

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

VALORACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICA DE LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE  
HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, OCTUBRE  
2017-ABRIL 2018.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

**HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

Sustentante:

Dra. Luz Dahiana Mora Apolinario

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Esmedalys Romero

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad del sustentante de la misma

Distrito Nacional: 2018

## CONTENIDO

Resumen

Abstract

I.1. Introducción.	1
I.1.1. Antecedentes.	2
I.2. Justificación.	4
II. Planteamiento del problema.	6
III. Objetivos.	7
III.1 General.	7
III.2 Específicos.	7
IV. Marco teórico	8
IV.1. Concepto de neoplasia.	8
IV.2. Historia.	9
IV.3. Epidemiología.	9
IV.4. Etiología y factores de riesgo.	10
IV.5. Factores de riesgo.	10
IV.6. Fisiopatología.	11
IV.6.1. Célula de origen	11
IV.6.2. Descripción general de patogénesis.	12
IV.6.3. Anomalías citogenéticas.	13
IV.6.4. Translocaciones de Inmunoglobulinas de cadena pesada .	13
IV.6.5. Trisomías.	14
IV.6.6. Receptores tipo Toll.	15
IV.6.7. Progresión de gammapatía monoclonal de significado indeterminado a mieloma múltiple	16
IV.1.7. Datos Clínicos.	21
IV.1.7.1. Dolor.	21
IV.1.7.2. Infecciones.	22
IV.1.7.3. Nefropatía.	22
IV.1.7.4. Enfermedad Extramedular.	23

IV.1.7.5.Alteraciones Neurológicas	23
IV.1.7.6.Hiperviscosidad.	24
IV.1.7.7.Hemorragia y Trombosis	25
IV.1.7.8.Datos de Laboratorio	25
IV.1.8.Evaluación Inicial.	25
IV.1.8.1.Estudios de Diagnóstico por Imagen.	29
IV.1.8.2.Determinación de elegibilidad de trasplante.	34
IV.1.8.3.Requisitos generales de elegibilidad.	34
IV.1.8.4.La edad y la enfermedad en estadio.	35
IV.1.8.5.Criterios para valorar la evolución del Mieloma.	37
IV.1.8.6.Tratamiento del Mieloma Múltiple (NCCN)	40
IV.1.8.7. Tratamiento primario para el Mieloma Múltiple Activo	41
IV.1.8.7.1. Regímenes de tratamiento de referencia para candidatos a trasplantesBortezomib/Dexametasona	41
IV.1.8.7.2. Tratamiento inicial	42
IV.1.8.7.3.Terapia después de la inducción	43
IV.1.8.7.3.1.Trasplante De CelulasHematopoyéticas (HCT) elegibles	43
IV.1.8.7.3.2. Doble HCT	44
IV.1.8.7.4.Evaluando la respuesta al tratamiento	49
IV.1.9.Prevenición y manejo de Complicaciones	55
V. Operacionalización de las Variables.	65
VI. Material y Métodos.	68
VI.1. Tipo de estudio.	68
VI.2. Demarcacióngeográfica.	68
VI.3. Universo.	68
VI.4. Muestra.	68
VI.5. Criterios.	69

V.5.1. Criterios de inclusión.	69
VI.5.2. Criterios de exclusión.	69
VI.6. Instrumento de recolección de datos.	69
VI.7. Procedimiento.	69
VI.8. Tabulación.	70
VI.9. Análisis.	70
VII. resultados	71
VIII. Discusión	87
IX. conclusiones	91
X. Recomendaciones	93
XI. Referencias.	94
XII. Anexos.	97
XII.1.Cronograma.	97
XII.2. Instrumento de recolección de datos.	98
XII.4. Evaluación	102

## RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de analizar la valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al departamento de Dermatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según la clasificación ECOG. El 28.1 por ciento presentaron grado 2 y grado 4, según la escala de Karnofsky. El 21.9 por ciento presentó una puntuación de 90 y 40, el 59.4 por ciento de los pacientes tenían entre 51 a 69 años, el 59.4 por ciento de los pacientes eran masculinos, el 6.3 por ciento de los pacientes tuvieron expuestos a pesticidas u otras sustancias tóxicas, el 53.1 por ciento de las comorbilidades presentada por los pacientes fue la hipertensión, el 87.5 por ciento de los pacientes presentaron anemia, el 87.5 por ciento de los signos y síntomas presentado fue el dolor óseo, el 75 por ciento presentó niveles elevados en los resultados de electroforesis de proteínas, el 100 por ciento de los pacientes presentaron inmunoglobulina IgG, el 87.5 por ciento de los tipos de cadena ligera afectada fue la kappa, el 31.3 por ciento de los pacientes presentaron un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea de un 31 a 40 por ciento y mayor de 50 por ciento, el 40.6 por ciento de los pacientes presentaron un estadio III B, el 53.1 por ciento de los pacientes presentaron un sistema de estadiaje en III, el 46.9 por ciento de los pacientes fueron tratados con Bortezomib+ Talidomida+ Dexametasona +Ácido Zoledrónico, el 3.1 por ciento de las causas de muerte fue por infarto al miocardio.

**Palabras clave:** valoración, clínica, pronóstica, diagnóstico, mieloma, múltiple.

## **ABSTRACT**

An observational and cross-sectional study was carried out with prospective data collection, with the aim of analyzing the clinical and prognostic estimation of the patients with multiple myeloma diagnosis who attended the Dermatology service of the Bienvenido Gautier Hospital, from October 2017 to April 2018 According to the ECOG classification. The 28.1 percent grade 2 and grade 4, according to the Karnofsky scale. The 21.9 percent presented a score of 90 and 40, 59.4 percent of the patients were between 51 and 69 years old, 59.4 percent of the patients were men, 6.3 percent of the patients with pesticides or other toxic substances, 87.5 percent of the patients presented anemia, 87.5 percent of the cases presented anemia, 87.5 percent of the signs showed results of protein electrophoresis, 100 percent of the patients, immunoglobulin IgG, 87.5 percent of the types of light chains affected, 31.3 percent of patients had a percentage of plasma cells in the bone marrow 31 to 40 percent and more than 50 percent, 40.6 percent of patients in a stage III B, 53.1 percent of patients to a system of stay in III , 46.9 percent of the cases were treated with Bortezomib + Thalidomide + Dexamethasone + Zoledronic acid, 3.1 percent of the causes of death was myocardial infarction.

**Key words:** assessment, clinical, prognosis, diagnosis, myeloma, multiple.

## **I.1. INTRODUCCIÓN.**

El mieloma múltiple, fue descrito en 1848; a pesar de ello, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo. Este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y recién en las últimas décadas fue considerada como una gammapatía monoclonal. Ya en los primeros enfermos estudiados se comprobó la presencia en la orina de una proteína especial denominada proteína de Bence-Jones. Es una enfermedad perteneciente a un espectro de trastornos denominados “Discrasias de células plasmáticas”, que incluyen condiciones clínicamente benignas, como la denominada “gammapatía monoclonal de significado incierto” (MGUS). El mieloma múltiple (MM) es el prototipo de gammapatía monoclonal (GM) maligna, caracterizado por una infiltración de células plasmáticas en médula ósea (> 10%), que segregan un componente monoclonal en suero y/u orina, junto a citocinas que producen lesiones óseas y daño a órganos blancos. La interacción de las células plasmáticas con el estroma medular es clave en la patogenia. La incidencia es de 3 a 5 casos por cien mil habitantes por año. Representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años, siendo rara su presentación antes de los 35 años. La edad media es de 65 años y solo el 15 por ciento tiene menos de 50 años.<sup>3</sup>

La incidencia de mieloma es más alta en afroamericanos e isleños del Pacífico, intermedia en europeos y blancos norteamericanos, y más baja en países desarrollados incluidos Asia. Es una enfermedad heterogénea ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras otros viven más de diez años. La supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha mejorado durante la última década con la introducción de medicamentos inmunomoduladores (Talidomida y Lenalidomida), y el inhibidor del proteosoma Bortezomib. Sin embargo, el mieloma múltiple sigue siendo incurable y se requieren nuevas terapias para el control continuo de la enfermedad. De hecho, varias drogas nuevas están actualmente sometidas a evaluación, y muchas parecen prometedoras en base a los resultados iniciales.<sup>4</sup>

### I.1.1. Antecedentes.

Se han publicado diversos estudios en la literatura internacional, con el objetivo de determinar características clínicas y epidemiológicas, así como la sobrevida y pronóstico de dichos pacientes. Uno de ellos consistió en la realización de un estudio retrospectivo, multicéntrico, en el cual participaron 6 centros hospitalarios de Chile, fue publicado en el 2007.<sup>6</sup>

Cinco hospitales correspondían a distintas áreas de Santiago: Hospital del Salvador (área oriente), Hospital Barros Luco Trudeau (área sur), Hospital San Borja Arriarán (área centro), Hospital Clínico de la Universidad de Chile (área norte), Hospital Sótero del Río (área sur). El otro centro participante fue el Hospital de Valdivia, vinculado a la Universidad Austral de Chile. El objetivo fue dar a conocer la epidemiología del MM en Chile y describir la sobrevida de los pacientes diagnosticados y tratados entre los años 1988 y 2002 con esta patología.<sup>6</sup>

En todos los casos, el diagnóstico de MM se fundamentó en la presencia de una paraproteína en plasma u orina y un porcentaje de células plasmáticas superior a 10% en la médula ósea. A cada centro se le solicitó registrar la etapa de la enfermedad según el método de Durie y Salmon (D&S). La sobrevida de los pacientes se calculó como mediana de sobrevida en meses y se generaron curvas de sobrevida con el método de Kaplan Meier.

Se recolectó información de 245 pacientes, obteniendo los siguientes resultados: La mediana de edad de los pacientes fue 66 años, 18 pacientes (7,3%) eran menores de 50 años de edad y 21 pacientes (8,6%) mayores de 80 años de edad. La relación de hombres y mujeres fue 1:1,1. Con respecto a las características demográficas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico de MM se destacó, una elevada frecuencia de anemia (50%), hipercalcemia (28%) e insuficiencia renal (30%). La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal reveló que la mayoría de los casos corresponde a IgG (51,8%), seguido de IgA (25,3%) y cadenas livianas (6,1%), fueron raros los tipos IgM e IgD. Del total de pacientes, 8,2% de los pacientes se encontraba en etapa I de Durie y Salmon (D&S), 12,6% en etapa II y 60,5% en etapa III al momento del diagnóstico. En 46 pacientes (18,8%) no se contó con información respecto a la etapa según D&S. En 214 casos se



obtuvo información de sobrevida (87%). La mediana de sobrevida del total de pacientes fue de 33 meses, con una sobrevida a 5 años de 23%. Se evidenció una mayor mortalidad durante los primeros meses luego del diagnóstico. El mayor número de muertes ocurrió dentro de los primeros 6 meses desde el diagnóstico (n =43;20%), la mitad de las cuales ocurrieron en los 2 primeros meses (n =22; 10,2%). Después del sexto mes, la tasa de mortalidad se mantuvo estable.<sup>6</sup>

Este estudio reveló que predicen una mortalidad precoz una serie de características (sexo masculino, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, trombocitopenia, valores elevados de beta2-microglobulina e hipoalbuminemia). El número de estos factores presentes en cada paciente se correlacionó con una mayor probabilidad de fallecer antes de 6 meses, llegando a una mortalidad precoz de 55% cuando se encontraban 4 o más factores. Otro estudio fue realizado por Claudia del Pilar Agudelo López, en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia; cuyo objetivo fue caracterizar la población con Mieloma Múltiple sintomático no llevada a trasplante, tratada en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se trató de un estudio retrospectivo, con datos extraídos de la historia clínica.<sup>6</sup>

Se incluyeron 38 pacientes, 65.7% fueron hombres. La media de edad al diagnóstico fue 61.23 años (DS11.46). El 71.1% de los pacientes debuto con eventos relacionados al esqueleto. Existió una gran heterogeneidad en el tratamiento de primera línea, 57.9% con esquemas no basados en Bortezomib. Entre los pacientes con evaluación de la respuesta, un 57.14% tuvo respuesta global en primera línea. Se llegó a la conclusión de que se requieren estudios prospectivos que permitan no solo caracterizar la población, sino evaluar respuestas a diferentes protocolos y confirmar el impacto en la población colombiana de la introducción de nuevos medicamentos para el tratamiento de esta entidad. Un tercer estudio realizado en 286 pacientes con Mieloma Múltiple recidivante, que eran refractarios a Bortezomib o a un medicamento inmunomodulador (IMiD), con enfermedad medible y ECOG Performance Status de 0, 1 o 2; quienes fueron identificados por la revisión de los registros médicos en múltiples centros de todo el Reino Unido, Europa y Asia. La fecha en que los pacientes cumplieron los criterios de entrada se definió como

tiempo cero (T0). La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 58 años y el tiempo desde el diagnóstico hasta T0 fue de 3,3 años. Después de T0, 213 (74%) los pacientes tenían un tratamiento registrado con uno o más regímenes (mediana = 1, rango 0-8). El primer régimen contenía Bortezomib en 55 (26%) pacientes y un medicamento inmunomodulador (IMiD) en 70 (33%). Se observó una respuesta menor o mejor a al menos una terapia después de T0 en 94 pacientes (51%), incluyendo mayor o igual respuesta parcial en 69 (38%). La supervivencia global media y la supervivencia libre de eventos de T0 fueron 9 y 5 meses respectivamente. Este estudio confirma el mal resultado una vez que los pacientes se vuelven refractarios a tratamientos actuales.<sup>6</sup>

## I.2. Justificación

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

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

Otro punto importante, es que existen múltiples complicaciones asociadas a la enfermedad, y ésta es considerada como incapacitante, ya que repercute de forma importante en la calidad de vida del paciente y, por muchos años los recursos terapéuticos disponibles han sido muy limitados, considerando hasta el momento una enfermedad incurable, a pesar de los tratamientos farmacológicos novedosos.

El trasplante de células hematopoyéticas es una terapia relativamente nueva, útil en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas y no hematológicas propias de la infancia, aunque en nuestro país es un recurso que no está desarrollado por completo, es limitado, principalmente por la inaccesibilidad de

nuestros pacientes al mismo tiempo .Los avances que han ocurrido en los últimos años han permitido lograr una tasa de respuesta de la enfermedad en 50-90% de los casos según la patología; sin embargo, hoy en día aún se observan complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente o deteriorar su calidad de vida. Además, se debe tomar en cuenta las tendencias nacionales del incremento de la población adulta mayor, por lo cual podemos esperar que la incidencia de Mieloma Múltiple incremente en los próximos años. Es por esto que se decide a través de este estudio analizar las características epidemiológicas y clínicas, además del pronóstico, la mortalidad y las complicaciones de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple.

De esta forma, se brindará datos estadísticos de un tema sumamente innovador en nuestro país; y el cual promete notables mejoras en el tratamiento de varios trastornos hematológicos. Además, de que el hospital donde se desarrollara este estudio cuenta con la principal residencia de hematología, y ha servido de base durante muchos años para la mayoría de los hematólogos ya formados; motivo por el cual esta tesis servirá de base para conocimiento de futuros hematólogos y posteriores estudios sobre el tema.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es una enfermedad que se diagnostica cada vez con más frecuencia en hospitales y centros privados de nuestro país, porque con la formación de más y nuevos hematólogos que están distribuidos en diferentes entidades del país, la captación y atención de estos pacientes son cada vez menos tardíos y más eficientes.<sup>7</sup>

La evolución del mieloma múltiple es un proceso complejo que consiste en diversos pasos que implican cambios genéticos tempranos y tardíos en la célula tumoral, así como condiciones selectivas que favorecen un microambiente óptimo en la médula ósea para que sucedan tales cambios.<sup>7</sup>

Con el objetivo de ofrecer información práctica y actual, basada en evidencia que apoye, el reconocimiento oportuno de esta entidad y la toma de decisiones consensuadas y protocolizadas de manera eficiente y expedita; así como también, con el fin de favorecer la mejor práctica clínica que mejore la atención de los pacientes, además del enriquecimiento académico de los profesionales de la salud, planteo la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentemente presentadas y el pronóstico de los pacientes con Mieloma Múltiple que asisten al departamento de hematología del hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo octubre 2017-abril 2018?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1 General.

1. Determinar las manifestaciones clínicas presentadas y estadiaje al momento del diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, que acuden al servicio de hematología clínica del Hospital Salvador Bienvenido Gautier

#### III.2. Específicos

1. Determinar la edad del diagnóstico más frecuente al momento del diagnóstico.
2. Establecer el sexo más asociado a mieloma múltiple.
3. Identificar factores predisponentes asociados.
4. Identificar la presencia de comorbilidades asociadas.
5. Identificar los criterios CRAB.
6. Analizar los signos y síntomas
7. Analizar los criterios de proteínas alteradas
8. Determinar el índice de pronóstico en el sistema de estadificación (Durie Salmon)
9. Determinar porcentaje de pacientes fallecidos y la causa de fallecimiento.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Concepto de neoplasia

Es una neoplasia maligna de proliferación de células plasmáticas clonales que se acumulan en la médula ósea, lo que conduce a destrucción ósea e insuficiencia de la médula. Las “células plasmáticas” son las que producen los anticuerpos que nos defienden de infecciones y de todo tipo de sustancias extrañas que pueden entrar en nuestro organismo. Estas se encuentran normalmente en una pequeña cantidad en la médula ósea, por lo que si se produce una proliferación que las haga aumentar, invaden la médula ósea normal y destruyen el hueso próximo, produciendo “agujeros” en los huesos que se llaman lesiones osteolíticas o una intensa pérdida general de la densidad del hueso (osteoporosis).<sup>8</sup>

En el Mieloma Múltiple, una familia de células plasmáticas se convierte en tumoral pues produce continuamente e inapropiadamente el mismo anticuerpo y en cantidades superiores a las habituales. Este anticuerpo se llama paraproteína o componente monoclonal (CM) y se puede detectar en el suero y/o en la orina del paciente con mieloma múltiple. La presencia de globulinas homogéneas sugiere la transformación maligna de un solo clon de células derivadas de la diferenciación del linfocito B, existiendo la posibilidad de que la proliferación de células neoplásicas pueda estar relacionada con una respuesta inapropiada a un estímulo antigénico inicial.<sup>9</sup>

En específico, las células del mieloma múltiple alteran la homeostasis de las células estromales y la interacción entre ésta, la matriz extracelular y factores líquidos (citocinas y factores de crecimiento); como consecuencia, las células tumorales inducen secuelas de señalización directas e indirectas en la médula ósea, que, a su vez, promueven la proliferación, supervivencia, migración y resistencia a medicamentos de las células de mieloma múltiple.<sup>9</sup>

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, pero incluyen la formación del tumor, producción de inmunoglobulinas monoclonal, menor secreción de inmunoglobulinas por las células plasmáticas normales que produce hipogamaglobulinemia, trastornos en la hematopoyesis, lesión ósea osteolítica, hipercalcemia y disfunción renal. Los síntomas están causados por el efecto de masa del tumor, liberación de citocinas directamente por las células tumorales o

indirectamente por las células del huésped (estroma medular y células oseas), en respuesta a la adherencia de las células tumorales, y finalmente por el depósito anormal de la proteína del Mieloma Múltiple, que lleva a trastornos por depósito (Amiloidosis AL y depósito de cadenas ligeras) o autoinmunes (por ej. Coagulopatías).<sup>9</sup>

#### IV.2. Historia

Aunque el primer caso de Mieloma múltiple fue diagnosticado en 1845, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo. Este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y recién en las últimas décadas fue considerada como una gammapatía monoclonal. Ya en los primeros enfermos estudiados se comprobó la presencia en la orina de una proteína especial denominada proteína de Bence-Jones.<sup>9</sup>

#### IV.3. Epidemiología

La American Cancer Society estimó 22,350 casos nuevos de cáncer de Mieloma Múltiple en Estados Unidos en 2013 y 10,710 muertes. El índice de supervivencia a 5 años notificado en la base de datos del control epidemiológico y resultados finales (Surveillance Epidemiology and End Results) aumentó del 25% en 1975 al 34% en 2003 gracias a las opciones de tratamiento más nuevas y eficaces disponibles. A nivel mundial el mieloma múltiple representa aproximadamente el 1% de todos los casos nuevos de cáncer y muertes relacionadas con el cáncer.<sup>10</sup>

Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15% de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años. Afecta más a hombres que a mujeres, y a negros que blancos. La edad promedio de los individuos afectados es de 62 años para los hombres (75% mayores de 70 años) y de 61 años para las mujeres (79% mayores de 70 años).<sup>10</sup>

La incidencia de mieloma es más alta en afroamericanos e isleños del Pacífico, intermedia en europeos y blancos norteamericanos, y más baja en países desarrollados incluidos Asia. (16) La mayor incidencia en los países más desarrollados puede resultar de la combinación de una mayor esperanza de vida y

vigilancia médica más frecuente. La incidencia de mieloma múltiple en otros grupos étnicos que incluyen hawaianos nativos, mujeres hispanas, indios americanos de Nuevo México y nativos de Alaska es mayor en relación con los blancos estadounidenses en la misma zona geográfica. Las poblaciones chinas y japonesas tienen una menor incidencia que los blancos. A pesar de estas diferencias en prevalencia, las características, la respuesta a la terapia, y el pronóstico del mieloma es similar en todo el mundo.<sup>10</sup>

#### IV.4. Etiología y factores de riesgo

Se han propuesto factores relacionados con el paciente y el riesgo ambiental para la gammapatía monoclonal de significado incierto, pero la causa exacta sigue siendo difícil de alcanzar.<sup>10</sup>

#### IV.5. Factores de riesgo

Los datos epidemiológicos sugieren una predisposición genética, así como otros factores de riesgo potenciales, incluyendo la edad avanzada, la inmunosupresión y exposiciones ambientales. Los factores hormonales pueden jugar un papel, ya que las mujeres tienen significativamente menores tasas de prevalencia por edades en comparación con los hombres. Una predisposición genética es predominantemente apoyada por los resultados, de que la incidencia de gammapatía monoclonal de significado incierto varía según el origen étnico y que una pequeña, pero desconocida, fracción de los casos son familiares. Tales casos pueden deberse a cualquiera de los genes compartidos o factores ambientales. La exposición a la radiación, benceno y otros disolventes orgánicos, herbicidas, insecticidas y también puede desempeñar un papel. Sin embargo, el número de casos reportados para cada uno de estos factores de riesgo es pequeño. Como ejemplos:<sup>11</sup>

1. El mieloma ocurrió con mayor frecuencia en aquellos expuestos a la radiación de ojivas nucleares en la Segunda Guerra Mundial después de 20 años estando latente.
2. Los radiólogos expuestos a grandes dosis de radiación a largo plazo tienen un mayor riesgo de MM.



3. Los trabajadores de plantas nucleares y los agricultores que usan herbicidas e insecticidas, los que emplean benceno y derivados del petróleo, los trabajadores de la madera, los trabajadores del cuero, pueden tener un aumento de las tasas de Mieloma Múltiple.
4. Se ha demostrado que el herpes virus humano (HHV-8), también llamado herpes virus del sarcoma de Kaposi, (KSHV), del que ya se sabía que estaba involucrado en la patogenia de la enfermedad de Castleman, linfoma de la cavidad pleural y sarcoma de Kaposi, esta además presente en las células dendríticas medulares de la mayoría de los pacientes con mieloma.
5. Aunque son necesarios más datos para una declaración definitiva con respecto a estos factores de riesgo, es prudente limitar la exposición a estos agentes para esta y otras razones.<sup>11</sup>

#### IV.6.Fisiopatología

##### IV.6.1.Célula de origen

El mieloma múltiple (MM) parece surgir de la transformación maligna de las células plasmáticas de los centros posts-germinales. La ascendencia post-germinal de estas células está soportada principalmente por la identificación de mutaciones somáticas en la región variable de los genes de inmunoglobulina, que sirven como un marcador de tránsito centro germinal.<sup>11</sup>

Estas células también muestran mutaciones somáticas en curso, que reflejan la presión de la selección de antígeno encontrado por los linfocitos de los centros post-germinales. Por definición, el cambio de clase se demuestra en IgG y IgA, pero no en IgM. Las células plasmáticas malignas de Mieloma Múltiple, tienen una tasa proliferativa baja y generalmente han sido incapaces de sostener el crecimiento tumoral in vivo, lo que sugiere que las células precursoras son responsables de la proliferación de la población de células malignas. Se ha propuesto que estas células B precursoras anormales se originan en los ganglios linfáticos y migran a la médula ósea, que proporciona un microentorno conducente a la diferenciación de células plasmáticas terminal. Esto podría explicar la observación de que parecen estar

restringidas al microambiente de la médula ósea las células plasmáticas malignas, aunque la enfermedad se difunde ampliamente en todo el esqueleto axial.<sup>12</sup>

#### IV.6.2.Descripción general de patogénesis

La patobiología del mieloma múltiple (MM) es un proceso complejo que conduce a la replicación de un clon maligno de origen de células plasmáticas. Aunque se han elucidado algunos pasos en esta vía, muchos siguen siendo desconocidos. Prácticamente todos los casos de Mieloma Múltiple son precedidos por un trastorno proliferativo de células plasmáticas premaligna conocido como gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI). Está presente en más de tres por ciento de la población por encima de la edad de 50, y progresa a mieloma o un tumor maligno relacionado a una tasa de 1 por ciento por año. (18 La patogénesis de MM puede ser conceptualizada como dos procesos secuenciales:

1. Establecimiento de GMSI - Mientras que el evento desencadenante es desconocido, la GMSI parece desarrollarse como resultado de anomalías citogenéticas, muchas de las cuales se cree que son el producto de una respuesta de células plasmáticas anormales a la estimulación antigénica. El resultado es un clon de células plasmáticas productoras de inmunoglobulina monoclonal.
2. Progresión de GMSI a MM - Otros insultos al clon de células plasmáticas, ya sea a través de anomalías o cambios en el microentorno de la médula ósea genéticos adicionales, resultan en la progresión de GMSI a MM.

En algunos pacientes, una etapa asintomática, pero más avanzada, pre-maligna intermedia conocida como mieloma múltiple latente (SMM) puede ser reconocida clínicamente. Estos pacientes pueden haber sido diagnosticados en medio de la progresión de GMSI a MM, o pueden representar GMSI biológico con una carga de células plasmáticas clonal por encima de la línea de base. Una vez que se crea y progresa a MM la población de células plasmáticas clonal, los pacientes desarrollan síntomas (por ejemplo, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, disfunción renal y anemia) relacionados con la infiltración de células plasmáticas en el hueso o de otros órganos o a daño renal del exceso cadenas ligeras.<sup>13</sup>

#### IV.6.3. Anomalías citogenéticas

Anomalías citogenéticas primarias parecen jugar un papel importante en el desarrollo de gammapatía monoclonal de significado incierto. La mayoría, si no todos, los casos de gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple tienen anomalías cromosómicas que pueden ser detectadas por hibridación fluorescente in situ (FISH), cariotipo espectral multicolor, hibridación genómica comparativa o perfiles de expresión génica.<sup>14</sup>

Estas anomalías citogenéticas podrían llevar a la creación de un clon de células plasmáticas. Mientras que el evento que conduce a estos cambios genéticos probable varía, el proceso más probable es la respuesta de células plasmáticas anormales a la estimulación antigénica. El porcentaje de casos que demuestran cada anomalía varía según el método de detección utilizado y estadio de la enfermedad. La mayoría de los casos de gammapatía monoclonal de significado incierto parecen ser iniciados en conjunto con cualquiera de los eventos de translocación que implica el locus de la cadena de inmunoglobulina pesada (IgH) (aproximadamente 40 por ciento), la inestabilidad genética manifestada por trisomías (aproximadamente 40 por ciento o ambas; translocaciones y trisomías (aproximadamente 10 por ciento).<sup>15</sup>

#### IV.6.4. Translocaciones de Inmunoglobulinas de cadena pesada

La respuesta inmune inicial (respuesta inmune primaria) resulta en la formación de anticuerpos IgM dirigidos al antígeno infractor. Cuando se expone al mismo antígeno de nuevo, puede haber un "cambio de clase" que se produce en el que los genes que codifican para la parte variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) cambian del gen que codifica para la región constante de IgM para moverse al lado del gen que codifica para la región constante de IgG (o IgA). Esto se denomina "recombinación de cambio" o "cambio de clase", como resultado de lo cual el anticuerpo hecho por los cambios en las células de plasma de tipo IgM a IgG o IgA (respuesta inmune secundaria).<sup>15</sup>

Aproximadamente la mitad de los casos de gammapatía monoclonal de significado incierto están probablemente causados por eventos de translocación (errores) que se producen en el momento de recombinación del interruptor de

inmunoglobulina. Estas translocaciones afectan el locus de inmunoglobulina de cadena pesada (IgH) en el cromosoma 14q32, y dan como resultado la yuxtaposición de un oncogén junto al locus IgH. Esto da lugar a la expresión aberrante del oncogén afectada y se piensa que es un paso crítico en el desarrollo de gammapatía monoclonal de significado incierto. Los casos que incluyen estos reordenamientos se conocen como gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgH translocada o GMSI no hiperdiploide. El cromosoma, loci y genes más comúnmente afectados en estas translocaciones son:

1. 11q13 - gen de ciclina D1
2. 6p21 - gen ciclina D3
3. 4p16.3 - mieloma múltiple de dominio establecido (MMSET)
4. 16q23 - fibrosarcoma musculo aponeurótico (c-maf)
5. 20q11 – Proteína B del fibrosarcoma musculo aponeurótico familia (MAFB)

La yuxtaposición de estos oncogenes junto a los resultados del locus IgH en la sobreexpresión del oncogén inducida por la región promotora activa de los genes IgH, actúan como factores de transcripción, receptores de factores de crecimiento y mediadores del ciclo celular para promover el crecimiento y la replicación. Este proceso establece el clon de gammapatía monoclonal de significado incierto.

El porcentaje de casos que muestran translocaciones IgH aumenta a medida que la enfermedad progresa de gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple. Las translocaciones IgH se encuentran en casi 50 por ciento de los pacientes con GMSI o MM latente, de 55 a 73 por ciento de las personas con MM, 85 por ciento de las leucemias de células plasmáticas, y más de 90 por ciento de las líneas celulares de mieloma humano in vitro. Esto puede reflejar el hecho de que ciertos tipos de IgH translocados GMSI y MM (por ejemplo, t14; 16, t14; 20) pueden ser más agresivo que el tipo hiperdiploide de GMSI. <sup>15</sup>

#### IV.6.5. Trisomías

La mayoría de los casos gammapatía monoclonal que no tienen translocaciones que afectan IgH demuestran la inestabilidad genética que se manifiesta por la presencia de trisomías. Este subconjunto de GMSI se denomina GMSI no

translocado como IgH o GMSI hiperdiploide. Hiperdiploidía se refiere a la ganancia de numerosos cromosomas (trisomías) en la población de células clonal. En MM implica típicamente uno o más cromosomas impares numerados, con la excepción de los cromosomas 1, 13, y 21. Puede dar lugar a la sobreexpresión de genes localizados en los cromosomas afectados. Estos genes pueden promover el crecimiento y la replicación que lleva a la clon GMSI.<sup>17</sup>

La razón por la que un estímulo antigénico produce una sostenida señal proliferativa anormal, por células plasmáticas no está claro. Sin embargo, el aumento en la tasa de proliferación de estas células plasmáticas aumenta el riesgo de daño cromosómico que evade los mecanismos de reparación estándar. Los cambios cromosómicos resultantes se cree que conducen a la creación de un clon de células plasmáticas responsable de la sobreproducción de un solo tipo de inmunoglobulina. Es esta inmunoglobulina monoclonal que se detecta e identifica GMSI como una entidad. Los posibles mecanismos para esta respuesta mejorada a la infección / exposición incluyen la expresión anormal de los receptores de tipo Toll (TLRs) y la sobreexpresión de receptores de Interleucina-6 en las células plasmáticas.<sup>17</sup>

#### IV.6.6.Receptores tipo Toll

Son moléculas en la superficie celular que detectan y responden a la infección microbiana. Son un componente de nuestra defensa inmune no específica o "innata" y actúan como receptores que reconocen patrones moleculares en los antígenos. Los ligandos para estos receptores son componentes de microbios patógenos y a menudo se llaman "patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)".

Los estudios in vitro muestran que las líneas celulares de mieloma humano y las células de mieloma primarios expresan una amplia gama de receptores tipo Toll (TLRs). Los ligandos TLR-específicos causan proliferación aumentado de células de mieloma, supervivencia y resistencia a la apoptosis inducida por Dexametasona.<sup>17</sup>

#### Respuesta a la interleuquina

La interleucina (IL-6) es una citoquina que estimula el crecimiento y la supervivencia tanto de las células plasmáticas normales y anormales. Parece ser

necesaria para la supervivencia de células de mieloma. Cuando se compara con las células plasmáticas normales, las células plasmáticas en gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) demuestran la sobreexpresión del receptor de cadena alfa de IL-6 (CD126). En estudios in vitro han demostrado que la inhibición de IL-6 evitan la proliferación de líneas celulares de mieloma.

In vivo, la interleucina (IL-6) se produce por el microambiente de la médula ósea y actúa de manera paracrina para estimular las células plasmáticas. La adhesión de las células plasmáticas al estroma de la médula ósea también parece desencadenar la secreción de IL-6. La secuencia de eventos asociados con la sobreexpresión de la interleucina -6 no está claro. La estimulación de las células plasmáticas por la interleucina 6 da como resultado la regulación por incremento de Bcl-xL y de Mcl-1, factores que mejoran la supervivencia de las células de plasma. Otras vías que pueden estar implicadas en la estimulación de IL-6 de células plasmáticas incluyen: JAK/STAT, ras/MAP quinasa, y JNK / SAPK.<sup>18</sup>

#### IV.6.7. Progresión de gammapatía monoclonal de significado indeterminado a mieloma múltiple

Como no todos los pacientes con gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) desarrollan mieloma múltiple (MM), los cambios genéticos iniciales resultantes en con gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) son necesarios, pero no suficientes para el desarrollo de mieloma múltiple (MM). La GMSI avanza a MM sintomático a una tasa anual constante que sugiere que esta progresión puede ser explicada por un modelo de “segundo golpe al azar”.

El riesgo de progresión es similar independientemente de la duración conocida del antecedente de GMSI, lo que sugiere que el segundo golpe responsable de la progresión es un evento aleatorio, no danos acumulativos. Una serie de acontecimientos de progresión puede actuar como este “segundo hi” que resulta en un aumento de la carga del tumor:

1. Cambios genéticos adicionales (por ejemplo, las mutaciones Ras, metilación de p16, las mutaciones de p53)
2. Aumento de la proliferación celular debida a la desregulación del ciclo celular

3. Evasión de la muerte celular programada (apoptosis)
4. Cambios en el microambiente de la médula ósea

La secuencia de los hechos, sin embargo, no está claro. Los principales cambios asociados con la progresión se enumeran a continuación.<sup>19</sup>

Cambios citogenéticos secundarios - La transformación maligna de GMSI a MM probablemente resulta de eventos citogenéticos secundarios, aunque el evento patogénico exacto aún no está definido. Los eventos citogenéticos secundarios que han sido reportados en la literatura incluyen translocaciones IgH, deleciones en 17p13 (el locus para el gen supresor de tumores p53), las mutaciones de genes ras, y otros.<sup>19</sup>

#### Translocaciones IgH secundarias

Una “translocación IgH secundaria” que implica el oncogen MYC (8q24) se ve en un subconjunto de pacientes con mieloma, y la frecuencia de esta translocación aumenta con el estadio de la enfermedad. Otras translocaciones secundarias que se producen con menos frecuencia implican 6p25, 20q11 y 1q21.

#### Supresión de 17p13

Las deleciones de 17p13, el locus p53, se encuentran en 10 por ciento de los pacientes con MM, y están asociadas con una supervivencia más corta después del trasplante de células convencional y hematopoyético. Esta deleción está altamente asociada con la progresión de la enfermedad, las etapas avanzadas de la enfermedad, leucemia de células plasmáticas y afección del sistema nervioso central.

#### Mutaciones Ras

Los genes N y K-ras codifican transductores de señales intracelulares implicadas en la señalización de tejido normal y regulación de la proliferación, la diferenciación y la senescencia. Cuando son mutados, actúan como potentes oncogenes. Las mutaciones N y K-ras se producen en el 10 al 40 por ciento de MM al momento del diagnóstico y se encuentran en mayor frecuencia en los estadios avanzados y

terminales. Las mutaciones en N-ras o K-ras están asociadas con una supervivencia significativamente peor que aquellos con genes ras de tipo salvaje. La mutación en N-ras, pero no K-ras, se ha asociado con sensibilidad reducida a Bortezomib. Las mutaciones K-ras son más frecuentes entre los pacientes con t (11; 14) (q13; q32) de mieloma (50 por ciento), en contraste con las otras translocaciones IgH primarios (<10 por ciento).

#### La activación de NF kappa B

Al menos en la mitad de los casos de MM se ha demostrado la activación constitutiva de la vía NF kappa B. Entre otras funciones, NF kappa B actúa como un factor de transcripción que regula la actividad osteolítica en el tejido normal. La expresión constitutiva resulta en un desequilibrio de la actividad osteoblástica y osteoclástica en el hueso que resulta en lesiones óseas líticas. La actividad en la vía de NF kappa B se puede aumentar mediante una regulación al alza de NF kappa B en sí a través de amplificación o translocaciones cromosómicas o como consecuencia de la inactivación de supresores.

#### Desregulación del Ciclo celular

El aumento de la proliferación de células plasmáticas clonales visto con la progresión de GMSI a MM puede ser debido en parte a una desregulación del ciclo celular. La expresión aberrante de las proteínas de ciclina conduce a progresión del ciclo celular por fosforilación e inactivación de la vía de retinoblastoma que normalmente afecta la progresión del ciclo celular.

Hay múltiples mecanismos que pueden resultar en la expresión de proteínas de ciclina en mieloma múltiple:

1. La sobreexpresión de ciclina D1, ciclina D2, ciclina D3 o a través de translocaciones con el locus de inmunoglobulina de cadena pesada (IgH). Pérdida de inhibidores de ciclina D quinasa (CDKI; también conocido como p15, p16, p18, y p19).
2. CDKI gen inactivación por hipermetilación. Los inhibidores de la ciclina D quinasa están metilados en casi 75 por ciento de los casos de MM. La



metilación de CDKI se asocia con un aumento en la tasa de proliferación de las células de plasma y un mal pronóstico en MM. En comparación, la metilación de p16 o p17 se encuentra en 20 a 35 por ciento de los casos GMSI. Esto sugiere que la metilación de CDKI puede ser un evento temprano en un subconjunto de casos.<sup>19</sup>

### **La desregulación de la apoptosis**

El aumento de la carga tumoral observada con la progresión de GMSI a MM es al menos parcialmente debido a una desregulación de la apoptosis (muerte celular programada). Este escape de la apoptosis puede estar relacionado con una serie de factores:

1. La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina que estimula el crecimiento de las células plasmáticas y les permite evadir la apoptosis. La expresión aberrante de IL-6 se encuentra en la mayoría de clones de MM y resulta en una pérdida de la apoptosis espontánea e inducida por fármacos. Esta señal de supervivencia sostenida es mediada a través de Mcl-1, que es una proteína anti-apoptótica de la familia Bcl-2.
2. La sobreexpresión de la proteína anti-apoptótica de Bcl-2 se ve en la mayoría de los pacientes con MM y en líneas celulares de MM. Los altos niveles de la proteína Bcl-2 pueden contribuir a la resistencia de las células de MM a la apoptosis inducida por dexametasona, privación de IL-6 u otras drogas.
3. Aproximadamente el 65 por ciento de los casos de MM demuestran la hipermetilación del promotor de la proteína asociada a la muerte (DAP) quinasa. La DAP-quinasa regula la apoptosis inducida por el interferón alfa, y puede afectar el pronóstico global.
4. En las células B normales, la unión de Fas a ligando Fas (FasL) induce la apoptosis. Las mutaciones puntuales en el gen Fas (CD95) pueden dar como resultado la ausencia de la proteína Fas en algunos clones MM resultantes en la supervivencia celular prolongada.
5. En contraste con las células B normales, las células de MM están sujetas a la muerte por necrosis tumoral relacionado con el factor inductor de apoptosis

ligando (TRAIL) in vitro. Como resultado de su unión a TRAIL, la osteoprotegerina (OPG) puede inhibir la inducción de la apoptosis de células de mieloma generados por Trail.

### **Microambiente de la Medula Osea**

Numerosos cambios en el microambiente de la médula ósea se han asociado con la progresión de GMSI a MM. Éstas incluyen:

1. La inducción de la angiogénesis.
2. Supresión de la inmunidad mediada por células.
3. Bucles paracrinas que implican citoquinas tales como la interleuquina-6 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
4. Modulación del crecimiento tumoral por exosomas derivados de células estromales de la médula ósea.

### **La angiogénesis**

La angiogénesis puede ser un factor crítico en la progresión de GMSI a MM proporcionando un suministro de nutrientes tumor adecuada y por la estimulación paracrina del crecimiento tumoral. El papel de la angiogénesis en la progresión de la enfermedad es sugerido por las observaciones que la demostración de la angiogénesis en los casos de plasmocitoma solitario en el momento del diagnóstico predice la progresión a mieloma. Además, hay un aumento gradual en el grado de angiogénesis de la médula ósea a lo largo del espectro de la enfermedad de GMSI a mieloma latente (SMM) a mieloma sintomático. El aumento de la angiogénesis en MM se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la participación de células plasmáticas de la médula ósea, y la capacidad proliferativa de células plasmáticas. El aumento de la angiogénesis en MM puede estar relacionada con la expresión de citocinas pro-angiogénicas y / o una pérdida de actividad del inhibidor de la angiogénesis. Como ejemplo, un estudio in vitro de la angiogénesis ha demostrado que un porcentaje significativamente mayor de muestras de plasma de la médula ósea de pacientes con GMSI presentan una angiogénesis inhibida cuando se

compara con muestras de pacientes con SMM o MM (63, 43, y 4 por ciento, respectivamente).

### **Heterogeneidad clonal**

Los estudios indican la existencia de múltiples subclones en el momento del diagnóstico de mieloma. En cualquier punto en el curso de la enfermedad, un cierto clon domina la malignidad. Con la terapia, el clon dominante puede ser casi erradicada, mientras que en la recaída de un nuevo subclón con diferentes características de respuesta puede emerger como el clon dominante. Este patrón de alternancia de dominancia clonal contribuye a la aparición de resistencia a los medicamentos, y el clon dominante eventual puede ser uno que es completamente refractario a todas las formas de terapia.

### **Criterios de sospecha**

El criterio más importante que distingue esta entidad es la aparición de lesiones orgánicas, provocadas por la infiltración de células plasmáticas o por la inmunoglobulina anormal (cadenas pesadas o livianas de la gammapatía monoclonal). Estas lesiones son conocidas por el acrónimo CRAB (Calcio elevado, lesión renal, anemia y lesiones óseas líticas u osteoporosis severa). Ocasionalmente pueden existir otros tipos de disfunción orgánica que son suficientes para establecer el diagnóstico, siempre que estén en relación con la masa celular tumoral o efectos fisiopatogénicos de la gammapatía monoclonal (Síndrome de hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones recurrentes). El Mieloma Múltiple puede evolucionar desde asintomático hasta severamente sintomático con complicaciones que requieren tratamiento urgente.<sup>20</sup>

#### **IV.1.7. Datos clínicos**

##### **IV.1.7.1. Dolor**

El dolor que padecen los pacientes con mieloma se debe la mayor parte de las veces a fracturas vertebrales por compresión en focos de osteopenia, o más típicamente, a lesiones óseas líticas. El dolor óseo es el síntoma más frecuente y está presente en aproximadamente 75% de los pacientes y es más frecuente en la

espalda Las lesiones líticas se deben a una actividad excesiva del factor activador de osteoclastos, ejercida por IL-1-B, TNF-B y/o IL-6. Estos factores aparentemente también pueden inhibir la actividad osteoblástica. También puede haber dolor localizado por el crecimiento regional del tumor hacia la medula espinal y raíces nerviosas y puede haber efecto de masa doloroso debido a depósitos de amiloide en diversas localizaciones anatómicas, por ejm., la vaina del nervio mediano, como en el síndrome del túnel carpiano asociado con la amiloidosis.<sup>21</sup>

#### IV.1.7.2.Infecciones

Infecciones bacterianas de repetición (13%): Pulmonares, principalmente neumonía neumocócica, o urinarias por gramnegativos. Las deficiencias en la función inmune celular son responsables de las infecciones recurrentes que habitualmente se ven en el mieloma. Los mecanismos subyacentes a esta inmunodeficiencia siguen estando oscuros, aunque se ha incriminado al factor transformador de crecimiento beta (TGF-B) y al ligando FAS. Además, los pacientes tienen alterada la capacidad de poner en marcha una respuesta inmune humoral frente al antígeno y, excepto a lo que se refiere a la proteína del mieloma, tienen niveles bajos del resto de inmunoglobulinas séricas . En consecuencia, los pacientes con mieloma son más susceptibles a infecciones graves por bacterias que normalmente serían opsonizadas por anticuerpos específicos, como *Streptococcus Pneumoniae*. Las infecciones por herpes (Herpes Zoster) y *Haemophilus* son también comunes.<sup>21</sup>

#### IV.1.7.3.Nefropatía

Hay afectación renal en un 25-30% de los pacientes, la mayoría de los cuales muestran proteinuria de cadenas ligeras (Bence-Jones). Manifestado por síntomas como sed, poliuria, edema, etc. (8) Las alteraciones de la función renal ocurren cuando la capacidad de absorción tubular de cadenas ligeras se agota, produciendo una nefritis intersticial con moldes de cadenas ligeras.<sup>21</sup>

La segunda causa más común de nefropatía es la hipercalcemia con hipercalciuria, lo que lleva a depleción de volumen y azoemia prerrenal. Además, la

hipercalcemia produce depósitos de calcio en los túbulos renales, lo que también produce nefritis intersticial.

La afectación renal por células tumorales es infrecuente, pero debe sospecharse en pacientes con aumento del tamaño renal, que, sin embargo, se debe con más frecuencia a amiloidosis primaria. Los factores intercurrentes en la patogenia del fracaso renal en el mieloma incluyen el uso frecuente de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para controlar el dolor.

#### IV.1.7.4. Enfermedad extramedular

Aunque es infrecuente en el momento del diagnóstico, se observan manifestaciones extramedulares con una frecuencia creciente al poderse prolongar el control de la enfermedad con terapia a altas dosis. Se pueden afectar el hígado, ganglios linfáticos, el bazo, el riñón, varias localizaciones cutáneas y subcutáneas, así como las meninges y el parénquima cerebral, a veces acompañando una leucemia de células plasmáticas secundaria. Esta afectación visceral se asocia típicamente con morfología Inmuno blástica, niveles séricos elevados de LDH, alto índice de marcado de células tumorales y cariotipos complejos.

#### IV.1.7.5. Alteraciones neurológicas

Las alteraciones neurológicas generalmente son causadas por el crecimiento regional del tumor que comprime la medula espinal o los pares craneales. Se observan polineuropatías con depósito de amiloide perineuronal o perivascular (vasa nervorum) pero también se pueden ver en el mieloma osteoclástico, a veces como parte del síndrome de POEMS completo (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos).<sup>21</sup>

Se desconocen los mecanismos humorales y celulares que median este peculiar síndrome. Los síntomas que deben alertar al médico para considerar compresión medular espinal son dolor de espalda, entumecimiento o disestesias en las extremidades. Como la compresión medular en el Mieloma Múltiple ocurre en múltiples niveles, la evaluación comprensiva de la espina es requerida.<sup>21</sup>

Los pacientes ambulatorios al inicio de la terapia tienen mayor probabilidad de preservar la función y evitar parálisis. El síndrome del túnel carpiano es una complicación común de mieloma. La meningitis (especialmente resultante de una infección neumocócica o meningocócica) es más común en pacientes con mieloma múltiple.<sup>21</sup>

#### IV.1.7.6.Hiperviscosidad

Ocurre en menos del 10 por ciento de los pacientes con mieloma. Aunque se ha visto en una mayor proporción de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, en realidad se ve más frecuentemente hiperviscosidad asociada a mieloma, debido a que su incidencia es 10 veces la de la macroglobulinemia. Los síntomas de hiperviscosidad se deben a alteraciones circulatorias, que llevan a disfunción cerebral, pulmonar, renal y de otros órganos.<sup>22</sup>

El síndrome de hiperviscosidad se caracteriza por cansancio, cefalea, vértigo, somnolencia, diplopía y otras alteraciones de la visión, fenómenos de Raynaud, episodios de insuficiencia cardiaca congestiva, fenómenos hemorrágicos. La epistaxis suele estar presente en pacientes con mieloma múltiple con una alta carga tumoral. Ocasionalmente los pacientes tienen una carga tumoral tan elevada que su viscosidad sanguínea aumenta, resultando en complicaciones tales como eventos vasculares cerebrales, isquemia miocárdica, etcétera. Los pacientes con Mieloma Múltiple típicamente experimentan estos síntomas cuando su viscosidad sérica es mayor de 4 veces que la normal. Mientras que hay una correlación general entre los síntomas clínicos y la viscosidad relativa del suero, la relación entre los niveles séricos de inmunoglobulinas y los síntomas no es consistente de unos pacientes a otros. Debido a la mayor tendencia de la IgA a formar polímeros, los pacientes con mieloma IgA tienen hiperviscosidad con más frecuencia que los pacientes con mieloma IgG, y casi la cuarta parte de los pacientes con mieloma IgA pueden tener datos del síndrome de hiperviscosidad. Entre los pacientes con mieloma IgG, los que tienen tumores que expresan inmunoglobulinas de la clase IgG 3, son más susceptibles a desarrollar este síndrome.<sup>22</sup>

#### IV.1.7.7.Hemorragia y trombosis

Se ha descrito hemorragia en el 15% de los pacientes con mieloma IgG y en más de 30% de los pacientes con mieloma IgA. Esto se puede deber a anoxia y trombosis en la circulación capilar, a amiloide perivascular y/o a coagulopatía adquirida. Sin embargo, es rara la trombocitopenia en las fases precoces del mieloma, incluso con afectación extensa de la medula. Algunos pacientes presentan enfermedad tromboembólica. Estos pacientes pueden tener un estado de hipercoagulabilidad secundario a déficit de proteína C o a un anticoagulante lúpico.<sup>22</sup>

#### IV.1.7.8.Datos de laboratorio

El diagnóstico de mieloma de células plasmáticas, incluso sintomático, con frecuencia se demora varios meses. Los pacientes pueden quejarse de dolor dorsal persistente tras traumatismos mínimo o infecciones recurrentes. Estas quejas en una situación en la que hay, de manera inexplicada, hiperproteinemia o proteinuria, anemia, insuficiencia renal, hipoalbuminemia, disproteinemia o elevación marcada de la velocidad de sedimentación globular, debe hacer poner en marcha un estudio de laboratorio en busca de un mieloma de células plasmáticas.<sup>22</sup>

#### IV.1.8.Evaluación inicial

Los requisitos mínimos recomendados incluyen la realización de:

##### **Anamnesis y exploración física completas.**

1. En el examen de la cabeza, oídos, ojos, nariz y garganta, los ojos pueden mostrar desprendimiento macular, hemorragia retiniana, manchas de algodón. Palidez por anemia, equimosis o purpura por trombocitopenia suele ser evidente.
2. La sensibilidad ósea no es infrecuente en mieloma múltiple, resulta de destrucción lítica focal o fracturas patológicas. Dolor sin sensibilidad es típica. En general, las lesiones dolorosas que envuelven al menos 50 por ciento del diámetro cortical de un hueso largo o lesiones que envuelven la cabeza femoral tiene alto riesgo (50 por ciento) de fractura patológica.

3. Los hallazgos neurológicos pueden incluir un cambio en el nivel sensorial (perdida de sensibilidad debajo de un dermatoma correspondiente a una compresión medular), neuropatía, miopatía, signo de Tinel, o signo de Phalen, debido a compresión del túnel carpiano secundario a depósitos de amiloide .
4. Los plasmocitomas extramedulares consisten en masas de tejido blando de células plasmáticas, no son infrecuentes. Los plasmocitomas han sido descritos en casi todos los lugares del cuerpo. Sin embargo, el tracto aerodigestivo es la localización más común; reportes también describen orbita, canal auditivo, cutáneo, gástrico, rectal, prostático y lesiones retroperitoneales.
5. En la evaluación del abdomen, la hepatoesplenomegalia suele evidenciarse. La evaluación del sistema cardiovascular puede revelar cardiomegalia secundaria a depósito de inmunoglobulina.
6. Algunos pacientes con mieloma múltiple pueden desarrollar amiloidosis. Los hallazgos característicos al examen físico que sugieren amiloidosis incluyen: el signo de almohadilla de hombro, macroglosia, lesiones cutáneas típicas, purpura peripalpebral post-proctoscopia.
7. El signo de la almohadilla de hombro es definido por edema bilateral de las articulaciones de los hombros secundario a depósito amiloide. El edema es duro y gomoso. También puede estar asociada a síndrome del túnel carpiano y nódulos subcutáneos.
8. Las lesiones cutáneas, que han sido descritas como pápulas de cera o nódulos pueden ocurrir en el torso, oídos o labios.
9. La purpura peripalpebral post proctoscopia sugiere fuertemente amiloidosis. El término se originó en el tiempo cuando la biopsia rectal fue el procedimiento inicial de elección para diagnosticar amiloidosis y el procedimiento hemodinámico del procedimiento -comparable a una maniobra de Valsalva prolongada -conduciría al estallamiento de capilares en pacientes con infiltrado amiloide de los vasos alrededor de los ojos.
10. Análisis hematológico: hemograma completo con recuento diferencial y estudio del frotis de sangre periférica. La anemia suele ser bastante severa, es la causa más común de debilidad en estos pacientes.



11. Bioquímica: electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, ácido úrico, albumina sérica, electrolitos séricos, B2-microglobulina, proteína C reactiva y lactato Deshidrogenasa (LDH) sérica.
12. Un aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina, indica una disminución de la función renal, mientras que los niveles de lactato deshidrogenasa ayudan a evaluar la carga de células tumorales. El nivel de B2-microglobulina refleja la masa tumoral y ahora se considera una medida estándar de la masa tumoral.
13. La hipercalcemia manifestada por confusión, somnolencia, dolor óseo, constipación, náusea y sed. Esta complicación puede estar presente en 30% de pacientes con mieloma múltiple en la presentación. En la mayoría de neoplasias sólidas, la hipercalcemia tiene un pronóstico ominoso, pero en mieloma múltiple su ocurrencia no afecta la supervivencia de manera adversa.
14. Electroforesis de las proteínas del suero con inmunofijación de este, para obtener información más específica sobre el tipo de anticuerpos anómalos presentes y ensayo nefelométrico de cadenas ligeras libres (CLL) en él. El uso de la valoración de las cadenas ligeras libres en suero junto con la electroforesis de proteínas y la electroforesis con inmunofijación en suero tiene una alta sensibilidad al tiempo que realiza la detección del mieloma múltiple y los trastornos de células plasmáticas relacionadas.
15. La valoración de cadenas ligeras libres en suero también tiene un valor predictivo en trastornos de células plasmáticas, incluidos la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, mieloma latente, mieloma activo, amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulinas y plasmocitoma solitario. También permite el control de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras y mieloma oligosecretor. Además, es necesario para documentar la respuesta completa estricta según los criterios uniformes de respuesta del Grupo Internacional del Trabajo sobre el Mieloma.
16. Análisis de orina habitual, muestra de 24 horas para proteinuria, electroforesis e inmunofijación.
17. Cuantificación de las inmunoglobulinas .

18. Aspirado de medula ósea más biopsia gruesa con trepano, citogenética en metafase estándar e hibridación in situ fluorescente (FISH) para detectar las alteraciones cromosómicas habituales que se encuentran en el mieloma múltiple [ t (11,14), t (4,14), t (14,16), t (6,14), t (14,20), hiperploidia, deleción del 17p y 13q].<sup>23</sup>

Para evaluar la infiltración de células plasmáticas en la medula ósea, se recomienda la aspiración y biopsia de medula ósea para detectar anomalías cuantitativas y/o cualitativas de las células. Aunque el mieloma múltiple puede ser similar desde el punto de vista morfológico, se han identificado varios subtipos de la enfermedad a nivel genético y molecular. La deleción de cromosoma 13 parece tener un efecto de amplificación sobre la expresión genética del ciclo celular y se ha notificado que está asociada a una supervivencia sin complicaciones y una supervivencia general más corta. La deleción de 17p13 (El locus del gen supresor de tumores, p53), conduce a la pérdida de heterocigosidad del TP53 y se considera una característica de alto riesgo en el mieloma múltiple. Desde el punto de vista clínico, la t (4,14) es la más importante. Diversos estudios han confirmado que los pacientes con esta translocación presentan un mal pronóstico. En pacientes con “lesiones focales múltiples” y sin infiltración difusa de MO, es necesario la biopsia de una lesión, para establecer el diagnóstico. Lo mismo en casos de “plasmocitomas extraóseos”. En ausencia de una banda monoclonal sérica o de cadenas livianas en orina (MM no secretor), es necesario demostrar una infiltración de médula ósea (MO) >30% de células plasmáticas clonales.<sup>24</sup>

Determinación del perfil de expresión génica (habitualmente para investigación). Estos podrían ser capaces de discernir los pronósticos y ayudar a racionalizar las decisiones terapéuticas. El perfil de expresión génica es una herramienta poderosa y veloz, con el potencial de brindar valor predictivo adicional para ajustar más la estratificación de riesgos, ayudar más en la toma de decisiones terapéuticas e informar sobre los nuevos diseños y desarrollo de los fármacos.

La inmunohistoquímica de la medula osea podría resultar útil en algunos casos para confirmar la presencia de células plasmáticas monoclonales, para medir con

mayor precisión la afectación de las células plasmáticas, y la citometría del flujo de la medula osea puede ayudar a definir la enfermedad.<sup>24</sup>

#### IV.1.8.1.1. Estudios de diagnóstico por imagen

La serie ósea esquelética radiográfica que incluya columna, pelvis, cráneo, humeros y fémures sigue siendo la técnica de imagen de referencia. En Radiología Simple (RX) lo más frecuente es la aparición de lesiones osteolíticas (“en sacabocados”) especialmente en cráneo, costillas o pelvis, así como la osteoporosis con aplastamientos vertebrales. Hay que prestar especial atención ante una fractura patológica. Las fracturas patológicas son muy comunes; 93% de los pacientes tienen más de un sitio de involucramiento óseo.

Sin embargo, tiene algunas limitaciones porque solo muestra una lesión lítica después de la pérdida de más del 30-50 por ciento de hueso trabecular (13). La tomografía computarizada multidetector corporal total (TCMD) con dosis baja es muy sensible a la hora de detectar lesiones líticas pequeñas que pueden no verse en la serie osea esquelética, aunque se aplica una dosis de radiación de 1,3 a 3,0 veces mayor.

En algunos centros esta última ha sustituido a la radiografía convencional para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, y puede resultar útil en caso de estar disponible. La resonancia magnética (RM) es particularmente útil para descartar compresión medular si hay síntomas medulares. La resonancia magnética (RM) corporal total es más sensible que la tomografía computarizada multidetector corporal total (TCMD) y no supone exposición a la radiación. Es el método de preferencia para evaluar y seguir el plasmocitoma óseo solitario (POS), óseo y extra óseo con la propuesta de incluir la resonancia magnética en la evaluación inicial del plasmocitoma óseo solitario porque puede mostrar lesiones ocultas en otras localizaciones y llevar a un aumento del estadío. Se recomienda la resonancia magnética en pacientes con radiografía convencional normal como parte del estudio diagnóstico inicial del paciente con mieloma múltiple.

No se recomienda el uso habitual de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) corporal total fuera de los estudios clínicos. Un

estudio multivariable realizado recientemente mostró que la fluorodesoxiglucosa positiva en PET/TAC, de forma persistente antes y después de la primera línea de tratamiento y terapia de altas dosis subsiguientes es un factor predictivo del pronóstico en pacientes con mieloma múltiple sintomático. No se puede utilizar la gammagrafía ósea con tecnecio para la evaluación del mieloma múltiple, porque las lesiones osteolíticas no tienen aumento de captación y se pueden pasar por alto hasta el 50 por ciento de las lesiones óseas.

Dado que se tiene en cuenta el tratamiento con bifosfonato para los pacientes con mieloma múltiple, se recomienda realizar una prueba de densitometría ósea al inicio. En determinados pacientes con mieloma múltiple, los médicos podrían utilizar alogénicos (es decir, de otra persona). Con este método, los médicos utilizan terapia no mieloablativa e infunden células madres (es decir, sangre periférica o médula ósea), obtenidas de un donante, preferiblemente un hermano con antígeno leucocitario humano idéntico. En dichos casos deberá tipificarse el HLA del paciente. El diagnóstico de MM requiere la presencia de  $\geq 10$  por ciento células plasmáticas de la médula ósea y / o plasmocitoma demostrado biopsia en el entorno de daño de órgano final relacionada con la enfermedad y / o la identificación de un biomarcador asociado con cerca de progresión inevitable con el cierre de órgano daño. Los siguientes hallazgos se consideran evidencia de daño de órgano final, si atribuible al trastorno de las células de plasma subyacente: Anemia (es decir, hemoglobina menor a 10 g / dl [ $< 100$  g / L] o mayor a 2 g / dl [ $> 20$  g / L] debajo de lo normal) Hipercalcemia (es decir, calcio sérico mayor a 11 mg / dl [ $> 2,75$  mmol / litro]).<sup>25</sup>

Insuficiencia renal (es decir, el aclaramiento de creatinina menor a 40 ml / min o creatinina sérica mayor a 2 mg / dl [ $177$  mol / litro]). Las lesiones óseas (es decir, una o más lesiones osteolíticas en la radiografía del esqueleto, la tomografía computarizada [CT], o tomografía por emisión de positrones [PET] / CT) Los siguientes biomarcadores son diagnósticos de MM en pacientes asintomáticos debido a que tienen un riesgo de progresión con complicaciones de mayor que 80 por ciento en dos años:

1.  $\geq 60$  por ciento células plasmáticas clonales en la médula ósea.
2. Relación de Cadena ligera libres suero/orina (FLC) proporción de 100 o más.

3. La resonancia magnética (MRI) con más de una lesión focal (que implican hueso o médula ósea).

Los pacientes con GMSI pueden ser mal diagnosticados con MM, si uno no tiene cuidado. Por ejemplo, los pacientes con GMSI pueden tener insuficiencia renal debido a trastornos no relacionados tales como diabetes o hipertensión, o pueden tener lesiones óseas de otros tipos de cáncer. Por lo tanto, debería hacerse todo lo posible para determinar si el observado "daño de órgano" es verdaderamente secundario al trastorno de las células de plasma subyacente y no otro proceso relacionado. Todos los pacientes con MM como los definidos anteriormente necesitan terapia. Sin embargo, si existen dudas acerca de si el paciente tiene SMM o MM, el enfoque más razonable es volver a evaluar al paciente en dos meses y retrasar la terapia hasta el diagnóstico correcto es evidente.

### **Clasificación de Durie y Salmon**

Estadio I Cumple todos los siguientes

1. Hb >10 g/dL
2. Calcemia normal
3. Radiología normal
4. Bajo CM
5. IgG <5 g/dL
6. IgA <3 g/dL
7. Proteinuria BJ <4 g c/24 h

Estadio II No cumple los criterios del estadio I ni del estadio III.

Estadio III Cumple  $\geq 1$  de los siguientes:

1. Hb <8,5 g/dL
2. Calcemia >11,5 g/dL
3. Lesiones óseas severas
4. Alto CM
5. IgG >7 g/dL
6. IgA >5 g/dL
7. Proteinuria BJ >12 g c/24 h

Los estadios se subdividen en A y B según la función renal está normal o alterada (creatinina >2 mg/dL).

Índice Pronóstico Internacional

Estadio 1:  $\beta 2M < 3,5 \text{ mg/L}$  y albúmina  $> 3,5 \text{ g/Dl}$

Estadio 2: No criterios de estadio 1 ó 2 ( $\beta 2M 3,5 - 5,5$  ó albúmina  $< 3,5$ )

Estadio 3:  $\beta 2M > 5,5 \text{ mg/dL}$

### **Estratificación del riesgo**

Una vez que se confirma el diagnóstico de MM, el siguiente paso incluye pruebas para aquellas anomalías que ayudan a predecir el resultado después del tratamiento. Los casos individuales pueden ser estratificadas en cualquiera de alto riesgo, de riesgo intermedio, o de riesgo estándar MM basado en los resultados de hibridación in situ fluorescente (FISH) para translocaciones específicas y / o deleciones o citogenética convencional.

El pronóstico en el mieloma depende de varias variables: factores del huésped (edad, estado general, comorbilidades), etapa, de respuesta a la terapia, y biología de la enfermedad. La biología de la enfermedad es dictada por las anomalías citogenéticas subyacentes en el clon de mieloma. Es un importante predictor del resultado y también influye en la elección del tratamiento.

Por lo tanto, todos los pacientes con mieloma son riesgo-estratificados en el diagnóstico inicial en base a estudios de hibridación in situ fluorescente en la médula ósea. Si la hibridación in situ fluorescente no está disponible, la citogenética convencional se puede utilizar como una alternativa, pero es mucho menos sensible. La estratificación del riesgo se determina entonces utilizando los siguientes criterios:<sup>25</sup>

#### **Mieloma de alto riesgo:**

La definición de enfermedad de alto riesgo está en flujo. Para nuestros propósitos, los pacientes con al menos uno de los siguientes criterios clínicos o patológicos se considera que tienen la enfermedad de alto riesgo:

1. T (14; 16), t (14; 20), o del17p13 por FISH

2. Niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) elevados  $\geq 2$  veces el límite superior de la normalidad
3. Evidencia de leucemia de células plasmáticas primaria (definido sea por  $\geq 2000$  células plasmáticas / microL de sangre periférica o  $\geq 20$  por ciento en un recuento diferencial manual).
4. Firma de alto riesgo en el perfil de expresión génica
5. Los pacientes con t (14; 16), t (14; 20), o del17p13 por cuenta FISH aproximadamente el 15 por ciento de MM y tienen una supervivencia media de aproximadamente dos a tres años a pesar de tratamiento estándar. Los pacientes con una firma de alto riesgo en el perfil de expresión génica también se considera que tienen alto riesgo de MM, pero esta prueba no se recomienda de forma rutinaria.
6. Existen datos conflictivos sobre si la presencia de trisomías en pacientes con citogenética de alto riesgo puede mejorar algunos de los efectos adversos de pronóstico de anomalías citogenéticas de alto riesgo. Múltiples estudios han encontrado LDH elevada como un marcador consistente de pronóstico adverso en el mieloma. Elevada LDH también se utiliza como un criterio de inclusión para los ensayos que investigan nuevas terapias para los pacientes con mieloma de alto riesgo.<sup>25</sup>

### **Mieloma de riesgo intermedio**

Los pacientes con t (4; 14) o ganancia (1q) por FISH o supresión 13 / hipo diploidía por citogenética convencional antes se consideraban tener enfermedad de alto riesgo, pero con la terapia adecuada (uso temprano de regímenes que contiene Bortezomib y trasplante de células hematopoyéticas), los pacientes con estos hallazgos tienen resultados cercanos a los de mieloma de riesgo estándar. Estos pacientes, por tanto, ahora se consideran como MM de riesgo intermedio.<sup>26</sup>

### **Mieloma riesgo estándar.**

Todos los pacientes con MM que carecen de cualquiera de las anomalías genéticas de riesgo intermedio, alto o descrito anteriormente se considera que tienen

MM de riesgo estándar. Esto incluye pacientes con trisomías, t (11; 14), y t (6; 14). Con la terapia moderna, los pacientes con mieloma de riesgo estándar tienen una supervivencia media estimada de 8 a 10 años.<sup>26</sup>

#### IV.1.8.2.Determinación de elegibilidad de trasplante

Tras el diagnóstico y la estratificación del riesgo, todos los pacientes deben ser evaluados para determinar la elegibilidad para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH). Cuando se compara con la quimioterapia sola, la intensificación de la quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas parece prolongar la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes no tratados previamente con mieloma de riesgo estándar. La quimioterapia inicial dada a los pacientes que son candidatos para trasplante autólogo de células hematopoyéticas debe limitar agentes que perjudiquen la recolección de células madre. Una minoría de los pacientes será elegible para trasplante alogénico, pero el papel de los enfoques alogénicos en el mieloma permanece en fase de investigación y es controvertido.<sup>26</sup>

#### IV.1.8.3.Requisitos generales de elegibilidad.

La elegibilidad para trasplante de células hematopoyéticas autólogo en Mieloma Múltiple varía según los países y las instituciones. En la mayoría de los países europeos, el trasplante de mieloma se ofrece principalmente a pacientes menores de 65 años de edad. En los Estados Unidos, no se usa un límite de edad estricto. En cambio, las decisiones se toman sobre una base caso por caso sobre la base de la "edad fisiológica" y varían entre las instituciones. En la mayoría de los centros en los Estados Unidos, los pacientes con uno o más de los siguientes factores no se consideran elegibles para trasplante de células hematopoyéticas autólogo autólogo en el mieloma:

- Edad mayor a 77 años
- Bilirrubina directa mayor a 2,0 mg / dl (34,2 mmol / litro)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): estado de rendimiento 3 o 4 a menos que sea debido a dolor oseo.



- New York Heart Association: Clase o estado funcional III o IV

Éstas son las pautas y la decisión sobre la elegibilidad de trasplante debe hacerse sobre la base de una evaluación de riesgos y beneficios y las necesidades y deseos del paciente. No hay pruebas suficientes en este momento que los programas más nuevos quimioterapéuticos (por ejemplo, Bortezomib, talidomida, Lenalidomida) traduzcan en una menor necesidad de trasplante de células hematopoyéticas.<sup>26</sup>

#### IV.1.8.4. La edad y la enfermedad en estadio.

Históricamente, la mayoría de los centros han excluido a los pacientes mayores de 70 debido a la preocupación de que no serían capaces de resistir la potencialmente mayor toxicidad efectuada con regímenes mielodepresores. Sin embargo, los avances en la atención de apoyo han hecho posible el trasplante de células hematopoyéticas autólogo en pacientes de edad avanzada, suponiendo que no tienen otros problemas médicos que impidan la terapia de dosis alta.<sup>27</sup>

La siguiente es una descripción de tres estudios retrospectivos que han investigado el impacto de la edad sobre los resultados después de HRT:

1. Una retrospectiva estudio evaluó la supervivencia después del trasplante en pacientes mayores de 70 (edad media: 72, rango: 70 a 83) [ 26 ]. La remisión completa (CR) se logró en 20 y 27 por ciento después de una sola o en tándem (doble) trasplante autólogo, respectivamente, con supervivencias global media de 13 y 33 meses. Relacionada con el tratamiento de mortalidad fue del 16 por ciento en los pacientes que recibieron 200 mg / m<sup>2</sup> de melfalán , 2 por ciento en los pacientes posteriores de recibir 140 mg / m<sup>2</sup>, y 10 por ciento para los sometidos a un trasplante de tándem.
2. Otro estudio retrospectivo de pacientes sometidos tándem (dobles) trasplantes autólogos comparó 49 pacientes mayores de 65 años o más a 49 pacientes más jóvenes emparejados por otros factores pronósticos conocidos. Aunque la incidencia de CR fue menor en los pacientes de mayor edad (20 frente al 43 por ciento), la edad no fue un predictor de peores resultados; duración CR, la supervivencia libre de evento, y la supervivencia global fueron comparables en

los dos grupos. El pronóstico se determina principalmente por la presencia de citogenéticas desfavorables (11q puntos de interrupción, monosomía 13 o deleción 13q, o cualquier translocación) y suero beta-2 microglobulina > 2,5 mg / L.

3. Otra emparejado análisis pares que incluyó 33 pacientes  $\geq 70$  años y 60 pacientes  $\leq 65$  años en el momento de HCT informaran de tasas de respuesta general similar (aproximadamente 97 por ciento) y el tiempo medio hasta la progresión (aproximadamente 23 meses) para los dos grupos de edad. Aunque muchos pacientes en el grupo de más edad recibieron reducción de la dosis de melfalán como su régimen de acondicionamiento, la toxicidad de, y los resultados con, HCT aparecen similares a los de los más jóvenes.

En los Estados Unidos, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid aprueba el reembolso de la terapia de dosis alta con trasplante de células hematopoyéticas autólogo en pacientes recién diagnosticados con mieloma que tienen menos de 78 años de edad y tienen la etapa de Durie-Salmon II o III de la enfermedad, y para los pacientes seleccionados que han sido tratados previamente.

El ajuste de dosis del régimen de inducción es a menudo necesario para los adultos de edad avanzada bajo trasplante de células hematopoyéticas. Una evaluación geriátrica integral puede ser útil en la evaluación de la comorbilidad y el estado funcional en el paciente de edad avanzada con Mieloma Múltiple, permitiendo así la formulación de un plan de tratamiento adecuado, individualizado.<sup>27</sup>

### **La función renal**

Aunque la insuficiencia renal aumenta la morbilidad y la mortalidad de mieloma, no parece tener un efecto adverso, ya sea en la calidad de la recolección de células madre o injerto autólogo siguiente HCT. En un estudio de pacientes con mieloma y una creatinina sérica mayor a 2,0 mg / dl (177 micromol / L) sometidos a trasplante de células hematopoyéticas autólogo, la mediana de supervivencia global para todo el grupo de 81 pacientes fue mayor a 53 meses; hubo una supervivencia media de mayor a 51 meses para los 38 pacientes que eran dependientes de diálisis. En este estudio, sólo dos pacientes de diálisis recuperaron la función renal después del

trasplante parcial, mientras que en un segundo estudio 4 de 17 pacientes evaluables se convirtieron en diálisis independiente en un tiempo medio de cinco meses después del trasplante.

Los ensayos aleatorios que han demostrado beneficio con trasplante de células hematopoyéticas comparado con la quimioterapia han estudiado principalmente pacientes con creatinina sérica menor de 2,0 mg / dl (177 micromol / L). Por lo tanto, el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con insuficiencia renal debe ser abordado con precaución.

La dosis de melfalán utilizada como el régimen de acondicionamiento debe reducirse a 140 mg / m<sup>2</sup> en pacientes con creatinina sérica mayor a 2,0 mg / dl (177 micromol / L). Estudios retrospectivos sugieren que HCT es factible en pacientes con MM y la insuficiencia renal dependiente de diálisis, aunque se asocia con una mortalidad relativamente alta relacionada con el trasplante (15 por ciento) y una mayor toxicidad que en aquellos sin disfunción renal.<sup>28</sup>

#### IV.1.8.5. Criterios para valorar la evolución del Mieloma.

##### **Valoración de la Enfermedad Mínima Residual.**

En 1998 un grupo de expertos del EBMT y del IBMTR se reunieron para verificar los criterios de respuesta y de recaída o progresión del mieloma (7).

A continuación, se recogen dichos criterios:

- **Remisión Completa (RC)** (Se requiere todos los criterios siguientes):
  1. Ausencia de la paraproteína monoclonal original en suero y orina por Inmunofijación, mantenida un mínimo de 6 semanas. La presencia de bandas oligoclonales, consecuencia de la reconstitución inmune oligoclonal, no excluye la RC.
  2. Menos de un 5% de células plasmáticas en el mielograma y en biopsia ósea (en caso de hacerse biopsia ósea.). Si la proteína monoclonal se mantiene sin detectarse 6 semanas, no es necesario repetir la médula ósea, excepto en pacientes con mieloma no secretor, en los que debería repetirse el mielograma con un intervalo de al menos 6 semanas para confirmar la RC.

3. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la RC).
4. Desaparición de los plasmocitomas de tejidos blandos.

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de RC se clasifican como remisión parcial (RP), siempre que se cumpla el resto de criterios de RP. Esto incluye a pacientes en los que la electroforesis es negativa, pero a los que no se ha realizado inmunofijación.<sup>28</sup>

**Remisión Parcial (RP)** *(Se requieren todos los criterios siguientes):*

1. Reducción de >50% de la paraproteína monoclonal en suero, mantenido un mínimo de 6 semanas.
2. Reducción de >90% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (o menos de 200 mg/24 h), mantenido un mínimo de 6 semanas.
3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de >50% de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea (si se realiza biopsia ósea mantenido un mínimo de 6 semanas).
4. Reducción de >50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiología o exploración física).
5. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta).

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de RP, se clasifican como respuesta mínima (RM), siempre y cuando cumplan los requisitos de respuesta mínima.

**Respuesta mínima (RM)** *(Se requieren todos los criterios siguientes):*

1. Reducción del 25-49% en la tasa de paraproteína monoclonal sérica, durante un mínimo de 6 semanas.
2. Reducción del 50-89% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (que siempre será mayor de 200 mg/24h), mantenido un mínimo de 6 semanas.

3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de 25-49% de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea (si se realiza B.O.), mantenido un mínimo de 6 semanas.
4. Reducción de 25-49% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiología o exploración física).
5. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta).

### **No Cambios**

No cumple los criterios de respuesta mínima ni de enfermedad progresiva.

### **Plateau**

Valores estables (cambios menores del 25% sobre el valor documentado en el momento de valoración de la respuesta), mantenido un mínimo de 3 meses.

### **Recaída tras RC, (Se requieren al menos uno de los criterios siguientes):**

1. Reparición de la paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria, en dos determinaciones seguidas una vez descartada la reconstitución oligoclonal inmune.
2. Plasmocitosis medular >5% en aspirado de MO o en biopsia ósea.
3. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o claro aumento del tamaño de lesiones óseas residuales (las fracturas por compresión o aplastamiento no excluyen la respuesta mantenida y pueden no indicar progresión).
4. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl o 2,8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

### **Progresión (no RC previa) (Se requieren todos los criterios siguientes):**

1. Aumento del nivel de paraproteína monoclonal sérica >25%, o un incremento en valor absoluto de al menos 500 mg/dl confirmado al menos una vez en nueva determinación analítica.

2. Aumento del 25% en el nivel de excreción de cadenas ligeras por la orina de 24 horas, o un incremento en valor absoluto de al menos 200 mg/24h, confirmado en nueva determinación analítica.
3. Incremento superior al 25% en la cifra de células plasmáticas previa en aspirado medular o biopsia ósea, siempre que el porcentaje total de células plasmáticas sea superior al 10%.
4. Claro aumento de las lesiones líticas plasmocitomas de tejidos blandos existentes.
5. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas de tejido blando. (las fracturas por aplastamiento o compresión, no excluyen la respuesta y pueden no indicar progresión).
6. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido  $>1,5$  mg/dl o  $2,8$  mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

#### **Valoración de respuesta tras TPH**

1. La respuesta al TPH deberá hacerse comparando con los resultados inmediatamente anteriores al acondicionamiento.
2. Si el trasplante es parte de un programa de tratamiento, la respuesta a todo el programa de tratamiento deberá hacerse comparando con los resultados al inicio del programa.

#### **IV.1.8.6. Tratamiento del Mieloma Múltiple (NCCN)**

Aun cuando el mieloma múltiple fue descrito por primera vez en 1844-1845, el tratamiento exitoso que combina melfalán y prednisona comienza administrarse a finales del decenio de 1960, logrando una mediana de supervivencia de tres a cuatro años.

Posteriormente surgieron otros regímenes mejorados, que introdujeron la terapia de dosis alta y trasplante autólogo de células hematopoyéticas (ASCT, del inglés *autologous Stem Cell transplantation*). No obstante, a finales de la década de 1990 se inició una nueva era de tratamiento del mieloma múltiple, con la introducción de la talidomida y, posteriormente, de su análogo Lenalidomida, así como de Bortezomib.

Estos compuestos no sólo muestran actividad en el mieloma múltiple en recaída o resistente, sino además exhiben notables tasas de respuesta cuando se administran en esquemas combinados para tratar pacientes recién diagnosticados elegibles a trasplante, así como en los pacientes no elegibles a trasplante

Es así que la mediana de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple se extendió de tres a siete años, especialmente en menores de 50 años de edad.). El mieloma múltiple, por lo general, es sensible, a una variedad de fármacos citotóxicos, tanto como tratamiento inicial o como tratamiento de la enfermedad recaída el tratamiento del mieloma múltiple y a pesar que el tratamiento ha ido evolucionando rápidamente gracias al advenimiento de los nuevos fármacos, la recaída es inevitable y el mieloma múltiple sigue siendo incurable.<sup>29</sup>

#### IV.1.8.7. Tratamiento primario para el Mieloma Múltiple Activo

##### IV.1.8.7.1. Regímenes de tratamiento de referencia para candidatos a trasplantes

###### Bortezomib/Dexametasona

El Bortezomib es un inhibidor de proteosomas que no solo se dirige directamente a las células del mieloma, sino que interactúa entre las células tumorales y el microentorno de la médula ósea. Se dirige a las vías de señalización tanto intrínsecas como extrínsecas, mientras que la dexametasona se dirige únicamente a la vía intrínseca. Esta comprensión emergente del microentorno de la médula ósea proporciona la justificación para combinar estos dos fármacos.<sup>29</sup>

###### Ciclofosfamida/Bortezomib/Dexametasona

Sobre la base de datos de tres estudios fase II, el panel de mieloma múltiple del NCCN, ha incluido esta combinación como una recomendación de categoría 2<sup>a</sup>, en la lista de opciones de tratamiento primario disponibles para candidatos a trasplante. El Bortezomib administrado 2 veces por semana puede estar asociado con toxicidades que pueden limitar la eficacia debido a demoras en el tratamiento o a la suspensión del mismo. Por lo tanto, Reeder y colaboradores, modificaron el régimen de administración del Bortezomib a una vez por semana. En el estudio.<sup>29</sup>

#### IV.1.8.7.2. Tratamiento inicial

El tratamiento inicial de los pacientes con MM sintomático varía dependiendo de la estratificación del riesgo, la elegibilidad para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HCT), y los recursos disponibles. Son tratados inicialmente con un tratamiento primario y, en pacientes seleccionados el tratamiento primario se sigue con quimioterapia de alta dosis con trasplante autólogo de células madres. Las nitrosureas o agentes alquilantes deben evitarse en aquellos pacientes que van a requerir un trasplante, ya que afectan las células madre y como consecuencia la reserva medular. Por lo tanto, uno de los primeros pasos para evaluar pacientes con mieloma múltiple avanzado, es determinar si serán considerados o no candidatos a terapia de altas dosis y trasplante, tomando en cuenta la edad y las comorbilidades. Sin embargo, debe destacarse que la edad y la disfunción renal, no son contraindicaciones absolutas para el trasplante. También es importante tener en cuenta, los cuidados de apoyo para todos los pacientes al momento del diagnóstico.<sup>29</sup>

Por ejemplo, el 80% tiene enfermedad osea y hasta un 33% presenta compromiso renal. La enfermedad osea, la disfunción renal y otras complicaciones, tales como, la hipercalcemia, la hiperviscosidad y alteraciones de la coagulación/ trombosis, deben tratarse con medidas coadyuvantes adecuadas. En todos los pacientes, es fundamental, poner mucha atención en el cuidado de apoyo para evitar complicaciones tempranas que puedan comprometer el resultado terapéutico.

Todos los pacientes reciben terapia de inducción, aunque no hay acuerdo general en cuanto al régimen de inducción preferido. La duración de la terapia de inducción depende del régimen utilizado y si el paciente procederá con trasplante de células hematopoyéticas. Los pacientes elegibles para trasplante de células hematopoyéticas (HCT) reciben terapia de inducción de dos a cuatro meses antes de detener la recogida de células con el fin de reducir el número de células tumorales en la médula ósea y sangre periférica, disminuir los síntomas, y mitigar los daños de órgano final. Durante este tiempo, régimen específico para el posterior trasplante de células hematopoyéticas (HCT) se pueden hacer para facilitar la transición de la terapia.<sup>29</sup>



Los pacientes no elegibles para trasplante que reciben inducción con Lenalidomida más dexametasona generalmente continúan el tratamiento hasta la progresión a menos que haya una toxicidad significativa. Por el contrario, los que recibieron un alquilante o régimen basado en Bortezomib se tratan durante aproximadamente 12 a 18 meses y luego observar hasta la progresión.<sup>29</sup>

#### IV.1.8.7.3.Terapia después de la inducción

##### IV.1.8.7.3.1.Trasplante De Celulas Hematopoyeticas (HCT) elegibles

Después de la terapia de inducción, las opciones de tratamiento para los pacientes que son elegibles para HCT incluyen:

1. Quimioterapia de alta dosis seguida de una o dos HCT autólogos (estrategia de trasplante temprano)
2. Continuación con el tratamiento, por lo general con el régimen de inducción mismo reservando HCT autólogo hasta la primera recaída (estrategia de trasplante retardada)
3. Quimioterapia de alta dosis seguida de HCT alogénico

Hasta el momento, cuando el HCT se administra precozmente o se retrasa en el momento de la primera recaída se ha asociado con tasas de supervivencia similares. Aunque el HCT alogénico ofrece una posibilidad de curación, es menos deseable como una opción de primera línea debido a sus altas tasas de mortalidad temprana y efectos secundarios. En general, el enfoque preferido es la quimioterapia de inducción seguida de HCT autólogo temprana o retrasada.

Los factores que influyen en la decisión entre trasplante de células hematopoyéticas temprana versus tardía incluyen la preferencia del paciente, la edad del paciente (como la edad se aproxima a 70, el trasplante temprano es preferido), la respuesta y tolerabilidad al régimen quimioterapéutico inicial, aprobación del seguro (algunas aseguradoras no cubren la cosecha de células madre y criopreservación sin trasplante inmediato) y si los centros tienen las facilidades y recursos para el almacenamiento a largo plazo de las células madre.

Para los pacientes que son considerados candidatos para trasplante de células hematopoyéticas, se recomienda la terapia de inducción seguida de trasplante de

células hematopoyéticas autólogo (temprano o en el momento de la primera recaída en función de la estratificación del riesgo) en lugar de la quimioterapia convencional sola.<sup>30</sup>

Esta preferencia se basa en ensayos aleatorios, muchos de los cuales han demostrado una supervivencia superior con HCT, y el entendimiento de que la quimioterapia por sí sola no es curativo de MM y los pacientes elegibles requerirá un HCT en algún momento de su curso de la enfermedad. La mortalidad relacionada con el tratamiento con HCT autólogo en la era moderna es baja. Un análisis de HCT autólogo en 1156 pacientes con MM reportó una mortalidad no recaída de un año de 2 por ciento (95% CI 1-4 por ciento). Los ensayos iniciales que evalúan HCT autólogo frente a la quimioterapia solo tuvieron resultados contradictorios.. Los estudios aleatorios mejor diseñados informaron que el HCT autólogo se asoció con la supervivencia libre de eventos superior y la supervivencia global.<sup>30</sup>

En comparación, muchos de los estudios que no mostraron un beneficio de supervivencia de HCT eran relativamente deficiente ya que los resultados no pudieron distinguir la supervivencia con HCT para el tratamiento inicial de la supervivencia con HCT para la recaída de la enfermedad. Teniendo en cuenta el beneficio de supervivencia global visto en unos pocos ensayos aleatorios y las limitaciones marcadas de los estudios que no muestran un beneficio, creemos que hay un beneficio significativo en la supervivencia a HCT autólogo en comparación con la quimioterapia sola.<sup>30</sup>

#### IV.1.8.7.3.2. Doble HCT.

Teniendo en cuenta los beneficios de supervivencia observados con autólogo HCT, se ha postulado que la quimioterapia aún más intensiva seguida por un HCT adicional, un procedimiento denominado doble (tándem) -autologous HCT, puede ofrecer resultados aún mejores.

Sin embargo, resultados superiores no se han realizado con este enfoque en el contexto de las terapias modernas. Sobre la base de los datos que se resumen a continuación, no ofrecemos doble HCT autólogo a la mayoría de los pacientes con mieloma. doble trasplante puede considerarse para pacientes seleccionados con

mieloma de alto riesgo (especialmente del 17p). Varios ensayos aleatorios y no aleatorios han evaluado la eficacia relativa de doble frente único HCT autólogo en pacientes no tratados previamente.<sup>30</sup>

En un estudio, 399 pacientes no tratados previamente <60 años de edad se asignaron al azar a HCT autólogo simple o doble, en la que los regímenes de preparación eran melfalán 140 mg / m<sup>2</sup> más irradiación corporal total (TBI) para el primer trasplante y melfalán 140 mg / m<sup>2</sup> solo para el segundo. Se observaron los siguientes resultados:

Entre todos los pacientes, no se mejoró significativamente la supervivencia de siete años libre de eventos (20 frente a 10 por ciento) y la supervivencia global (OS, 42 frente a 21 por ciento) en los receptores de doble contra sencillo HCT autólogo.

El efecto beneficioso del segundo trasplante en OS diferían según la respuesta al primer trasplante. Los pacientes que lograron una respuesta completa (CR) o VGPR con el primer HCT no se beneficiaron significativamente desde el segundo trasplante. En comparación, los pacientes que no tenían al menos una VGPR al primer trasplante tuvo un beneficio significativo de la segunda; entre estos pacientes, las tasas de siete años de supervivencia global fueron 11 frente al 43 por ciento para los de los grupos de trasplante simples o dobles, respectivamente. Un meta-análisis de seis estudios controlados aleatorios que reclutaron 1803 pacientes encontraron que doble HCT resultó en tasas de respuesta más altas y aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento con diferencia en la SG para los pacientes con MM en su conjunto. Sin embargo, este meta-análisis se limitó en que incluía una publicación que se retrae posteriormente y dos que nunca se publicaron como manuscritos completos. Por lo tanto, todavía es posible que un subgrupo de pacientes podría beneficiarse de una doble HCT. Sobre la base de estos datos, no se recomienda el uso rutinario de doble HCT. Consideramos HCT doble autólogo en pacientes con alto riesgo MM (específicamente del 17p). Un ejemplo de este enfoque implica la administración de melfalán (200 mg / m<sup>2</sup>) para el primer trasplante y la misma dosis de melfalán para el segundo trasplante. En un enfoque de doble trasplante, el segundo trasplante debe realizarse dentro de los seis meses después de la finalización de la primera.<sup>30</sup>

**Trasplante autólogo versus alogénico** - Una minoría de los pacientes será elegible para HCT alogénico, pero el papel de los enfoques alogénicos en el mieloma sigue en investigación. Algunos estudios retrospectivos y un estudio prospectivo sugieren que el HCT alogénico **mieloablativo** se asocia con tasas de mortalidad temprana significativamente mayores en comparación con autólogo HCT.

Esto se muestra mejor en un ensayo prospectivo en múltiples centros en los que los pacientes con MM recién diagnosticados se asignaron aleatoriamente a HCT autólogo o combinación de quimioterapia. Además, todos los pacientes hasta la edad de 55 años que eran hermanos donantes se les ofreció HCT alogénico mieloablativo. Después de un análisis intermedio, la opción de HCT alogénicos fue omitido por el resto de la prueba ya que el 53 por ciento de los primeros 36 pacientes que se sometieron a HCT alogénicos murió en los primeros tres meses. Entre los 17 pacientes que se sometieron a HCT alogénicos, libre de progresión y la supervivencia global parecen meseta desde 5 a 10 años con tasas del 22 y 39 por ciento, respectivamente. Esta meseta sugiere que un pequeño porcentaje de los pacientes sometidos a trasplante alogénico HCT puede ser curada.

Así, aunque HCT alogénico puede ser un tratamiento potencialmente curativo para MM, no se emplea comúnmente el tratamiento inicial con quimioterapia de dosis alta seguido de trasplante alogénico HCT. Esto se debe a muchos factores, entre ellos el hecho de que la mayoría de los pacientes no son elegibles debido a la edad avanzada o comorbilidades y porque se asocia con altas tasas de mortalidad general y síntomas de la enfermedad de injerto contra huésped.

Además, la mayor probabilidad de curación en comparación con el trasplante autólogo permanece sin probar. No recomendamos HCT alogénico mieloablativo en este momento debido a la excesivamente alta tasa de mortalidad y toxicidad y falta de beneficio probado en comparación con HCT autólogo. Se puede considerar, idealmente en el contexto de un ensayo clínico, en casos excepcionales en los que números inadecuados de células madre puede ser recogidos o el paciente tiene tanto mieloma y otra indicación potencial de HCT (por ejemplo, síndrome mielodisplásico).<sup>30</sup>

**Mantenimiento después de HRT** - Dado que prácticamente todos los pacientes que recibieron HCT autólogo para llegar a desarrollar MM recaída de la enfermedad, los ensayos han investigado el uso de agentes quimioterapéuticos y biológicos en un intento de eliminar las células malignas residuales después de HRT. Nuestro enfoque de tratamiento preferida utiliza Lenalidomida de mantenimiento para pacientes de riesgo estándar, y mantenimiento basado en Bortezomib para pacientes de riesgo intermedio y alto.<sup>30</sup>

**La duración del tratamiento inicial** - Si un paciente no es un candidato para la quimioterapia de dosis alta y HCT autólogo, la única opción de tratamiento es la quimioterapia sola. La duración de la terapia inicial depende, al menos parcialmente sobre el régimen de tratamiento utilizado.

Si Lenalidomida más dexametasona (Rd) se administra como tratamiento inicial, la terapia típicamente se continua hasta la progresión en la ausencia de efectos adversos, aunque hay estudios limitados disponibles para apoyar este enfoque. Con regímenes triples tales como Bortezomib , Lenalidomida, dexametasona (VRd), Bortezomib, ciclofosfamida , dexametasona (VCD), y Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP), la quimioterapia inicial se continúa hasta que el paciente alcanza una fase de meseta (generalmente de 12 a 18 meses ), que se define como un nivel estable de proteína M en el suero y en la orina y no hay evidencia de la progresión del mieloma.

Otros expertos abogan por el uso de Lenalidomida de mantenimiento después de la inducción con regímenes triples. El mantenimiento con Lenalidomida se incorporó en ambos brazos del ensayo SWOG S0777, que demostraron resultados superiores con VRd frente Rd en MM no tratado previamente, incluidos los no elegibles para el trasplante. Sin embargo, el impacto del mantenimiento de los resultados observados en este ensayo no se puede evaluar dada la falta de un brazo de control sin necesidad de mantenimiento.

**La terapia de mantenimiento** - Hay un continuo debate sobre el papel de la terapia de mantenimiento en pacientes con MM que no son candidatos para HCT autólogo. Dado que todos los pacientes finalmente desarrollan recaída de la enfermedad y la recaída puede presentarse con complicaciones que amenazan la

vida, los ensayos han investigado el uso de agentes quimioterapéuticos y agentes biológicos en un intento de eliminar las células malignas residuales. Hasta ahora, los ensayos prospectivos sugieren que la terapia de mantenimiento prolonga la supervivencia libre de progresión (PFS), pero los datos se limitan a determinar si hay una mejora significativa en la supervivencia global (SG).

Los pocos estudios que han examinado el papel de mantenimiento en pacientes que no han sido sometidos a HCT se describen a continuación.

1. En un estudio doble ciego, multicéntrico, ensayo de fase III, 459 adultos mayores con MM no tratados previamente que no eran candidatos para HCT fueron asignados aleatoriamente a uno de tres combinaciones de tratamiento: melfalán y prednisona más Lenalidomida de inducción seguida de mantenimiento Lenalidomida (MPR-R); melfalán y prednisona más Lenalidomida de inducción seguida de placebo (MPR); o melfalán y prednisona inducción seguido de placebo (MP). En una mediana de seguimiento de 30 meses, MPR-R dio como resultado una PFS ya mediana cuando se compara con MPR y MP (31 frente a 14 y 13 meses, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencia en las tasas de SG a los tres años (70, 62, y 66 por ciento, respectivamente). El mantenimiento con Lenalidomida se interrumpió en un 8 por ciento debido a eventos adversos.
2. Resultados de este ensayo se combinaron con los de otros dos en un metanálisis 2015 que comparaba el tratamiento continuo frente a la terapia de duración fija en pacientes con MM recién diagnosticado. Este análisis se limitó a los 1218 pacientes que estaban libres de progresión y vivos en un año después de la asignación aleatoria (es decir, los que son elegibles para la terapia continua).

Dos ensayos utilizaron Lenalidomida de mantenimiento mientras se utiliza el mantenimiento con bortezomib y talidomida. Después de una mediana de seguimiento de 52 meses, la terapia de mantenimiento resultó en la mejora de PFS (mediana 32 frente a 16 meses, HR 0,47; IC del 95% 0,40 a 0,56), segundo PFS (mediana de 55 frente a 40 meses, HR 0,61; IC del 95% 0,50 -0,75), y la

supervivencia global (69 frente a 60 por ciento con vida a los cuatro años, de HR 0,69; IC del 95% 0,54 a 0,88).

La segunda mejora de PFS sugiere que la administración de la terapia de mantenimiento no impactó negativamente en la capacidad de responder a la terapia posterior. Sin embargo, no está claro si todos los pacientes en los grupos de control tuvieron acceso a lenalidomida y bortezomib en el momento de la recaída. La toxicidad y el impacto en la calidad de vida no fueron examinados.

Hasta que se notifiquen más datos en apoyo de la terapia de mantenimiento, sugerimos la observación después del logro de una fase de estancamiento con el tratamiento en el momento de la progresión en lugar del uso de terapia de mantenimiento en pacientes no elegibles para HCT que son tratados con un régimen de triplete. Por el contrario, en los pacientes que no son elegibles para HCT que reciben inducción con el régimen doble de lenalidomida más dexametasona (Rd), en general, debe continuar el tratamiento hasta la progresión a menos que haya una toxicidad significativa.

En pacientes que no logran una respuesta parcial, y en pacientes con MM de riesgo intermedio o alto, el riesgo de recaída temprana es alto y se sugiere la terapia de mantenimiento (algoritmo 2). Si las circunstancias clínicas dictan el uso de lenalidomida para tratar la enfermedad residual (dicho tratamiento generalmente no se considera mantenimiento), entonces el riesgo de segundos cánceres debe discutirse con el paciente.<sup>30</sup>

#### IV.1.8.7.4. Evaluando la respuesta al tratamiento

Criterios de respuesta y monitorización de la recaída: los pacientes deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento para determinar cómo responde su enfermedad a la terapia (tabla 7). El método preferido es la medición de la proteína monoclonal (M) en suero y orina. El ensayo de cadena ligera libre (FLC) es más informativo en pacientes con proteína no mensurable en el suero y la orina. Entre los pacientes sin una proteína M en suero o en la orina y la relación FLC normal, la evaluación adicional incluye la inmunohistoquímica de la médula ósea o la

inmunofluorescencia y el índice de marcado de las células plasmáticas. Los detalles sobre cómo determinar la respuesta a la terapia se presentan por separado.

El fundamento para monitorear la respuesta a la enfermedad es modificar la terapia si es necesario, ajustar las dosis en función de la respuesta y la toxicidad, e identificar candidatos para el trasplante con enfermedad resistente. En tales pacientes, se puede preferir el HCT temprano.

El tratamiento para la enfermedad recidivante está indicado para pacientes que desarrollan una recaída clínica o si hay un aumento rápido de las paraproteínas. La recaída clínica ocurre cuando el paciente desarrolla síntomas de CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o nuevas lesiones óseas). La enfermedad recurrente también puede documentarse cuando hay una duplicación de la proteína monoclonal durante dos meses, con un aumento en los niveles absolutos de proteína monoclonal de  $\geq 1$  g / dl en el suero o de  $\geq 500$  mg por 24 horas en la orina, confirmado por dos mediciones consecutivas.

Aproximadamente el 7 por ciento de los pacientes desarrollarán una gammopatía monoclonal secundario de indeterminada importancia (GMSI) definida como una nueva proteína monoclonal que tiene un isotipo (cadena pesada y / o ligera) distinto del clon original (por ejemplo, IgM GMSI en un paciente con IgG mieloma múltiple). Esto se discute con más detalle por separado.

Importancia de la respuesta a la quimioterapia: la relación entre la supervivencia y el grado de respuesta (completa versus parcial) a la terapia inicial es controvertida. Los primeros ensayos han informado una duración de supervivencia similar en pacientes con mieloma que han logrado la estabilización de la enfermedad (ya sea con respuesta completa o parcial) después de los regímenes convencionales que contienen melfalán. Por el contrario, los pacientes sin evidencia objetiva de respuesta tienen un pronóstico relativamente pobre. Como ejemplos:

1. Una serie de 243 pacientes mostró que la mediana de supervivencia fue similar (42 a 43 meses) en pacientes que lograron una respuesta objetiva, respuesta parcial (PR) o remisión completa (RC), así como aquellos con respuesta tumoral rápida; en comparación, la mediana de supervivencia fue de solo 19 meses en pacientes que no respondieron.



2. Un análisis retrospectivo de 1555 pacientes tratados en cuatro ensayos de quimioterapia SWOG confirmó la falta de importancia pronóstica de la respuesta inicial de la proteína monoclonal como un predictor de la supervivencia global o sin eventos. Para los pacientes evaluados en el período de referencia de 6 o 12 meses que aún no habían desarrollado progresión de la enfermedad, la supervivencia general fue similar (30 a 35 meses) en aquellos con <50, 50 a 75 o > 75 por ciento de reducción en la masa tumoral calculada.

La incapacidad de lograr una RC rigurosamente definida con regímenes convencionales puede explicar estas observaciones, ya que estudios posteriores con quimioterapia intensiva han encontrado una supervivencia significativamente mejor en aquellos con tales respuestas [76-80]. Esto se muestra mejor en un estudio ECOG de 653 pacientes no tratados previamente que recibieron tratamiento con VBMCP (vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona) solo, o con interferón alfa-2 o dosis altas de ciclofosfamida. En general y Las respuestas totales y totales se vieron en 67 y 14 por ciento, respectivamente. Las duraciones medianas de la supervivencia posterior a la respuesta fueron las siguientes:

1. Remisión completa, no se observaron células plasmáticas clonales - 6,6 años
2. Remisión completa, células plasmáticas clonales presentes: 4.4 años
3. Respuesta parcial - 3,3 años

Sin embargo, se debe tener cuidado al interpretar los estudios que muestran mejores resultados en respondedores que tales comparaciones tienen defectos metodológicos inherentes que no se pueden superar aumentando el tamaño de la muestra. En general, independientemente de si un tratamiento funciona o no, los "respondedores" generalmente parecen tener mejores resultados que los "no respondedores". Una forma de superar el sesgo que existe cuando se comparan los respondedores con los que no responden es realizar análisis de puntos de referencia en puntos de tiempo que aseguren que casi todos los pacientes hayan tenido tiempo para alcanzar el nivel de respuesta que se está estudiando. En estudios que emplearon tales análisis (a los 12, 18 y 24 meses), la RC pareció mejorar la supervivencia solo en el subconjunto de aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes con mieloma con enfermedad de alto riesgo, mientras que en el 85 por

ciento restante la supervivencia fue similar independientemente de si se logró o no una respuesta completa.<sup>30</sup>

No todos los estudios de agentes novedosos han demostrado un beneficio de supervivencia con RC. Como ejemplo, un análisis no planificado examinó el efecto de la respuesta en el ensayo VISTA de MP con o sin bortezomib como tratamiento de primera línea para el mieloma en pacientes que no son candidatos para el trasplante. En comparación con aquellos que lograron una PR, los pacientes que lograron una RC tuvieron un tiempo superior a la progresión (razón de riesgo 0,50), tiempo hasta la siguiente terapia (cociente de riesgo 0,58) e intervalo sin tratamiento (0,50). Sin embargo, no hubo mejoría en la supervivencia general para los pacientes que lograron una RC en comparación con aquellos que lograron una PR (razón de riesgo 0,89).<sup>30</sup>

Tiempo para la progresión de la enfermedad: más importante que la respuesta inicial al tratamiento es el momento de progresión de la enfermedad. En un análisis retrospectivo de 1555 pacientes tratados en cuatro ensayos de quimioterapia SWOG, la supervivencia global para los pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad a los 6 o 12 meses fue marcadamente acortada (13 a 15 meses) [75]. Se concluyó que la duración de la supervivencia fue influenciada más por la ocurrencia de la progresión que por la ocurrencia de la respuesta y que el mejor indicador de supervivencia fue el tiempo hasta la primera progresión. En el análisis multivariado, los correlatos de tiempo hasta la primera progresión incluyeron las siguientes características iniciales del paciente:

1. Recuento de plaquetas <150,000 / microL
2. Albúmina <3 g / dL
3. Edad > 65 años
4. Beta-2-microglobulina > 4 mg / dL
5. Participación de más de tres huesos
6. Hemoglobina <10 g / dL

Muchas de estas características habían sido identificadas previamente como deficientes características pronósticas. El HCT simple o en tándem puede ser una mejor opción que la quimioterapia en tales pacientes.

Efecto de la respuesta a la quimioterapia inicial sobre el resultado después de la HCT: el grado de respuesta a la quimioterapia inicial no parece predecir el éxito después de la HCT autóloga. Esto se demostró en un estudio que comparó los resultados en 46 pacientes con mieloma refractario primario y 101 pacientes con enfermedad quimiosensibl. La respuesta de la proteína M, la tasa de remisión completa y las tasas de supervivencia libre de progresión a un año después de la HCT autóloga fueron similares para los dos grupos de pacientes.<sup>30</sup>

Objetivos en el mieloma de alto riesgo: pacientes con MM que tienen t (14; 16), t (14; 20) o del17p13 se consideran enfermedades de alto riesgo. El MM de alto riesgo representa aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes y se asocia con una mediana de supervivencia de aproximadamente dos a tres años. Los pacientes con MM de alto riesgo deben ser considerados para nuevas estrategias terapéuticas (es decir, el uso temprano de regímenes que contienen bortezomib) ya que tienen un mal rendimiento con todas las opciones de tratamiento convencionales.<sup>31</sup>

El objetivo de la terapia en pacientes con mieloma de alto riesgo es lograr y mantener una respuesta completa (RC). Desafortunadamente, los pacientes con mieloma de alto riesgo tienen un resultado adverso en comparación con los pacientes de riesgo estándar, incluso cuando se emplea HCT. La mayoría de los pacientes con MM de alto riesgo tienen una respuesta parcial inicial a la quimioterapia tradicional seguida de TCH o quimioterapia tradicional sola. Sin embargo, como se muestra en estudios retrospectivos, los pacientes de alto riesgo recaen rápidamente con una mediana de supervivencia libre de progresión de solo 8 a 14 meses. Esto se compara con una mediana de supervivencia libre de progresión de aproximadamente 25 meses entre todos los pacientes con MM tratados con HCT, Por lo tanto, el beneficio de HCT puede ser menor en pacientes de alto riesgo en comparación con pacientes de riesgo estándar. El valor de HCT en pacientes de alto riesgo se puede aumentar mediante el uso de la terapia de mantenimiento post-HCT para retrasar el tiempo de recaída. Alternativamente, HCT se puede utilizar como una opción de segunda línea en el momento de la recaída. Recopilamos rutinariamente células madre de pacientes de alto riesgo que parecen ser candidatos para HCT después de unos pocos ciclos de quimioterapia de inducción. La elección de la

terapia inicial difiere en cierta medida en la enfermedad de alto riesgo entre aquellos que son candidatos para HCT y aquellos que no lo son.<sup>31</sup>

La mayoría de los pacientes con MM demuestran un beneficio de supervivencia global al obtener una RC o una muy buena respuesta parcial a la terapia; los beneficios de supervivencia general se observan incluso para pacientes que no obtienen una RC para la terapia. Sin embargo, entre los pacientes con MM de alto riesgo, los pacientes que logran una RC tienen una supervivencia global más larga que aquellos que no la tienen. Esto se demostró en un análisis de supervivencia histórico de 44 pacientes con mieloma de alto riesgo definido por perfiles de expresión génica. Este estudio demostró tasas significativamente más altas de supervivencia general de 24 meses para aquellos que lograron una respuesta completa en comparación con aquellos que no lograron obtener una respuesta completa (aproximadamente 80 versus 30 por ciento, respectivamente). Por lo tanto, CR es un objetivo de la terapia en pacientes de alto riesgo.<sup>31</sup>

Casi todos los pacientes con MM que sobreviven al tratamiento inicial eventualmente recaerán y requerirán terapia adicional. El MM recidivante o refractario generalmente se identifica en la vigilancia de rutina realizada durante el tratamiento o después de la finalización de la terapia. Las opciones de tratamiento para pacientes con MM recidivante o refractaria incluyen el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), una nueva administración del régimen de quimioterapia anterior o un ensayo de un nuevo régimen. Los factores utilizados para determinar la elección de la terapia incluyen una estratificación de riesgo de mieloma (es decir, enfermedad de riesgo alto o estándar), tratamientos previos utilizados y la duración de la respuesta a estos tratamientos. La terapia para la enfermedad recidivante está indicada si hay una recaída clínica o un aumento rápido de las paraproteínas. La recaída clínica ocurre cuando el paciente desarrolla síntomas de CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o nuevas lesiones óseas). La enfermedad recurrente también puede documentarse cuando hay una duplicación de la proteína monoclonal durante dos meses, con un aumento en los niveles absolutos de proteína monoclonal de  $\geq 1$  g / dl en el suero o de  $\geq 500$  mg por 24 horas en la orina, confirmado por dos mediciones consecutivas.<sup>32</sup>

#### IV.1.9.Prevencción y manejo de Complicaciones

Los pacientes con MM con frecuencia desarrollan complicaciones relacionadas con su enfermedad, que incluyen hipercalcemia, insuficiencia renal, infección y lesiones esqueléticas, que requieren un tratamiento específico además del tratamiento dirigido al clon maligno. La vacuna contra el neumococo y la gripe también debe administrarse a todos los pacientes a pesar de su respuesta de anticuerpos por debajo de lo óptimo. La importancia de estas complicaciones se puso de manifiesto en un estudio de la muerte dentro de los 60 días del diagnóstico en pacientes con mieloma, en ensayos del Consejo de Investigación Médica (MRC) del Reino Unido. La incidencia de muerte temprana fue 10 por ciento; los contribuyentes más comunes son la infección bacteriana 50 por ciento y la insuficiencia renal 28 por ciento.<sup>32</sup>

**Hipercalcemia:** Hipercalcemia está presente en más de 10 por ciento de los pacientes con mieloma en el momento del diagnóstico y puede requerir tratamiento. Los pacientes con hipercalcemia pueden ser asintomáticos o se quejan de una variedad de síntomas, tales como anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, aumento de estreñimiento, debilidad, confusión o estupor, también puede contribuir al desarrollo de insuficiencia renal. En la mayoría de los pacientes con mieloma el diagnóstico de hipercalcemia no requiere la medición de calcio ionizado. Sin embargo, si un paciente se presenta con un nivel de calcio sérico elevado, pero no hay síntomas asociados, el calcio ionizado se debe medir para confirmar la hipercalcemia antes de la iniciación del tratamiento ya que rara vez la proteína monoclonal se une al calcio. El tratamiento de la hipercalcemia depende del nivel de calcio, la rapidez con que se desarrolló, y los síntomas del paciente. En general, el siguiente enfoque puede ser considerado:

1. Hidratación, preferiblemente con solución salina isotónica, más o bien dexametasona como parte de la terapia de mieloma o prednisona (1 mg / kg por día) es eficaz en la mayoría de los casos de hipercalcemia suave (por ejemplo, el calcio sérico <12 mg / dL).
2. En moderada a hipercalcemia grave (por ejemplo, el calcio sérico > 14 mg / dL), el tratamiento incluye la hidratación, corticosteroides, y un bifosfonato tal

como ácido zoledrónico o pamidronato. La calcitonina se utiliza si se necesita una rápida reducción de los niveles de calcio o si los pacientes son refractarios a los bisfosfonatos solos.

3. Hipercalcemia extremadamente grave (por ejemplo, > 18 mg / dL) puede requerir hemodiálisis, además de las medidas descritas anteriormente.<sup>32</sup>

Típicamente, el ácido zoledrónico se administra por vía intravenosa a una dosis de 4 mg durante 15 minutos, y el pamidronato se administra por vía intravenosa a una dosis de 60 a 90 mg durante al menos dos horas. La dosis de ácido zoledrónico necesita ser reducida en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes que presentan insuficiencia renal aguda y severa, pamidronato es preferible ya que la dosificación de ácido zoledrónico puede ser difícil de determinar en la fase aguda.<sup>32</sup>

Insuficiencia renal: Insuficiencia renal, que puede ser aguda o insidiosa en el inicio, se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes con mieloma múltiple. Una variedad de mecanismos etiológicos pueden estar involucrados, incluyendo los relacionados con el exceso de producción de cadenas ligeras monoclonales, deposición de cadenas ligeras intactas que causan el síndrome nefrótico (enfermedad de depósito de cadenas ligeras), amiloidosis de cadena ligera, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda inducida por medios de radio contraste (por lo general debido a la deshidratación en presencia de Bence Jones proteinuria) y, con poca frecuencia, hiperuricemia.<sup>32</sup>

Todos los pacientes con mieloma múltiple, especialmente aquellos con grandes cantidades de la excreción urinaria de cadenas ligeras libres, deben tomar medidas para minimizar el daño renal. Estos incluyen la evitación de nefrotoxinas tales como aminoglucósidos y AINE y el mantenimiento de la hidratación por beber suficientes líquidos para producir 3 litros de orina / día. Ciertos medicamentos utilizados con frecuencia para el tratamiento de mieloma múltiple o sus complicaciones (por ejemplo, Lenalidomida, ácido zoledrónico ) puede requerir un ajuste de dosis para la insuficiencia renal o pueden contribuir a la insuficiencia renal. El tratamiento de la insuficiencia renal se dirige a la causa subyacente, y puede requerir el uso de la plasmaféresis y / o hemodiálisis en el contexto de la insuficiencia renal aguda. La

presencia de insuficiencia renal aguda debida a nefropatía de cadena ligera también puede tener impacto en la elección de la terapia de inducción inicial.<sup>32</sup>

Un régimen de triplete que contiene dexametasona, tal como bortezomib, ciclofosfamida, más dexametasona (VCD) o bortezomib, talidomida más dexametasona (VTD) puede ser preferible. VCD y ETV no necesitan reducciones de dosis para la insuficiencia renal; dosis semanales de los fármacos utilizados en estos regímenes se pueden ajustar en base a los recuentos y otros efectos adversos. Por lo general, mejora la función renal con la terapia. Incluso si no lo hace, el trasplante autólogo de células hematopoyéticas se puede realizar, pero a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia renal.

**Infección** - Los pacientes con mieloma tienen mayor riesgo de infección. La tasa de infecciones es mayor en los primeros tres a cuatro meses de terapia de inducción y en la fase de recaída de la enfermedad. Los factores que contribuyen al aumento del riesgo de infección incluyen alteración de la función de linfocitos, supresión de la función normal de las células de plasma, hipogammaglobulinemia, y neutropenia inducida por quimioterapia. Las neumonías e infecciones del tracto urinario representan las infecciones mayoritarias con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y *Escherichia coli* que son los organismos más comunes.

**Profilaxis** - Las medidas preventivas que pueden disminuir la tasa de infección entre los pacientes con mieloma incluyen el uso de vacunas, antibióticos o antivirales profilácticos, y la inmunoglobulina intravenosa.

Los pacientes con mieloma deben tener las vacunas antigripales anuales y una sola vacuna neumocócica en el momento del diagnóstico. Aunque la respuesta de anticuerpos se reduce en muchos pacientes con mieloma, un individuo puede mostrar una respuesta subóptima y todavía obtener un beneficio. Además, no hay evidencia de que la gripe o la vacunación neumocócica se asocia con un mayor riesgo de reacción en comparación con una población normal. La respuesta de anticuerpos a la vacunación neumocócica puede ser subóptima y prolongada, profilaxis de penicilina para el neumococo deben administrarse si se producen infecciones neumocócicas recurrentes. El uso de antibióticos profilácticos es controvertido. En la práctica clínica, administramos profilaxis antibiótica de rutina, ya

sea con una fluoroquinolona (por ejemplo, levofloxacina 500 mg al día) o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (por ejemplo, 80/400 mg una vez al día o 160/400 mg cada dos días) durante el primeros tres a cuatro meses de quimioterapia. En general, TMP-SMX debe evitarse en los pacientes que recibieron talidomida o lenalidomida terapia debido a aumento del riesgo de toxicidad grave de la piel; en estos pacientes una fluoroquinolona es preferible. Además, para todos los pacientes que reciben bortezomib, administramos profilaxis antiviral (por ejemplo, aciclovir 400 mg dos veces al día o valaciclovir 500 mg una vez al día) a causa de la mayor riesgo de herpes zoster (varicela zoster reactivación) con este agente.

La decisión de administrar antibióticos profilácticos al menos en los primeros meses de la terapia inicial se basa en el alto riesgo de infecciones, así como los resultados de un pequeño ensayo prospectivo, aleatorizado de 54 pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente asignados aleatoriamente al tratamiento con TMP-SMX (160/800 mg PO BID) o placebo durante los dos primeros meses de quimioterapia de inducción, que típicamente incluye melfalán y prednisona. Cuando se compara con pacientes que fueron asignados a la observación, los pacientes asignados a TMP / SMX tuvieron significativamente menos infecciones bacterianas (11 frente a 2 pacientes) y las infecciones graves (8 frente a 1 paciente) en los primeros tres meses. La necesidad de antibióticos profilácticos en el contexto de otras terapias de mieloma (por ejemplo, la talidomida, Lenalidomida) es menos clara.

La inmunoglobulina Intravenosa (IGIV, IGIV) puede ser útil en pacientes seleccionados con infecciones graves recurrentes, a pesar del uso de antibióticos profilácticos.

En pacientes con mieloma múltiple, en quienes se sospecha una infección, esta debe ser tratada rápidamente (después de obtener cultivos apropiados de sangre, orina, radiografía de tórax, etc.) con antibióticos empíricos que cubren bacterias encapsuladas y microorganismos gram negativos elegidos de acuerdo con la flora y la resistencia patrones observados en la institución.



Los pacientes con fiebre neutropénica después de la quimioterapia pueden ser candidatos para factores profilácticos mieloides de crecimiento (factores estimulantes de colonias) con ciclos de quimioterapia subsiguientes.

Lesiones esqueléticas: lesiones líticas esqueléticas que conducen a dolor de huesos están presentes en el momento del diagnóstico en aproximadamente el 60 por ciento de los pacientes con mieloma y hasta un 20 por ciento puede tener osteopenia. Un estudio radiográfico incluyendo el cráneo, la columna vertebral, la pelvis, húmeros y fémur es un componente clave en el diagnóstico de mieloma y se debe repetir rutinariamente a intervalos de seis meses para supervisar el desarrollo de lesiones esqueléticas. La necrosis avascular de la cabeza femoral y / o de húmero es una complicación rara y suele ser asintomática durante el tratamiento del mieloma múltiple. La dosis acumulativa de dexametasona, el sexo masculino, la edad y paciente joven tienen mayor riesgo.<sup>32</sup>

Las fracturas por compresión vertebral son comunes y pueden resultar en la disminución de la capacidad pulmonar total y los cambios en los patrones de soporte de peso de la columna vertebral que puede conducir a más fracturas.

La prevención de acontecimientos óseos: lesiones esqueléticas puede resultar en dolor óseo, fracturas patológicas y compresión de la médula espinal. Todos los pacientes con mieloma deben ser animados a ser tan activos como sea posible con el fin de mantener la densidad ósea evitando al mismo tiempo las actividades con un riesgo excesivo de trauma.

Los pacientes con una o más lesiones en las radiografías del esqueleto y aquellos con osteopenia se debe dar tratamiento con bisfosfonatos, lo que reduce significativamente el número de eventos esqueléticos (por ejemplo, fractura patológica, la irradiación de la cirugía o en el hueso, y compresión de la médula espinal).

Las complicaciones más importantes de la terapia con bisfosfonato prolongada son la insuficiencia renal aguda (más a menudo con ácido zoledrónico), albuminuria (principalmente relacionados con pamidronato) y osteonecrosis de la mandíbula. Si se producen estas complicaciones, ya sea la dosis o la frecuencia de administración de bisfosfonato deben disminuirse o discontinuarse el agente.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal de RANKL (activador del receptor del ligando del factor kappaB nuclear) que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis y para la gestión de las metástasis óseas en el establecimiento de un tumor sólido. Ensayos aleatorizados en fase III han comparado la eficacia de denosumab frente a ácido zoledrónico en pacientes con lesiones óseas en el ajuste de mieloma múltiple o tumores sólidos. Denosumab y ácido zoledrónico resultaron en tiempos similares en el estudio de eventos y las tasas de supervivencia similares para el grupo como un todo relacionado con el esqueleto. Sin embargo, un análisis post-hoc subconjunto de los 180 pacientes con mieloma múltiple observó mayor mortalidad entre los asignados a la terapia con denosumab (razón de riesgo 2,26; IC del 95%: 1,13 a 4,50). La sugerencia de supervivencia inferior en los pacientes con mieloma múltiple tratados con denosumab dirigió la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para aprobar el uso de denosumab en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos, pero no el mieloma múltiple.

El tratamiento de las fracturas: fracturas patológicas o inminentes fracturas de huesos largos requieren estabilización con una varilla intramedular. Aunque la decisión de estabilizar las lesiones líticas se realiza por un cirujano ortopédico y depende en parte de la localización de las lesiones, una regla habitual de oro es que si hay un 50 por ciento o más del espesor de la destrucción del hueso cortical, es necesaria la fijación quirúrgica.

Las fracturas vertebrales se pueden beneficiar de la inyección intralesional de un cemento de metacrilato de metilo con cifoplastia o vertebroplastia.

### **Control de dolor**

El tratamiento farmacológico: analgésicos y adyuvantes analgésicos, en combinación con quimioterapia, por lo general puede controlar el dolor óseo provocado por las lesiones líticas.

La cifoplastia y vertebroplastia: vertebroplastia implica la inyección percutánea de cemento óseo (metacrilato de metilo) bajo guía fluoroscópica en un cuerpo vertebral colapsado (VB). La cifoplastia es una técnica que implica la introducción de Tamps hueso inflables en la VB. Una vez inflado, el hueso tamps restaura la altura de la VB,

mientras que la creación de una cavidad que puede ser llenado con cemento óseo viscoso. La cifoplastia es significativamente más cara que la vertebroplastia. La elección entre la cifoplastia y la vertebroplastia es mejor dictada por la experiencia del profesional en cada institución.

Estos procedimientos no se han probado en un ensayo doble ciego en el mieloma. Dos ensayos aleatorios de la vertebroplastia frente vertebroplastia simulada para las fracturas osteoporóticas vertebrales dolorosas no demostraron beneficio para la vertebroplastia. Los pacientes asignados a la vertebroplastia y los asignados a la falsa vertebroplastia demostraron mejoras similares en el dolor por la noche y el descanso, el funcionamiento físico, calidad de vida, y la mejora percibida.

En general, la elección entre la vertebroplastia y la cifoplastia depende de la experiencia del médico que realiza el procedimiento. La radioterapia local rara vez es necesaria después de estos procedimientos, excepto en los casos raros en los que el paciente tiene mieloma refractario a la terapia sistémica.

Las complicaciones a corto plazo se producen debido predominantemente a la extravasación del cemento y pueden incluir aumento del dolor y el daño de calor o presión a la cuerda o las raíces nerviosas, y rara vez embolización del cemento. Los pacientes que se consideran más probabilidades de beneficiarse son los que tienen dolor que se correlaciona anatómicamente a la zona de fractura y es más grave en la posición vertical (por ejemplo, de pie o caminando) y disminuye en la posición reclinada.

Radiación: hasta el 40 por ciento de los pacientes con mieloma requerirá radiación para controlar la enfermedad en algún momento de su curso de la enfermedad. Las indicaciones comunes para la terapia de radiación incluyen:

1. El control del dolor de lesiones líticas que son refractarios a la terapia sistémica.
2. Tratamiento de compresión de la médula espinal de plasmocitoma.
3. El tratamiento primario de plasmacitoma solitario.

La radiación post-quirúrgica después de la estabilización de las fracturas inminentes rara vez es necesaria. Amplia radiación debe evitarse ya que puede reducir la reserva de la médula ósea, comprometer la quimioterapia futura, y puede

prevenir un futuro procedimiento autólogo de células madre. La mayoría de los pacientes pueden obtener alivio del dolor igualmente rápido y reducción de la masa tumoral con la terapia sistémica para el mieloma. La dosis de radiación utilizada varía en función de la situación clínica. La paliación de lesiones óseas líticas se puede realizar con 20 a 30 Gy administrada en 5 a 10 fracciones, mientras que se requieren dosis más altas para el tratamiento de plasmacitoma solitario (en la que la intención es curativo) o compresión de la médula espinal.<sup>32</sup>

Compresión de la médula - compresión de la médula espinal de un plasmocitoma extramedular se debe sospechar en pacientes con dolor severo en la espalda, debilidad o parestesias de las extremidades inferiores, o de la vejiga o la disfunción intestinal o incontinencia. La resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) mielografía de toda la columna vertebral se deben realizar de inmediato si se sospecha de esta complicación.<sup>32</sup>

El diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato son críticamente importantes en la preservación de la función neurológica en pacientes con compresión de la médula espinal. Los objetivos del tratamiento incluyen el control del dolor, la evitación de complicaciones, y el mantenimiento o mejora del funcionamiento neurológico. En pacientes con síntomas neurológicos directamente debido a la compresión del cordón, la radioterapia se administra junto con dexametasona , y hasta la mitad de los pacientes puede tener una mejora de la función motora con radioterapia con programas de fraccionamiento más largos proporcionan un mejor alivio. La terapia sistémica con regímenes tales como bortezomib , ciclofosfamida , dexametasona (VCD) o bortezomib, talidomida , dexametasona (VTD) funciona rápidamente y se puede utilizar en lugar de la radiación en pacientes seleccionados si hay déficit neurológico mínimo. La descompresión quirúrgica es necesaria sólo si el déficit neurológico no mejora o si la compresión se debe al hueso retropulsado.<sup>32</sup>

Anemia: la gran mayoría (97 por ciento) de los pacientes con mieloma tendrán anemia (hemoglobina  $\leq 12$  g / dL) en algún momento durante el curso de la enfermedad. La evaluación inicial de la anemia en un paciente con mieloma debe incluir una búsqueda de las causas comunes de la anemia en pacientes sin mieloma (por ejemplo, de hierro o de deficiencias de vitaminas

El tratamiento de la anemia asociada con el mieloma depende de la gravedad de la anemia, la presencia o ausencia de síntomas relacionados con la anemia, y si el paciente está sometido a quimioterapia activo. Los pacientes con síntomas significativos deben ser considerados para la transfusión de glóbulos rojos. Si se indica una transfusión, irradiado, leucorreducidos transversal emparejados se prefieren las células rojas.

La decisión de utilizar agentes estimulantes de la eritropoyesis (AES) para la anemia en el mieloma múltiple se basa en una serie de factores, incluyendo la etapa de la enfermedad, respuesta a la terapia anti-mieloma, los niveles de eritropoyetina en suero, el costo y las políticas de reembolso (por ejemplo, la necesidad de administración médico). Además, el uso de AES es un factor de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venoso entre los pacientes con mieloma, especialmente los tratados con talidomida. En los pacientes con mieloma recién diagnosticado, la quimioterapia de inducción con una buena respuesta de la enfermedad se asocia generalmente con una mejora rápida en los niveles de hemoglobina, y es mejor evitar el uso de AES. AES son generalmente reservados para los pacientes que reciben quimioterapia con un nivel de hemoglobina de 10 g / dl o menos. La dosis típica es eritropoyetina 40.000 unidades de una vez a la semana o darbepoetina 200 microgramos cada dos o tres semanas. Darbepoetina tiene una ventaja cuando se requiere la administración médico.

Ensayos aleatorios controlados con placebo han demostrado que la anemia sintomática durante la fase de meseta del mieloma múltiple es a menudo mejorada por la administración de eritropoyetina (EPO). En un ensayo aleatorizado, 145 pacientes con mieloma múltiple y una concentración de hemoglobina <11 g / dl se trataron con 150 unidades / kg de EPO o un volumen correspondiente de placebo por vía subcutánea tres veces a la semana durante 12 semanas. Se duplicó la dosis en la semana cuatro si la respuesta de hemoglobina era inadecuada.

Durante la fase de doble ciego del estudio, los pacientes que recibieron EPO tuvieron una incidencia significativamente menor de transfusión (28 frente a 47 por ciento) y más grande aumento de la concentración de hemoglobina (1,8 frente a 0,0 g / dL). Durante la porción de etiqueta abierta del ensayo, los pacientes que

recibieron placebo inicialmente que cambiaron a EPO tenían un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 2,4 g / dL.

Síndrome de hiperviscosidad: Algunos pacientes con mieloma múltiple desarrollan el síndrome de hiperviscosidad. Este síndrome se caracteriza por hemorragia oronasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión, y la insuficiencia cardíaca. mediciones de la viscosidad de suero no se correlacionan bien con los síntomas o los hallazgos clínicos. La plasmaféresis alivia rápidamente los síntomas y se debe realizar independientemente del nivel de viscosidad si el paciente es sintomático.<sup>32</sup>

Trombosis: los pacientes con mieloma múltiple o la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) tienen una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV). Además, algunos estudios han sugerido un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (ATE) en estas poblaciones como se manifiesta por accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio o enfermedad arterial periférica sintomática. Este aumento de las tasas parecen ser tanto un resultado de la propia malignidad y la terapia dada (por ejemplo, la talidomida o los regímenes basados en lenalidomida).<sup>32</sup>

Neuropatía: Los pacientes con mieloma múltiple pueden desarrollar neuropatía periférica relacionada con la enfermedad en sí o como una toxicidad del tratamiento (por ejemplo, la talidomida, bortezomib ). Cuando esto ocurre, la neuropatía sensorial dolorosa puede interferir con la calidad de vida y con el desempeño de las actividades de la vida diaria, y puede requerir modificación de la dosis y / o la interrupción del tratamiento.<sup>32</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	<50 Años 51-69 Años >70 Años	Ordinal
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino Femenino	Nominal
Factores predisponentes	Afección u observación que ayuda a predecir si el cáncer de una persona responderá a un tratamiento específico.	Colecistitis Osteomielitis Autoinmune Implantes Mamarios Agricultor Exposicion A Pesticidas Otras Sustancias Toxicas Virus Herpes Antecedente Familiar De Gm Plasmocitoma Solita	Nominal
Presencia de comorbilidades	La comorbilidad es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más	Hta Dm otras	Nominal

	trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario		
Criterios CRAB	C = calcio (elevado), IR = insuficiencia renal A= anemia B= lesiones óseas	Hipercalcemia Niveles De Calcio> Falla Renal Niveles De Azoados> Anemia Niveles Hemáticos> Lesiones Oseas	Ordinal
Signos y síntomas	Los signos clínicos (también signos) son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente, a diferencia de los síntomas, que son elementos subjetivos, señales percibidas únicamente por el paciente.	Cansancio Fácil Debilidad Pérdida de Peso Dolor Óseo Síntomas De Hipercalcemia Especifique Síntomas De Hiperviscosidad	Ordinal
Proteínas alteradas	Un término utilizado en este sitio para describir una proteína o gen que es de alguna manera diferente de la forma más frecuente	IGG IGA IGM GD IGE	



<p>Índice de pronóstico en el sistema de estadificación( Durie Salmon</p>	<p>El estadiaje indica la cantidad y extensión del mieloma y sus posibles complicaciones, por lo tanto, refleja las expectativas previstas para cada paciente individual. La clasificación más común es la de Durie y Salmón que clasifica el mieloma en tres estadios</p>	<p>Estadio I Estadio li Estadio lii</p>	
<p>Índice Pronostico Internacional (Imwg)- (Iss)</p>		<p>Estadio I Estadio II Estadio III</p>	<p>Nominal</p>
<p>Pacientes fallecidos</p>	<p>Se refiere al número de pacientes fallecidos por melanoma.</p>	<p>Causa De Fallecimiento: Supervivencia</p>	

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de analizar la valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al departamento de Dermatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018.

### VI.4.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, ubicado en la Calle Alexander Fleming, Esq. Pepillo Salcedo, Santo Domingo, delimitado, al Este, por la Calle 39; al Oeste, por la Calle Juan 23; al Norte, por la Calle Genard Pérez y al Sur, en la Calle Alexander Fleming. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo

El universo estuvo compuesto por los pacientes ingresadas al Departamento de Dermatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018.

### VI.4. Muestra

Fueron revisados 38 expedientes, de los cuales se excluyeron 6; en 2 pacientes no se completó la evaluación ya que dichos pacientes decidieron trasladarse a otro centro para seguimiento y 4 fallecieron durante el periodo de estudio. Nuestra muestra estuvo constituida por 32 pacientes restantes.

## VI.5. Criterios

### VI.5.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes Mayores de 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple confirmado.
3. Pacientes con evaluación inicial completa.
4. Haber sido atendidos en el Hospital Salvador B. Gautier, por el servicio de hematología
5. Que haya cumplido por lo menos un ciclo del esquema de tratamiento inicial.
6. Que tenga al menos una valoración ambulatoria posterior a quimioterapia.

### VI.5.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes con evaluación inicial incompleta.
2. Pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido quimioterapia previa al ingreso al instituto nacional de cancerología
3. Pacientes seguidos en otro centro.
4. Pacientes que fallecieron durante el periodo de estudio.

## VI.6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de la información se realizó a través de un formulario integrado por preguntas abiertas y cerradas, este formulario contiene datos sociodemográficos y clínico de los pacientes. (Ver anexo. XII.2. Instrumento de recolección de datos)

## VI.7. Procedimiento

Se solicitó la aprobación del tema de Investigación a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), luego se sometió a la Escuela Nacional de Oncología de la Liga Dominicana contra el Cáncer (LDCC) para la aprobación de dicho estudio y se iniciaron los trabajos de revisión del anteproyecto con los asesores clínicos y metodológicos. El diseño del estudio contempla la selección de los pacientes en consulta externa del departamento de oncología, que cumplan con los criterios de inclusión y se obtuvo de ellos la firma del consentimiento informado según los acuerdos internacionales para su participación. Se realizó la evaluación

clínica de cada uno de los pacientes y la captura de los parámetros hematológicos según formularios diseñados para tal fin, se le dará seguimiento al paciente en los cuatro (4) ciclos de aplicación de quimioterapia y de igual modo serán consignados los parámetros hematológicos de cada uno de ellos, para luego proceder a la recopilación y análisis de los datos.

#### VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos en la presente investigación serán presentados en tablas y gráficos utilizando programas computarizados tales como Excel 2010, y analizaremos las medidas estadísticas de tendencia central y de dispersión.

#### VI.9. Análisis

Se analizarán por medio de frecuencia simple. El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes fue 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 de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.<sup>48, 49</sup>

## VII RESULTADOS

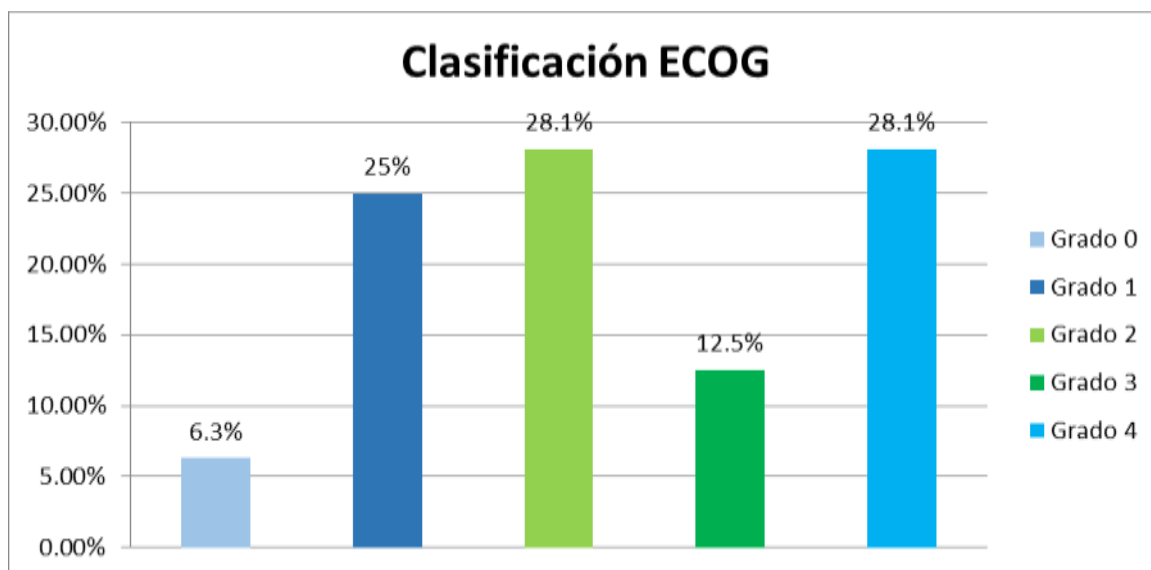
Cuadro 1. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según clasificación ECOG.

Clasificación ECOG	Frecuencia	%
Grado 0	2	6.3
Grado 1	8	25
Grado 2	9	28.1
Grado 3	4	12.5
Grado 4	9	28.1
Total	32	100.0

Fuente directa.

Según la clasificación ECOG. El 28.1 por ciento presentaron grado 2 y grado 4, el 25 por ciento grado 1, el 12.5 por ciento grado 3 y el 6.3 por ciento grado 0.

Grafico 1. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según clasificación ECOG.



Fuente cuadro 1.

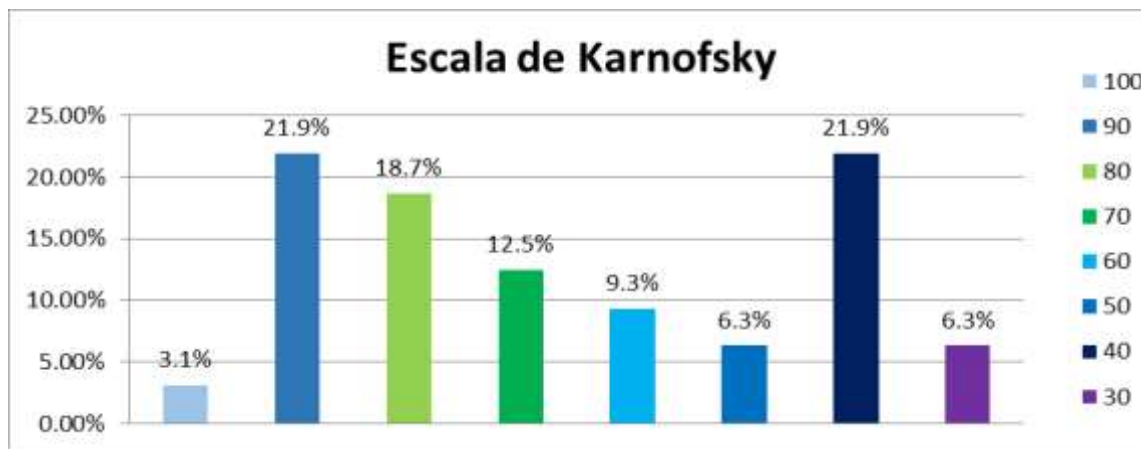
Cuadro 2. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según escala de Karnofsky.

Escala de Karnofsky	Frecuencia	%
100	1	3.1
90	7	21.9
80	6	18.7
70	4	12.5
60	3	9.3
50	2	6.3
40	7	21.9
30	2	6.3
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100.0</b>

Fuente directa

Según la escala de karnofsky. El 21.9 por ciento presento una puntuación de 90 y 40, el 18.7 por ciento de 80, el 12.5 por ciento 70, el 9.3 por ciento 60, el 6.3 por ciento 50 y 30 y el 3.1 por ciento 100.

Grafico 2.Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según escala de Karnofsky.



Fuente cuadro 2.

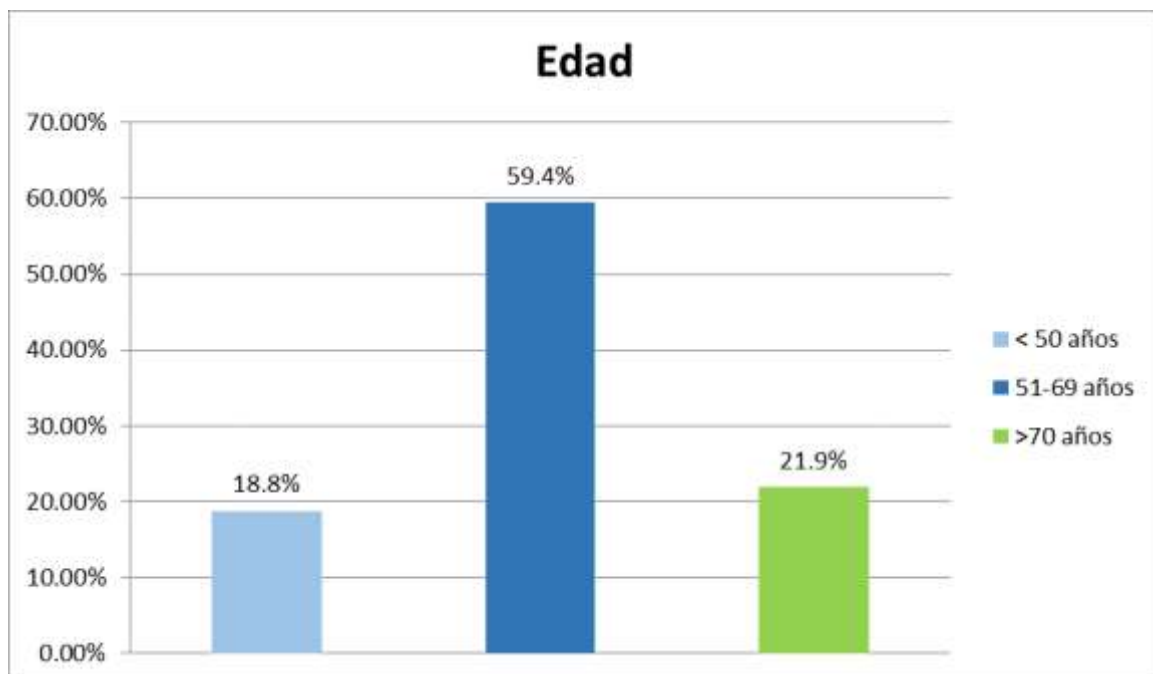
Cuadro 3. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según edad.

Edad	Frecuencia	%
< 50 años	6	18.8
51-69 años	19	59.4
>70 años	7	21.9
Total	32	100.0

Fuente directa

El 59.4 por ciento de los pacientes tenían entre 51 a 69 años, el 21.9 por ciento mayor de 70 años y el 18.8 por ciento menor a los 50 años.

Grafico 3. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según edad.



Fuente cuadro 3.

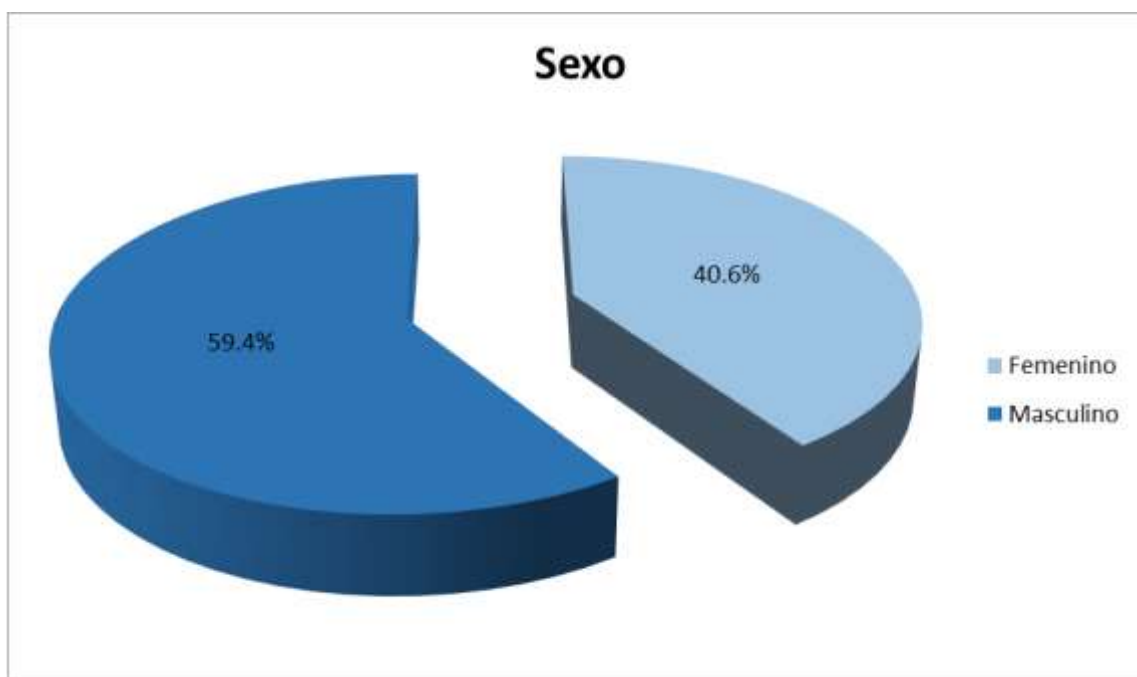
Cuadro 4. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	13	40.6
Masculino	19	59.4
Total	32	100.0

Fuente directa

El 59.4 por ciento de los pacientes eran masculino y el 40.6 por ciento femenino.

Grafico 4. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según sexo.



Fuente cuadro 4.



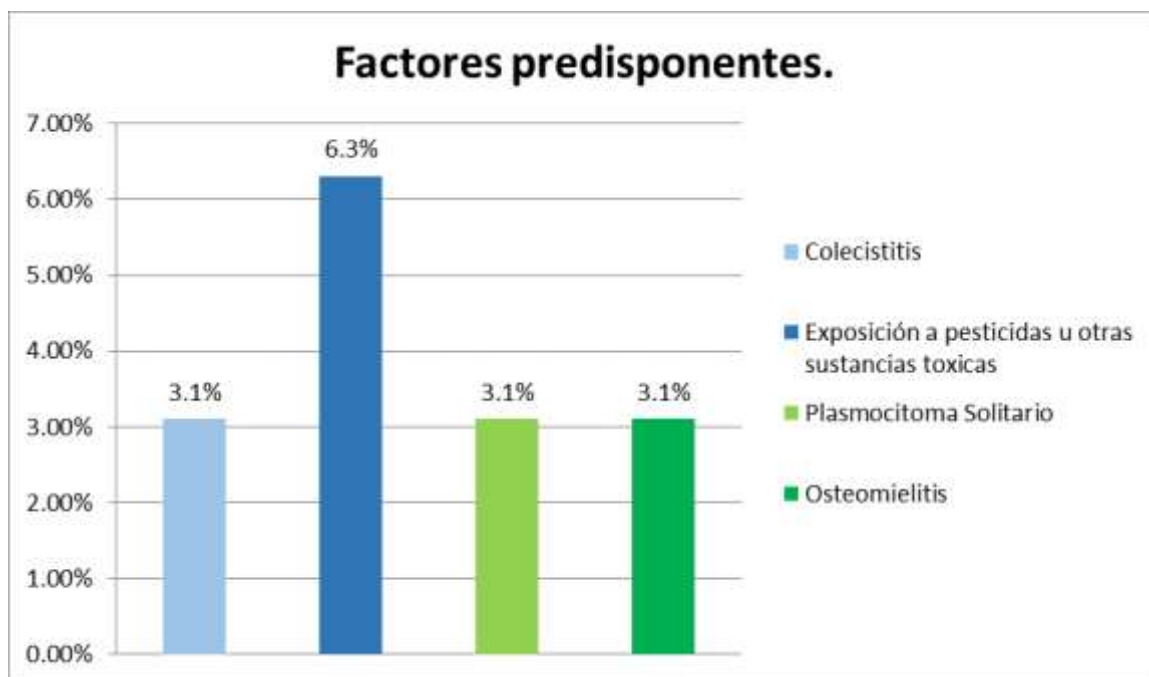
Cuadro 5. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según factores predisponentes.

Factores predisponentes.	Frecuencia	%
Colecistitis	1	3.1
Exposición a pesticidas u otras sustancias toxicas	2	6.3
Plasmocitoma Solitario	1	3.1
Osteomielitis	1	3.1

Fuente directa

El 6.3 por ciento de los paciente tuvieron expuestos a pesticidas u otras sustancias toxicas, y el 3.1 por ciento colecistitis, plasmocitoma solitario y osteomielitis.

Grafico 5.Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según factores predisponentes.



Fuente cuadro 5.

Cuadro 6. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según comorbilidades

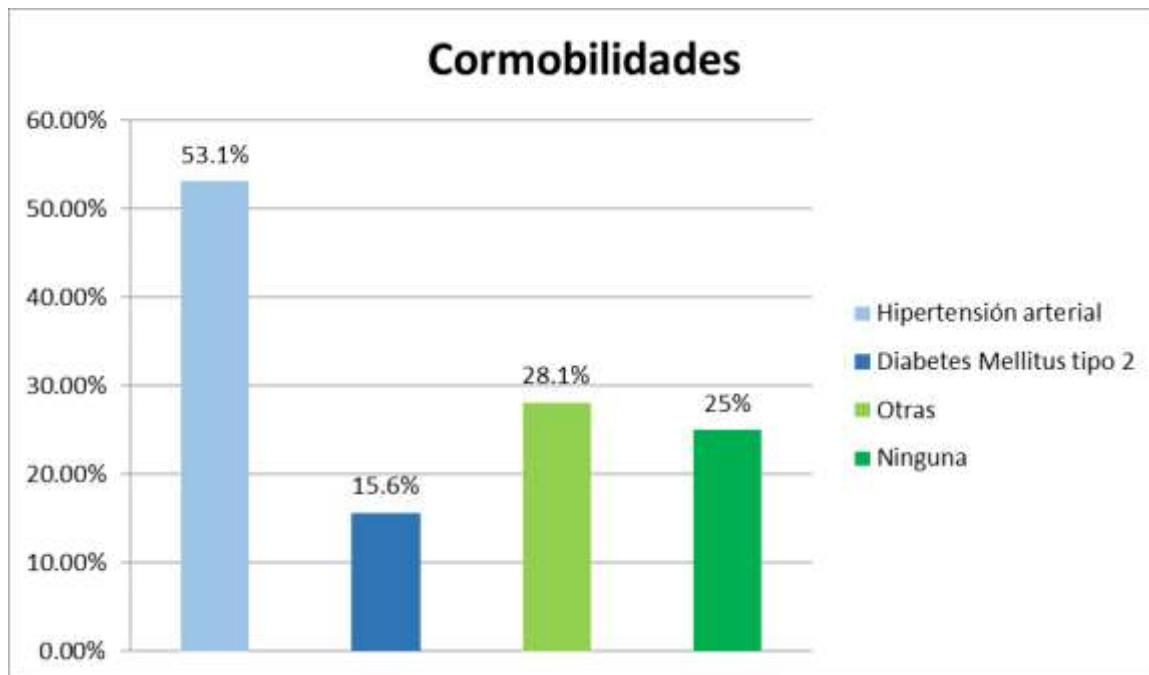
Cormobilidades	Frecuencia	%
Hipertensión arterial	17	53.1
Diabetes Mellitus tipo 2	5	15.6
Otras	9	28.1
Ninguna	8	25

Fuente directa

\*los pacientes presentaron más de una Comorbilidad.

El 53.1 por ciento de las comorbilidades presentada por los paciente fue la hipertensión, el 15.6 por ciento diabetes mellitus, el 28.1 por ciento otras y el 25 por ciento ninguna.

Grafico 6. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según comorbilidades



Fuente cuadro 6.

Cuadro 7. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según criterios CRAB.

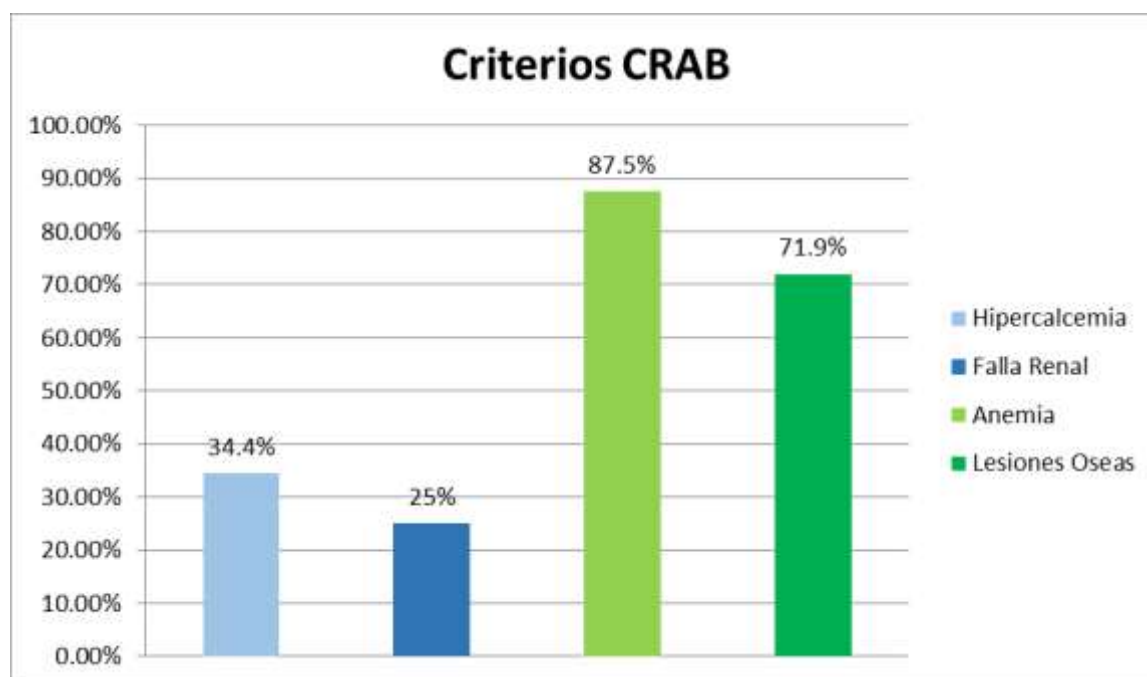
Criterios CRAB	Frecuencia	%
Hipercalcemia	11	34.4
Falla Renal	8	25
Anemia	28	87.5
Lesiones Oseas	23	71.9

Fuente directa

\*los pacientes presentaron más de un criterios CRAB.

El 87.5 por ciento de los pacientes presentaron anemia, el 71.9 por ciento lesiones oseas, el 34.4 por ciento hipercalcemia y el 25 por ciento falla renal.

Grafico 7. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según criterios CRAB.



Fuente cuadro 7.

Cuadro 8. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según signos y síntomas.

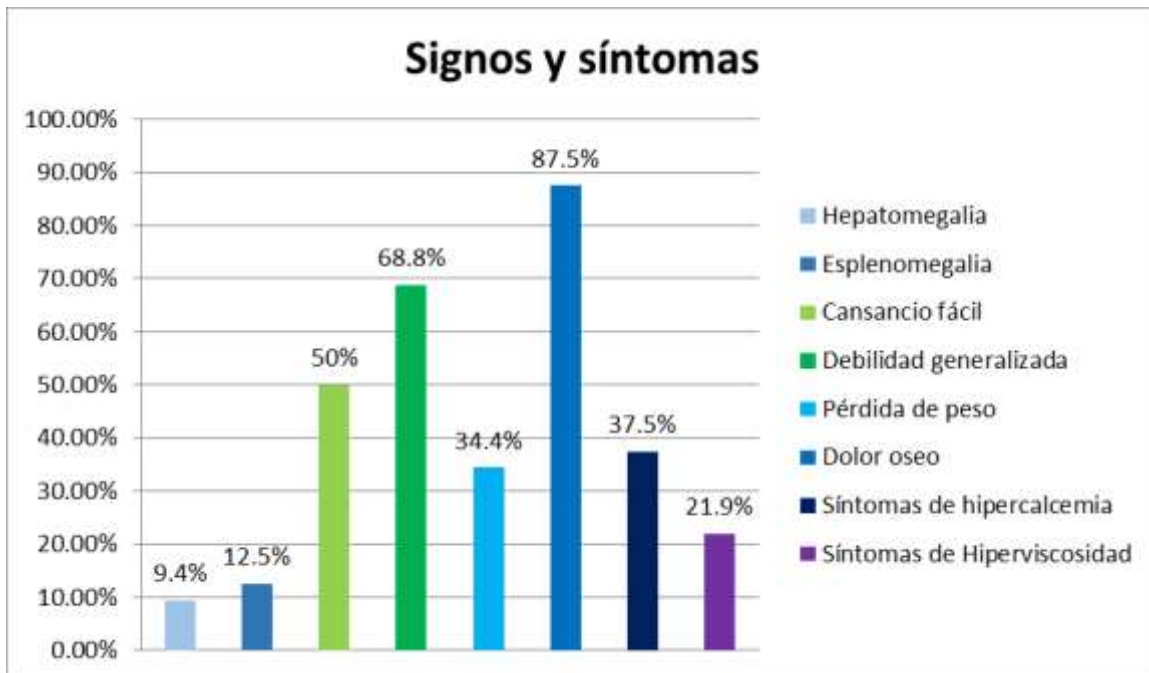
Signos y síntomas	Frecuencia	%
Hepatomegalia	3	9.4
Esplenomegalia	4	12.5
Cansancio fácil	16	50
Debilidad generalizada	22	68.8
Pérdida de peso	11	34.4
Dolor oseo	28	87.5
Síntomas de hipercalcemia	12	37.5
Síntomas de Hiperviscosidad	7	21.9

Fuente directa

\*los pacientes presentaron más de un signo y síntoma.

El 87.5 por ciento de los signos y síntomas presentado fue el dolor oseo, el 68.8 por ciento debilidad generalizada, el 50 por ciento cansancio fácil, el 37.5 por ciento síntomas de hipercalcemia, el 34.4 por ciento pérdida de peso, el 21.9 por ciento síntomas de hiperviscosidad, el 12.5 por ciento esplenomegalia y el 9.4 por ciento hepatomegalia.

Grafico 8. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según signos y síntomas.



Fuente cuadro 8.

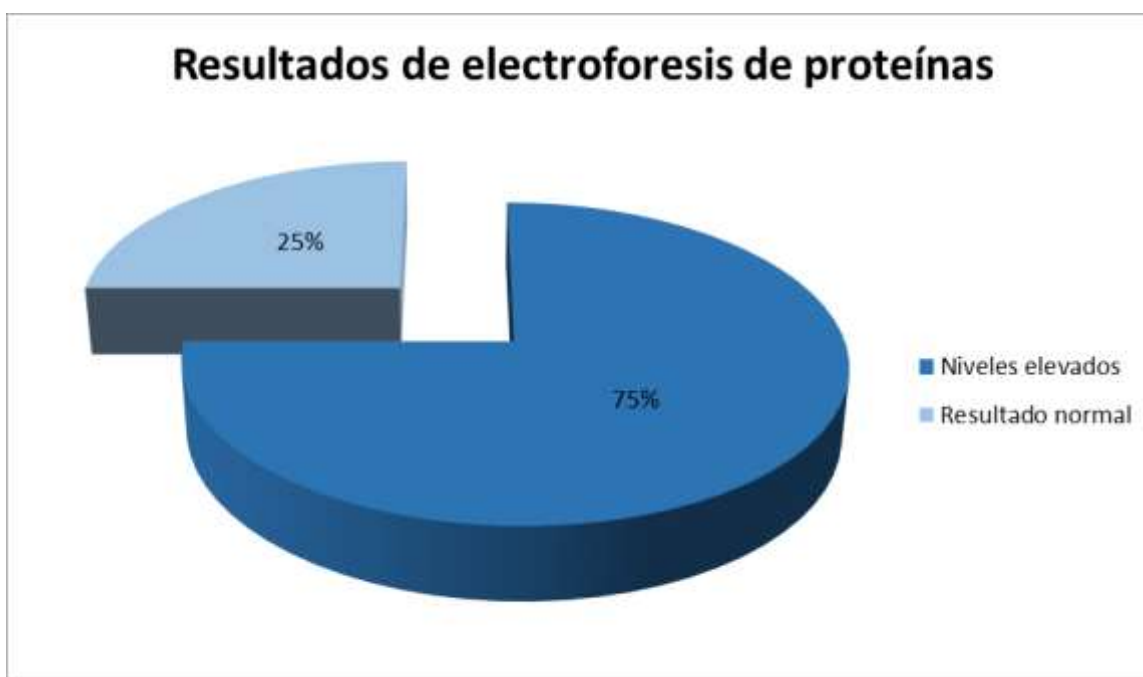
Cuadro 9. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según resultados de electroforesis de proteínas.

Resultados de electroforesis de proteínas	Frecuencia	%
Niveles elevados	24	75
Resultado normal	8	25
Total	32	100.0

Fuente directa

El 75 por ciento presento niveles elevados en los resultados de electroforesis de proteínas y el 25 por ciento resultados normal.

Grafico 9. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según resultados de electroforesis de proteínas.



Fuente cuadro 9.

Cuadro 10. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según tipo de inmunoglobulinas y cadena ligera alteradas.

Inmunoglobulina	Frecuencia	%
IgG	32	100.0
Total	32	
Tipo de cadena ligera afectada		
Kappa	28	87.5
Lambda	4	12.5
Total	32	100.0
IgG Kappa	28	87.5
IgG Lambda	4	12.5
Total	32	100.0

Fuente directa

\*los pacientes presentaron más de un tipo de cadena ligera afectada.

El 100 por ciento de los pacientes presentaron inmunoglobulina IgG.

El 87.5 por ciento de los tipos de cadena ligera afectada fue la kappa y el 12.65 por ciento lambda.

Grafico 10. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según tipo de inmunoglobulinas y cadena ligera alteradas.



Fuente cuadro 10.

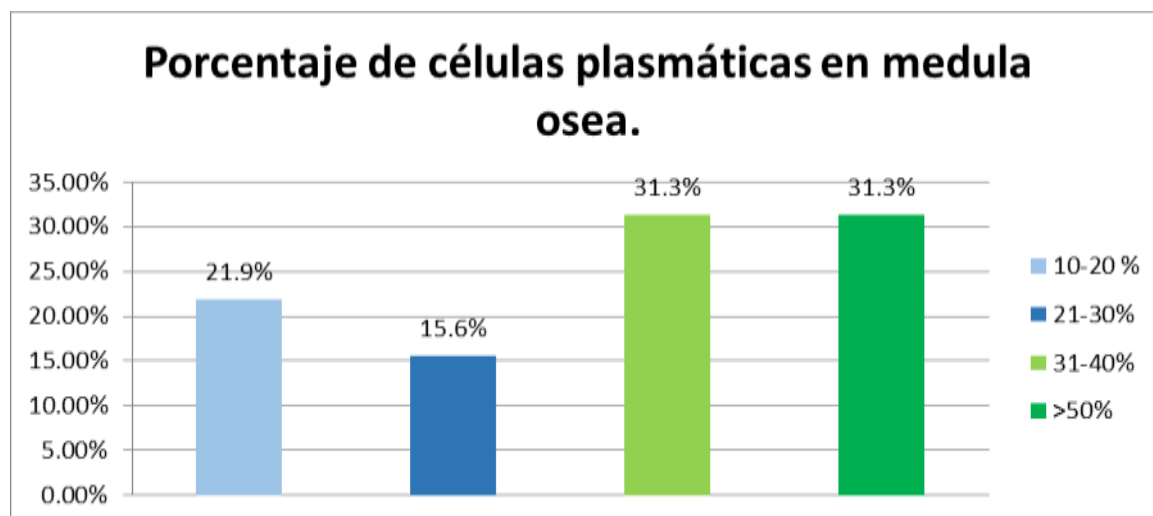
Cuadro 11. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según porcentaje de células plasmáticas en Medula Osea.

Porcentaje de células plasmáticas en medula osea.	Frecuencia	%
10-20 %	7	21.9
21-30%	5	15.6
31-40%	10	31.3
>50%	10	31.3
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100.0</b>

Fuente directa

El 31.3 por ciento de los pacientes presentaron un porcentaje de células plasmáticas en medula osea de un 31 a 40 por ciento y mayor de 50 por ciento, el 21.9 por ciento entre un 10 a 20 por ciento y el 15.6 por ciento entre un 21 a 30 por ciento.

Grafico 11. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según porcentaje de células plasmáticas en Medula Osea.



Fuente cuadro 11.



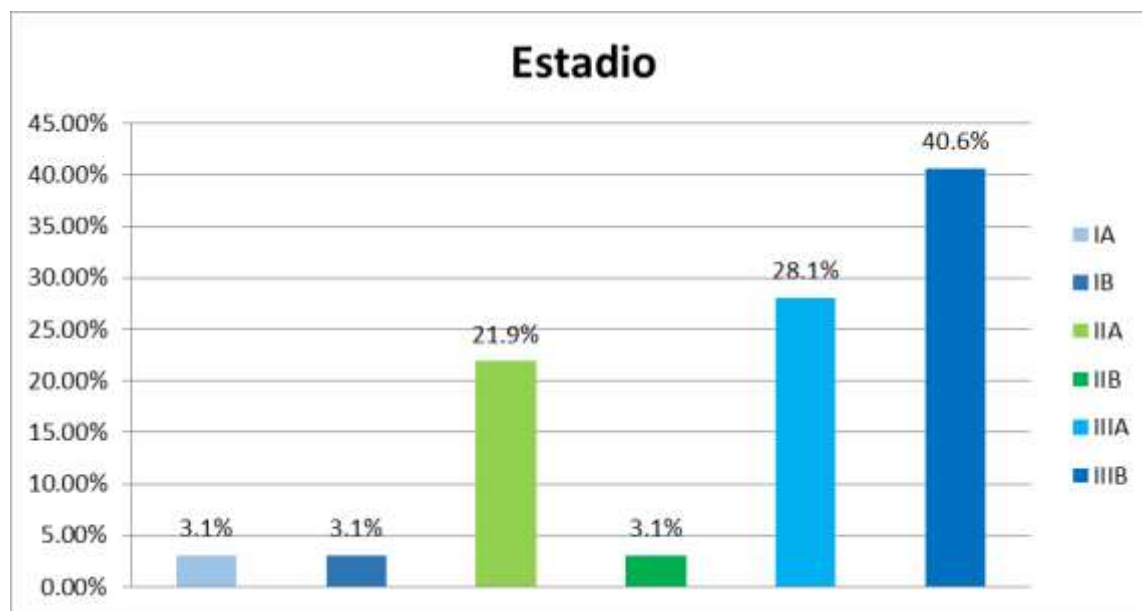
Cuadro 12. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según estadio

Estadio	Frecuencia	%
IA	1	3.1
IB	1	3.1
IIA	7	21.9
IIB	1	3.1
IIIA	9	28.1
IIIB	13	40.6
Total	32	100.0

Fuente directa

El 40.6 por ciento de los pacientes presentaron un estadio III B, el 28.1 por ciento III A, el 21.9 por ciento II A y el 3.1 por ciento I A, I B y II B.

Grafico 12. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según estadio.



Fuente cuadro 12.

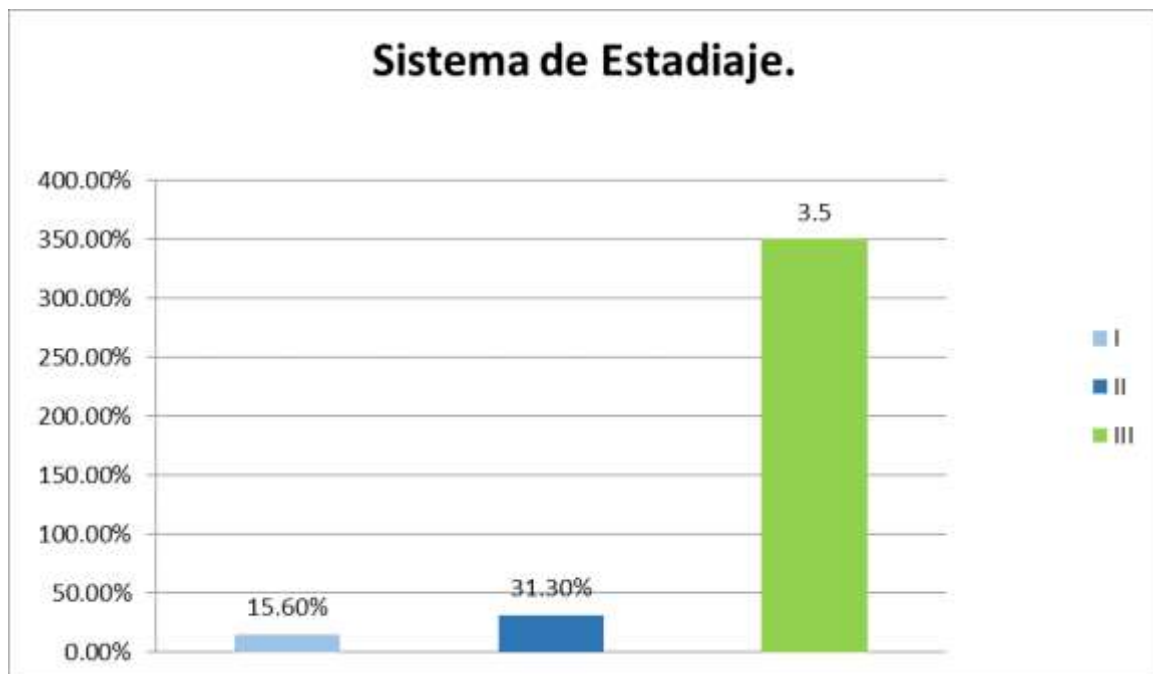
Cuadro 13. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según Sistema de Estadiaje.

Sistema de Estadiaje	Frecuencia	%
I	5	15.6
II	10	31.3
III	17	53.1
Total	32	100.0

Fuente directa

El 53.1 por ciento de los pacientes presentaron un sistema de estadiaje en III, el 31.3 por ciento II y el 15.6 por ciento I.

Grafico 13. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según Sistema de Estadiaje.



Fuente cuadro 13.

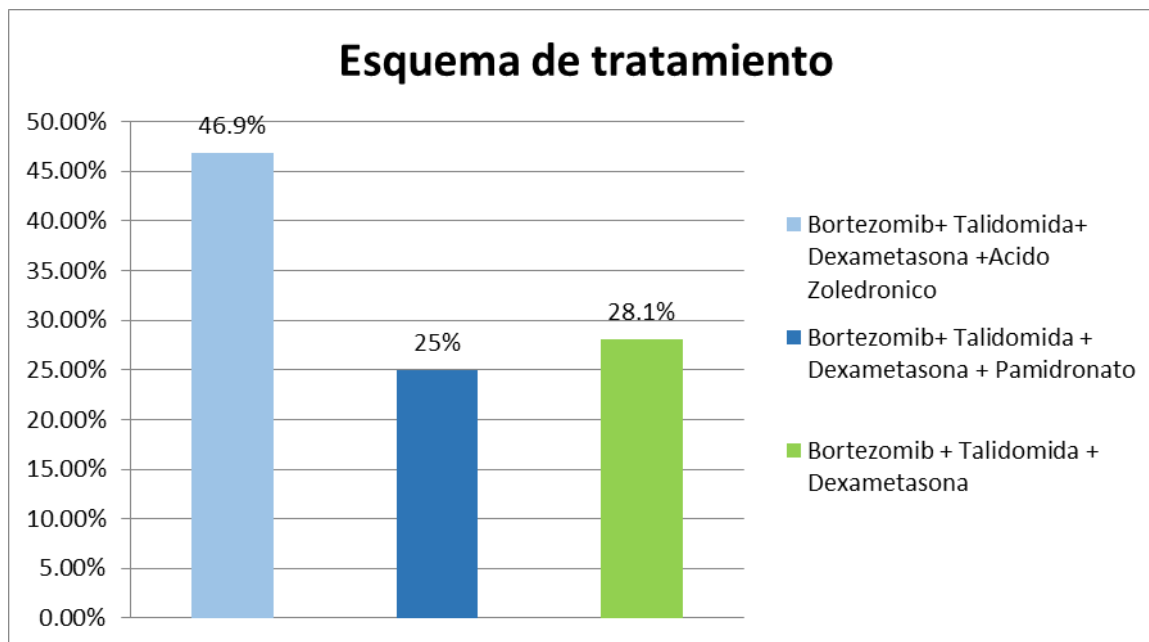
Cuadro 14. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según esquema de tratamiento.

Esquema de tratamiento	Frecuencia	%
Bortezomib+ Talidomida+ Dexametasona +Acido Zoledronico	15	46.9
Bortezomib+ Talidomida + Dexametasona + Pamidronato	8	25
Bortezomib + Talidomida + Dexametasona	9	28.1
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100.0</b>

Fuente directa

El 46.9 por ciento de los paciente fueron tratados con Bortezomib+ Talidomida+ Dexametasona +Acido Zoledronico, el 28.1 por ciento Bortezomib + Talidomida + Dexametasona y el 25 por ciento Bortezomib+ Talidomida + Dexametasona + Pamidronato.

Grafico 14. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según esquema de tratamiento.



Fuente cuadro 14.

Cuadro 15. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según causa de muerte.

Causa de muerte	Frecuencia	%
Infarto al Miocardio	1	3.1
Edema Pulmonar	1	3.1
Sepsis secundaria a Infección de Piel y tejidos blandos	1	3.1
Causa no especificada	1	3.1

Fuente directa

El 3.1 por ciento de las causas de muerte fue por infarto al miocardio, edema pulmonar, sepsis secundaria a infección de piel y tejidos blandos y causa no especificada.

Grafico 15. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según



Fuente cuadro 15.

## VIII. DISCUSIÓN

Tomando en cuenta la clasificación de ECOG y Karnofsky, respecto al estado funcional de los pacientes en estudio al momento del diagnóstico, se evidencio que según la escala de ECOG los pacientes se encontraban en su mayoría en un grado entre 2 y 4, correspondiendo 9 pacientes para cada grado, seguido del grado 1, con 8 pacientes, grado 3 con 4 pacientes y finalmente el grado 0, con 2 pacientes. Lo que significa que la mayor parte de estos pacientes necesitaba asistencia y no eran capaces de desempeñar ningún tipo de trabajo.

Según la escala de Karnofsky, las mayores puntuaciones fueron 90% correspondiente a pacientes que pueden valerse por sí mismos, que solo presentan síntomas mínimos y 40%, correspondiente a pacientes incapacitados, que requieren algún tipo de asistencia y cuidados especiales, evidenciadas en 7 pacientes respectivamente; seguido de los que obtuvieron 80%, evidenciado en 6 pacientes, 70 % en 4 pacientes, 60 % en 3 pacientes, 50 % y 30 % en 2 pacientes respectivamente y solo un paciente obtuvo 100 % en la escala de Karnofsky, el cual no mostró evidencia de enfermedad al momento del diagnóstico.

El rango de edad más frecuente fue de 51-69 años, evidenciado en 19 pacientes, con una mediana de edad de 67 años, coincidiendo con la reportada por otras series de pacientes. El segundo grupo más frecuente estuvo constituido por pacientes mayores de 70 años, con 7 pacientes y el resto, constituido por 6 pacientes tenía menos de 50 años.

En cuanto a la distribución por género, hubo un mayor porcentaje de hombres en la población del estudio, constituido por 19 pacientes y de mujeres 13 pacientes, que coincide con los datos publicados por diferentes grupos.

Dentro de los factores predisponentes evidenciados al momento del diagnóstico, los más frecuentes fueron exposición a pesticidas con 2 pacientes; los cuales se dedican a la agricultura, seguido de osteomielitis, plasmocitoma solitario en columna lumbar y gammapatia monoclonal de significado incierto que posteriormente progresó a Mieloma múltiple, con 1 paciente en cada caso.

Según comorbilidades, 17 pacientes son hipertensos, 9 pacientes presentan otro tipo de comorbilidad como: hepatopatía a virus B y C, Gastritis, Temblor cefálico,

amiloidosis, Falla cardiaca, cardiopatía isquémica, cáncer de mama y hemoglobinopatía SS. De los restantes, 8 pacientes no presentan ninguna comorbilidad y 5 pacientes son diabéticos. Importante tener en cuenta que algunos pacientes presentan más de una comorbilidad.

Respecto a las características clínicas definitorias de mieloma sintomático, la presencia de anemia fue reportada en más de 90 por ciento de los pacientes, correspondiendo a 28 pacientes, coincidiendo con otras series internacionales, que catalogan el síndrome anémico como el criterio más frecuente. Tomando en cuenta que para describir anemia el punto de corte planteado fue  $Hb < 12$  g/dL. La anemia era moderada ( $Hb$  8-10 g/dL) en la mitad de los pacientes, lo cual puede estar asociado a diversos factores propios del mieloma múltiple y a la insuficiencia renal.

La presencia de eventos relacionados al esqueleto fue documentada en 23 pacientes, similar a otras literaturas internacionales que confirman que dos terceras partes de los pacientes padecen dolor óseo y que los estudios radiológicos documentan lesiones líticas, osteoporosis o fracturas en 70% de los casos. Según el grado de lesión ósea corroborado en los pacientes en estudio hubo similitud entre los diferentes grados: Grado 2 y 3 con 9 pacientes respectivamente, 5 pacientes tenían lesiones Oseas grado 1 y en 9 pacientes no se evidencio lesiones Oseas.

Las medianas para calcio no se correspondieron como se describe en otros estudios en la literatura, que afirman que la hipercalcemia se identifica en 18 a 30 por ciento de los pacientes al momento del diagnóstico, ya que solo se evidencio hipercalcemia en 11 pacientes.

Solo 8 pacientes presentaban niveles de azoados elevados, además de otros criterios de falla renal, no coincidiendo con series que afirman que la falla renal en estos pacientes constituye un 25 por ciento al momento del diagnóstico; sin embargo no es posible comparar esa prevalencia con otros estudios debido a diferencias en los criterios de definición de esa condición; para este estudio se definió según niveles de creatinina  $>2$  mg/dL o Estadio de enfermedad renal crónica, mientras en otros han tomado en cuenta criterios del IMWG (depuración de creatinina calculada  $<40$ mg/ml). De acuerdo a los signos evidenciados, 3 pacientes tienen hepatoesplenomegalia y solo 1 presento esplenomegalia aislada. No hubo casos de hepatomegalia aislada.

Con respecto a los resultados de la electroforesis de proteínas, en 24 pacientes se evidencio niveles de proteínas en sangre elevados mientras que en 8 pacientes se reporto un resultado normal de la electroforesis de proteínas, en los cuales no se disponía de cadenas livianas libres para confirmar si se trataba de un mieloma no secretor.

Con respecto al tipo proteína monoclonal expresada, predomino la IgG en la totalidad de los pacientes, con 32 casos y de estos, 28 casos presentaban alteración de cadena ligera kappa y 4 de cadena ligera tipo lambda. Lo que se corresponde con otras literaturas que afirman que la presencia de la Ig es la mas frecuente representando 50-60 por ciento de los casos.

El porcentaje de infiltración en medula ósea difiere con lo reportado por otros autores, porque hubo igual distribución entre los pacientes que presentaron 30-50 % de células plasmáticas y los que presentaron > 50 %, con 10 pacientes en cada grupo respectivamente, 7 pacientes tuvieron de un 10-20% y 5 pacientes de un 21-30 % de células plasmáticas.

Del total de pacientes, 13 de los pacientes se encontraba en etapa IIIb de D&S, 9 pacientes en etapa IIIA, 7 pacientes en etapa IIA i paciente en las 3 etapas de Durie y Salmon restantes respectivamente.

La clasificación de riesgo se hizo mediante el Índice Pronostico Internacional descrito desde el año 2005. El porcentaje de pacientes con ISS de II y III difiere un poco de otros reportes donde la mayoría de pacientes presentan un ISS de II. Sin embargo, hubo 17 pacientes con ISS de III, 10 pacientes con ISS de II y 5 pacientes con ISS de I. Como factor limitante ninguno de los pacientes conto con estratificación de riesgo citogenético; debido la no disponibilidad dichas pruebas a nivel institucional así como por tratarse de pacientes con escasos recursos.

Durante la última década han ocurrido importantes cambios en el tratamiento del mieloma múltiple que han derivado una mejoría en pronóstico incluyendo a los pacientes no candidatos a trasplante. En el caso de nuestros pacientes el alcance a nuevas terapias es muy limitado y no contamos con la mayoría de ellas en nuestro país, por tal motivo los pacientes seleccionados para este estudio fueron tratados con Bortezomib, Talidomida y Dexametasona además de acido Zoledronico en

aquellos pacientes que presentaban evidencia de lesiones óseas, fue el esquema más utilizado, en un total de 15 pacientes, en 8 pacientes se utilizó el esquema anterior pero asociado a Pamidronato en vez de ácido Zoledrónico y en los 9 pacientes restantes que no cursó con lesiones óseas se omitió tanto el ácido Zoledrónico como el Pamidronato.

Cabe destacar que en 3 pacientes fue discontinuada la talidomida por efectos adversos.

Finalmente, de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple durante el periodo de estudio, fallecieron 4 pacientes en total, 2 fallecieron al 2do mes posterior al diagnóstico y fallecieron al 3er mes. Las causas de fallecimiento incluyen Infarto al Miocardio, Edema de Pulmón, Sepsis secundaria a infección de tejidos blandos y 1 de causa no especificada, respectivamente.

Las debilidades del estudio incluyen su diseño, descriptivo y retrospectivo, el número de pacientes incluidos, la imposibilidad para evaluar el riesgo citogenético en la gran mayoría de los pacientes. Muchos pacientes tuvieron un tiempo corto de seguimiento por diferentes factores, principalmente sociales y administrativos; en relación al sistema de salud del país que ofrece poca continuidad de los pacientes en las instituciones de atención.



## **IX. CONCLUSIONES**

Las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con mielomas múltiples diagnosticados y tratados en el servicio de hematología del Hospital Salvador B Gautier se asemejan con lo reportado previamente en la literatura.

Aunque existe la limitación en cuanto a darle un seguimiento adecuado a los pacientes ya que por el factor económico y por tratarse de pruebas que se realizan en centros especializados y algunas fuera del país no se realizan las evaluaciones pertinentes a tiempo, por lo cual se dilata el inicio de la terapia y también por la poca accesibilidad a la mayoría de tratamientos disponibles una vez completada la evaluación, ya sea porque no contamos con dichos medicamentos en el país o por factores concernientes con aseguradoras, de ahí que todos los pacientes en este caso hayan sido tratados con el mismo esquema de tratamiento, que es el de mayor disponibilidad y por ende más factible para el tipo de pacientes que seguimos.

Evaluando la posibilidad de trasplante de médula ósea; este es un recurso muy limitado en nuestros pacientes, ya que en nuestro centro no contamos con dicha posibilidad y aunque si existe un centro en el país para estos fines la mayoría de los pacientes tenía > 65 años de edad, además del estado funcional y comorbilidades, y en general influye también la situación económica para disponer de esta opción terapéutica, debido a la no disponibilidad en nuestro sistema de salud de un programa que les facilite el acceso a dicho procedimiento.

De los pacientes fallecidos fue difícil identificar factores pronóstico que pudieran haber influido en la causa de fallecimiento por la supervivencia global de 2 y 3 meses respectivamente y no fue completada la evaluación en los mismos.

Se concluye que este estudio sirve como descripción inicial de la población con mieloma múltiple sintomático tratada en nuestro hospital, pero debería darse continuidad a dicho estudio ya que 6 meses es un tiempo corto para valorar supervivencia y pronóstico de una manera más acertada. En los resultados obtenidos hubo similitudes con otros estudios internacionales que tomaron en cuenta las variables expuestas en este estudio, pero demuestra que se requiere claridad en la recolección de la información, seguimiento de los pacientes institucionalmente y unificación de los diferentes protocolos de tratamiento a aplicar a los pacientes de

acuerdo a las características clínicas, de laboratorio, escalas de riesgo y funcionalidad que permitan una evaluación objetiva posterior de los resultados obtenidos.

## **X. RECOMENDACIONES**

Para estudios futuros en la línea de investigación de mieloma múltiple, se recomienda el seguimiento prospectivo de los pacientes diagnosticados y tratados en la institución, previa concertación de protocolos de manejo.

Se debe intentar garantizar el seguimiento de los pacientes con herramientas que faciliten el adecuado registro de los datos requeridos en cada uno de los controles.

Esto requiere no solo de la voluntad institucional, sino también de las directrices del sistema de salud nacional que permitan la continuidad institucional de los tratamientos para cada uno de los pacientes.

## XI. REFERENCIAS.

1. Revisión fisiopatología, clínica y diagnóstico de Mieloma Múltiple Natalia Weber Estrada\*. Revista Médica De Costa Rica Y Centro america Lxix (603) 343-349, 2012
2. Sociedad Argentina de Hematología 2015
3. Manual práctico de hematología clínica. Miguel A. Sanz y Enric Carreras. 5ta edición
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 351:1860.
5. Mieloma múltiple en Chile.CaracterísticasRamón García-Sanz, María Victoria Mateos, Jesús Fernando San Miguel. Mieloma múltiple. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. España.Vol. 150. Núm. 12. Junio 2018 Documento Anterior - Documento Siguiente. Med Clin 2007;129:104-15 - DOI: 10.1157/13107365
6. Revisión fisiopatología,clínica y diagnóstico DeMieloma MúltipleNatalia Weber Estrada\*. Revista Medica De Costa Rica Y Centroamerica Lxix (603) 343-349, 2012
7. ResumenOncoguíaMielomaMúltiple2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León.
8. Grupo Español De Trasplante Hematopoyetico Y Terapia Celular. Dr. Adrián Alegre Amor. Hospital de la Princesa, Madrid.
9. ResumenOncoguíaMielomaMúltiple2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León.
- 10.Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia 2012; 26:595.
- 11.Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 2016; 87:2675

12. Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2015. *Br J Haematol* 2015; 132:410.
13. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26:595.
14. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 351:1860.
15. Bladé, D Samsom. "Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation". *British Journal of Haematology* 1998. 102: 1115-1123.
16. Myeloma Today. International Myeloma Foundation. Volumen 17 Número 1. Invierno 2017
17. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26:595.
18. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011; 364:2365
19. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1211.
20. Lecouvet F, Richard F, Vande Berg B, et al. Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 96:743
21. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, et al. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2003; 70:225.
22. Resumen Oncogúa Mieloma Múltiple 2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León.
23. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1261.
24. antuaria G, Angioli R, Fernandez-Abril A, Penalver M. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Prim Care Update Ob Gyns*. 1998;5:159–160.

25. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 115:4991.
26. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. Shaji Kumar<sup>1</sup>, Jae Hoon Lee<sup>2</sup>, Juan J. Lahuerta<sup>3</sup>, Gareth Morgan<sup>4</sup>, Paul G. Richardson y colaboradores. Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2012 January ; 26(1): 149–157. doi:10.1038/leu.2011.196.
27. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32:587.
28. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2016; 22:1479.
29. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE
30. Wydra D, Sawicki S, Ciach K, Emerich J. Malignant melanoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;124:257–258. [[PubMed](#)]
31. Furuya M, Shimizu M, Nishihara H, Ito T, Sakuragi N, Ishikura H, Yoshiki T. Clear cell variant of malignant melanoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2001;80:409–412. [[PubMed](#)]
32. Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2017. *Br J Haematol* 2006; 132:410.

## XII. ANEXOS.

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2016-2018	
Selección del tema	2016-2017	Agosto- Septiembre
Búsqueda de referencias		Octubre-Septiembre
Elaboración del anteproyecto		
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		
Ejecución de las encuestas	2017	Octubre-Diciembre
Tabulación y análisis de la información	2018	Enero-Mayo
Redacción del informe		
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		Mayo
Presentación		Junio

## XII.2. Instrumento de recolección de datos

VALORACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, OCTUBRE 2017-ABRIL 2018.

### NOMBRE:

#### 1) EDAD AL DIAGNOSTICO:

<50 Años

51-69 Años

>70 Años

#### 2) SEXO:

Masculino

Femenino

#### 3) FACTORES PREDISPONENTES:

- |                             |    |    |
|-----------------------------|----|----|
| ➤ COLECISTITIS              | SI | NO |
| ➤ OSTEOMIELITIS             | SI | NO |
| ➤ ENF. AUTOINMUNE           | SI | NO |
| ➤ IMPLANTES MAMARIOS        | SI | NO |
| ➤ AGRICULTOR                | SI | NO |
| ➤ EXPOSICION A PESTICIDAS U | SI | NO |

OTRAS SUSTANCIAS TOXICAS

- |                            |    |    |
|----------------------------|----|----|
| VIRUS HERPES TIPO 8        | SI | NO |
| ANTECEDENTE FAMILIAR DE GM | SI | NO |
| GMSI                       | SI | NO |
| PLASMOCITOMA SOLITARIO     | SI | NO |

#### 4) COMORBILIDADES:

HTA

DM

OTRAS:

#### 5) A- CRITERIOS CRAB:

HIPERCALCEMIA	SI	NO	NIVELES DE CALCIO>
---------------	----	----	--------------------



FALLA RENAL	SI	NO	NIVELES DE AZOADOS>
ANEMIA	SI	NO	NIVELES HEMATICOS>
LESIONES OSEAS	SI	NO	GRADO>

**6) B- OTROS SIGNOS Y SINTOMAS:**

**SINTOMAS:**

CANSANCIO FACIL	SI	NO	
DEBILIDAD	SI	NO	
PERDIDA DE PESO	SI	NO	
DOLOR OSEO	SI	NO	
SINTOMAS DE HIPERCALCEMIA	SI	NO	ESPECIFIQUE
SINTOMAS DE HIPERVISCOSIDAD	SI	NO	ESPECIFIQUE

**SIGNOS:**

HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	NO
LINFADENOPATIA	SI	NO
PURPURA	SI	NO

**7 ) PROTEINAS ALTERADAS:**

\*IGG                      \* IGA                      \*IGM                      \*IGD                      \*IGE

**NIVELES DE PROTEINAS ALTERADAS>**

**8) SISTEMA DE ESTADIFICACION PRONOSTICO (DURIE SALMON):**

ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
A	B	

**11) INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IMWG)- (ISS)**

ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
-----------	------------	-------------

**13) PACIENTES FALLECIDOS:**

CAUSA DE FALLECIMIENTO:

SUPERVIVENCIA:

### Estado funcional o de desempeño físico según ECOG

Categoría	Característica del paciente
0	Totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
1	Presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo
3	Necesita estar en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse
4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación

### Escala de KARNOFSKY

100	Normal. Sin evidencia de enfermedad
90	Actividad normal. Síntomas menores
80	Actividad normal con esfuerzo. Algún síntoma
70	Se vale por sí mismo, pero no puede llevar una actividad normal
60	Requiere asistencia ocasional. Cuidados para la mayoría de las cosas
50	Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico
40	Incapacitación. Requiere especial asistencia y cuidados
30	Muy incapacitado. Hospitalizado. No muerte inmediata
20	Muy enfermo. Necesita tratamiento de soporte
10	Moribundo. Proceso en progresión rápida
Buen pronóstico en 5 años para resultados > 70%	

SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN PARA MIELOMA MÚLTIPLE

Estado	Criterios de Durie-Salmon <sup>1</sup>	Criterios ISS <sup>2</sup>
I	<p>Todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de hemoglobina &gt; 10 g/dl</li> <li>• Valor de calcio en suero normal o ≤12 mg/dl</li> <li>• Radiografía ósea, estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario únicamente</li> <li>• Bajo índice de producción de componente M                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Valor IgG &lt; 5 g/dl;</li> <li>▸ Valor IgA &lt; 3 g/dl</li> <li>▸ Proteína de Bence Jones &lt; 4 g/24 hs</li> </ul> </li> </ul>	<p>Microglobulina beta 2 en suero &lt; 3,5 mg/l</p> <p>Albumina en suero &gt;3,5 g/dl</p>
II	Ni el estado I ni el estado III	Ni el estado I ni el estado III
III	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de hemoglobina &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Valor de calcio en suero &gt; 12 mg/dl</li> <li>• Lesiones osteolíticas avanzadas</li> <li>• Alto índice de producción de componente M                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Valor IgG &gt; 7 g/dl;</li> <li>▸ Valor IgA &gt; 5 g/dl</li> <li>▸ Proteína de Bence Jones &gt; 12 g/24 hs</li> </ul> </li> </ul>	<p>Microglobulina beta 2 en suero &gt;5,5 mg/l</p>
<p>Criterios de subclasificación</p> <p>A Función renal normal (nivel de creatinina en suero &lt; 2,0 mg/dl)</p> <p>B Función renal anormal (nivel de creatinina en suero ≥2,0 mg/dl)</p>		

Grados de afectación ósea	
<b>Grado 0</b>	Radiología ósea normal.
<b>Grado 1</b>	Osteoporosis generalizada.
<b>Grado 2</b>	< 4 regiones con lesiones óseas.
<b>Grado 3</b>	> 4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

## XII.4. Evaluación

Sustentante:

---

Dra. Luz Dahiana Mora Apolinario

Asesores

---

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

---

Dra. Esmedaly Romero

Jurado:

---

Autoridades:

---

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta  
Jefe Departamento de Hematología

---

Dra. Esmedaly Romero  
Coordinadora de la Residencia

---

Dr. John González

Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Autoridades:

---

Dr. William Duke

Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_