

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

GRADOS DE TOXICIDAD MUSCOLOESQUELÉTICOS ASOCIADOS AL  
USO DE DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN  
EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER EN EL  
PERIODO OCTUBRE 2022 - ABRIL 2023



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

**HEMATOLOGÍA MÉDICA**

Sustentante:

Dra. Lorena Peralta

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta

Los conceptos emitidos en el presente  
proyecto de posgrado son de la exclusiva  
responsabilidad del sustentante.

Distrito Nacional: 2023

GRADOS DE TOXICIDAD MUSCOLOESQUELÉTICOS ASOCIADOS AL  
USO DE DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN  
EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER EN EL  
PERIODO OCTUBRE 2022 - ABRIL 2023

## **CONTENIDO**

AGRADECIMIENTOS	
DEDICATORIA	
RESUMEN/ ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	01
I.1. Antecedentes	03
I.2. Justificación	06
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	07
III. OBJETIVOS	09
III.1. General	09
III.2. Específicos	09
IV. MARCO TEÓRICO	10
V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	21
VI. DISEÑO METODOLÓGICO	24
VI.1. Tipo de estudio	24
VI.2. Demarcación geográfica	24
VI.3. Universo y Muestra	24
VI.4. Criterios de inclusión	25
VI.5. Criterios de exclusión	25
VI.6. Instrumento de recolección de los datos	25
VI.7. Procedimiento	26
VI.8. Tabulación	26
VI.9. Análisis	26
VI.10. Aspectos éticos	27
VII. RESULTADOS	28
VIII. DISCUSIÓN	41
IX. CONCLUSIONES	44
X. RECOMENDACIONES	45
XI. REFERENCIAS	46
XII. ANEXOS	
XII.1. Cronograma	
XII.2. Instrumento de recolección de datos	
XII.3. Costos y recursos	

## **AGRADECIMIENTOS**

Es de mucha satisfacción expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que con su apoyo y cooperación han hecho posible la culminación del presente trabajo de investigación.

A mi familia por su apoyo incondicional, amor, entrega y comprensión por todas las horas ausentes. Gracias de todo corazón.

A la Lic. Dra. Claridania Rodríguez Berroa, asesora metodológica de esta investigación clínica, por la orientación, apoyo y supervisión.

Al departamento de Hematología clínica del HSBG, gracias por las enseñanzas, orientaciones y capacitación académica durante mi formación como hematóloga. A la Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta, asesora oficial de este proyecto, agradecimiento especial por aceptar ser partícipe del presente trabajo, gracias por su apoyo constante, orientaciones y confianza entregada.

Finalmente doy las gracias a nuestro centro de salud Hospital Salvador B. Gautier por permitirme llevar a cabo el presente trabajo y por todo el apoyo otorgado durante la misma. Así como a los pacientes que nos apoyaron aportando los datos necesarios para la investigación.

## DEDICATORIA

Primero que todo darle las gracias a nuestro Dios, porque sin el nada es posible, gracias por mantenerme en pie en los momentos más difíciles, por llenarme de fortaleza, por ser mi guía en todos mis pasos y por colocar aquellas personas que han sido mi soporte a lo largo de mis días.

A mi familia por siempre ser mi mayor soporte y refugio seguro, gracias por comprender el caótico mundo de la medicina y por siempre apoyarme con mis metas, sostenerme en mis momentos difíciles y por celebrar mis victorias. Especial agradecimiento a mi bella madre Elsa Peralta, gracias por ser mi fan número uno, por cuidarme, protegerme, gracias por tanto mami, te amo.

A mis compañeras de residencia, Dra. Wendy Blanco (Blanqui), Dra. Jesette Rodríguez (Rodri) amigas y compañeras incondicionales en todo momento, gracias por tolerarme, guiarme, centrarme y gracias por estar siempre presente y permitirme llamarlas amigas.

Gracias a todas aquellas personas que son parte de este logro de una forma u otra.

*Lorena Peralta*

## RESUMEN

### GRADOS DE TOXICIDAD MUSCOLOESQUELÉTICOS ASOCIADOS AL USO DE DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

---

Cornelio Cruzeta MA, Rodríguez Berroa C, Peralta L

**Objetivos:** Este estudio determinó los grados de toxicidad musculoesqueléticas asociadas al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple.

**Métodos y técnicas:** Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo, prospectivo, de corte transversal en el periodo de octubre de 2022- abril de 2023 en el hospital Dr. Salvador B. Gautier. La investigación se realizó aplicando un formulario compuesto de un total de 16 preguntas, obtenida en todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** Dentro de los resultados obtenidos se tuvo que el tipo de inmunoglobulina monoclonal detectada en mayor porcentaje en los pacientes fue la IgG con 53.3%, seguida de cadenas ligeras Kappa 26.7% y por último IgA 20%. La hipercalcemia se constató en un total de 60%, en rango normal 26.7% y en rango bajo 13.3%. 53.3% de los pacientes tenían niveles de vitamina D dentro de rango normal y 46.7% en rango inferior a lo normal. Los pacientes que tenían grados más avanzados miopatía proximal se encontraban en líneas avanzadas de tratamiento, es decir, segunda o tercera línea. Los calambres musculares estuvieron presentes en grados avanzados de afectación con mayor proporción en pacientes que se encontraban en segunda y tercera línea de tratamiento.

**Conclusiones:** Se concluye en esta investigación que no se obtuvo relación entre los niveles de vitamina D, calcio sérico y grados de toxicidad musculoesqueléticas. Tanto la miopatía proximal como los calambres musculares se relacionan con líneas avanzadas de tratamiento en el mieloma múltiple.

**Palabras claves:** Mieloma múltiple, esteroides, toxicidad musculoesquelética

## ABSTRACT

### MUSCULOSKELETAL TOXICITY DEGREES ASSOCIATED WITH THE USE OF DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

---

Cornelio Cruzeta MA, Rodríguez Berroa C, Peralta L

**Objectives:** This study determined the degrees of musculoskeletal toxicity associated with the use of dexamethasone in patients with multiple myeloma.

**Methods and techniques:** A descriptive, prospective, cross-sectional study was carried out from October 2022 to April 2023 at the Dr. Salvador B. Gautier hospital. The research was conducted using a form composed of a total of 16 questions, obtained in all patients diagnosed with multiple myeloma who met the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** Among the results obtained, the type of monoclonal immunoglobulin detected in the highest percentage in patients was IgG with 53.3%, followed by Kappa light chains 26.7% and finally IgA 20%. Hypercalcemia was observed in a total of 60%, in normal range 26.7% and in low range 13.3%. 53.3% of patients had vitamin D levels within the normal range and 46.7% in the lower than normal range. Patients who had more advanced degrees of proximal myopathy were in advanced lines of treatment, i.e., second or third line. Muscle cramps were present in advanced degrees of involvement with a higher proportion in patients who were in the second and third line of treatment.

**Conclusions:** This study concludes that no relationship was obtained between the levels of vitamin D, serum calcium and degrees of musculoskeletal toxicity. Both proximal myopathy and muscle cramps are associated with advanced lines of treatment in multiple myeloma.

**Keywords:** Multiple myeloma, steroids, musculoskeletal toxicity

## I. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal e invaden y causan destrucción del tejido óseo adyacente. Las manifestaciones más frecuentes son dolor óseo, insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia e infecciones recurrentes. El diagnóstico exige generalmente demostrar proteína M (que a veces está presente en orina y no en suero, y pocas veces está totalmente ausente) y lesiones óseas osteolíticas, proteinuria de cadenas livianas o exceso de células plasmáticas en médula ósea.

El mieloma se produce debido a los cambios genéticos que tienen lugar durante la diferenciación terminal de los linfocitos B en células plasmáticas. En casi la mitad de los casos se produce una translocación cromosómica por la cual se coloca un oncogén en el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 (translocación IgH). Esto da como resultado la sobreexpresión del oncogén y la desregulación de la proliferación celular. Los casos restantes se caracterizan por trisomías de varios cromosomas impares, es decir, los cromosomas.<sup>1</sup>

La forma sintomática del MM se define por la presencia de una o varias alteraciones clínicas de las incluidas en la tétada como la hipercalcemia, alteraciones renales, anemia y lesiones óseas, además de daño en medula ósea >10-60%. Dos de ellas, hipercalcemia y lesiones óseas, se relacionan directamente con la presencia de enfermedad ósea, que se produce en un 90% de los pacientes, como resultado de múltiples factores. La destrucción ósea provoca complicaciones tales como dolor, fracturas patológicas, requerimientos quirúrgicos o radioterapéuticos, compresión medular e hipercalcemia maligna.

En España, el número total de casos con mieloma múltiple es cercano a los 13.125 pacientes (2017) y de acuerdo con los datos más recientes supone el 36% del total de los tumores hematológicos malignos, siendo el segundo tipo más frecuente. Se espera que afecte para este año 2019, según los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer en los Estados Unidos son de



aproximadamente 32,110 nuevos casos de mieloma múltiple (18,130 hombres y 13,980 mujeres) serán diagnosticados 10 y alrededor de 12,960 personas (6,990 hombres y 5,970 mujeres) morirán a causa de esta enfermedad.<sup>2</sup>

Más del 75% de los casos de mieloma múltiple ocurren en la población mayor de 60 años (mediana de 68 años). Es algo más frecuente en varones y en sujetos de color de piel negra; es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (el 10% de todas ellas). El tratamiento al igual que el retraso en su diagnóstico puede suponer un gran impacto en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, la mediana de supervivencia de estos pacientes se sitúa alrededor de los 6 o 7 años teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles hasta el momento.<sup>3</sup>

Mientras que los medicamentos esteroideos se han utilizado en el tratamiento de MM durante más de 50 años, por ejemplo, el primer uso de dexametasona tuvo lugar a finales de la década de 1960.<sup>4</sup> Su dosificación ha evolucionado con el tiempo, especialmente después del descubrimiento de su impacto en la morbilidad y la mortalidad. Históricamente, el tratamiento del MM se limitaba a monoterapias, como quimioterapia, trasplantes autólogos de células madre o pulsos de dosis altas de esteroides. Hoy en día, hay muchas más opciones disponibles para tratar MM, incluyendo agentes como los fármacos inmunomoduladores (IMiDs), inhibidores del proteasoma (IP), anticuerpos monoclonales (mAbs), conjugados anticuerpo-fármaco, anticuerpos biespecíficos, células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T).<sup>5, 6</sup>

Los medicamentos esteroideos son agentes eficaces contra el mieloma. La dexametasona, por ejemplo, induce la apoptosis en las células MM por mediando la actividad de complejos proteicos como NF- $\kappa$ B y mTOR, que regula las vías clínicamente significativas para el envejecimiento, inflamación y cáncer.<sup>7</sup> A pesar de los beneficios terapéuticos de los esteroides, los mismos presentan eventos adversos comunes incluyen, hipertensión arterial, aumento de los niveles de glucemia en la sangre, insomnio, efectos musculoesqueléticos, entre otros, lo que agrega más complejidad en el manejo de la enfermedad.<sup>8</sup>

## I.1. Antecedentes.

El uso de corticosteroides ha sido ampliamente indicado para el tratamiento de un sin número de enfermedades y afecciones clínicas, pero como todo medicamento tiene efectos terapéuticos y efectos adversos.

En el Reino Unido se llevó a cabo un estudio en el que incluyeron 300 pacientes (60 hombres y 240 mujeres) de 50 años o más que estaban en tratamiento con esteroides, que fueron admitidos secuencialmente a una unidad ortopédica durante un período de 18 meses con diagnóstico de fractura del fémur proximal. Se compararon los pacientes del grupo de estudio con 600 controles comunitarios, residentes en el mismo distrito. Seis de los 29 que recibieron esteroides, tenían diagnóstico de artritis reumatoide. En los 23 restantes, las principales razones para el uso de esteroides fueron enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias y polimialgia reumática. En aquellos pacientes con artritis reumatoide y uso de esteroides el riesgo de fractura de cadera fue 2.7 (IC del 95%: 1-2 a 5-8;  $p=0.01$ ) y en aquellos con otro diagnóstico el riesgo fue de 2.8, en ambos el riesgo fue mayor en aquellos con uso de esteroides. Además, identificaron factores de riesgo el uso de tabaco, alcohol y un mayor índice de masa corporal.<sup>9</sup>

Maggie Che, Bruce Ettinger, Myngoc T Nguyen, Alice R Pressman y Jennifer Johnston realizaron una investigación en 2002 revisando los registros electrónicos del uso de corticosteroides inhalados y orales y la intervención de osteoporosis en pacientes de 20 años o más y evaluaron el desarrollo de algoritmos para cuantificar la alta exposición acumulativa a los corticosteroides. Dentro de los resultados encontraron una exposición a dosis altas a corticosteroides en 18,737 miembros del plan de salud (0.8%) (7,757 hombres [41%] y 10,980 mujeres [59%]). La prevalencia aumentó con la edad, del 0,4% (rango de edad, 20-49 años) al 1% (rango de edad, 50-64 años) y al 2% (rango de edad,  $\geq 75$  años). De los usuarios de dosis altas, el 72% usó tratamiento oral, el 15% usó sólo inhalado y el 13% usó corticosteroides orales e inhalados combinados.

La densitometría ósea como método para evaluar la osteoporosis sólo se realizó en el 9% de los hombres y el 27% de las mujeres expuestas a corticosteroides orales y en el 4% de los hombres y el 23% de las mujeres expuestas a corticosteroides inhalados. El tratamiento con medicamentos como profilaxis por el riesgo de osteoporosis fueron prescritos al 6% de los hombres y el 11% de las mujeres que recibieron corticosteroides orales y por el 1% de los hombres y el 5% de las mujeres que recibieron corticosteroides inhalados.<sup>10</sup>

Theresa A. Guise en Virginia EE. UU. describió en su revisión que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis como resultado de complicaciones de su terapia contra el cáncer. Una variedad de tratamientos tiene el potencial de promover la pérdida ósea al inducir hipogonadismo, que aumenta la resorción y el recambio óseo. Los ejemplos incluyen terapias endocrinas para el cáncer (p. ej., moduladores selectivos de los receptores de estrógeno e inhibidores de la aromatasa, terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata, diversos quimioterapéuticos y glucocorticoides. Se recomienda seguimiento de la pérdida ósea con densitometría ósea basado en la puntuación T basal y la presencia de factores de riesgo. La puntuación T refleja el número de desviaciones estándar. Además, ya que el calcio y la vitamina D son clave para la formación y mantenimiento de los huesos, los pacientes deben ser asesorados para obtener alimentos ricos en estos nutrientes y una adecuada exposición a la luz solar para producción de vitamina D.<sup>11</sup>

J. J. Body, P. Bergmann, S. Boonen, Y. Boutsen, J. P. Devogelaer et al en su consenso exponen que factores tales como la deficiencia de vitamina D o la ingesta inadecuada de calcio deben corregirse, ya que pueden contribuir a la pérdida ósea.<sup>12</sup>

En el Reino Unido se investigó el riesgo de fracturas en pacientes con uso de esteroides orales en comparación a controles, dentro de sus resultados obtuvieron que los pacientes tratados con corticosteroides orales tienen un riesgo de fracturas no vertebrales de 1,33 (IC 95 %, 1,29–1,38), para las fracturas de cadera de 1,61 (IC 95 %, 1,47–1,76) y para las fracturas

vertebrales de 2,60 (IC 95 %, 2,31–2,92). El riesgo de fractura se hizo evidente dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.<sup>13</sup>

En 2011 se realizó un estudio descriptivo transversal en 1,972 varones cuyas edades estaban comprendidas entre 40 y 90 años con el objetivo de evaluar la prevalencia de factores de riesgo de fracturas por fragilidad. Dentro de sus resultados destacan ser fumadores con 21,1%; así como el uso de corticoides 2,8%.<sup>14</sup>

## I.2. Justificación

En la actualidad el mieloma múltiple es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes a nivel mundial y que con el paso del tiempo el número de pacientes afectados aumenta. Esta enfermedad generalmente cursa con anemia, afectación renal, aumento de los niveles séricos de calcio y destrucción ósea. Con el paso del tiempo el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple ha evolucionado con la incorporación de nuevas drogas.

Los glucocorticoides corresponden a un grupo de fármacos que son utilizados en el tratamiento de esta neoplasia desde los tiempos antiguos hasta continuar en los actuales esquemas de manejo de hoy en día. A pesar de sus efectos terapéuticos, estos fármacos presentan múltiples eventos adversos que tienen afectación a nivel multisistémico, especialmente en estos pacientes en los cuales el tiempo de uso es prolongado y dependiendo de la respuesta que tenga el paciente al esquema de tratamiento, su uso puede prolongarse por varios meses e incluso años.

Dentro de los efectos adversos del uso de glucocorticoides destacan los que afectan el sistema musculoesquelético, entre los que destacan: osteoporosis, necrosis avascular del hueso, y miopatía, la cual se caracteriza por debilidad muscular indolora, atrofia y fatiga.

En la actualidad se cuenta con poca data de los efectos musculoesqueléticos adversos de los esteroides en pacientes con MM, los cuales representan un importante grupo de riesgo de padecerlos, ya que a lo largo del tratamiento de la enfermedad van a utilizar el uso de estos. El presente estudio servirá para recolectar datos sobre este tema en la población dominicana, lo que a su vez podrá favorecer la creación de estrategias de prevención y promoción para evitar o disminuir las complicaciones musculoesqueléticas en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple asociadas al uso de dexametasona que afectan la calidad de vida de estos pacientes.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es una neoplasia clonal de células plasmáticas, caracterizada por anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y destrucción ósea. La incidencia de esta enfermedad ha aumentado a nivel mundial en un 126% entre 1990 y 2016. Además, la tasa de mortalidad ha ido disminuyendo constantemente, probablemente debido a nuevas terapias, incluido inhibidores de proteasoma, fármacos inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales, así como trasplante autólogo de células hematopoyéticas.<sup>15</sup> Aunque el mieloma es predominantemente una enfermedad de adultos mayores con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 69 años, la incidencia en los adultos más jóvenes de 20 a 49 años de edad están aumentando constantemente en los Estados Unidos.<sup>16</sup>

Los corticosteroides forman la columna vertebral de la mayoría de los regímenes combinados utilizados en mieloma múltiple de recién diagnóstico y recaído/refractario. Un equivalente de prednisolona de más de 30 mg por día o una dosis acumulativa de más de 5 g es asociado con un aumento de 14 veces en el riesgo de fractura vertebral y un aumento de 3 veces en el riesgo de fractura de cadera. Sin embargo, el riesgo de fractura disminuye drásticamente después de la interrupción de los corticosteroides.<sup>17</sup>

Los glucocorticoides son la principal causa de osteonecrosis no traumática y hasta el 40% de los pacientes pueden presentarse con osteonecrosis después del uso prolongado de glucocorticoides. Al igual que la osteoporosis, se produce el riesgo de osteonecrosis con dosis altas y duración prolongada del tratamiento, pero también puede ocurrir con la exposición a corto plazo.<sup>18</sup>

La miopatía inducida por glucocorticoides es el tipo más común de miopatía inducida por fármacos. Se caracteriza por debilidad muscular indolora, atrofia y fatiga. Se ha demostrado en estudios previos que la miopatía inducida por glucocorticoides es más común con el uso de glucocorticoides fluorados como la dexametasona, betametasona y triamcinolona que, con el uso de preparaciones no fluoradas, como prednisona y prednisolona.<sup>19</sup>

Es debido al aumento en la sobrevida de los pacientes con mieloma múltiple, aunado a que cada vez la edad de diagnóstico de la enfermedad disminuye y teniendo en cuenta que los corticosteroides constituyen un pilar fundamental en el arsenal terapéutico, pero con efectos adversos indeseados, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo octubre 2022 – abril 2023?

### **III. OBJETIVOS**

Con la finalidad de establecer la relación entre el uso de dexametasona y los grados de toxicidad musculoesqueléticos en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el servicio de hematología; en esta investigación clínica se plantearon los siguientes objetivos.

#### **III.1. General**

- Determinar los grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier en el periodo octubre 2022 - abril 2023.

#### **III.2. Específicos.**

1. Identificar factores sociodemográficos como la edad, sexo y hábito tabáquico.
2. Evaluar características del mieloma múltiple como años de diagnóstico, tipo de inmunoglobulina monoclonal, International Staging System (ISS) y afectación ósea al diagnóstico.
3. Determinar la relación de los niveles de calcio y vitamina D con grados de toxicidad musculoesqueléticos.
4. Relacionar la línea de tratamiento de quimioterapia con dexametasona y grados de toxicidad musculoesqueléticos.



## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Generalidades.

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna que proviene de células plasmáticas, este es un tipo de células situadas en la médula ósea que se encargan de producir anticuerpos que sirven para combatir los gérmenes.<sup>20</sup> Esta patología ocupa el 10% de las neoplasias de la médula ósea y el segundo cáncer más común dentro de las neoplasias hematológicas ubicándose en un 10- 15% de todos los casos, representando un 2% de todas las muertes ocasionadas por cáncer. El MM es una patología que experimenta su transformación en diferentes pasos. Esta enfermedad deriva de la proliferación premaligna asintomática de células plasmáticas monoclonales las cuales provienen de la diferenciación terminal de los linfocitos B.<sup>21</sup>

Esta patología se caracteriza por la proliferación de un clon de células plasmáticas malignas que segregan una proteína monoclonal de manera completa o parcial. En estos pacientes las células plasmáticas dan como resultado una extensa afectación esquelética, caracterizada por lesiones osteolíticas, hipercalcemia, anemia o plasmocitomas de tejidos blandos. Además, la producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal puede resultar en una falla renal y una mayor predisposición a desarrollar infecciones potencialmente mortales debido a la falta de inmunoglobulinas funcionales.<sup>22</sup>

#### II.1.2. Patogenia

La diferenciación celular de las células plasmáticas comienza en los ganglios linfáticos y en el bazo lugar en que las células experimentan cambios en la expresión génica y en las moléculas de la superficie celular, seguidos de la migración a la médula ósea. En el desarrollo de células plasmáticas se alteran los receptores de superficie celular, generando disfunción de la producción de anticuerpos. Los cambios en los receptores celulares incluyen la regulación negativa del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, del CD19, CD21 y CD22. Destacan las alteraciones más importantes durante el desarrollo del mieloma como la disminución de receptores de células B entre

los cuales están BCR, CXCR5 y CCR. Para que se desarrolle la enfermedad se requiere un evento inmortalizante, como una translocación primaria de IGH, una activación oncogénica o desregulación de un supresor de tumor, que se produce en el centro germinal durante la recombinación de mutación o hipermutación somática; que produce en una expansión descontrolada de células plasmática.

En etapas tempranas, las células de plasmáticas se acumulan en el microambiente de la médula donde el contacto con la matriz extracelular y la interacción con las células de la médula ósea, como osteoblastos, osteoclastos y células estromales, provocan el crecimiento celular y emiten señales de supervivencia, lo que posteriormente contribuye a la patogenia y resistencia a la terapia de la enfermedad.<sup>22</sup>

Hasta ahora la etiología del MM no es conocida del todo, pero se han identificado factores predisponentes genéticos (mayor incidencia en hermanos de pacientes y en sujetos de raza negra) y ambientales (irradiación ionizante con un periodo de latencia de 10-15 años posterior a la exposición). En la patogenia intervienen factores que afectan a la célula plasmática y al micromedioambiente medular. En su transformación maligna, la célula plasmática sufre una serie escalonada de episodios oncogénicos que comienzan con traslocaciones en los genes de las inmunoglobulinas, lo que determina un estado de inestabilidad genética y, finalmente, el desarrollo de mutaciones somáticas, que son las responsables del fenotipo tumoral.

En el proceso de transformación maligna de las células plasmáticas intervienen traslocaciones primarias del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGH), la delección del cromosoma 13 –del(13q14)–, la ganancia génica de la región 1q21 y la disregulación de ciertos oncogenes como H-ras, c-myc y BCL-2. Pueden producirse también delecciones en el cromosoma 17p13 que afectan al gen supresor p53. Esta última alteración asociada a un mal pronóstico. Además, en la supervivencia y expansión del clon maligno es fundamental su interacción con el estroma medular. La adhesión de las células plasmáticas a las células del estroma favorece la producción por parte de estas últimas de citocinas como la interleucina 6 (IL-

6) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que ponen en marcha mecanismos de proliferación celular (particularmente la IL-6), inhibición de la apoptosis y angiogénesis. En otro punto, la interacción de la célula plasmática neoplásica con el estroma favorece la producción de factores de activación osteoclástica (ligando de RANK o RANKL) y DKK1, que suprime la actividad osteoblástica. También disminuye la producción del inhibidor de RANKL, la osteoprotegerina (OPG), lo que provoca un desbalance en el eje RANKL/ OPG, que resulta en un aumento de la osteoclastogénesis y en la disminución de la osteoblastogénesis, que son los responsables de las lesiones osteolíticas que presentan estos pacientes. La consecuencia del cumulo de estas células plasmáticas neoplásicas se puede ver manifestado como infiltración en diferentes órganos y tejidos.<sup>23</sup>

### II.1.3. Translocaciones del gen IGH

La región cromosómica 14q32 se ha identificado como un sitio recurrente de translocaciones en el mieloma. El punto de corte en 14q32 en MM se localiza dentro de la región de IgH lo cual sugiere que las translocaciones son causadas por la hipermutación somática o recombinación. Los principales sitios de translocación que implican la región cromosómica del gen IgH están ubicados en los cromosomas y regiones cromosómicas 11q13,4p16, 6p21, y 16q23. Translocación t (11; 14) (q13; q32) Está presente en aproximadamente el 20 % de los pacientes con mieloma e implica el gen de la CICLINA D1, aunque esta translocación conduce a la regulación positiva o sobreexpresión de esta proteína, su implicación en la oncogénesis de la enfermedad no es conocido. Translocación t (4;14) (p16; q32) se observa en el 12 % -14 % de los pacientes con mieloma, esta conduce a una desregulación única de dos genes localizados en la región 4p16. La translocación generada produce nuevos genes con función crucial en la remodelación de la cromatina celular, así como en la transformación en MM. La t (4;14) se asocia a una morfología de las células plasmáticas con un patrón difuso (inmaduro) de cromatina, una mayor incidencia de masa tumoral elevada, acompañada de anomalías en el cromosoma.

Translocación t(14;16) (q32;q23) ocupa de 5-7% todos los casos de mieloma. Este es un oncogén que estimula la progresión del ciclo celular y regula positivamente la CICLINA D2. Además, promueve las interacciones patológicas entre las células tumorales y las células del estroma se han asociado con una mayor frecuencia de deleciones en el cromosoma 13, que dan como resultado una enfermedad de alto riesgo en pacientes tratados convencionalmente.

#### II.1.4. Deleciones cromosómicas en mieloma múltiple.

Las pérdidas de material cromosómico son un evento de suma importancia en MM ya que implican progreso en la enfermedad, además de mal pronóstico. Dentro de las que se presentan deleción del cromosoma 13, del cromosoma 17p13, del 1p.<sup>22</sup>

#### II.2. Epidemiología

Es la neoplasia hematológica más frecuente tras el linfoma no Hodgkin. Su incidencia se estima en torno a cuatro casos por cada 100.000 habitantes/año, y el doble en sujetos de raza negra, con presentación similar en ambos sexos. Es más frecuente en personas mayores de 50 años con una mediana de edad de presentación de 65 años, un 15% de los casos tienen edad comprendida menor de 50 años. Aproximadamente el 60% de los mielomas son IgG, el 20% IgA y el 15% mielomas de cadenas ligeras.<sup>23</sup>

El mieloma representa el segundo cáncer hematológico más común, que representan el 1,4 por ciento de todos los cánceres y el 10 por ciento de las neoplasias malignas hematológicas, con una prevalencia de 83,367 personas en 2011. La Sociedad Estadounidense del Cáncer ha estimado que 24,050 nuevos casos de mieloma fueron diagnosticados en los Estados Unidos en 2014, de los cuales aproximadamente 11,090 morirán. La mayoría de los pacientes se diagnostican entre personas de edades 65 a 74 años, con una mediana de edad de inicio de 69 años; solo el 4 por ciento de los casos ocurren antes de los 45 años.

El mieloma representa el segundo cáncer hematológico más común, que representan el 1,4 por ciento de todos los cánceres y el 10 por ciento de las neoplasias malignas hematológicas, con una prevalencia de 83,367 personas en 2011. La Sociedad Estadounidense del Cáncer ha estimado que 24,050 nuevos casos de mieloma fueron diagnosticados en los Estados Unidos en 2014, de los cuales aproximadamente 11,090 morirán. La mayoría de los pacientes se diagnostican entre personas de edades 65 a 74 años, con una mediana de edad de inicio de 69 años; sólo el 4 por ciento de los casos ocurren antes de los 45 años. Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (proporción 1,6: 1) y los afrodescendientes tienen el doble de prevalencia de mieloma como los de ascendencia europea. Por el contrario, las personas de ascendencia japonesa y española (latina) tienen tasas de prevalencia muy bajas.3-5%.<sup>24</sup>

### II.3. Clasificación

**Tabla 3 | Criterios diagnósticos para MGUS, SMM y MM.** Adaptado de: IMWG (*International Myeloma Working group*). Parámetros empleados en la identificación del estadio del mieloma.

MGUS	SMM	MM
- Proteína M en suero <30g/L	- Proteína M en suero ≥30g/L y/o	- Proteína M en suero y/o orina
- CP en médula ósea <10%	- CP en médula ósea ≥10%	- CP en médula ósea o plasmocitoma
- Ausencia de signos CRAB	- Ausencia de signos CRAB	- Signos CRAB

Moraleda-Jiménez JM. Pregrado de hematología. 2017: 422-424

El mieloma múltiple es precedido generalmente por una gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) la cual se define por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina. Se han identificado 3 variantes clínicas de MGUS, con distintas características biológicas y con distinta frecuencia y tipo de progresión. Esta tabla nos expresa la clasificación de gammopatías monoclonales y sus criterios diagnósticos.<sup>21</sup>

	Definición	Riesgo de progresión	Patrón de progresión
MGUS no IgM	Componente monoclonal (no IgM) < 3 g/dL. Infiltración plasmocitaria en MO < 10%. Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas	0,5- 1% anual	MM, Amiloidosis AL, SLP
MGUS IgM	Componente monoclonal IgM. Ausencia de infiltración de MO por linfoma linfoplasmocítico	1-1,5% anual	MM, Amiloidosis AL, SLP
MGUS CLL	Relación anormal de la CLL k / λ. Aumento de la concentración de la CL involucrada. Ausencia de expresión de cadena pesada por inmunofijación. Infiltración plasmocitaria en MO < 10%. Ausencia de síntomas de AL o MM CM en orina menor a 500 mg/24 hs	0,3% anual	MM de CL, Amiloidosis AL
MM indolente	Se deben cumplir los 2 criterios <ul style="list-style-type: none"> <li>Componente monoclonal (IgA o IgG) &gt;3 g/dL o componente monoclonal urinario &gt;500 mg/24 hs y/o infiltración plasmocitaria MO &gt;10%- 60%</li> <li>Ausencia de eventos que definen mieloma</li> </ul>	10% anual (primeros 5 años) 3% anual (5-10 años seguimiento) 1% anual (más de 10 años seguimiento)	MM
MM	Infiltración plasmocitaria en MO ≥10%, o biopsia que pruebe plasmocitoma óseo o extramedular; y uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma: <b>Daño de órgano blanco atribuible a discrasia de células plasmáticas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercalcemia: calcio sérico &gt; 0.25 mmol/L (&gt;1 mg/dL) por encima del valor máximo o &gt; 2,75 mmol/L (&gt;11 mg/dL)</li> <li>Insuficiencia renal: depuración de creatinina &lt;40 ml/min o creatinina sérica &gt;177 mmol/L (&gt;2 mg/dL)</li> <li>Anemia: hemoglobina &lt;2 gr/dL por debajo del rango normal; o hemoglobina &lt; a 10 gr/dL</li> <li>Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC, RMN o PET/TC</li> </ul> <b>Biomarcadores de malignidad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltración plasmocitaria en MO ≥ 60%.</li> <li>Relación entre CLL involucrada y la no involucrada &gt; 100</li> <li>&gt;1 lesión focal en RMN (cada lesión debe tener 5 mm o más)</li> </ul>		

Moraleda-Jiménez JM. Pregrado de hematología. 2017: 422-424

25

## II.4. Características Clínicas

El dolor óseo es la manifestación inicial en aproximadamente el 80% de los pacientes. Tiene características mecánicas y se localiza predominantemente en el esqueleto axial: columna y costillas, pelvis y raíz de las extremidades. Ejemplos típicos son el dolor en la columna por aplastamiento vertebral o la fractura de cadera, que se manifiesta como dolor agudo e impotencia funcional y que a menudo se produce con mínimos traumatismos (fractura patológica).

La debilidad y la astenia son frecuentes, y están asociadas al síndrome anémico y a la deshidratación secundaria a las alteraciones del túbulo renal proximal. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las infecciones de repetición y los síntomas derivados de la insuficiencia renal, hipercalcemia u otras complicaciones. Otra forma de presentación es una paraplejía secundaria a la compresión de la médula espinal por un plasmocitoma extradural.

No todos los MM presentan sintomatología clínica y su sospecha diagnóstica es consecuencia de los hallazgos analíticos relacionados con la enfermedad, como anemia, hipercalcemia, aumento de la creatinina o la presencia de un CM. La exploración física con frecuencia es normal, siendo la

palidez y el dolor óseo a la presión los signos más comunes. Las visceromegalias son raras y aparecen en menos del 20% de los pacientes. Dentro de las complicaciones más frecuentes podemos mencionar, insuficiencia renal, fracturas patológicas, infecciones a repetición, hipercalcemia, síndrome de hiperviscosidad.<sup>23</sup>

## II.5. Confirmación diagnóstica

- Historia clínica completa.
- Biometría hemática completa.
- Velocidad de sedimentación eritrocitaria.
- Pruebas de función renal, BUN/creatinina.
- Electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg).
- Deshidrogenasa láctica en suero (DHL).
- Albúmina.
- Calcio sérico.
- Beta-2-microglobulina sérica.
- Cadenas ligeras libres en suero (y su relación K/L (kappa/lambda)).
- Cuantificación de inmunoglobulinas séricas.
- Electroforesis de proteínas.
- Evaluación de médula ósea mediante aspirado y biopsia, que incluye inmunohistoquímica, citometría de flujo.
- Citogenética mediante hibridación in situ por fluorescencia (FISH).
- Investigación ósea: radiografías simples de columna vertebral cervical, torácica y lumbar, pelvis, cráneo (anteroposterior y lateral), huesos humerales y femorales, radiografía postero anterior y anteroposterior de tórax, serie ósea, tomografías y resonancia magnética.<sup>26</sup>

## II.6 Formas de Quimioterapia:

Quimioterapia adyuvante: se utiliza un curso de quimioterapia combinada con otra modalidad de tratamiento (cirugía, radioterapia o bioterapia) con el objetivo de tratar micrometástasis. Quimioterapia neoadyuvante: se administra para reducir un tumor antes de extirparlo en cirugía.

Quimioterapia de inducción: terapia farmacológica que se administra como tratamiento primario en pacientes con cáncer que no son candidatos para un tratamiento alternativo.

Quimioterapia combinada: administración de dos o más agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer, permite que cada medicamento intensifique la acción de otro, que actúen de manera sinérgica.

Quimioterapia paliativa: Se administra cuando el cáncer ya no es curable y el objetivo del tratamiento es incrementar en cierta medida la supervivencia asintomática y aliviar los problemas clínicos.<sup>27</sup>

## III. 1 Glucocorticoides

Los glucocorticoides son corticosteroides (otro acrónimo, de corteza y esteroide), con acción central sobre el receptor de glucocorticoides (GR), a diferencia de los mineralocorticoides, que actúan primariamente sobre su propio receptor, y ejercen una acción regulatoria sobre el balance entre agua y electrolitos. Así, el glucocorticoide endógeno primario es el cortisol, mientras que el mineralocorticoide primario es la aldosterona. Es importante, sin embargo, enfatizar la palabra “primario” en la frase anterior, por cuanto la similitud entre agonistas (y entre receptores), hace que las hormonas esteroideas, en su conjunto, puedan interactuar cruzadamente con receptores que no son los propios.

## III.2 Glucocorticoides naturales y su receptor

Los glucocorticoides circulantes sistémicamente, la aldosterona y la dehidroepiandrosterona se sintetizan en las mitocondrias de la corteza de las glándulas suprarrenales (los glucocorticoides, específicamente, en la zona



fasciculada). También gracias a su liposolubilidad, los glucocorticoides difunden libremente a través de las membranas celulares, alcanzando el citoplasma. Ahí, la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 puede convertir la cortisona (inactiva) en cortisol (activo); y la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 puede catalizar la reacción opuesta, inactivando el cortisol. Esta última es especialmente importante en tejidos que contienen una alta cantidad de receptor de mineralocorticoides: dado que el cortisol actúa también como agonista sobre ellos, es importante prevenir su activación por la señal equivocada.

A diferencia de la gran mayoría de los receptores, que suelen ser proteínas de membrana que transducen al interior de la célula la señal que reciben en su dominio extracelular, los GR son proteínas citoplasmáticas. Así, los glucocorticoides deben penetrar a la célula blanco para ejercer su acción; esto es importante al considerar los efectos terapéuticos de estas moléculas en relación con la farmacocinética plasmática, que termina diciendo poco sobre la concentración activa del fármaco.

### III. 3 Acciones fisiológicas de los glucocorticoides

Como el nombre lo indica, una acción primaria de los glucocorticoides es la homeostasis de la glucosa. Esto lo logra actuando sobre diferentes tejidos: en el hígado, promueve la gluconeogénesis, a la vez que incrementa el almacenamiento de glucógeno; en el músculo esquelético, inhibe la toma y oxidación de glucosa, reduce el almacenamiento de glucógeno y promueve la degradación de proteínas para la obtención de aminoácidos útiles en gluconeogénesis; en el tejido adiposo blanco, incrementa la lipólisis al tiempo que inhibe la toma y oxidación de glucosa; y en el páncreas, inhibe la secreción de insulina, incrementa la secreción de glucagón, e induce la hiperplasia de las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>28</sup>

Hoy en día, los glucocorticoides representan la terapia estándar para reducir la inflamación y la activación inmune en diversas enfermedades, incluido el asma, así como enfermedades alérgicas, reumatoides, de colágeno, vasculares, dermatológicas, inflamatorias intestinales y otras enfermedades

sistémicas, y en enfermedades inflamatorias oculares. Estos agentes tienen acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, así como el lado potencialmente indeseable de los efectos secundarios.

### III. 4 Efectos adversos de los glucocorticoides

Los efectos secundarios asociados con glucocorticoides pueden ser endocrino, neuropsiquiátrico, gastrointestinal, musculoesquelético, cardiovascular, dermatológico, ocular o de naturaleza inmunológica. Diferentes efectos secundarios pueden ocurrir en hasta el 90% de los pacientes que toman glucocorticoides durante más de 60 días. Los efectos secundarios pueden ocurrir en un amplio rango de dosis y varían dependiendo de la vía de administración. Algunos de estos efectos pueden ocurrir incluso en pacientes que toman ( $\leq 7.5$  mg/d) dosis.

### III. 5 Efectos adversos musculoesqueléticos

#### III. 5.1 Osteoporosis

La osteoporosis secundaria, como una de las más debilitantes complicaciones de la terapia con glucocorticoides, ha sido reconocida desde 1940. Tanto la dosis acumulada como la duración de la exposición a glucocorticoides son determinantes del riesgo de fracturas y se ha demostrado que la exposición prolongada a dosis de prednisona tan bajas como 2.5-5 mg diarios puede estar asociado con un mayor riesgo de caídas y fracturas vertebrales. Inhibición de la función osteoblástica es el principal efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo óseo lo que lleva a una disminución en la formación ósea. Comienza la pérdida ósea inmediatamente después del inicio de la terapia con glucocorticoides y se lleva a cabo principalmente en los primeros seis meses de tratamiento.

#### III. 5.2 Necrosis avascular

Los glucocorticoides son la principal causa no traumática de osteonecrosis y hasta el 40% de los pacientes pueden presentar con osteonecrosis después del uso prolongado de glucocorticoides. Al igual que la osteoporosis, se produce el riesgo de osteonecrosis con dosis altas y duración prolongada del

tratamiento, pero también puede ocurrir con la exposición a corto plazo. El mecanismo por el cual los glucocorticoides inducen osteonecrosis incluye la inducción de la apoptosis de los osteocitos, afectando así la remodelación ósea y el inicio de la secuencia de eventos que conducen al colapso óseo.

Los pacientes con osteonecrosis pueden ser sintomáticos o asintomáticos. Los síntomas incluyen dolor en las articulaciones y disminución del rango de movimiento. Tratamientos incluyen cirugía para reemplazar la articulación y bifosfonatos, que está indicado para reducir el dolor, aumentar la deambulación y retrasar el colapso óseo en pacientes con osteonecrosis.

### III. 5. 3 Miopatía

La miopatía inducida por glucocorticoides se describió por primera vez por Harvey Cushing en 1932 y es el tipo más común de miopatía inducida por drogas. Se caracteriza por debilidad muscular indolora, atrofia y fatiga. El efecto de los glucocorticoides en el músculo incluye disminuyendo la síntesis de proteínas y aumentando la tasa de catabolismo proteico que conduce a la atrofia muscular.

Las manifestaciones clínicas de miopatía inducida por glucocorticoides incluyen una forma aguda y una forma crónica. La forma aguda ocurre con frecuencia en la unidad de cuidados intensivos y se caracteriza por un rápido progresivo debilitamiento del músculo proximal y distal con posible afectación de los músculos respiratorios.

La forma crónica de la miopatía se caracteriza por debilidad muscular indolora o levemente dolorosa que afecta a los músculos proximales, particularmente los músculos de la cintura pélvica y progresa muy lentamente.<sup>29</sup>

## V. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo trascurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	-Años cumplidos <input type="checkbox"/> ≤40 <input type="checkbox"/> 51 – 59 <input type="checkbox"/> 41- 50 <input type="checkbox"/> ≥ 60	Numérica
Sexo	Condición de los individuos que distingue entre machos y hembras.	-Femenina  -Masculino	Nominal
Hábito tabáquico y/o fumador pasivo	Consumo habitual de tabaco / Aquel que, a pesar de no fumar, se expone con frecuencia al aire contaminado por el humo del tabaco.	-Si -No	Nominal
Tiempo de diagnóstico del mieloma múltiple	Tiempo trascurrido desde el diagnóstico patológico del mieloma múltiple.	<input type="checkbox"/> ≤ 3 meses <input type="checkbox"/> 9 – 1 año <input type="checkbox"/> 3 – 9 meses <input type="checkbox"/> ≥ 2 años	Numérica
Tipo de inmunoglobulina monoclonal	Consiste en cadenas pesadas y ligeras. Estos son anticuerpos purificados clonados a partir de una sola célula.	-No secretor -IgG -IgA -IgM -IgD -IgE -Kappa -Lambda	Nominal

International Staging System (ISS)	Modelo estándar para la estratificación del riesgo en los pacientes con mieloma múltiple.	<input type="checkbox"/> ISS I <input type="checkbox"/> ISS II <input type="checkbox"/> ISS III	Nominal
Afectación ósea al diagnóstico	Daño óseo atribuible al mieloma múltiple	<input type="checkbox"/> Sin patología ósea <input type="checkbox"/> Osteopenia/ Osteoporosis <input type="checkbox"/> Lesiones líticas <input type="checkbox"/> Fracturas patológicas/ síndrome de compresión medular <input type="checkbox"/> Plasmocitomas	Nominal
Calcio en suero	Rango normal de calcio total en la sangre en los adultos suele ser de entre 8.5 y 10.3 mg/dl.	-Dentro de parámetros normales -Bajo -Alto	Nominal
Vitamina D en suero	Valores normales de vitamina D. El nivel deseable se sitúa entre 40-60 o 40-70 ng/mL.	-Dentro de parámetros normales -Bajo -Alto	Nominal
Línea de tratamiento de quimioterapia	La quimioterapia es una técnica terapéutica que consiste en la administración de sustancias químicas para la destrucción de células malignas.	<input type="checkbox"/> Primera línea <input type="checkbox"/> Segunda línea <input type="checkbox"/> Tercera línea <input type="checkbox"/> Cuarta línea o más	Nominal

Grados de toxicidad musculoesqueléticos	Miopatía proximal, osteonecrosis (necrosis avascular), osteoporosis, calambres musculares.	<input type="checkbox"/> Grado 1 <input type="checkbox"/> Grado 2 <input type="checkbox"/> Grado 3 <input type="checkbox"/> Grado 4 <input type="checkbox"/> Grado 5	Nominal
---	--	--	---------

## VI. DISEÑO METODOLÓGICO

### VI.1. Tipo de estudio.

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

### VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio tuvo como escenario el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, este se encuentra ubicado en, Av. Alexander Fleming Alexander Fleming esq. Pepillo Salcedo, Santo Domingo el cual está delimitado al norte por calle Gernard Pérez, al Sur la calle Alexander Fleming, al Este la calle 23, y al Oeste la 39, en el Ensanche La Fe, el mismo pertenece a el Área IV de Salud de la Región Metropolitana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo y Muestra.

El departamento de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, según el registro actual en el año 2023 cuenta con un total de 20 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. La población de referencia para este estudio estuvo constituida por los pacientes que acudieron a la consulta y

área de quimioterapia del departamento de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier durante el período octubre 2022 – abril 2023.

#### **VI.4. Criterios de inclusión.**

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.
- Pacientes que acuden vía consulta o área de quimioterapia.
- Que el entrevistado haya firmado y aceptado el consentimiento informado aplicado en la investigación.

#### **VI.5. Criterios de exclusión.**

- Paciente que no complete los datos pertinentes a la investigación.
- Paciente que una vez haya aceptado pertenecer a la investigación, luego decida retirarse.

#### **VI.6. Instrumento de recolección de los datos.**

Con la finalidad de obtener los datos necesarios para cumplir con los objetivos de la presente investigación se creó un instrumento diseñado por el equipo investigador, compuesto de datos generales y preguntas pertinentes a la investigación.

Para dichos fines la técnica empleada de recolección de los datos fue entrevista y observación, durante la entrevista se recolectaron los datos del instrumento de recolección de datos. Para garantizar la confiabilidad del instrumento, este fue evaluado por los asesores quienes determinaron que



dicho instrumento reunía los datos requeridos para dar el fiel cumplimiento de los objetivos de la investigación.

El instrumento utilizado constó de cuatro ítems, el primer de ellos destinada a obtener datos sociodemográficos del paciente, el cual consta de tres preguntas, segundo ítem sobre características del mieloma múltiple con seis preguntas, tercer ítem de esquema de tratamiento con dos preguntas y cuarto ítem sobre grados de toxicidad musculoesqueléticos con cuatro preguntas.

### **VI.7. Procedimiento**

El formulario fue llenado con una entrevista al paciente y estudios paraclínicos, supervisados por el investigador.

### **VI.8. Tabulación**

Una vez recolectada la información en forma física en los cuestionarios, se procedió a analizar los datos, para lo que se utilizaron recursos electrónicos como el programa informativo Excel para la tabulación de datos. Además, las tablas de frecuencia y el cruce de las variables se realizaron con el programa estadístico SPSS con el cual se obtuvieron las tablas.

### **VI.9. Análisis**

Para el plan de análisis, una vez concluida la recolección de datos y procesamiento de la información de datos se inició el análisis de los datos en base a la herramienta de análisis estadístico más adecuada para dicho propósito.

Con lo anteriormente expuesto, en el análisis se relacionaron las variables con la patología central que son los grados de toxicidad musculoesqueléticos, realizando un cruce de variables. Dicho cruce se analizó por medio de pruebas estadísticas con un nivel de confianza de un 95% y el valor de  $P \leq 0.05$  para

significancia estadística. El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSS a partir de los datos que fueron tabulados en un documento del programa Excel.

#### **VI.10. Aspectos éticos.**

Las informaciones obtenidas del cuestionario realizado a los pacientes fueron manejadas con un alto grado de confidencialidad de estos. Teniendo en cuenta que todo el proceso de investigación fue rigurosamente evaluado por los asesores con el fin de un adecuado cumplimiento de las normas de confidencialidad, principios bioéticos y metodológicos. Durante la investigación se respetó la autonomía de los pacientes y su decisión de pertenecer o no al estudio.

## VII. RESULTADOS

En este capítulo veremos el análisis e interpretación de los datos que dan respuesta a los objetivos de la investigación que previamente se detallaron. Se presentan los datos recolectados de cada paciente analizados mediante el instrumento de investigación elaborado para este estudio.

*Tabla 1. Características generales*

<i>Características generales</i>	<i>No. (%)</i> <i>Total N=15</i>
<b>Sexo</b>	
<i>Femenino</i>	6 (40%)
<i>Masculino</i>	9 (60%)
<b>Edad</b>	
<i>≤ 40 años</i>	0 (0%)
<i>41-50 años</i>	4 (26.7%)
<i>51-59 años</i>	4 (26.7%)
<i>≥60 años</i>	7 (46.7%)
<b>Hábito tabáquico (uso de tabaco y/o fumador pasivo)</b>	
<i>Sí</i>	5 (33.3%)
<i>No</i>	10 (66.7%)
<b>Años de diagnóstico del mieloma múltiple</b>	
<i>≤ 3 meses</i>	0 (0%)
<i>3-9 meses</i>	3 (20%)
<i>9 meses-1 año</i>	6 (40%)
<i>≥2 años</i>	6 (40%)
<b>Tipo de inmunoglobulina monoclonal</b>	
<i>No secretor</i>	0 (0%)
<i>IgG</i>	8 (53.3%)
<i>IgA</i>	3 (20%)
<i>IgM</i>	0 (0%)
<i>IgD</i>	0 (0%)
<i>IgE</i>	0 (0%)
<i>CL Kappa</i>	4 (26.7%)
<i>CL Lamda</i>	0 (0%)
<b>International Staging System (ISS)</b>	
<i>ISS I</i>	1 (6.7%)
<i>ISS II</i>	1 (6.7%)
<i>ISS III</i>	13 (86.7%)
<b>Afectación ósea al diagnóstico</b>	
<i>Sin patología ósea</i>	0 (0%)
<i>Osteopenia/osteoporosis</i>	4 (26.7%)
<i>Lesiones líticas</i>	8 (53.3%)
<i>Fracturas patológicas/síndrome de compresión medular</i>	2 (13.3%)
<i>Plasmocitomas</i>	1 (6.7%)

*Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]*

De la población estudiada correspondiendo a un total de 15 pacientes, de los cuales el 40% fue del sexo femenino y el 60% del sexo masculino. Los rangos de edades comprendidas entre los pacientes fueron de 41-50 años con 26.7%, 51-59% con 26.7%, ≥60 años con un 46.7%, ningún paciente estuvo en el grupo de ≤40 años. El uso de tabaco o fumador pasivo estuvo presente en 33.%.

De las características relacionadas al mieloma múltiple 20% tenían entre 3-9 meses de diagnóstico, 40% de 9 meses hasta un año y 40% ≥2 años. En tipo de inmunoglobulina monoclonal detectada en los pacientes el mayor porcentaje fue IgG con un 53.3%, CL Kappa con 26.7%, IgA 20%. El International Staging System calculado fue ISS I con 6.7%, ISS II para un 6.7% y ISS III con 86.7%. La afectación ósea al diagnóstico fue: 6.7% plasmocitoma, 26.7% osteopenia/ osteoporosis, fracturas patológicas/síndrome de compresión medular con 13.3% y lesiones líticas con 53.3%.

**Tabla 2. Relación entre nivel de calcio y grados de toxicidad musculoesquelética/ Miopatía proximal**

	Miopatía proximal					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Calcio</b>						
<b>Normal</b>	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
<b>Bajo</b>	1 (6.7.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
<b>Alto</b>	5 (33.3%)	3 (20%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60%)
<b>Total</b>	10 (66.7%)	3 (20%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 100%

**Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]**

**Valor P: 0.240**

Valorando la relación entre el nivel de calcio sérico al momento del diagnóstico del paciente con mieloma múltiple con los grados de toxicidad musculoesqueléticas iniciando con la miopatía proximal vemos que el mayor porcentaje de los pacientes tenían hipercalcemia (calcio elevado) con un total de 60%, en rango normal 26.7% y bajo con 13.3%, la miopatía proximal grado 1 fue constatada en 66.7% de los pacientes, grado 2 en 20% y grado 3 con un 13.3% y no se reportaron grados 4 ni 5. Analizando la relación entre ambos factores se puede observar según los resultados que el mayor porcentaje de pacientes con miopatía proximal estuvieron en el grupo de pacientes con hipercalcemia, grado 1 con 33.3%, grado 2 con 20%. Con un valor de P no significativo.

**Tabla 3. Relación entre nivel de calcio y grados de toxicidad musculoesquelética/osteonecrosis**

	Osteonecrosis					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Calcio</b>						
<b>Normal</b>	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
<b>Bajo</b>	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
<b>Alto</b>	9 (60%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60%)
<b>Total</b>	15 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 100%

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]

De la población de estudio valorando la relación entre el nivel de calcio en suero y grados de osteonecrosis se evidencia que todos los pacientes estaban en grado 1, de los cuales el 60% estaba tenían hipercalcemia, 26.7% tenían

un nivel de calcio normal y 13.3% un nivel bajo. Resaltando que ninguno de los pacientes de la población de estudio presentaba osteonecrosis.

**Tabla 4. Relación entre nivel de calcio y grados de toxicidad musculoesquelética/osteoporosis**

	Osteoporosis					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Calcio</b>						
<b>Normal</b>	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3)	0 (0%)	0 (0%)	4 (26.7%)
<b>Bajo</b>	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	2 (13.3%)
<b>Alto</b>	2 (13.3%)	5 (33.3%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (60%)
<b>Total</b>	4 (26.7%)	7 (46.7%)	4 (26.7%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

*Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]*

*Valor P: 0.194*

En la presente tabla correspondiente a la relación de los niveles séricos de calcio y grados de osteoporosis podemos observar que del total de la población de estudio 26.7% presentaron osteoporosis grado 1, osteoporosis grado 2 un 46.7% y grado 3 un 26.7%.

Vemos que el mayor porcentaje de pacientes con osteoporosis grado 2 correspondió a pacientes con hipercalcemia. Ya en aquellos pacientes con osteoporosis grado 3 se obtuvo que tanto los pacientes con niveles de calcio en rango normal como niveles elevados el porcentaje fue el mismo 13.3%. El valor de P no fue estadísticamente significativo.

**Tabla 5. Relación entre nivel de calcio y grados de toxicidad musculoesquelética/  
Calambres musculares**

	Calambres musculares					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Calcio</b>						
<b>Normal</b>	3 (20%)	1 (6.7%)	0 (0.0)	0 (0%)	0 (0%)	4 (26.7%)
<b>Bajo</b>	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0%)	2 (13.3%)
<b>Alto</b>	2 (13.3%)	6 (40%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (60%)
<b>Total</b>	6 (40%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

*Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]*

**Valor P: 0.154**

De los datos obtenidos relacionando los calambres musculares con el nivel de calcio en suero se tuvo como resultados que el mayor porcentaje de pacientes presentaban calambres musculares grado 2 con un total de 46.7%, seguido de grado 1 con 40% y grado 3 con 13.3%, no se presentaron calambres grados 4 ni 5.

De los pacientes con afectación grado 1 el mayor porcentaje 20% tenían un calcio sérico en rango normal, 6.7% un valor bajo y 13.3% un valor elevado. Del total de pacientes con calambres grado 2 que fueron 7, de ellos 6 tenían niveles de calcio elevado. Calambres grado 3 se presentaron en sólo dos pacientes, uno de ellos presentaba calcio bajo y el otro calcio elevado.

No se obtuvo un valor de P estadísticamente significativo para la relación entre estas variables.

**Tabla 6. Relación entre nivel de vitamina D y grados de toxicidad musculoesquelética/ Miopatía proximal**

	Miopatía proximal					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Vit D</b>						
<b>Normal</b>	5 (33.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3)	0 (0%)	0 (0%)	8 (53.3%)
<b>Bajo</b>	5 (33.3%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	7 (46.7%)
<b>Alto</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	10 (66.7%)	3 (20%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

*Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]*

**Valor P: 0.320**

Del total de la población de estudio 53.3% (8 pacientes) tenían niveles de vitamina D dentro de rango normal, 46.7% (7 pacientes) un nivel bajo y ningún paciente un nivel elevado.

De los pacientes que manifestaron miopatía proximal grado 1 un 33.3% tenían vitamina D en rango normal y 33.3% un nivel bajo. Miopatía grado 2 un 6.7% con vitamina D normal y 13.3% un nivel bajo. Afectación grado 3 un 13.3% y presentaban un valor normal de vitamina D.

Ninguno de los pacientes estudiados refería grados 4 ni 5 de afectación muscular. El valor de P no tuvo significancia estadística.



**Tabla 7. Relación entre nivel de vitamina D y grados de toxicidad musculoesquelética/ Osteonecrosis**

	Osteonecrosis					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Vit D</b>						
<b>Normal</b>	8 (53.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0%)	0 (0%)	8 (53.3%)
<b>Bajo</b>	7 (46.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	7 (46.7%)
<b>Alto</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	15 (100%)	3 (20%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]

Ninguno de los pacientes de presente estudio tuvieron datos radiográficos de osteonecrosis, ni síntomas sugestivos de la misma.

**Tabla 8. Relación entre nivel de vitamina D y grados de toxicidad musculoesquelética/ Osteoporosis**

	Osteoporosis					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Vit D</b>						
<b>Normal</b>	1 (6.7%)	4 (26.7%)	3 (20)	0 (0%)	0 (0%)	8 (53.3%)
<b>Bajo</b>	3 (20%)	3 (20%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0%)	7 (46.7%)
<b>Alto</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	4 (26.7%)	7 (46.7%)	4 (26.7%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

*Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]*

**Valor P: 0.352**

En la presente tabla se presentan los datos correspondientes al cruce de variables de nivel de vitamina D y osteoporosis. Del total de pacientes analizados 26.7% presentaban osteoporosis grado 1, 46.7% grado 2 y 26.7% grado 3. No se presentaron pacientes con osteoporosis grado 4 ni 5.

Aquellos pacientes con grado 1 de afectación el mayor porcentaje con un 20% tenían un nivel disminuido de vitamina D. Con afectación grado 2 un 26.7% tenían un nivel normal y 20% un nivel bajo. Ya con grado 3 un 20% en rango normal y sólo 6.7% en rango bajo.

Con los datos obtenidos luego del análisis estadístico no se obtuvo un valor de P significativo.

**Tabla 9. Relación entre nivel de vitamina D y grados de toxicidad musculoesquelética/ Calambres musculares**

	Calambres musculares					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>Vit D</b>						
<b>Normal</b>	3 (20%)	3 (20%)	2 (13.3)	0 (0%)	0 (0%)	8 (53.3%)
<b>Bajo</b>	3 (20%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	7 (46.7%)
<b>Alto</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	6 (40%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

*Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]*

**Valor P: 0.352**

De total de pacientes analizados 40% presentaban calambres musculares grado 1, grado 2 con un 46.7% y grado 3 un 13.3%. Ningún paciente manifestó tener grado 4 ó 5 de afectación.

Aquellos pacientes que tenían grado 1 de afectación 20% tenían un valor de vitamina D normal y 20% en rango bajo. Con afectación grado 2 un 20% con valor sérico normal y 26.7% con valor bajo. Grado 3 un 13.3% tenían el valor de vitamina D con un valor en rango normal.

El valor de P para este cruce de variables no fue estadísticamente significativo.

**Tabla 10. Relación entre línea de tratamiento y grados de toxicidad musculoesquelética/ Miopatía proximal**

Línea de tratamiento	Miopatía proximal					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>1ra</b>	9 (60%)	1 (6.7%)	0 (0.0)	0 (0%)	0 (0%)	10 (66.7%)
<b>2da</b>	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0%)	4 (26.7%)
<b>3ra</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.7%)
<b>4ta o más</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	10 (66.7%)	3 (20%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]

**Valor P: 0.015**

Relacionando las variables las variables toxicidad musculoesquelética con la línea de tratamiento en la que se encontraba el paciente al momento del estudio se obtuvo que 66.7% cursaban con su primera línea de tratamiento, 26.7% una segunda línea y 6.7% una tercera línea. De estos pacientes 66.7% manifestaron un grado 1 de miopatía proximal, 20% un grado 2 y 13.3% un grado 3 de afectación. No se tuvo pacientes con miopatía grado 4 ni 5.

Del total de pacientes con miopatía grado 1 un 60% estaban en su primera línea de tratamiento, 6.7% segunda línea. Los que tenían un grado 2, un 6.7% estaban en su primera línea, 13.2% se encontraban en una tercera línea. Los pacientes con grado 3 de miopatía 6.7% estaban en una segunda línea y 6.7% en una tercera línea, no habían pacientes de primera línea. En el análisis estadístico se obtuvo un valor de P significativo de 0.015.

**Tabla 11. Relación entre línea de tratamiento y grados de toxicidad musculoesquelética/ Osteonecrosis**

Línea de tratamiento	Osteonecrosis					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>1ra</b>	10 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (66.7%)
<b>2da</b>	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
<b>3ra</b>	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
<b>4ta o más</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	15 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 100%

***Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]***

Ninguno de los pacientes de presente estudio tuvieron datos radiográficos de osteonecrosis, ni síntomas sugestivos de la misma.

**Tabla 12. Relación entre línea de tratamiento y grados de toxicidad musculoesquelética/ Osteoporosis**

Línea de tratamiento	Osteoporosis					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>1ra</b>	3 (20%)	4 (26.7%)	3 (20%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (66.7%)
<b>2da</b>	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
<b>3ra</b>	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
<b>4ta o más</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	4 (26.7%)	7 (46.7%)	4 (26.7%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

**Fuente: Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]**

**Valor P: 0.855**

Tomando en cuenta los grados de osteoporosis y la línea de tratamiento se obtuvo que 26.7% presentaban grado 1 de osteoporosis, 46.7% un grado 2 y 26.7% un grado 3. No se presentaron grados 4 ni 5.

De los pacientes con afectación grado 1 un 20% estaban en su primera línea de tratamiento y 6.7% en una segunda línea. Con afectación grado 2, un 26.7% estaban en una primera línea, 13.3% segunda línea y 6.7% en una tercera línea terapéutica. Con osteoporosis grado 3 un 20% estaban con una primera línea y 6.7% en una segunda línea de tratamiento.

Para este cruce de variables no se obtuvo un valor de P estadísticamente significativo.

**Tabla 13. Relación entre línea de tratamiento y grados de toxicidad musculoesquelética/ Calambres musculares**

Línea de tratamiento	Calambres musculares					Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
<b>1ra</b>	6 (40%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (66.7%)
<b>2da</b>	0 (0.0%)	3 (20%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0%)	4 (26.7%)
<b>3ra</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.7%)
<b>4ta o más</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	6 (40%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 100%

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos. [Grados de toxicidad musculoesqueléticos asociados al uso de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier]

**Valor P: 0.020**

Del total de pacientes con calambres musculares 40% presentaban un grado 1 de afectación, 46.7% un grado 2 y 13.3% un grado 3.

De los resultados obtenidos el total de pacientes con afectación grado 1, es decir 40% estaban en su primera línea de tratamiento. De aquellos que tenían un grado 2, un 26.7% estaban en tratamiento con una primera línea y 20% en una segunda línea. Los que presentaban grado 3 6.7% estaban en una segunda línea y 6.7% en una tercera línea terapéutica.

Luego del análisis estadístico se obtuvo un valor de P significativo de 0.020.

## VIII. DISCUSIÓN

En el presente capítulo se lleva a cabo una discusión a partir de los resultados obtenidos relacionando grados de toxicidad musculoesquelético con el uso de altas dosis de dexametasona en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Destacando que actualmente no hay disponibles datos locales ni internacionales sobre este tema de investigación, por lo que los resultados obtenidos son los primeros.

Se estudiaron un total de 15 pacientes, la población de estudio estuvo constituida en mayor porcentaje por el sexo masculino con un 60%, resaltando que en la literatura habla de que la presentación es similar en ambos sexos. El mayor número de pacientes tenían  $\geq 60$  años. El uso de tabaco y/o fumador pasivo fue reportado en 33.3%. El componente monoclonal identificado en los pacientes fue: IgG con 53.3%, seguido cadenas ligeras Kappa 26.7% y por último IgA 20%. Nuestros resultados difieren a los reportados donde el componente monoclonal IgA es el segundo en frecuencia luego del IgG.

La hipercalcemia estuvo presente al momento del diagnóstico del mieloma múltiple en 60% de los pacientes que es un hallazgo característico en este tipo de enfermedad y constituye un criterio CRAB. Relacionando la hipercalcemia con la miopatía proximal se obtuvo que esta última fue más prevalente en todos sus grados en el grupo con calcio sérico elevado.

La osteoporosis estuvo presente con afectación grado 1 en 26.7%, grado 2 46.7% y grado 3 26.7%, estos datos van en concordancia con los obtenidos por Theresa A. Guise en EE. UU. Donde establecieron que los pacientes con cáncer que tienen terapia a base de glucocorticoides tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Valorando la hipercalcemia y osteoporosis resultó que aquellos que presentaban osteoporosis grado 2 tenían calcio elevado, aunque en aquellos con afectación grado 3 fue el mismo porcentaje tanto en los pacientes con calcio normal y elevado.

Los calambres musculares grado 2 fueron referidos por un total de 7 pacientes, de los cuales 6 tenían niveles de calcio en suero elevado y solo 1 tenía el calcio normal, lo que refleja que los pacientes con niveles elevados de



calcio al momento del diagnóstico son más propensos a tener como complicación los calambres a nivel muscular.

En cuanto a los niveles de vitamina D, 53.3% de los pacientes tenían niveles de vitamina D dentro de rango normales y 46.7% presentaban un rango bajo al momento del diagnóstico. La miopatía grado 1 se presentó por igual tanto en los pacientes con valor normal y bajo de vitamina D, los de grado 2 el mayor porcentaje con 13.3% tenían un nivel bajo y de los pacientes con grado 3 todos tenían un valor en rango normal.

Relacionando osteoporosis con el nivel de vitamina D no hubo mayor prevalencia de osteoporosis en aquellos individuos con un nivel bajo de vitamina D en comparación con aquellos con un nivel en rango normal. Este aspecto es importante, ya que se sabe que la vitamina D es importante para la formación y mantenimiento de los huesos al igual que el calcio.<sup>11</sup>

De igual forma a lo anteriormente descrito no evidenciaron diferencias en cuanto al nivel de vitamina D al diagnóstico y la aparición de calambres musculares, dicha complicación fue referida tanto en pacientes con niveles en rango normal como en rango bajo, sin presentar diferencias significativas. grado 1 de afectación 20% tenían un valor de vitamina D normal y 20% en rango bajo. Con afectación grado 2 un 20% con valor sérico normal y 26.7% con valor bajo. Grado 3 un 13.3% tenían el valor de vitamina D con un valor en rango normal.

De los resultados obtenidos en la población de estudio se constató que ningún paciente presentó datos clínicos ni de imágenes compatibles con osteonecrosis. Dentro de la literatura revisada establece que hasta un 40% de los pacientes que tienen uso prolongado de esteroides pueden presentar osteonecrosis y esto con el tiempo puede conducir a colapso óseo.<sup>29</sup>

Relacionando la línea de tratamiento con los grados de toxicidad musculoesquelético se obtuvo que 66.7% cursaban con su primera línea de tratamiento, 26.7% una segunda línea y 6.7% una tercera línea. De los pacientes que presentaban osteoporosis no se evidenciaron diferencias en

cuanto al grado de esta y la línea de tratamiento en la que se encontraba el paciente al momento de la evaluación.

Con respecto a la miopatía proximal se obtuvo que aquellos pacientes que tenían grados más avanzados de afectación se encontraban en segunda y tercera línea de tratamiento, lo que refleja que tener más dosis acumulada de tratamiento condiciona a una mayor predisposición de complicación musculares en comparación a aquellos que cursan con una primera línea con un valor significativamente estadístico. Grado 1 un 60% estaban en su primera línea de tratamiento, 6.7% segunda línea. Grado 2, un 6.7% estaban en su primera línea, 13.2% se encontraban en una tercera línea. Los pacientes con grado 3 de miopatía, 6.7% estaban en una segunda línea y 6.7% en una tercera línea.

Finalizando con los calambres musculares los pacientes con grados avanzados de afectación se encontraban en líneas avanzadas de tratamiento, en comparación con aquellos que estaban en una primera línea. Los que manifestaban grado 3, 50% estaban en segunda línea y 50% en una tercera línea de tratamiento.

## IX. CONCLUSIONES

- El tipo de inmunoglobulina monoclonal detectada en mayor porcentaje en los pacientes fue la IgG con 53.3%, seguida de Cadenas ligeras Kappa 26.7% y por último IgA 20%.
- El ISS de los pacientes al momento del diagnóstico fue de ISS I 6.7%, ISS II 6.7%, ISS III 86.7%.
- La evaluación ósea identificó osteopenia/osteoporosis en 26.7%, lesiones líticas en 53.3%, fracturas patológicas/síndrome de compresión medular en 13.3% y plasmocitoma en 6.7%.
- La hipercalcemia se constató en un total de 60%, en rango normal 26.7% y en rango bajo 13.3%.
- 53.3% de los pacientes tenían niveles de vitamina D dentro de rango normal y 46.7% en rango inferior a lo normal.
- Los pacientes que tenían grados más avanzados miopatía proximal se encontraban en líneas avanzadas de tratamiento, es decir, segunda o tercera línea.
- Los calambres musculares estuvieron presentes en grados avanzados de afectación con mayor proporción en pacientes que se encontraban en segunda y tercera línea de tratamiento.

## **X. RECOMENDACIONES**

- Realizar densitometría ósea al momento del diagnóstico del paciente y en el seguimiento para detectar osteoporosis secundaria a uso de esteroides.
- Realizar estudios nacionales con mayor número de pacientes y un mayor seguimiento en el tiempo para obtener datos más representativos de la población.
- Orientación a los pacientes sobre las complicaciones que tienen el uso prolongado de esteroides y la importancia del chequeo rutinario en la consulta hematológica para control de la enfermedad y prevención de las complicaciones.

## XI. REFERENCIAS

1. Smith D, Yong K. Mieloma múltiple. *BMJ* 2013;346: f3863
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta GACS 2019. Estadísticas importantes sobre el mieloma múltiple [Internet]. American Cancer Society. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
3. Institut Catalá D'Oncologia, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. ICO - Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. 2016;1-91.
4. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Jama* (1969) 208(9):1680–5. doi: 10.1001/jama.208.9.1680
5. Ghosh N, Ye X, Ferguson A, Huff CA, Borrello I. Bortezomib and thalidomide, asteroid free regimen in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*(2011) 152(5):593–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08534.x
6. Shah N, Aiello J, Avigan DE, Berdeja JG, Borrello IM, Chari A, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. *J Immunother Cancer* (2020) 8(2):1-28.doi: 10.1136/jitc-2020-000734
7. Rosenberg AS. From mechanism to resistance - changes in the use of dexamethasone in the treatment of multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* (2022)28:1–9. doi: 10.1080/10428194.2022.2136950
8. Product monograph: “PrAPO- lenalidomide”. (Health Canada: Apotex Inc) (2021).

9. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995 Jan;54(1):49-52. doi: 10.1136/ard.54.1.49. PMID: 7880122; PMCID: PMC1005512.
10. Che M, Ettinger B, Nguyen MT, Pressman AR, Johnston J. High-dose corticosteroid exposure and osteoporosis intervention in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Oct;97(4):497-501. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60941-6. PMID: 17069105.
11. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist.* 2006 Nov-Dec;11(10):1121-31. doi: 10.1634/theoncologist.11-10-1121. PMID: 17110632.
12. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Reginster JY, Rozenberg S, Kaufman JM. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2007 Nov;18(11):1439-50. doi: 10.1007/s00198-007-0439-4. Epub 2007 Aug 10. PMID: 17690930
13. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Dec;39(12):1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383. PMID: 11136882.
14. Rafael Gómez Navarro. PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA POR FRAGILIDAD EN VARONES DE 40 A 90 AÑOS DE UNA ZONA BASICA DE SALUD RURAL. *Rev Esp Salud Pública* 2011; 85: 491-498.
15. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncology.* 2018 Sep;4(9):1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
16. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health.* 2019 Mar;4(3):e137-e147. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30733056.

17. Chakraborty R, Majhail NS. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: Implications for survivorship. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6):672-690. doi: 10.1002/ajh.25764. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32086970; PMCID: PMC7217756.
18. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Sep;41(3):595-611. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.004. Epub 2012 May 23. PMID: 22877431; PMCID: PMC3417039.
19. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008 Apr;197(1):1-10. doi: 10.1677/JOE-07-0606. PMID: 18372227.
20. Ordoñez Álvarez LY, Díaz Alfonso H, Hernández Gálvez JC, Junco Labrador L, Hernández Castro JM. Mieloma múltiple en pacientes hospitalizados en hospital provincial pinareño. *Rev Ciencias Médicas [Internet]*. 2020 [citado: fecha de acceso]; 24(1): e4150. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4150>
21. Canal-López A. Señalización hgf/met como diana terapéutica en pacientes con mieloma múltiple, Madrid: 2018: 40-46. [citado 12 de abril de 2023]; Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/51324/1/T40906.pdf>
22. Cuervo JF, Jaramillo P, López J. Importancia de las alteraciones genéticas del mieloma múltiple. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2019; 35 (3)
23. Kaushansky K., Lichtman M A., Prchal J., Levi M., Press O., Burns L., Caligiuri M., Williams Hematology. 9 th edición, New York (Estados Unidos): McGraw-Hill 2016: 1734.
24. Arriola J, Duarte P, Fantl, D Lopresti G, Ochoa S, Quiroga P. Mieloma múltiple. *Rev. Sociedad Arg. de Hem*. 2019 pag 133
25. Moraleda-Jiménez JM. Pregrado de hematología, Murcia (España): Luzan 5; 2017: 422-424.

26. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, De la Peña-Celaya A, García-Fernández L, Hernández-Ruiz E, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2015; 16:306-332.
27. Carrera-Arroyo ML, Cullanco-Landeo KP, Ortega Olivas MS. Nivel de conocimiento de los pacientes con cáncer sobre los efectos adversos de la quimioterapia del servicio de oncología del hospital nacional Daniel Alcides Carrión, callao, 2016. Callao (Perú); 2016: 30-31.
28. Guía del uso de glucocorticoides sistémicos. Aldrete Velasco J. 2022 [citado: 12 de abril 2023]. Disponible en: <file:///C:/Users/HP/OneDrive/Escritorio/TESIS%20ESTEROIDES%20Y%20M/M/Textos%20de%20apoyo/2022-GUIA-GLUCOCORTICOIDES-SISTEMICOS-ORGANON-Lite.pdf>
29. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457-65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26789102.



## XII.1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Tiempo: octubre 2022-mayo 2023
Selección del tema	Octubre 2022
Búsqueda de referencias	Octubre 2022
Elaboración del anteproyecto	Enero 2023
Sometimiento y aprobación	Febrero-abril 2023
Recolección de la información	
Tabulación y análisis de la información	Mayo 2023
Redacción del informe	
Revisión del informe	Mayo 2023
Encuadernación	Mayo 2023
Presentación	Junio 2023

## XII.2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### GRADOS DE TOXICIDAD MUSCOLOESQUELÉTICOS ASOCIADOS AL USO DE DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER OCTUBRE 2022 - ABRIL 2023

NÚMERO DE EXPEDIENTE CLÍNICO: \_\_\_\_\_

#### ÍTEM 1: DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

##### 1.1 Sexo

Masculino <sup>1</sup>

Femenino <sup>2</sup>

##### 1.2 Edad (Años cumplidos)

≤40 <sup>1</sup>

41- 50 <sup>2</sup>

51 – 59 <sup>3</sup>

≥ 60 <sup>4</sup>

##### 1.3 Uso de tabaco y/o fumador pasivo

Si <sup>1</sup>

No <sup>2</sup>

#### ÍTEM 2: CARACTERÍSTICAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

##### 2.1 Tiempo de diagnóstico de la enfermedad

≤ 3 meses <sup>1</sup>

3 – 9 meses <sup>2</sup>

9 – 1 año <sup>3</sup>

≥ 2 años <sup>4</sup>

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

Inmunofijación		Positiva
No secretor	1	
IgG	2	
IgA	3	
IgM	4	
IgD	5	
IgE	6	
Kappa	7	
Lambda	8	

### 2.3 International Staging System (ISS)

ISS I <sup>1</sup>

ISS II <sup>2</sup>

ISS III <sup>3</sup>

### 2.4 Evaluación ósea al momento al momento del diagnóstico

Sin patología ósea <sup>1</sup>

Osteopenia/ Osteoporosis <sup>2</sup>

Lesiones líticas <sup>3</sup>

Fracturas patológicas/ síndrome de compresión medular <sup>4</sup>

Plasmocitomas <sup>5</sup>

### 2.5 Niveles de calcio y vitamina D al diagnóstico de la enfermedad

	Dentro de parámetros establecidos <sup>1</sup>	Bajo <sup>2</sup>	Alto <sup>3</sup>
Calcio			
Vitamina D			

### 2.6 Mieloma múltiple relapso o refractario

Si <sup>1</sup>

No <sup>2</sup>

## ÍTEM 3. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

### 3.1 Esquema inmunoterapia

Primera línea <sup>1</sup>

Tercera línea <sup>3</sup>

Segunda línea <sup>2</sup>

Cuarta línea o más <sup>4</sup>

### 3.2 Tiempo de uso de bifosfonato

Hasta 3 meses <sup>1</sup>

> 6 meses – 1 año <sup>3</sup>

>3 meses – 6 meses <sup>2</sup>

> 1 año – 2 años <sup>4</sup>

## ÍTEM 4. Toxicidad musculoesquelética

### 4.1 Miopatía proximal

<input type="checkbox"/> <b>Grado 1</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 2</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 3</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 4</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 5</b>
<sup>1</sup> Debilidad asintomática en el estado físico examen.	<sup>2</sup> Sintomático e interfiere con la función, pero no interfiere con las actividades de vida diaria.	<sup>3</sup> Sintomático e interfiere con las actividades de la vida diaria.	<sup>4</sup> Potencialmente mortal o deshabilitante.	<sup>5</sup> Muerte

### 4.2 Osteonecrosis (necrosis avascular)

<input type="checkbox"/> <b>Grado 1</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 2</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 3</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 4</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 5</b>
<sup>1</sup> Asintomático; sólo hallazgos radiográficos.	<sup>2</sup> Sintomático e interfiere con la función, pero no interfiere con las actividades de la vida diaria; mínimo extracción ósea indicada (es decir, menor secuestro).	<sup>3</sup> Sintomático e interfiere con la función, pero no interfiere con las actividades de la vida diaria; intervención quirúrgica u oxígeno hiperbárico indicado.	<sup>4</sup> Invalidante	<sup>5</sup> Muerte

### 4.3 Osteoporosis

<input type="checkbox"/> <b>Grado 1</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 2</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 3</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 4</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 5</b>
<sup>1</sup> Evidencia radiográfica de osteoporosis o mineral óseo densidad t puntuación 1–2.5 (osteopenia); sin pérdidas de altura.	<sup>2</sup> Densidad mineral ósea t puntuación < – 2,5; pérdida de altura < 2 cm; terapia antiosteoporótica indicado.	<sup>3</sup> Fracturas; pérdida de altura > 2 cm	<sup>4</sup> Invalidante	<sup>5</sup> Muerte

### 4.4 Calambres musculares

<input type="checkbox"/> <b>Grado 1</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 2</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 3</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 4</b>	<input type="checkbox"/> <b>Grado 5</b>
<sup>1</sup> Leve	<sup>2</sup> Moderado	<sup>3</sup> Severo	<sup>4</sup> Potencialmente mortal o inhabilitante	<sup>5</sup> Muerte

### XII.3. PRESUPUESTO

Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un investigador o sustentante</li> <li>• Dos asesores</li> </ul>			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	170.00	510.00
Papel Mistique	1 resma	480.00	480.00
Borras	1 unidad	20.00	20.00
Bolígrafos	1 docena	15.00	15.00
Sacapuntas	1 unidad	5.00	5.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteach 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector Cartuchos HP 45 A y 78 D Calculadoras	1 unidad	1,600.00	1,600.00
	2 unidades	600.00	1,200.00
	1 unidad	75.00	75.00
Información			
Adquisición de libros			
Revistas			

Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
Económicos			
Papelería (copias)	500 copias	0.35	175.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Inscripción	1 inscripción	15,000.00	15,000.00
Alimentación			2,000.00
Transporte			2,000.00
Imprevistos			1,000.00
Total			\$25,040.00

Evaluación

Sustentante

Lorena Peralta

Dra. Lorena Peralta

Asesores

R. Cornelio

Dra. Minerva Cornelio  
(Clínico)

Claridania Rodríguez

Dra. Claridania Rodríguez  
(Metodológico)

Jurado

Rigoberto Jiménez

Dr. Rigoberto Jiménez  
HOSPITAL PEDRO HENRIQUE GONZÁLEZ  
VENIDO GAUTIER

Deniss Díaz

Dra. Deniss Díaz  
HOSPITAL PEDRO HENRIQUE GONZÁLEZ  
VENIDO GAUTIER

Autoridades

César Matos  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE SALUD  
DEPARTAMENTO  
HEMATOLOGÍA CLÍNICA  
Dr. César Matos

Esmedaly Romero  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE SALUD  
DEPARTAMENTO  
HEMATOLOGÍA CLÍNICA  
Dr. Esmedaly Romero

Jefe departamento Hematología

Coordinadora Residencia Hematología

Pascál Núñez  
HOSPITAL PEDRO HENRIQUE GONZÁLEZ  
VENIDO GAUTIER

Gerente de enseñanza e investigación HDSBG

Claridania Rodríguez

Coordinadora de la unidad de posgrado  
y residencias médicas

William Duke  
UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUE GONZÁLEZ  
VENIDO GAUTIER  
DECANATO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
SANTO DOMINGO, R.D.

Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación:  
Calificación: 97

21/6/2023