácticamente, en la mitad de los casos se produce una translocación cromosómica, que sitúa al oncógeno en el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma Este hecho da énfasis al oncógeno, y por lo tanto se produce una proliferación celular desmesurada (Smith & Yong, 2013).

Una de las principales características genéticas de MM es la presencia de translocaciones que involucran el locus de Inmunoglobulinas (14q32) o uno de los loci de IgL (Igk 2p12 e Igd 22q11). Se piensa que estas translocaciones resultan de errores en uno de los tres procesos específicos de las células B que modifican el ADN: (1) recombinación VDJ; (2) hipermutación somática y (3) switch de isotipo de IgH. La consecuencia de estas translocaciones es la desregulación o aumento en la expresión de un oncogén que se posiciona cerca de uno o más segmentos reguladores (enhancers) de los genes.

Un evento inicial en el origen de muchos casos de MM es la translocación cromosómica que involucra las regiones switch del gen de IgH (14q32) y varias otras regiones no aleatorias, en las cuales se hayan localizados los genes de la familia de las ciclinas D (ciclina D3 6p21, ciclina DI 11q13), los miembros de la familia MAF (c-MAF 16q23, MAFB 20q12) y el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3 4p16) (13-14)16. Estas translocaciones recurrentes han sido identificadas en aproximadamente 50% de las muestras primarias de pacientes con MM. La otra mitad de los pacientes se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (hiperdiploidia), más comúnmente de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 2116-18.

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 ciclinas 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 patogénesis 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 neoplásicas¹⁷.

Entre éstas destacan la monosomía/delección del cromosoma 13, la delección del cromosoma 17 y la amplificación del cromosoma 116-20, todas con importantes implicancias pronósticas. Otras alteraciones genéticas comunes son las mutaciones somáticas en genes tales como P53 (con la consiguiente pérdida de función), FGFR3, NRASy KRAS (produciendo la sobreactivación 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 MYC20.

IV.2.3 Epidemiología y Diagnóstico

Según Rajkumar, (2014), el mieloma múltiple supone el 10% de las neoplasias de la médula ósea. La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años y menos del 15% de los casos se dan por debajo de los 50 años. Se diagnostican cada año 3-5 casos por cada 100.000 habitantes y no hay grandes diferencias entre sexos.

De acuerdo con Mandal (2019) el MM es una enfermedad más frecuente en las personas de raza negra, en las que además suele ser más agresiva. Según investigaciones la incidencia del mieloma en este grupo étnico es de 9,5 por 100.000 personas mientras que, en americanos caucásicos, la incidencia es de 4,1 por 100.000 individuos. En afroamericanos, el mieloma está entre los diez cánceres superiores para causar muerte. De igual forma, empleos que involucran exposición a contaminantes como herbicidas, insecticidas, metales pesados, y sacuden materiales como el amianto parecen incrementar el riesgo para el mieloma múltiple así como la exposición a las altas cantidades de radiación.

El consenso del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) actualiza la definición de enfermedad del mieloma múltiple para incluir biomarcadores validados, además de los requisitos existentes de las características atribuibles de CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas).

IV.2.4 Criterios diagnósticos revisados del IMWG para mieloma múltiple y mieloma múltiple latente

De acuerdo con el International Myeloma Working Group (2014), durante décadas para realizarse el diagnóstico de mieloma múltiple era necesaria la presencia de daño en el órgano terminal conocido como los criterios CRAB, que constituían el aumento del nivel de calcio, disfunción renal, anemia y lesiones óseas destructivas. Con el desarrollo de criterios actualizados, se permite el tratamiento de pacientes con un riesgo tan alto de progresión a enfermedad sintomática que es claro que se beneficiarían de la terapia, aumentando su supervivencia, si fueran tratados antes de presentar daño a órgano terminal.

Con los criterios revisados de IMWG, se utilizan además de las características clásicas de CRAB, tres eventos definitorios de mieloma (MDE). La presencia de al menos uno de estos marcadores es suficiente para un diagnóstico de mieloma múltiple, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas o características de CRAB. En varios estudios realizados de forma independiente, la presencia de alguno de estos factores se ha visto asociado con un riesgo de aproximadamente 80% o más de desarrollar daño a órganos relacionado con mieloma en dos años.

IV.2.4.1 Nueva definición de mieloma múltiple

De acuerdo con Rajkumar, (2016), células plasmáticas de médula ósea clonales $\geq 10\%$ o biopsia que demuestre plasmacitoma óseo o extramedular y uno o más de los siguientes eventos que definen el mieloma:

IV.2.4.2 Criterios Diagnósticos

- Daño orgánico, **Calcio** sérico $>10\text{mg/dl}$ (0.25mmol/L) por encima de lo normal o cifra absoluta de Ca $>10\text{mg/dl}$ ($2,75\text{mmol/L}$); y/o **Insuficiencia renal** (Creatinina $>2\text{mg/dl}$ o 173mmol/L), **Anemia** con reducción de la Hb. de al menos 2g/dl respecto al nivel habitual o nivel de Hb. $<10\text{g/dl}$; y/o Lesiones óseas líticas u osteoporosis con fracturas óseas compresivas no atribuibles a otra causa, B2 microglobulina, Proteína M (proteína de Bencen-Jones).

- Evidencia de daño de órgano terminal que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacentes, específicamente:
 - Hipercalcemia: calcio sérico $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) mayor que el límite superior de la normalidad o $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL)
 - Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 ml por minuto o creatinina sérica (>2 mg/dL)
 - Anemia: valor de hemoglobina de >20 g/l por debajo del límite inferior de la normalidad, o valor de hemoglobina <100 g/L
 - Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía esquelética, TC o PET-TC
- Cualquiera o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:
 - Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea clonal $\geq 10\%$
 - Relación de cadenas ligeras libres ≥ 100 (cadena involucrada-cadena no involucrada).
 - >1 lesión focal en estudios de RNM.

IV.2.4.3 Definición de mieloma múltiple latente.

Ambos criterios deben cumplirse:

- Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 30 g/L o proteína monoclonal urinaria ≥ 500 mg por 24 horas y/o células plasmáticas de médula ósea clonales 10-60%
- Ausencia de eventos que definen mieloma o amiloidosis

La clonalidad debe establecerse mostrando la restricción de la cadena ligera κ / λ -light en la citometría de flujo, la inmunohistoquímica o la inmunofluorescencia. El porcentaje de células plasmáticas de médula ósea debe ser preferiblemente estimado a partir de una muestra de biopsia de médula ósea (MO); en caso de una disparidad entre el aspirado y la biopsia de MO, se debe usar el valor más alto.

Si la médula ósea tiene menos de 10% de células plasmáticas clonales, más de una lesión ósea se requiere para diferenciar del plasmocitoma solitario con una afectación mínima de la médula.

Los valores de cadena ligera se basan en el ensayo de Freelite en suero (The Binding Site Group, Birmingham, Reino Unido). La cadena ligera libre involucrada debe ser ≥ 100 mg/L. Cada lesión focal debe ser de 5 mm o más de tamaño.

Además, se revisó la definición para permitir que CT y PET-CT diagnosticaran enfermedad ósea en el MM (Rajkumar, 2016c). El IMWG recomendó la aplicación de los criterios de 2014 en la práctica clínica diaria y en los ensayos clínicos futuros, y recomienda que los estudios analicen las diferencias en los resultados que podrían ocurrir como consecuencia de la nueva definición de la enfermedad (Dowling, Kelly & Meenaghan, 2016; S. Rajkumar & Kumar, 2016; S. V. Rajkumar, 2016b).

Durante los últimos 35 años se ha creado una gran variedad de sistemas de estratificación del pronóstico que no han sido del todo satisfactorios (Bladé et al., 2010). El IMWG desarrolló el Sistema Internacional de Estratificación (International Staging System, o ISS), que se basa en los niveles de microglobulinas β_2 y los niveles de albúmina en sangre. Este modelo de estratificación establece información pronóstica sobre el MM, pero no es útil en la toma de decisiones terapéuticas (Rajkumar et al., 2014). Así pues, se ha creado un modelo de estratificación de riesgo que evalúa la agresividad de la enfermedad y que, por lo tanto, es útil.

IV.3 Manifestaciones clínicas y Tratamiento

Las manifestaciones clínicas del MM dependen de la afectación de los órganos terminales o diana. La sintomatología asociada al MM se resume en la Tabla 4. A continuación se enumeran las consecuencias clínicas relacionadas con la fisiopatología del MM. Paraproteinemia, las proteínas que se encuentran en la sangre están compuestas por cadenas pesadas y cadenas ligeras, que son los anticuerpos normales de nuestro organismo. Conocemos cinco tipos de cadenas pesadas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. El MM se puede clasificar según el tipo de cadena pesada involucrada, siendo el más habitual la IgG.

Por otro lado, las cadenas ligeras son kappa y lambda, que solo se encuentran en el 20% del total de cadenas. Los altos niveles de paraproteínas pueden causar tanto sintomatología de hiperviscosidad como cefalea, visión borrosa, epistaxis y confusión, así como sintomatología infecciosa por la disminución de la inmunidad humoral, lo cual puede conllevar frecuentes infecciones bacterianas recurrentes (Smith & Yong, 2013).

Causas	Manifestaciones clínicas
C: Hipercalcemia	Delirium Insuficiencia renal
R: Insuficiencia renal	Astenia Edemas Disgeusia Prurito Náuseas y vómitos Disnea A: Anemia Astenia Edemas Disnea
B: Afectación ósea	Dolor Fracturas Compresión medular
Infiltración de la médula ósea	Discrasias sanguíneas (hemorragias) Infecciones Amiloidosis
Amiloidosis	Macroglosia Insuficiencia renal

	<p>Dolor</p> <p>Insuficiencia cardíaca</p> <p>Alteraciones gastrointestinales (diarrea)</p>
Hiperviscosidad	<p>Cefalea</p> <p>Visión borrosa</p> <p>Confusión</p>

IV.3.1 Destrucción ósea

Un 70% de los pacientes desarrollan lesiones líticas en los huesos debido a que las células del MM interactúan con el estroma de la médula ósea (MO), incrementando el número de osteoclastos e inhibiendo la actividad de los osteoblastos. Este hecho puede conducir a fracturas patológicas de los huesos largos y de las vértebras. La afectación vertebral puede llegar a producir una compresión medular, lo cual es una emergencia médica que requiere un diagnóstico y un tratamiento inmediatos (Glasser et al., 2013; Campbell, 2014).

Estos eventos óseos son una de las principales causas de dolor, aunque no la única, que presentan estos pacientes. De forma global, la prevalencia del dolor en el MM es del 80%, con una incidencia del 100% (Niscola et al., 2011).

IV.3.2 Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal aparece en casi la mitad de los pacientes con MM en algún momento de la enfermedad, debido a la paraproteinemia, la hipercalcemia, la deshidratación y los efectos adversos de algunos medicamentos. De hecho, la aparición de insuficiencia renal se suele considerar un factor de mayor riesgo de complicaciones precoces y peor supervivencia.

Según Dimopoulos et al. (2008), la presencia de este cuadro puede ser una pista para el diagnóstico y causar un problema importante de manejo. Dependiendo como sea definida, la insuficiencia renal ocurre en 20 a 40% de los pacientes recién diagnosticados con MM.

El grado de insuficiencia renal suele ser moderado y con niveles de creatinina sérica inferiores a 4 mg por 100 ml. Sin embargo, en series de hospitales terciarios hasta el 10% de los pacientes con MM recién diagnosticado tienen insuficiencia renal lo suficientemente grave como para requerir reemplazo renal con diálisis en el momento del diagnóstico.

La presencia de los factores mencionados que están relacionados a insuficiencia renal en estos pacientes (hipercalcemia, deshidratación, uso de medicamentos) agravan los efectos tóxicos de las cadenas ligeras y rara vez son la razón principal de la insuficiencia renal. Las cadenas ligeras monoclonales causan daño renal por distintos mecanismos y en varios segmentos de la nefrona, glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos que son responsables de diferentes hallazgos patológicos y clínicos. Otras condiciones clinicopatológicas incluyen amiloidosis, enfermedad por deposición de la cadena ligera (LCDD) o síndrome de Fanconi adulto adquirido. Estas entidades a veces pueden coexistir en el mismo paciente.

IV.3.3 Hiperviscosidad

Este síndrome comprende las secuelas clínicas del aumento de la viscosidad sanguínea. La misma es resultado del aumento de las inmunoglobulinas séricas circulantes y se puede observar en cuadros como la macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma múltiple.

La presentación clínica de este cuadro consiste principalmente en la tríada de sangrado de la mucosa, cambios visuales y síntomas neurológicos. Puede también acompañarse de síntomas constitucionales y síntomas cardiorrespiratorios. La confirmación del diagnóstico de hiperviscosidad se confirma mediante la medición de la viscosidad sérica elevada en un paciente con manifestaciones clínicas características. Sin embargo, no existe un límite de diagnóstico exacto para la viscosidad sérica, ya que diferentes pacientes tendrán síntomas a diferentes valores.

La hiperviscosidad se trata con plasmaféresis, el cual es el tratamiento de elección para el tratamiento inicial y la estabilización del paciente a partir de niveles elevados de inmunoglobulina. El tratamiento definitivo es quimioterapia.

IV.3.4 Neuropatía

Puede encontrarse en el momento del diagnóstico, especialmente relacionada con otras causas diferentes al MM (p. ej., diabetes mellitus), pero debe tenerse en cuenta que puede agravarse por la neurotoxicidad de fármacos utilizados en el tratamiento del MM, especialmente talidomida y bortezomib (Campbell, 2014; Glasser et al., 2013; Smith & Yong, 2013).

Por mucho tiempo se consideró que esta sintomatología era secundaria principalmente a la discrasia de células plasmáticas, después de una compresión directa (radicular o medular), por depósitos de cadena ligera (amiloidosis), crioglobulinemia o por mecanismo autoinmune.

Una de las limitaciones para el tratamiento de la neuropatía es el hecho de que muchos de los agentes más activos en MM pueden causar o exacerbar una neuropatía existente y se ha demostrado que la NP afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. (Mohty et al., 2010)

Los fármacos que causan neuropatía relacionada con el tratamiento incluyen vincristina, agentes que contienen platino, talidomida y el inhibidor del proteasoma bortezomib. Con el advenimiento de estos nuevos medicamentos, la neurotoxicidad iatrogénica se ha convertido en la principal causa de PN.

IV.4 Influencia de la Edad y sexo del paciente al momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple no es tan común como los cánceres de mama, colon, pulmón o próstata, pero se considera que es el segundo cáncer sanguíneo más común después de los linfomas no Hodgkin. Su incidencia aumenta con la edad, por lo que se considera una enfermedad típica en personas ancianas.

La probabilidad de que una persona en Europa desarrolle mieloma múltiple durante su vida es del 0,31%. Esto significa que, por ejemplo, en Europa serán diagnosticados de 4 a 6 casos entre 100,000 personas cada año. La incidencia es menor para las mujeres. La edad media de diagnóstico es de 72 años. Las tasas de incidencia son más altas en las personas de origen afroamericano y más bajas en los asiáticos.

La edad promedio más frecuente esta de 60.7 años; fue más frecuente en el sexo masculino y en los pacientes con el color de la piel blanca. Los dolores óseos, la astenia y la palidez cutáneo-mucosa fueron los hallazgos principales al inicio de la enfermedad. La anemia, la eritrosedimentación acelerada, las cifras elevadas de creatinina, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia fueron las manifestaciones de laboratorio más llamativas en el momento del diagnóstico. La sobrevida global es de 5,2 años y la sobrevida libre de eventos de 3,3 años. Los pacientes que no responden al primer esquema de inducción tienen una sobrevida más corta ($p < 0,01$), al igual que los pacientes con una cifra inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dL ($p = 0,043$) y una albúmina menor de 30 g/L ($p = 0,035$).

IV.5 Nivel de Creatinina al momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple

Como ha sido mencionado anteriormente, según Dimopoulos et al., (2008), la insuficiencia renal en el mieloma múltiple es un hecho frecuente. Las cadenas ligeras monoclonales circulantes se filtran de manera prácticamente libre a través del glomérulo y alcanzan el túbulo proximal donde se catabolizan. Estas sufren endocitosis por las células del túbulo proximal, a través de un proceso mediado por receptor. Luego, se endocitan a través de la vía endosómica / lisosómica dependiente de clatrina con posterior degradación dentro de los lisosomas.

En MM, la cantidad de cadena ligera producida supera la capacidad de catabolización de las células tubulares, apareciendo estas en el líquido tubular de los segmentos distales de la nefrona donde forman moldes tubulares con la proteína Tamm-Horsfall (uromodulina). Esta interacción se da a través de la región determinante complementaria de las cadenas ligeras, al

relacionarse con un sitio de unión específico en la proteína Tamm-Horsfall y forman agregados y cilindros que posteriormente conducen a la obstrucción tubular del túbulo distal y al grueso asa ascendente de Henle.

La obstrucción tubular aumenta la presión intraluminal, reduce la tasa de filtración glomerular y reduce el flujo sanguíneo intersticial, comprometiendo aún más la función renal. El aclaramiento tubular reducido de las cadenas ligeras aumenta aún más su concentración en los túbulos y contribuye al círculo vicioso que resulta en nefropatía por cilindros de mieloma.

Este no es el único mecanismo fisiopatológico en el mieloma renal. La endocitosis de la cadena ligera mediante las células tubulares renales también induce la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6, 8 y el factor de necrosis tumoral- α . Estas citocinas proinflamatorias promueven infiltración de células inflamatorias que producen metaloproteinasas y aumentan la producción de factor de crecimiento transformante- β , lo que resulta en la deposición de proteínas de la matriz, terminando esto en fibrosis y compromete aún más la capacidad de la nefrona para restaurar la función. De igual forma, hay necrosis de las células tubulares a causa de la endocitosis.

La hipercalcemia es la segunda causa más común de insuficiencia renal en MM. Interfiere con la función renal y deteriora la capacidad de concentración renal, causa vasoconstricción de la vasculatura renal y aumenta la diuresis, lo que puede provocar hipovolemia y azoemia prerrenal.

IV.6 Niveles de Hemoglobina en pacientes con Mieloma Múltiple

La causa de la anemia presente en pacientes diagnosticados con MM es multifactorial. Varios sucesos se han relacionado como causa de dicho cuadro, entre estas figura el hecho de que las células plasmáticas malignas pueden sustituir a las células plasmáticas normales en la médula ósea, llevando a una falla de esta y consecuentemente anemia. Otro mecanismo de supresión es inducido por la quimioterapia, la cual conduce a pancitopenia, incluida la anemia hipoplásica

Estos pacientes pueden presentar coagulación defectuosa y daño vascular llevando a sangrado intestinal u otro sangrado tipo de sangrado, y la anemia por deficiencia de hierro se puede desarrollar.

La hemólisis por autoinmunidad también puede causar anemia, proceso inducido por fármacos y trauma microangiopático. De igual manera, los glóbulos rojos presentan supervivencia reducida como parte de anemia de enfermedad crónica. Se ha visto que la producción de eritropoyetina (EPO) en respuesta a la anemia en pacientes con MM está inversamente relacionada con la viscosidad del plasma. La anemia por enfermedad crónica es probablemente la más común en los pacientes hospitalizados. Las características prominentes son hipoplasia, anemia normocrómica-normocítica, bajo recuento de reticulocitos, hierro sérico bajo y normal o aumentados niveles de ferritina sérica.

Otro factor que predispone a los pacientes con MM a la anemia es la sobreproducción de citocinas proinflamatorias; como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL) -1, el interferón gamma y el factor de crecimiento transformante β , producidas por el tumor y por las células del huésped normal. Estas citosinas provocan la retención de hierro en el sistema reticuloendotelial, tracto gastrointestinal y hepatocitos y pueden interferir con la producción de eritropoyetina por el riñón, y puede ejercer un efecto inhibitorio directo sobre precursores eritroides y eritropoyesis.

El efecto de la anemia es significativo en pacientes con MM. En primer lugar, la calidad de vida del paciente es afectada en gran medida. La fatiga es una de las principales afecciones que atenta con dicha calidad y se puede manifestar con debilidad física, cansancio, síntomas sensoriales, cognitivo-mental, afectivo-emocionales, conductual y características fisiológicas. Además, la anemia a menudo se asocia con compromiso cardiovascular, sobre todo en pacientes de edad avanzada con preexistencia de enfermedad asociada. La hipoxia, resultante del proceso anémica, facilita el crecimiento tumoral y resistencia celular del tumor, principalmente a la radioterapia, pero también a quimioterapia.

Igualmente, la anemia se asocia con bajo control locorregional y supervivencia después de la radioterapia para cáncer de cabeza y cuello. En conclusión, la anemia es un factor pronóstico pobre en pacientes con MM.

IV.6.1 Lesiones óseas en los estudios radiográficos de pacientes con Mieloma Múltiple.

Según Hameed et al. (2014), uno de los daños principales causados por el MM, son las lesiones líticas en los huesos. Estas lesiones pueden tener la forma de una lesión lítica discreta clásica (radiolúcida, plasmacitoma), osteopenia generalizada o lesiones líticas múltiples que afectan cualquier parte del esqueleto, pero presenta predilección por la columna vertebral, cráneo y huesos largos. El número de lesiones es proporcional a la gravedad del pronóstico. El daño óseo es mediado por osteoclastogénesis en conjunto con una actividad osteoblástica suprimida.

Las lesiones osteolíticas se presenta en 80-90% de los pacientes con mieloma sufren durante el curso de la enfermedad que afecta el esqueleto axial y apendicular. Esto trae como consecuencia a los pacientes dolor óseo (70–80%), fracturas (50–60%), hipercalcemia (15%), compresión de la médula espinal (2–3%), disminución de la calidad de vida, disminución de la movilidad y aumenta el costo del tratamiento de estos pacientes. Estos pacientes, aparte de la terapia en contra del MM, requieren tratamiento con bisfosfonatos, control del dolor, y un subgrupo de pacientes puede necesitar radioterapia e intervenciones quirúrgicas.

Las imágenes radiográficas esqueléticas son un componente crítico tanto de la evaluación diagnóstica inicial como del manejo a largo plazo de pacientes con trastornos de células plasmáticas. Los criterios de diagnóstico del MM actualizados también incluyeron la posibilidad de tecnología de imagen avanzada que incluye tomografía, PET y resonancia magnética para la identificación de lesiones óseas focales, sin embargo, la decisión de qué modalidad de imagen usar para qué paciente queda a discreción del proveedor. (Hansford, 2018).

Dichas modalidades de imagen disponibles en la actualidad permiten la caracterización de la enfermedad del hueso lítico, la infiltración de la médula ósea, la densidad mineral ósea (DMO) y la participación de la enfermedad extramedular en el MM. Desde siempre el objetivo principal de las imágenes esqueléticas en pacientes con MM fue la identificación de la enfermedad lítica del hueso, que permite clasificar a un paciente con una enfermedad latente o activa, la identificación de lesiones óseas con riesgo de fractura y que requieren un tratamiento agudo y la vigilancia de nuevas lesiones esqueléticas basadas en síntomas del paciente y como evidencia de progresión de la enfermedad.

Recientemente, sin embargo, se ha evaluado el valor pronóstico de la identificación temprana de la afectación focal de la médula ósea en la MM, tanto en el momento del diagnóstico como en respuesta a la terapia. Las lesiones líticas clásicamente se identifican usando radiografía de cuerpo entero, que incluyen radiografías convencionales del cráneo, columna vertebral, pelvis, tórax, fémur y húmero, y fue un componente del sistema de estadificación de Durie-Salmon.

Este sigue siendo el estándar para la identificación de lesiones óseas líticas, sin embargo, la radiografía convencional no puede detectar lesiones óseas líticas tempranas, ya que requiere una pérdida de al menos 30% del volumen del hueso trabecular y, por lo tanto, subestima la afectación de la médula ósea.

La tomografía computarizada de cuerpo entero, resonancia magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET) -CT son superiores a la radiografía para la detección de la enfermedad ósea del mieloma, excepto en las costillas y el cráneo.

IV.6.2 Niveles de inmunoglobulina sérica en pacientes con MM

Las células de mieloma múltiple dejan de producir el anticuerpo que alguna vez produjeron (IgG, IgA, etc.) y en su lugar comienzan de nuevo a producir una versión no funcional de ese anticuerpo. El anticuerpo no funcional se conoce como proteína M.

Los niveles de estas proteínas M son medidos mediante electroforesis de proteínas, que puede realizarse en muestras de suero sanguíneo u orina. En 60% al 70% de todos los casos aumenta la IgG y la IgA en aproximadamente el 20%. (Multiple Myeloma Research Foundation, 2019)

IV.6.3 Niveles de calcio sérico en los pacientes con MM y su relación con lesiones óseas.

De acuerdo a Oyajobi B. O. (2007), la hipercalcemia es aún la complicación metabólica más frecuente en pacientes con MM, y la osteólisis excesiva desempeña un importante papel contribuyente en su patogénesis. La sintomatología clínica relacionada con la hipercalcemia en pacientes varía según el nivel de calcio ionizado, puede ser hasta mortal, como en el caso de una crisis hipercalcémica, que requiere tratamiento médico inmediato para prevenir la muerte.

La causa principal de la hipercalcemia es la destrucción ósea generalizada inducida por tumor. Se han identificado mediadores clave de la resorción ósea osteoclástica en el mieloma, incluido el activador del receptor del factor nuclear-ligando κ B (RANKL) y la proteína inflamatoria de macrófagos- 1α . Información disponible sugiere que RANKL es el mediador común final de la resorción ósea osteoclástica, independientemente de la molécula iniciadora.

La hipercalcemia se presenta más comúnmente en aquellos pacientes que tienen mayor volumen tumoral, independientemente del estado sérico de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP). Esto puede estar relacionado con la cantidad de actividad de reabsorción ósea producida por las células de mieloma, así como con el estado de filtración glomerular. A causa del deterioro irreversible en la función renal y aumento de la reabsorción tubular renal de calcio, la capacidad de los riñones para eliminar el exceso de dicho ión de la circulación efectivamente se ve abrumada, lo que resulta en niveles elevados de calcio en suero.

La hipercalcemia del MM se diferencia de la presente en otras malignidades primero, en que la hipercalcemia humoral de malignidad casi siempre se debe a la secreción excesiva de PTHrP por el tumor, lo que resulta en niveles circulantes elevados, lo cual solo se relaciona esporádicamente con el MM. En segundo lugar, en pacientes con hipercalcemia debido a mieloma, casi siempre hay insuficiencia renal y aumento del fosfato sérico que se asocia con una disminución de la tasa de filtración glomerular.

En tercer lugar, los marcadores de formación ósea, como la fosfatasa alcalina sérica, generalmente no están elevados en pacientes con mieloma, porque la formación ósea a menudo no se altera y, de hecho, puede suprimirse por razones que no son del todo claras, pero pueden involucrar a Dickkopf (DKK). Finalmente, los pacientes con hipercalcemia por mieloma generalmente responden muy rápidamente al tratamiento con corticosteroides, principalmente debido a su rápida supresión del crecimiento tumoral del mieloma, a diferencia de los pacientes con hipercalcemia humoral causada por tumores sólidos.

IV.7 Proteína BENCES JONES en orina en pacientes con Mieloma Múltiple

Según Ramakrishnan et al. (2019), la proteína Bence Jones (BJP) se describió por primera vez en un paciente ingresado en el Hospital St. George en Londres bajo el cuidado de los Dres. Watson y MacIntyre. El Dr. Henry Bence Jones analizó esta orina y encontró una sustancia precipitada por la adición de ácido nítrico. Jones procedió a llamar a esta sustancia "deutóxido de albúmina hidratada". El término real, proteína de Bence Jones, fue utilizado en 1880 por el Dr. Fleischer. Sus características peculiares en el calentamiento caracterizaron primero a BJP: precipitación de la orina a 40 a 60 grados C y redisolución del precipitado a 100 grados C.

Actualmente, BJP se conoce como la cadena ligera de inmunoglobulinas sin la cadena pesada que lo acompaña y puede cuantificarse con precisión mediante técnicas electroforéticas, incluida la electroforesis de inmunofijación (IFE). BJP es indetectable por las varillas utilizadas para detectar proteinuria ya que detectan albúmina y no BJP.

Estas proteínas se encuentran en la orina como monómeros de bajo peso molecular, dímeros o polímeros de alto peso molecular. En contraste, las proteínas de Bence Jones están presentes en el suero como tetrámeros. El riñón los metaboliza a través de los procesos de filtración glomerular, absorción tubular renal proximal y catabolismo renal. Las proteínas de Bence Jones se derraman en la orina una vez que la capacidad de absorción tubular se satura.

El análisis de laboratorio de la orina del paciente puede identificar las proteínas de Bence Jones en un umbral de 10 mg / L. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los límites de detección de las proteínas de Bence Jones solo pueden ser aproximados. El ensayo de la cadena ligera libre (FLC) se está convirtiendo rápidamente en la prueba de elección. Este ensayo mide las cadenas ligeras kappa o lambda libres. El rango de referencia para la relación de la cadena ligera k / l es 0.26 a 1.65. Un aumento en la relación denota cadenas ligeras kappa aumentadas y una relación disminuida de un exceso de lambda.

Al menos el 60% de los pacientes con mieloma clásico tienen BJP en la orina. Más importante aún, el 20% de los pacientes con mieloma múltiple producen proteínas de Bence Jones (cadenas ligeras) solo en el suero y la orina sin cadenas pesadas. La secreción excesiva de proteínas de Bence Jones causa daño renal agudo por obstrucción tubular e inflamación tubulointersticial, denominada nefropatía tubular. El daño tubular produce el síndrome de Fanconi con glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y acidosis tubular renal tipo 2.

IV.7.1 Factores Pronósticos Mieloma múltiple

Existen varios factores de relativa importancia para evaluar el pronóstico en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, ya que permiten predecir la evolución de los mismos y, así, brindar una adecuada terapéutica. Se consideran factores adversos los siguientes.

1. Aumento de beta-2-microglobulina sérica >5.5 mg/dl (ISS). Un aumento de esta globulina se asocia a una sobrevida corta, no es de utilidad cuando existe insuficiencia renal y no predice la respuesta al tratamiento.

2. Aumento del índice de proliferación de células plasmáticas. El valor del corte es 1 a 2% (citometría de flujo).
3. Proteína C reactiva. Su reactividad es directamente proporcional con el aumento de la IL-6 sérica, un importante factor de crecimiento tumoral.
4. Aumento de creatinina sérica.
5. Edad avanzada (mayor de 60 años) en el momento del diagnóstico.
6. Bajos niveles de albúmina sérica (< de 3.5 g/dl).
7. Hallazgos de plasmoblastos en médula ósea.
8. Células plasmáticas en sangre periférica.
9. Aumento de LDH sérica está asociado con fenotipo mieloma múltiple agresivo, sobrevida corta y presencia de adenopatías retroperitoneales.
10. Alteraciones citogenéticas: La presencia del cromosoma 13 se asocia a sobrevida corta; el cromosoma 11q13 sugiere mal pronóstico. La mutación del oncogén p53 y ras están presentes en 20 a 30% en enfermedad avanzada.

El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple es muy variable, es de aproximadamente 5 a 7 años, existe una gran variación en la supervivencia según los factores del hospedador, la carga tumoral (estadio), la biología (anomalías citogenéticas) y la respuesta al tratamiento. La enfermedad continúa siendo incurable y hay una importante proporción de pacientes, que fallecen precozmente luego del diagnóstico. La IL-6 puede ser un factor de crecimiento autócrino, parácrino, o de ambos tipos, para las células del mieloma; la elevación de sus niveles se asocia a una forma más agresiva de la enfermedad.

IV.7.2 Estadificación de Mieloma múltiple:

Es de tipo funcional que trata de pronosticar la supervivencia y se basa en una serie de datos clínicos y de laboratorio, a diferencia de los sistemas anatómicos de estadificación que se usan en los tumores sólidos. La forma clásica de estadificación del mieloma múltiple la dio Durie y Salmon en 1975 toma en cuenta el nivel de hemoglobina, el calcio sérico, función renal, las lesiones radiológicas y el nivel de las inmunoglobulinas en sangre.

Lesiones líticas en 4 o más regiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

Se definen seis regiones óseas: cráneo, columna, extremidades superiores e inferiores, pelvis y caja torácica (cintura escapular y costillas)

Tabla 4. El sistema de estadije de Durie-Salmon

ESTADIO	CRITERIOS	MASA DE CELULAS DEL MIELOMA MEDIDA (células del mieloma en mil millones/m ³)*
ESTADIO I (masa celular pequeña)	<i>Cumple todos los siguientes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de hemoglobina > 10 g/dl • Nivel de calcio en sangre normal o < 10,5 mg/dl • Radiografía ósea, estructura ósea normal (escala 0) o sólo plasmocitoma óseo solitario • Bajos índices de producción del componente M, nivel de IgG < 5 g/dl, nivel de IgA < 3 g/dl • Componente M de cadenas ligeras en la orina con electroforesis < 4 g/24 h 	600 mil millones*
ESTADIO II (masa celular intermedia)	<i>No cumple los criterios del estadio I ni del estadio III</i>	entre 600 y 1.200 mil millones* *células del mieloma en todo el organismo
ESTADIO III (masa celular grande)	<i>Cumple uno o varios de los siguientes criterios:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de hemoglobina < 8,5 g/dl • Nivel de calcio en sangre > 12 mg/dl • Lesiones óseas líticas avanzadas (escala 3) • Altos índices de producción del componente M, nivel de IgG > 7 g/dl, nivel de IgA > 5 g/dl • Componente M de cadenas ligeras en la orina < 12 g/24 h 	> 1,2 billones*
SUBCLASIFICACIÓN (A o B)	<ul style="list-style-type: none"> • A: función renal relativamente normal (nivel de creatinina en sangre) < 2,0 mg/dl • B: función renal anómala (nivel de creatinina en sangre) > 2,0 mg/dl <i>Ejemplos: Estadio IA (masa de células pequeña con función renal normal); Estadio IIIB (masa de células grande con función renal anómala)</i>	

Los pacientes en estadio IA tienen una mediana de supervivencia superior a cinco años y los del estadio IIIB de unos 15 meses.

IV.7.3 International Staging System (ISS)

La B2-microglobulina es una proteína de peso molecular de 11000 kd que tiene homología con la región constante de las inmunoglobulinas y que representa a la cadena ligera de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) que se encuentran en la superficie de todas las células.

La B2-microglobulina sérica es el índice más valioso para pronosticar la supervivencia y puede sustituir a la estadificación. Los pacientes con concentraciones de B2-microglobulina menores de 0.004 g/L tienen una mediana de supervivencia de 43 meses y los que tienen concentraciones mayores de esta cifra sólo viven 12 meses. También se cree que una vez confirmado el diagnóstico de mieloma, los rasgos de atipia histológica influyen en el pronóstico.

Factores Pronósticos International Staging System (ISS). Estadío	Definición	Supervivencia media
I	β 2-m <3,5 mg/l Albúmina \geq 3,5 g/dl	62 meses
II	β 2-m <3,5mg/l Albúmina <3,5 g/dl o β 2-m 3,5 – 5,5 mg/l	44 meses
III	β 2-m \geq 5,5mg/l	29 meses Greipp et al. JCO 2005; 23:3312

IV.7.4 Estadificación pronóstica según genética

Alto riesgo

Aproximado (25% pacientes)

- del 17p por FISH
- t(4;14) por FISH
- t(14;16) por FISH

- del13q por citogenética
 - Amplificación del cr1
 - Aneuploidia
 - índice de marcaje $\geq 3\%$ (Dispenzieri A, et al. Mayo Clínica Proc 2007; 82:323-41)
- Riesgo estándar (Aproximado 75% paciente)

- Poliploidia
- t(11;14) por FISH
- t(6;14) por FISH

- Ausencia de significación pronóstica de la delección del cromosoma 13 como anomalía única. (Avet-Loiseau H, et al, Blood 2007; 109:3489. Gutiérrez et al, Leukimia 2007; 21: 143.

IV.7.5 Tratamiento

Alrededor de 10% de los pacientes con mieloma tiene una enfermedad de curso indolente que progresa de forma muy lenta a lo largo de muchos años. Estos pacientes sólo requieren tratamiento antitumoral cuando la concentración sérica de la proteína M de mieloma supera los 50 g/L (5 mg/100 ml) o cuando aparecen lesiones óseas progresivas.

En los pacientes con mieloma solitario o plasmocitomas extra medulares cabe esperar que disfruten de una supervivencia prolongada libre de enfermedad después de una radioterapia local con unos 40 Gy. Todos los pacientes pertenecientes a los estadios II o III, y los del estadio I que tienen proteinuria de Bence - Jones, lesiones osteolíticas progresivas, fracturas por compresión vertebral, infecciones repetidas o un componente M que se eleva en el suero, deben tratarse con quimioterapia de combinación.

El tratamiento puede prolongar y mejorar la calidad de la vida de los pacientes con mieloma. El tratamiento convencional consistía en pulsos intermitentes de un fármaco anquilante mostaza de L-fenilalanina (-L-phenylalanine mustard, L-PAM – melfalán), ciclofosfamida o clorambucilo y prednisona administrados durante cuatro a siete días cada cuatro a seis semanas.

Las dosis habituales son las siguientes: melfalán, 8 mg/m² de superficie corporal al día; ciclofosfamida, 200 mg/m²/día; clorambucilo, 8 mg/m²/día; prednisona, 25- 60 mg/m²/d.

La talidomida, que inhibe la angiogénesis, también consigue respuestas en los casos rebeldes, pero con dosis que pueden causar somnolencia.

Los bisfosfonatos (pamidronato, 90 mg o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de la vida del paciente; también es posible que ejerzan un efecto antitumoral.

La plasmaféresis puede ser el tratamiento de elección de los síndromes de hiperviscosidad.

IV.7.6 Tratamiento De Primera Línea

Está indicado iniciar tratamiento a los pacientes con MM sintomático.

Clasificar en función de la edad si son candidatos a trasplante:

≤ 65 años: candidatos a TASPE, siempre que no presenten comorbilidad asociada (ECOG ≥ 3, patología cardíaca, respiratoria,...).

> 65 años: no candidatos a TASPE (aunque entre 65-70 años puede reconsiderarse si el estado general es excelente).

IV.7.7 Candidatos a TMO

IV.7.7.1 Trasplante Autólogo

Mejora la respuesta completa y prolongan la mediana la supervivencia total aproximadamente en 12 meses.El índice de mortalidad es el 1 % al 2 %.

Régimen de acondicionamiento: Melfalán 200mg/m²

Otros regímenes de acondicionamiento: Busulfán/Melfalán ó Melfalán/Bortezomib

IV.7.7.2 Trasplante Autólogo en tándem:

Se beneficiarían aquellos pacientes que responden al primero pero no alcanzan RC o VGPR tras el mismo.

IV.7.7.3 Trasplante Alogénico

Este ha de realizarse siempre en el contexto de ensayos clínicos y en pacientes con factores de muy mal pronóstico y/o tras respuestas subóptimas después del tratamiento de inducción.

El acondicionamiento mieloablativo condiciona una elevada mortalidad relacionada con el procedimiento. El uso de acondicionamientos de intensidad reducida, reduce la mortalidad precoz, siendo la mortalidad acumulada a largo plazo similar por la EICH; además conlleva mayor riesgo de recaídas a largo plazo.

IV.7.7.3.1 Regímenes principales de tratamiento en el mieloma múltiple:

Melfalán/Prednisona:

Melfalán: 8-10 mg por vía oral por 1-7 días

Prednisona: 60 mg por vía oral los días 1-7.

Se repite cada 6 semanas.

Talidomida/Dexametasona:

Talidomida: 200 mg por vía oral por 1-28 días.

Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Se repite cada cuatro semanas.

Lenalidomida/Dexametasona:

Lenalidomida: 25 mg vía oral los días 1-21 cada 28 días.

Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22 cada 28 días.

Se repite cada cuatro semanas.

Bortezomib: 1.3 mg / m² por vía intravenosa los días 1, 8, 15, 22.

Dexametasona: 20 mg por vía oral el día 0 o 40 mg en los días (1, 8, 15, 22).

Se repite cada cuatro semanas.

Melfalán/Prednisona/Talidomida:

Melfalán: 0,25 mg / kg por vía oral los días 1-4 (uso de 0,20 mg / kg / d)
por vía oral los días 1-4 en pacientes > 75 años). Prednisona: 2 mg / kg
por vía oral los días 1-4. Talidomida: 100-200 mg por vía oral los días
1-28 (use una dosis de 100 mg en pacientes > 75 años) se repite cada seis semanas.

Bortezomib/Melfalán/Prednisona:

Bortezomib: 1.3 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 8, 15, 22.

Melfalán: 9 mg/m² por vía oral los días 1-4. Prednisona: 60 mg/m² por vía oral,
los días 1-4. Se repite cada 35 días.

Bortezomib/Talidomida/Dexametasona:

Bortezomib: 1.3 mg / m² por vía intravenosa en los días 1, 8, 15, 22.

Talidomida: 100-200 mg por vía oral los días 1-21.

Dexametasona: 20 mg por vía oral o 40 mg en los días (1, 8, 15, 22).

Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona:

Ciclofosfamida: 300 mg/m² por vía oral los días 1, 8, 15, 22.

Bortezomib: 1.3 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 8, 15, 22.

Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Se repite cada cuatro semanas.

Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona:

Bortezomib: 1.3 mg / m² por vía intravenosa los días 1, 8 y 15.

Lenalidomida: 25 mg por vía oral los días 1 a 14.

Dexametasona: 20 mg por vía oral o 40 mg los días (1, 8, 15, 22).

Se repite cada tres semanas

Carfilzomib

Carfilzomib: 20 mg/m² (ciclo 1) y 27 mg/m² (ciclos posteriores) por vía intravenosa
los días 1, 2, 8, 9, 15, 16. Se repite cada cuatro semanas.

Carfilzomib/Ciclofosfamida/Dexametasona:

Carfilzomib 20 mg /m² (ciclo 1) y 36 mg/m² (ciclos posteriores) por vía intravenosa
los días 1, 2, 8, 9, 15, 16.

Ciclofosfamida: 300 mg/m² por vía oral los días 1, 8, 15.

Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15. Se repite cada cuatro semanas.

Carfilzomib/Lenalidomida/Dexametasona:

Carfilzomib: 27 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15,

(Nota: ciclo 1 día 1 y 2, dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m²).

Lenalidomida: 25 mg por vía oral los días 1-21.

Dexametasona: 20 mg por vía oral el día y el día después de Bortezomib o 40 mg en los días (1, 8, 15, 22). Se repite cada cuatro semanas.

Pomalidomida/Dexametasona:

Pomalidomida: 4 mg por vía oral los días 1-21.

Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22.

Se repite cada cuatro semanas.

Carfilzomib/Pomalidomida/Dexametasona:

Carfilzomib: 27 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16

(Nota: ciclo 1 día 1 y 2, dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m²).

Pomalidomida: 4 mg por vía oral los días 1-21.

Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Se repite cada cuatro semanas.

(Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. Enero de 2016;91(1):101-19.)

V. Hipótesis y preguntas de investigación:

Hipótesis: Está relacionado el Estadio Clínico con el Pronóstico de los pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple en la consulta de la Unión Médica del Norte en el periodo del 2007-2012.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en tejido, muscular y se excreta por orina.	mg/L	De Razón
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo.	g/dl	De Razón
Presencia de lesiones óseas	Las lesiones óseas son una anomalía en el crecimiento o la estructura de un hueso.	Presente ausente	Nominal
Inmunoglobulina sérica	El análisis de inmunoglobulina mide el nivel de ciertas inmunoglobulinas, o anticuerpos, en la sangre.	mg/dl	De Razón
Proteína Bences Jones	Globulina monoclonal que se encuentra en orina.	Positivo Negativo	Nominal

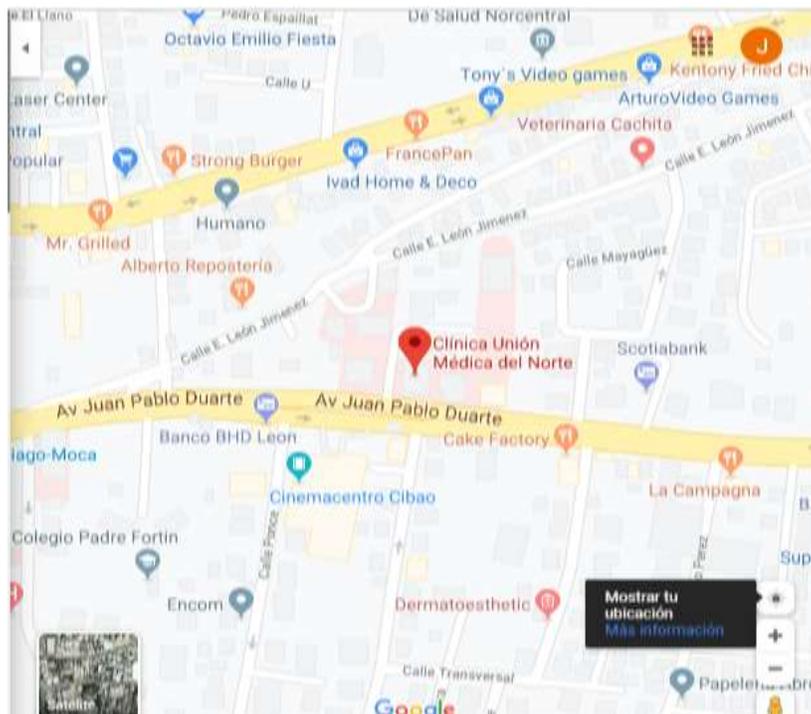
VII. Material y Métodos

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de Determinar el Estadio más frecuente en que se encuentran los pacientes de Mieloma Múltiple al Diagnóstico en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012.

VII.2. Área de estudio

El estudio se realizó en la Clínica Unión Médica del Norte, el cual está ubicado, en la Av Juan Pablo Duarte, Santiago de los Caballeros, República Dominicana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea) Mapa cartografió Vista aérea



Mapa Cartográfico



Vista Aérea

VII.3. Universo

Todos los pacientes que se Diagnosticaron con Mieloma Múltiple en la Consulta de la Unión Médica del Norte en el periodo del 2007-2012.

VII.4. Muestra

Todos los pacientes que se le determinó el Estadio en que se encuentran al momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012, un total de 33 pacientes.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Mieloma Múltiple.
2. Ambos sexos.
3. Adultos (≥ 18 años).

VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes Clínicos no localizable.
2. Expedientes Clínicos Incompletos.

VII.6 Instrumento de recolección de datos

Se construyó un formulario que contiene 11 preguntas, con 3 cerradas y 8 abiertas, con datos sociodemográficos como edad, sexo, procedencia y datos relacionados al mieloma múltiple datos del hemograma, valor de creatinina, presencia o no de la proteína de Bence Jones, porcentaje de células plasmáticas e identificación de las inmunoglobulinas . (Ver anexo XIII.2. (Instrumento de recolección de datos).

VII.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos, se completó, través de la revisión de los expedientes clínicos por la sustentante. (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

VII.8. Tabulación

Los datos fueron tabulados mediante el programa electrónico Microsoft Excel.

VII.9. Análisis

La información obtenida se analizó en frecuencia simple.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki 1964 y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza de Unión Médica del Norte, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otras autores, será justificada por su llamada correspondiente.

VIII. RESULTADOS

Luego de tabulados los datos del paciente se llegan a los siguientes resultados:

Tabla 1

Edad

Alternativas	Frecuencia	Porcentaje
Menores de 40 años	1	3%
De 40 a 49 años	4	12%
De 50-59 años	6	18%
De 60 a 69 años	20	61%
De 70 a 79 años	1	3%
Mayores de 80	1	3%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

De acuerdo a la tabla No. 1 sobre la Edad se denota que un mayor porcentaje de los pacientes 61% oscila entre la edad de 60 a 69 años, un 18% está entre 50-59 años, un 12% de 40 a 49 años, y un 3% respectivamente para de 70 a 79 años, Menores de 40 años y Mayores de 80. Lo que demuestra que la edad frecuente es de 60 a 69 años.

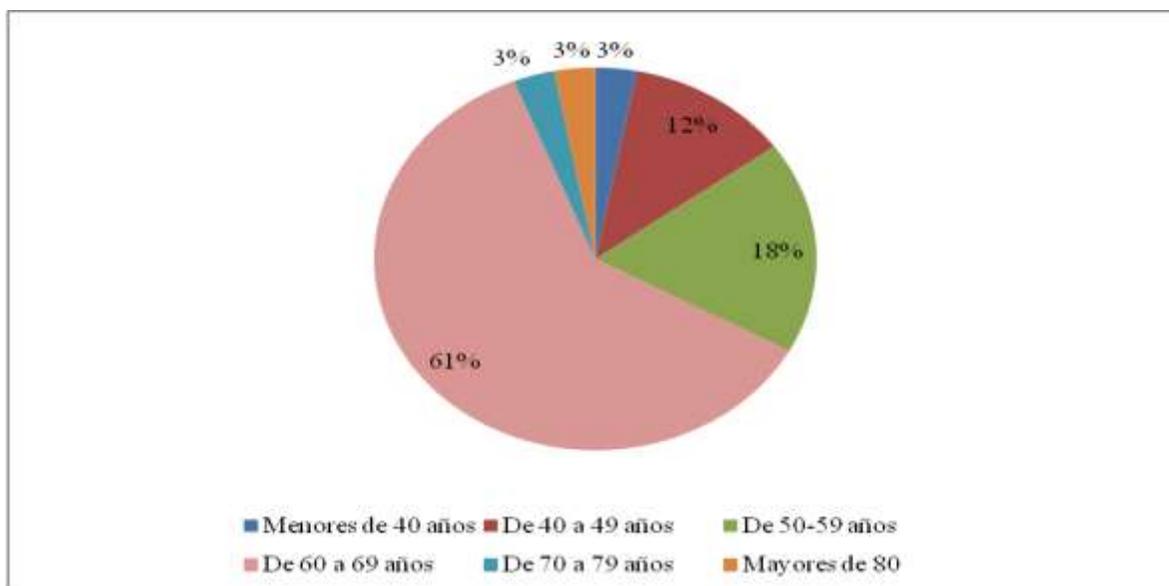


Tabla 2

Sexo

Alternativas	Frecuencia	Porcentaje
Masculinos	21	64%
Femeninos	12	36%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

De acuerdo los resultados obtenidos en la tabla No. 2 sobre la Sexo del paciente se demuestra que la mayor frecuencia se da en el sexo masculino ocupando este un 64% de los encuestados, mientras que un 12% le corresponde al sexo femenino. Comprobándose que la mayor incidencia de Mieloma Múltiple esta en los varones.

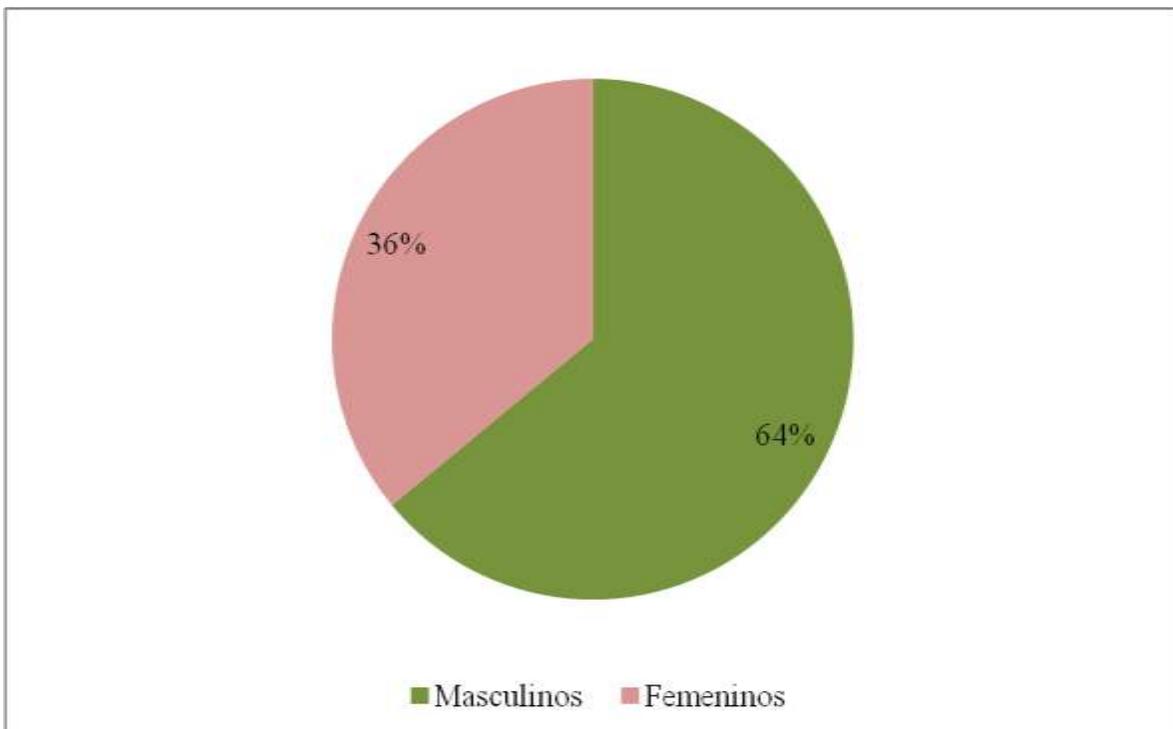


Tabla 3

Nivel de Creatinina

Alternativas	Frecuencia	Porcentaje
≤ 2 mg/dl	24	73%
> 2 mg/dl	9	27%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

De acuerdo los resultados obtenidos en la tabla No. 3, el según la creatinina valor más frecuente estuvo en el rango menor de 2mg/dl con un 73% y una creatinina mayor 2mg/dl con un 27%. Estos resultados demuestran que la mayoría de los pacientes se presentan niveles de creatinina menor o igual a 2 mg/dl al momento del diagnóstico.

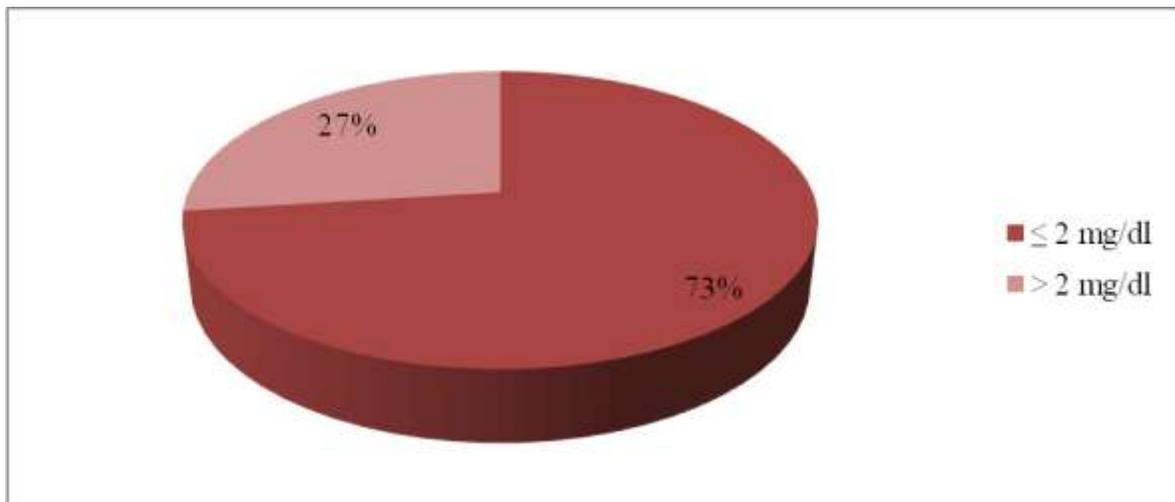


Tabla 4

Nivel de hemoglobina del paciente al momento de diagnóstico de MM.

Nivel de Hb	Frecuencia	Porcentaje
5-7 gr/dl	6	18%
8-10 gr/dl	12	36%
11- 12 gr/dl	9	27%
13 – 15 gr/dl	6	18%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

De acuerdo los resultados obtenidos según el nivel de hemoglobina del paciente al momento de diagnóstico de mieloma múltiple se observa que el mayor porcentaje corresponde al nivel de hb entre 8-10 gr/dl con un 36%, siguiéndole el nivel de entre 11- 12 gr/dl con 27%, mientras que respectivamente el nivel de entre 5-7 gr/dl y 13 – 15 gr/dl ambos con un 18%.

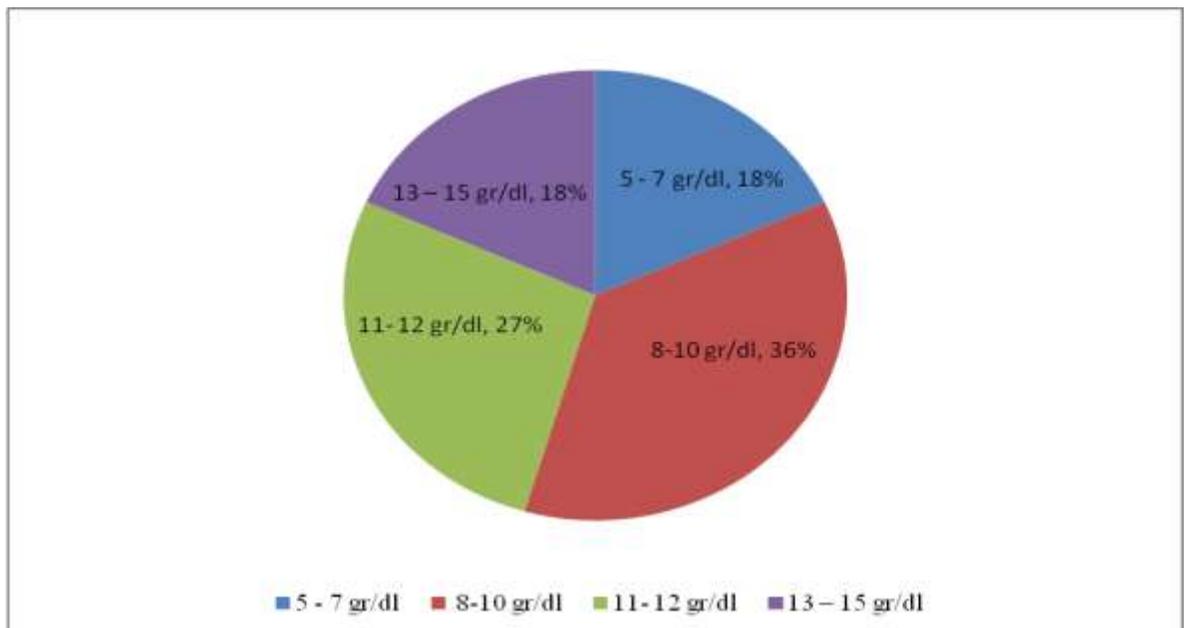


Tabla 5

Presencia de lesiones óseas en los estudios radiográficos

Alternativas	Frecuencia	Porcentaje
Presente	30	91%
Ausente	3	9%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

En los datos obtenidos arrojó que un alto porcentaje de los pacientes al momento del diagnóstico presentan lesiones óseas con un 91% y un 9% no presentan hallazgos radiográficos. Lo que demuestran que los pacientes se diagnostican en gran afectación ósea.

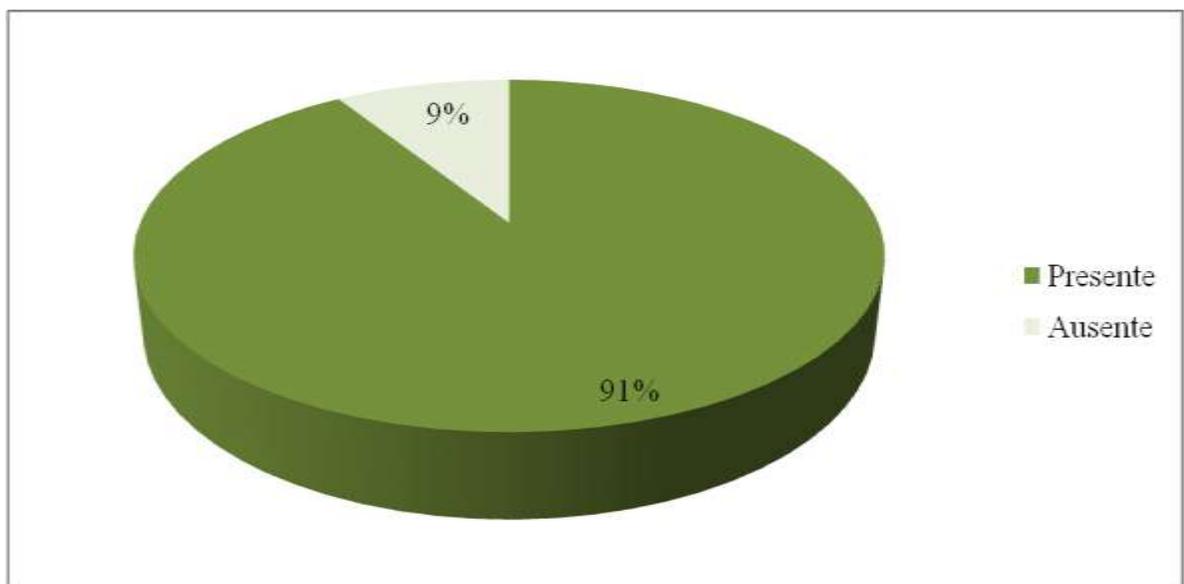


Tabla 6

Tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple

Inmunoglobulina mg/dl	Frecuencia	Porcentaje
IgG	29	88%
IgM	2	6%
IgA	2	6%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

En los datos obtenidos arrojó que el subtipo de inmunoglobulina más frecuente es la IgG en 29 pacientes con un 88%, la IgM 2 pacientes con un 6%, y la IgA con un 6%.

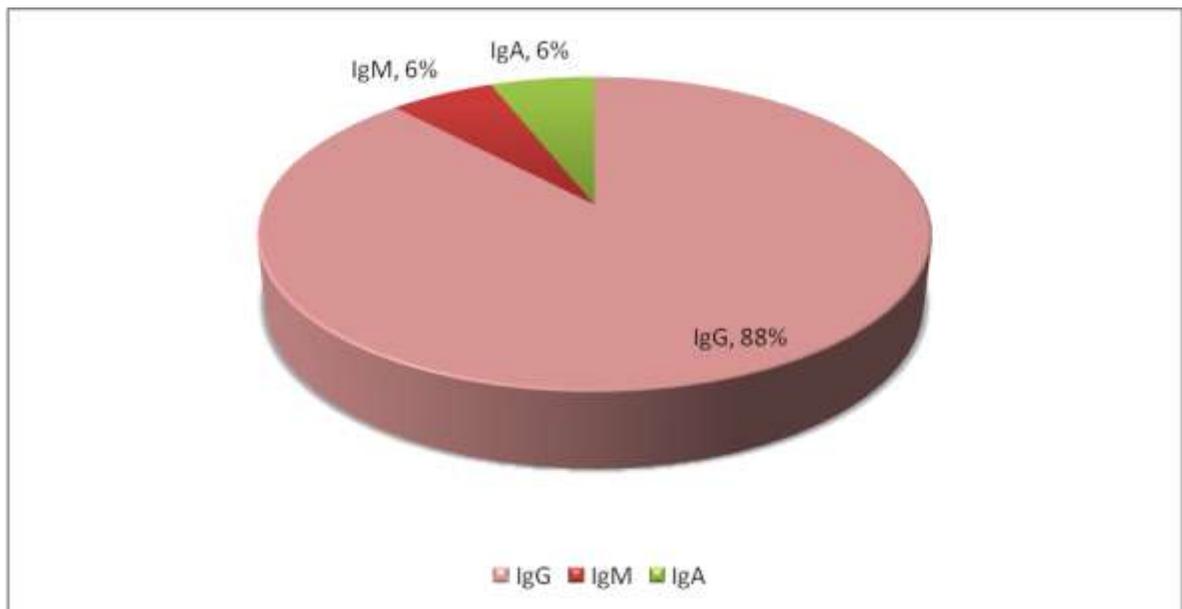


Tabla 7

Niveles de calcio sérico en los pacientes al diagnóstico de MM

Nivel de calcio mg/dl	Frecuencia	Porcentaje
5- 7	8	24%
8-10	17	52%
11-12	8	24%
Mayor 13	0	0%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

Según los Niveles de calcio sérico en los pacientes al diagnóstico de MM con un nivel de 8-10 obtuvo un 52%, en tanto los niveles 5- 7 y 11-12 tienen un 24%

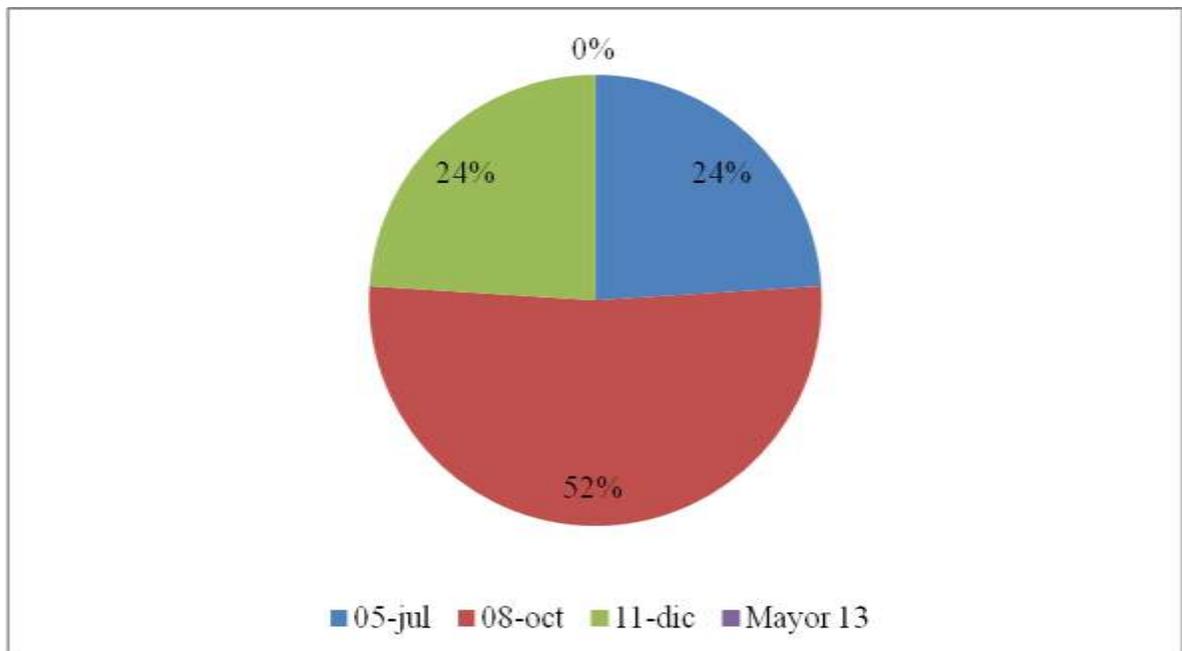


Tabla 8

Presencia de proteína BENCES JONES en orina de 24 h en los pacientes al diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Alternativas/Proteína Bences Jones	Frecuencia	Porcentaje
Positiva	5	15%
Negativa	28	85%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

En relación a la Presencia de proteína BENCES JONES en orina de 24 h en los pacientes al diagnóstico de Mieloma Múltiple un alto porcentaje equivalente a 85% no presentan proteínas de **BENCES JONES** y un 15% presenta la proteína de **BENCES JONES**.

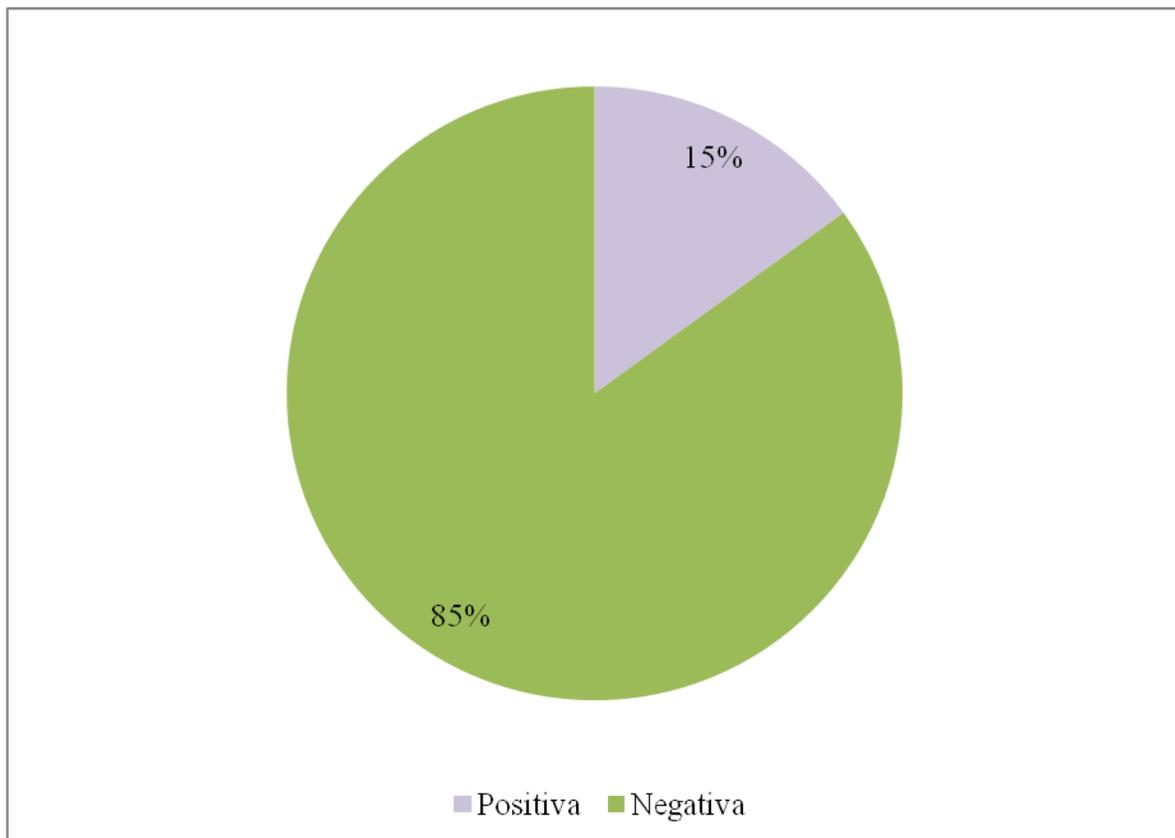


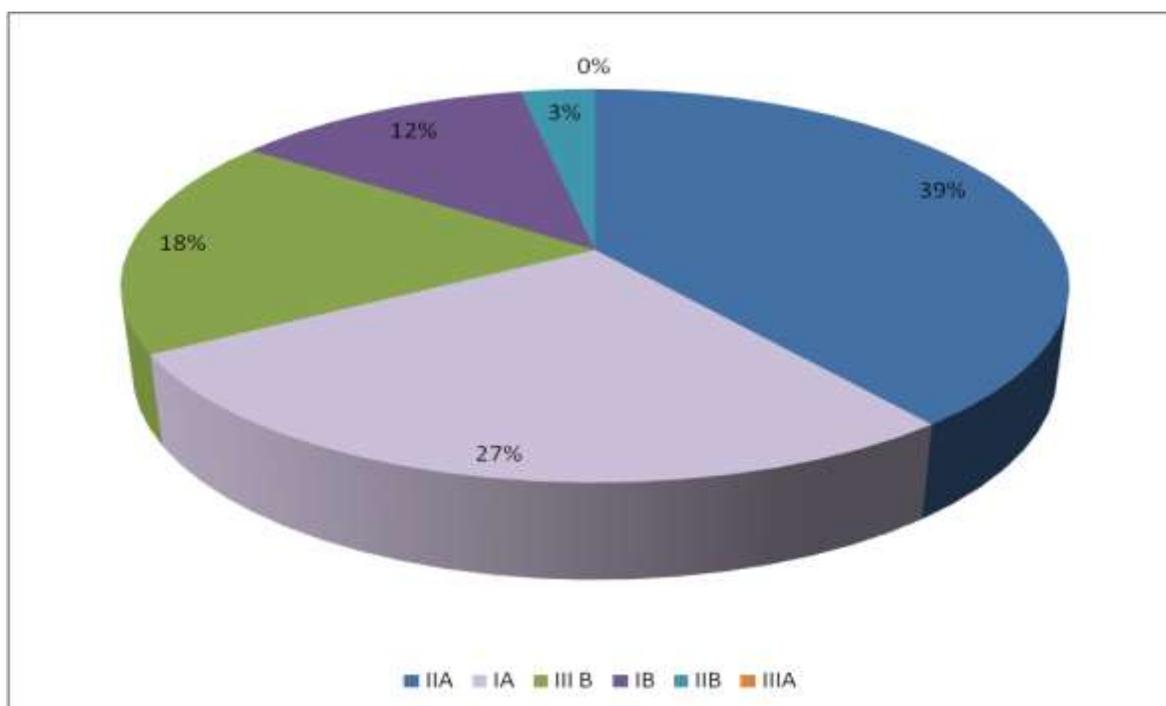
Tabla 9

Estadio Clínico al Diagnóstico de Mieloma Múltiple en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo 2007-2012

ESTADIO	Frecuencia	Porcentaje
IIA	13	39%
IA	9	27%
III B	6	18%
IB	4	12%
IIB	1	3%
IIIA	0	0%
Total	33	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

Los datos de la tabla nos indican que el estadio IIA fue el más frecuente con un total 39% de pacientes, seguido de los Estadio IA: 27%, Estadio III B 18%, Estadio IB 12%, Estadio IIB 3% de pacientes. Se observó preponderancia del estadio IIA con 39%.



IX. DISCUSIÓN

En relación con los resultados obtenidos en la presente investigación, sobre Determinar el Estadio en que se encuentran los pacientes de Mieloma Múltiple al Diagnóstico en la Consulta de la clínica Unión Medica del Norte en el periodo 2007- 2012.

En esta investigación usando la Escala de Durie-Salmon se determinó que el estadio IIA fue el más frecuente con un total 39 % de pacientes, seguido de los Estadio IA: 27%, Estadio III B 18%, Estadio IB 12%, Estadio IIB 3% de pacientes. Estos resultados concuerdan con el estudio publicado por Rodrigo Peñaloza Castro, 2016, ‘Estadio clínico al diagnóstico de Mieloma Múltiple en un hospital naval de Chile ’, donde se observó preponderancia del estadio IIA con 73%.

Para 2017, Tandon N llevó a cabo un estudio que buscaba identificar la utilidad clínica del sistema de estadificación internacional revisado en pacientes recientemente diagnosticados o en recaída con MM. Dos cohortes de pacientes fueron estudiadas: la primera con 1900 pacientes que reciente diagnóstico (entre 90 días desde el diagnóstico) y la segunda incluyó 887 pacientes con recaída. Dentro de los pacientes recientemente diagnosticados, 17% tenían un estadio I, 69.4% estadio II y un 13.7% en estadio III, cuyos resultados son similares a los hallazgos en nuestra investigación.

La Edad se denota que un mayor porcentaje de los pacientes 61% oscila entre las edades de 60 a 69 años, lo cual se corresponde con el estudio realizado por Luján Jiménez María Fernanda (2012) cuya media de edad fue de 61 años.

Como era esperado, la anemia fue la manifestación más frecuente del MM y estuvo presente inicialmente en el 81 % de los pacientes, lo que se corresponde en el estudio realizado por Dr. Luis G. Ramón Rodríguez, Habana Cuba “Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología” donde el 92% de los pacientes presentaron anemia al momento del diagnóstico. El tipo de MM más frecuente fue IGG en 88% de los casos similar al estudio antes mencionado.

X. CONCLUSIÓN

Esta investigación se desarrolló con el objetivo de Determinar el Estadio más frecuente en que se encuentran los pacientes de Mieloma Múltiple al Diagnóstico en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012.

De acuerdo a la tabla No. 1 sobre la Edad se denota que un mayor porcentaje de los pacientes 61% oscila entre las edades de 60 a 69 años, un 18% está entre 50-59 años de edad, un 12% de 40 a 49 años, y un 3% respectivamente para de 70 a 79 años, Menores de 40 años y Mayores de 80 años. Lo que demuestra que la edad frecuente es de 60 a 69 años.

De acuerdo los resultados obtenidos en la tabla No. 2 sobre la Sexo del paciente se demuestra que la mayor frecuencia de MM se da en el sexo masculino ocupando este un 64% de los encuestados, mientras que un 12% le corresponde al sexo femenino. Comprobándose que la mayor incidencia de Mieloma Múltiple se da en los hombres.

De acuerdo los resultados obtenidos en la tabla No. 3, según la creatinina el valor más frecuente fue menor de 2mg/dl con un 73% y un porcentaje mayor que 2mg/dl con un 27%. Estos demuestran que la mayoría de los pacientes no presentan afectación renal al momento del diagnóstico.

De acuerdo los resultados obtenidos según el nivel de hemoglobina del paciente al momento de diagnóstico de mieloma múltiple se observa que el mayor porcentaje corresponde al nivel de hb entre 8-10 gr/dl con un 36%, siguiéndole el nivel de entre 11- 12 gr/dl con 27%, mientras que respectivamente el nivel de entre 5-7 gr/dl y 13 – 15 gr/dl ambos con un 18%.

Los datos obtenidos arrojaron que un alto porcentaje de los pacientes al momento del diagnóstico presentan lesiones óseas con un 91% y un 9% no presentan hallazgos radiográficos. Lo que demuestran que lo que demuestra una gran afectación ósea. Según los Niveles de calcio sérico en los pacientes al diagnóstico de MM con un nivel de 8-10 obtuvo un 52%, en tanto los niveles 5- 7 y 11-12 tienen un 24%

En relación a la Presencia de proteína BENCE JONES en orina de 24 h en los pacientes al diagnóstico de Mieloma Múltiple un alto porcentaje equivalente a 85% no presentan proteínas de BENCE JONES y un 15% presenta la proteína de BENCE JONES.

En cuanto al Objetivo General de esta investigación cuyo fin fue determinar el Estadio en que se encuentran los pacientes de Mieloma Múltiple al Diagnóstico en la Consulta de la Unión Médica del Norte periodo del 2007-2012.

El mismo arrojo que el estadio EIIA fue el más frecuente con un total 39%, Estadio IA 27 % , Estadio III B 18% , Estadio IB 12% pacientes, Estadio IIB 3%, IIIA 0% pacientes. Como puede Observarse la preponderancia del estadio IIA en pacientes con Mieloma Múltiple, lo que significa que nuestros pacientes se diagnostican en estadios intermedios de la enfermedad.

XI. RECOMENDACIONES

De acuerdo con los datos obtenidos en el estudio realizado se sugieren las siguientes recomendaciones:

1. 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.
2. Que el personal médico en general, incluya en la evaluación de los pacientes con sospecha de Mieloma múltiple, la realización de análisis como, calcio, proteína de Bence Jones, 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.
3. 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.

XII. REFERENCIAS

1. 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.
2. Arinkin MI. Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Folia Haematologie* 1929; 38:233-40.
3. Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities and fragilitas ossium. *Phil Trans R Soc Lond* 1848; 55:673.
4. Bergsagel DE, Griffith KM, Haut A, et al. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV: L-phenylalanine mustard (NSC8806). *Cancer Chemother Rep* 1962; 21:87-99.
5. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958; 68:1128-32.
6. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958; 68:1128-32.
7. Campbell, K. (2014). Understanding and managing myeloma. *Nurs Times*, 110(34-35), 12-15.
8. Ahn, J., Jung, S., Lee, S., Ahn, S., Yang, D., & Kim, Y. et al. (2014). Clinical Outcome of Bortezomib Retreatment in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Biomed Research International*, 2014, 1-7. doi: 10.1155/2014/145843
9. Dimopoulos, M., Kastiris, E., Rosinol, L., Bladé, J., & Ludwig, H. (2008). Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8), 1485-1493. doi: 10.1038/leu.2008.131
9. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-93. [Pubmed]

10. Dr. Ananya Mandal, M. (2019). Epidemiología del mieloma múltiple. Retrieved 14 November 2019, from [https://www.news-medical.net/health/Multiple-Myeloma-Epidemiology-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Multiple-Myeloma-Epidemiology-(Spanish).aspx)
11. Eslick, R., & Talaulikar, D. (2013). Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Australian Family Physician*, 42(10), 684-688.
12. Glasser, M.; Nielsen, K.; Smith, S. N. & Gray, C. (2013). Psychosocial needs of rural survivors of cancer and their partners. *J Psychosoc Oncol*, 31(3), 319-333. doi:10.1080/07347332.2013.778935
13. Hameed, A., Brady, J. J., Dowling, P., Clynes, M., & O'Gorman, P. (2014). Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer growth and metastasis*, 7, 33-42. doi:10.4137/CGM.S16817
14. Hansford, B. G., & Silbermann, R. (2018). Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Frontiers in endocrinology*, 9, 436. doi:10.3389/fendo.2018.00436
15. Hyperviscosity Syndrome: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. (2019). Retrieved 14 November 2019, from <https://emedicine.medscape.com/article/780258-overview#a1>
16. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. (2019). Retrieved 14 November 2019, from <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
17. Kahler O. Zur Symptomatologie des multiplen myeloma: Beobachtung von albuminurie. *Prog Med Wochnschr* 1889; 14:33-45.
18. Luján Jiménez María Fernanda. Salazar Grace, M.D., Páez José, M.D. Mieloma Múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín, estado clínico al diagnóstico y sobrevida. *Cambios* 2012. Vol XII. No.20 In press.
19. Manasanch, E., Korde, N., Mailankody, S., Tajeja, N., Bhutani, M., Roschewski, M., & Landgren, O. (2014). Smoldering multiple myeloma: special considerations surrounding treatment on versus off clinical trials. *Haematologica*, 99(12), 1769-1771. doi:10.3324/haematol.2014.107516

20. Michels, T., & Petersen, K. (2017). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 95(6), 374-383.
21. Mittelman, M. (2003). The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma*, 4, S23-S29. doi: 10.3816/clm.2003.s.005
22. Mohty, B., El-Cheikh, J., Yakoub-Agha, I., Moreau, P., Harousseau, J. L., & Mohty, M. (2010). Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2), 311–319. doi:10.3324/haematol.2009.012674
23. Multiple Myeloma Diagnosis - Diagnosis of Multiple Myeloma. (2019). Retrieved 15 November 2019, from <https://themmrf.org/multiple-myeloma/diagnosis/>
24. Niscola, P.; Tendas, A.; Scaramucci, L.; Giovannini, M. & De Sanctis, V. (2011). Pain in blood cancers. *Indian J Palliat Care*, 17(3), 175-183. doi:10.4103/0973-1075.92333
25. Organización Mundial de la Salud. (2019). Factores de riesgo.
26. Oyajobi B. O. (2007). Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research & therapy*, 9 Suppl 1(Suppl 1), S4. doi:10.1186/ar2168
27. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48. [Medline]
28. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23. [Medline]
29. Ramakrishnan, N., & Jialal, I. (2019). Bence-Jones Protein. Retrieved 15 November 2019, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541035/>
30. Ríos Tamayo, R. (2016). Factores Pronósticos Consolidados y Emergentes en el Mieloma Múltiple (1st ed., pp. 175-179). Granada: Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por Ríos Tamayo.

31. Sánchez-Medal L. The hemopoietic action of androstanes. *Progress in Hematology* 1971; 7:111-36.
32. Smith, D. & Yong, K. (2013). Multiple myeloma. *BMJ*, 346, f3863. doi:10.1136/bmj.f3863
33. Tandon, N., Rajkumar, S., LaPlant, B., Pettinger, A., Lacy, M., & Dispenzieri, A. et al. (2017). Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 7(2), e528-e528. doi: 10.1038/bcj.2017.13
34. Valkovic, T., Gacic, V., Ivandic, J., Petrov, B., Dintinjana, R., Hero, E., & Duletic, A. (2015). Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. *Turkish Journal Of Hematology*, 32(3), 234-242. doi: 10.4274/tjh.2013.0173
35. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1933; 52:156-65.
36. Rodrigo Peñaloza Castro (2016) *Estadio Clínico Al Diagnóstico de Mieloma Múltiple en Pacientes de un Hospital Naval Chileno*. 1 Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.
37. Collins CD. Multiple myeloma. *Cancer Imaging*. 2010;10(1):20-31.
38. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. *Guía MINSAL* 2010. 1-178.
39. Fardella P., Lois V. *Guía Práctica Clínica para diagnóstico y tratamiento de Mieloma Múltiple*. Sociedad Chilena de Hematología 2014.
40. 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.
41. Conte L, G., Figueroa M, G., Lois, V., Cabrera C, M. E., León R, A., García L, H., & Rojas R, H. (2008). Valor pronóstico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple. Comparación con el sistema de Durie-Salmon. *Revista Médica de Chile*, 136, 7-12.

42. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78:21.
43. Rodríguez, Ramón Dr. Rivera-Keeling, Arencibia-Núñez Alberto, Dr. et al. (2013). Artículo Original. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.29 no.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. Versión impresa ISSN 0864-0289

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS TESIS

MIELOMA MÚLTIPLE ESTADIO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO, EN LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DE LA CLÍNICA UNIÓN MÉDICA DEL NORTE EN EL PERIODO 2007 AL 2012.

1. Edad

Menores de 40 años

De 40 a 49 años

De 50-59 años

De 60 a 69 años

De 70 a 79 años

Mayores de 80

2. Sexo

Masculinos

Femeninos

3. Nivel de Creatinina

≤ 2 mg/dl

> 2 mg/dl

4. Nivel de hemoglobina del paciente al momento de diagnóstico

gr/dl

5. Presencia de lesiones óseas en los estudios radiográficos

Presente

Ausente

6. Tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple

IgG

IgM

IgA

7. Niveles de calcio sérico en los pacientes al diagnóstico de MM

8. Presencia de proteína BENCE JONES en orina de 24 h en los pacientes al diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Positiva

Negativa

XIII.4. EVALUACIÓN

SUSTENTANTE

Dra. Virginia De Jesús Lugo Santana

Asesores:

Dra. Ana Nadal Ponce
Asesora Metodológica

Dra. Iluminada Vásquez

Jurado:

Dr. César Matos

Dra. Esmedalys Romero

Autoridades

Dr. John González
Gerente de Enseñanza e
Investigaciones

Dra. Esmedalys Romero
Coord. Residencias de Hematología

Dr. César Matos
Jefe del Departamento de Hematología

Dra. Claridania Rodríguez
Coord. Unidad Postgrado y
Residencias Médicas (UNPHU)

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la
Salud (UNPHU)

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____