

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Hospital Dr. Salvador B. Gautier

Residencia de Hematología Clínica

ESTADIO DE PRESENTACION EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS, EN LA CONSULTA DE HEMATOLOGIA DEL  
HOSPITAL DR. SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, ENERO-OCTUBRE 2019.



Tesis de post-grado para optar por el título de especialista en:  
**HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

Sustentante

Dra. Anyelis Lucia Santana Paulino

Asesores

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Esmedaly Romero

Los conceptos expuestos en la presente tesis de post-grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2019

## **CONTENIDO**

Agradecimientos

Resumen

Abstract

I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2 Justificación	3
II. Planteamiento del problema	5
III. Objetivos	6
III.1. Objetivo general	6
III.2. Objetivos específicos	6
IV. Marco teórico	7
IV1. Mieloma Múltiple	7
IV.1.1. Historia	7
IV.1.2. Definición	8
IV.1.3. Etiología y epidemiología	9
IV.1.3.1.Genética del mieloma múltiple	9
IV.1.4. Clasificación	11
IV.1.5. Fisiopatología	12

IV.5.1. Características biológicas de la célula plasmática	15
IV.1.6. Manifestaciones clínicas	16
IV.7. Diagnóstico	22
IV.7.1. Clínico	22
IV.7.2. Diagnóstico de laboratorio	23
IV.7.3. Diagnóstico por imágenes	24
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	24
IV.1.9. Tratamiento	29
IV.1.10. Complicaciones	35
IV.1.10.1. Fracturas patológicas	36
IV.1.10.2. Compresión de la médula espinal	36
IV.1.10.3. Hipercalcemia	36
IV.1.10.4. Insuficiencia renal	36
IV.1.11. Pronóstico y evolución	37
V. Operacionalización de las variables	39
VI. Material y métodos	42
VI.1. Tipo de estudio	42
VI.2. Demarcación geográfica	42
VI.3. Universo	42
VI.4. Muestra	42
VI.5. Criterios	43

VI.5.1. De inclusión	43
VI.5.2. De exclusión	43
VI.6. Instrumento de recolección de los datos	43
VI.7. Procedimiento	43
VI.8. Tabulación	43
VI.9. Análisis	43
VI.10. Aspectos éticos	44
VII. Resultados	45
VIII. Discusión	61
IX. Conclusiones	65
X. Recomendaciones	67
XI. Referencias	68
XII. Anexos	73
XII.1. Cronograma	73
XII.2. Instrumento de recolección de datos	74
XII.3. Costos y recursos	76
XII.4. Evaluación	77

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios

A ti, Rey Supremo, por ser el más importante en esta obra, dándome la fuerza y la voluntad para mantenerme firme ante tantas vicisitudes y obstáculos que se presentan a lo largo de mi especialmente, me diste el aliento que necesitaba en los momentos en que pensaba desfallecer.

Gracias mi ser divino por estar siempre conmigo y nunca abandonarme.

Te alabo señor.

## RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar la estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019. Todos los pacientes a asistidos en la Consulta de hematología, La clasificación ECOG. El 28.1 por ciento presentaron grado 2 y grado 4. La escala de karnofsky El 21.9 por ciento presento 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 masculino. El 6.3 por ciento de los paciente tuvieron expuestos a pesticidas u otras sustancias toxicas. El 53.1 por ciento de las comorbilidades presentada por los paciente fue la hipertensión. El 87.5 por ciento de los pacientes presentaron anemia, el 71.9 por ciento lesiones óseas. El 87.5 por ciento de los signos y síntomas presentado fue el dolor oseo, el 68.8 por ciento debilidad generalizada. El 75 por ciento presento 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 medula osea de un 31 a 40 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 paciente fueron tratados con Bortezomib+ Talidomida+ Dexametasona +Acido Zoledronico. 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.

**Palabras clave:** estadio, mieloma múltiple, hematología, escala de karnofsky.

## **ABSTRACT**

A descriptive, retrospective study was carried out, with the objective of determining the stage of presentation in patients with multiple myeloma in diagnosed patients, in the hematology office of Dr. Salvador Welcome Gautier Hospital, January-October 2019. All patients assisted in Hematology Consultation, ECOG classification. 28.1 percent presented grade 2 and grade 4. The karnofsky scale 21.9 percent had 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 male. 6.3 percent of the patients were exposed to pesticides or other toxic substances. 53.1 percent of the comorbidities presented by the patient was hypertension. 87.5 percent of the patients presented anemia, 71.9 percent bone lesions. 87.5 percent of the signs and symptoms presented were bone pain, 68.8 percent generalized weakness. 75 percent had high levels of protein electrophoresis results. 100 percent of the patients presented IgG immunoglobulin. 87.5 percent of the types of light chain affected was the kappa. 31.3 percent of the patients presented a percentage of bone marrow plasma cells of 31 to 40 percent. 40.6 percent of the patients presented stage III B. 53.1 percent of the patients presented a staging system in III. 46.9 percent of the patients were treated with Bortezomib + Thalidomide + Dexamethasone + Zoledronic Acid. 3.1 percent of the causes of death were myocardial infarction, pulmonary edema, sepsis secondary to skin and soft tissue infection, and unspecified cause.

**Keywords:** stage, multiple myeloma, hematology, karnofsky scale.

## I. 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.<sup>1</sup>

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.

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>2</sup>

### I.1. Antecedentes

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

Nadal Ponce Ana Aurora, (2018). Realizó un estudio donde el propósito de determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple asistidos en la consulta de Hematología clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier. La Población estuvo conformada por 675 pacientes atendidos en el referido centro de salud. La muestra estuvo conformada por 63 pacientes, a los cuales se les realizó el estudio de aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica, de los cuales, 25 pacientes resultaron con diagnóstico de Mieloma múltiple. El 39.68 por ciento de los pacientes se diagnosticó con Mieloma múltiple a través del estudio del aspirado y biopsia de médula ósea, la edad más frecuente fue  $\geq 70$  años con 8 pacientes que corresponde a 32 por ciento, el sexo más frecuente fue el femenino

con 15 pacientes, para un 60 por ciento, el lugar de procedencia más frecuente fue el Distrito Nacional con 8 pacientes, para un 32 por ciento, la comorbilidad más frecuente presente en los pacientes, fue la Hipertensión arterial (HTA), con 14 pacientes, para un 56 por ciento, el valor de la B2 Microglobulina más frecuente presente en los pacientes fue mayor que 2.52mg/L, con 18 pacientes, para un 72 por ciento, la Proteína de Bence Jones estuvo negativa en 19 pacientes, para un 76 por ciento, los datos del Hemograma revelaron, que la anemia estuvo presente en 10 pacientes, para un 40 por ciento, el valor de la creatinina más frecuente presente en los pacientes fue menor que 2mg/dl, en 22 pacientes, para un 88 por ciento. El valor del calcio más frecuente presente en los pacientes fue menor que 11mg/dl, en 23 pacientes, para un 92 por ciento, la Proteína monoclonal más frecuente presente en los pacientes fue la IgG Kappa, en 22 pacientes, para un 88 por ciento, el porcentaje de Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas más frecuente presente en los pacientes fue mayor o igual a 60 por ciento, en 8 pacientes, para un 32 por ciento.<sup>4</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 5 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. <sup>5</sup>

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.

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>6</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: ¿Cuál es la estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

1. Determinar la estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019.

#### 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. Mieloma Múltiple**

#### **IV.1.1. Historia**

Gracias a la paleopatología se ha descubierto que el mieloma múltiple es una enfermedad que ha afligido a la humanidad desde remotas épocas. Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asignó el nombre de mollities ossium.<sup>7</sup> El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones.

En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes. En 1889 Otto Kahler publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como “Enfermedad de Kahler”. Sin embargo, los italianos le suelen llamar “enfermedad de Bozzolo”, en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845-1920). El primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894. En 1903 Weber asociado con dos colaboradores, concluyó que el sitio de producción de la proteína de bence jones era la médula ósea, mencionando que “su presencia era de significado fatal” y que “casi siempre, si no siempre, indicaba que el paciente padecía de mieloma múltiple”.<sup>8</sup>

El término de “célula plasmática” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer–Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión.<sup>9</sup>

Pero fue James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, quien publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que eran las células malignas del mieloma. Arinkin, en 1927, destacó la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple, y posteriormente, en 1938,

Rosenthal y Vogel confirmaron esta aseveración. Una relación entre las proteínas de bence jones y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956, gracias a los trabajos de Korngold y Lipari (por cierto, la designación de las cadenas ligeras en kappa y lambda se hizo en honor de estos investigadores. 23 Con relación a la hiperglobulinemia, fue reconocida por Perlzweig y cols. hasta 1928, cuando describieron un paciente que tenía de 9 a 11 g de globulinas.<sup>10</sup> En 1939, Longsworth y cols. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. Son también dignos de mención los trabajos de Kunkel que demostró que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal, y equivalentes a los anticuerpos normales. Fue este autor quien en 1968 describió las subclases de las IgG e IgA y descubrió la IgD.

La crioglobulinemia, que no siempre se encuentra, fue reconocida por Wintrobe y Buell en 1933, aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947. El camino en el conocimiento del tratamiento, que se inició años después con el advenimiento de la radioterapia, ha sido más acelerado pero dista mucho de llegar a la meta que todos deseamos. Durante décadas sólo sirvió la radioterapia misma, hasta que Blokhin y cols., reportaron resultados exitosos con la mostaza fenilalanina – entonces llamada sarcolisina – y en 1962, Bergsagel y cols. Informaron que ésta, ahora llamada MELFALÁN, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma.

Finalmente, llegaron múltiples combinaciones medicamentosas, pero el grupo del Myeloma Trialists' Collaborative Group demostró, en 1999, que ninguna de ellas era superior a la combinación de Melfalán / Prednisona. 31 Ahora se cuenta con múltiples recursos como, el trióxido de arsénico, el bortezomib, las autovacunas, el ATRA y hasta el interferón alfa, asociados a terapias de apoyo como los bifosfonatos.<sup>11</sup>

#### IV.1.2. Definición

Los desórdenes de células plasmáticas incluyen un amplio espectro evolutivo iniciando con una fase premaligna, denominada “gammapatía monoclonal de

significado incierto” (MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de células plasmáticas con secreción de una gamaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático” y finalmente al “mieloma múltiple sintomático” (MMS).<sup>12</sup> El mieloma Múltiple (MM), constituye el prototipo de gammapatías monoclonal maligna y se caracteriza por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina de carácter monoclonal. Corresponde al 1 por ciento de las neoplasias y al 13 por ciento de las hemopatías malignas. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años, siendo rara su presentación antes de los 35 años. Es una enfermedad heterogénea ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras otros viven más de diez años. En el MM, la proliferación plasmocelular da lugar a destrucción esquelética, con osteoporosis y/u osteólisis, hipercalcemia, anemia y en ocasiones plasmocitomas extramedulares. Por otro lado, El exceso de producción de la proteína monoclonal puede conducir a insuficiencia renal, infecciones bacterianas a repetición o a síndrome de hiperviscosidad.

#### IV.1.3. Etiología y epidemiología

Las causas del MM no están bien establecidas. Se ha referido una mayor incidencia en personas expuestas a radiaciones, insecticidas y pesticidas.<sup>13</sup> Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15 por ciento de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años. La mediana de edad se sitúa alrededor de los 65 años. Únicamente el 12 por ciento y el 3 por ciento de los pacientes tienen menos de 50 y 40 años, respectivamente. En los menores de 30 años, el MM es excepcional (0,3% de los casos). Afecta más a hombres que a mujeres y a negros que blancos. Presenta unas tasas de 8.1 por 100.000 para hombres negros, 6.1 para mujeres negras, 4 para hombres blancos y 2.7 para mujeres blancas. Se observa en todas las razas y áreas geográficas, con una menor incidencia en las poblaciones asiáticas.

##### IV.1.3.1. Genética del mieloma múltiple

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

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

Un evento inicial en el origen de muchos casos de MM es la translocación cromosómica que involucra las regiones switch del gen de IgH (14q32) y varias otras regiones no aleatorias, en las cuales se hayan localizados los genes de la familia de las ciclinas D (ciclina D3 6p21, ciclina D1 11q13), los miembros de la familia MAF (c-MAF 16q23, MAFB 20q12) y el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3 4p16) (13-14). Estas translocaciones recurrentes han sido identificadas en aproximadamente 50 por ciento de las muestras primarias de 19 pacientes con MM.

La otra mitad de los pacientes se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (hiperdiploidia), más comúnmente de los cromosomas. La evolución oncogénica del grupo hiperdiploide es menos comprendida<sup>39</sup>. Estos eventos genéticos primarios o tempranos (translocaciones de IgH e hiperdiploidia) presentan en común la sobreexpresión de una o más ciclinas D {D1-D3} en la casi totalidad de los pacientes con MM por lo que se ha propuesto que la sobreexpresión de ciclina D

es un evento clave en la patogenia del MM. 40 Luego de estas alteraciones genéticas primarias la progresión de la enfermedad se caracteriza por la ocurrencia de eventos secundarios (translocaciones, deleciones, mutaciones) consecuencia de la inestabilidad genómica de las células neoplásicas.

Entre éstas destacan la monosomía/delección del cromosoma 13, la delección del cromosoma 17 y la amplificación del cromosoma 13,41, todas con importantes para el pronóstico. Otras alteraciones genéticas comunes son las mutaciones somáticas en genes tales como P53 (con la consiguiente pérdida de función), FGFR3, NRAS y KRAS (produciendo la sobreactivación en los 3 casos) u otras translocaciones secundarias que se originan por medio de mecanismos no involucrados en la diferenciación de las células B. 37 Una región que comúnmente se encuentra presente en las translocaciones secundarias es la 8q24, donde está localizado el gen MYC.<sup>15</sup>

#### IV.1.4. Clasificación

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

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

IgM en suero mayor que 3 g / dl o un contenido de células plasmáticas de más de 10% y una tasa promedio de progresión a MM sintomático de 10 % por año.

#### IV.1.5. Fisiopatología

La mayoría de los casos de Mieloma Múltiple sintomático evolucionan desde una condición precursora benigna, esencialmente de una gammapatía monoclonal, también conocida como gammapatía de significado incierto (MGUS). La presencia de hipermutaciones somáticas en los genes de la región variable de inmunoglobulina de células plasmáticas de sujetos con gammapatía monoclonal y con MM, sugiere fuertemente que la transformación maligna ha ocurrido en una célula B más madura que ha atravesado los centros germinales de los ganglios linfáticos.<sup>16</sup>

Varias anomalías genéticas que ocurren en las células plasmáticas tumorales juegan un papel principal en la patogenia del mieloma. Las primeras translocaciones cromosómicas ocurren en el interruptor de inmunoglobulina del cromosoma 14 (q32.33), que comúnmente se yuxtapone a MAF (t [14; 16] [q32.33; 23]) y MMSET en el cromosoma 4p16.3. Este proceso da como resultado la desregulación de dos genes adyacentes, MMSET en todos los casos y FGFR3 en 30% de casos.<sup>53, 54</sup> 21 Translocaciones secundarias de inicio tardío y mutaciones genéticas implicadas en la progresión de la enfermedad incluyen anomalías cariotípicas complejas en MYC, la activación de NRAS y KRAS, mutaciones en FGFR3 y TP53, y la inactivación de inhibidores de cinasa dependientes de ciclina CDKN2A y CDKN2C. Las anomalías implican desregulación epigenética, como la alteración en microRNA modificación de la expresión y la metilación del gen. El perfil de expresión génica permite la clasificación del mieloma múltiple en diferentes subgrupos sobre la base de genética anormalidades.<sup>17</sup>

Las anomalías genéticas alteran la expresión de las moléculas de adhesión en las células del mieloma, así como respuestas a estímulos de crecimiento en el microambiente. Interacciones entre las células de mieloma y células de médula ósea o matriz extracelular que están mediadas por receptores de la superficie celular (por ejemplo, integrinas, cadherinas, selectinas y moléculas de adhesión celular) aumentan el crecimiento tumoral, supervivencia, migración y resistencia a los

medicamentos. La adhesión de células del mieloma a células hematopoyéticas y 22 las células estromales inducen la secreción de citocinas y factores de crecimiento, incluyendo interleucina-6, factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), parecido al factor de crecimiento a la insulina 1, miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, transformando el factor de crecimiento B1 e interleucina-10.

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

La inhibición de la vía Wnt suprime los osteoblastos, mientras que la amplificación de la vía RANK y la acción de la proteína 1 macrófaga inflamatoria (MIP1 $\alpha$ ) activan los osteoclastos. Para lograr el aumento de resorción ósea, las células tumorales activan factores estimulantes sobre los osteoclastos. Algunos factores que han sido estudiados son la osteoprotegerina, el ligando de unión al receptor activador de NF- $\kappa$ B (RANKL) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), entre otros. Un componente fundamental en este proceso es el eje RANKL / RANK. Al activarse ligando y receptor se produce un incremento de una serie de señales intracelulares que disparan la actividad osteoclásticas.

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

sólo es debido a la actividad aumentada de los osteoclastos sino también al déficit de los osteoblastos. <sup>18</sup>

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

El desarrollo de nueva vasculatura (angiogénesis) juega un rol fundamental permitiendo el crecimiento tumoral por incremento del oxígeno local, distribución de las células neoplásicas al exterior de la Medula Ósea y mayor circulación de células estromales que conforman el nicho tumoral. La angiogénesis permite a la superficie tumoral obtener mayores niveles de nutrientes, lo que se ha evidenciado mayormente en el MM en estadios avanzados en comparación con los MGUS.

En la interacción del plasmocito tumoral y la célula endotelial, además de la remodelación vascular, se ha demostrado in vitro, que la interacción entre las células endoteliales y los Plasmocitos Tumorales (PT), permite la supervivencia y proliferación tumoral, además de la resistencia a fármacos. Esto es debido a que las células endoteliales producen factores de crecimiento como VEGF-1 e IGF-1, la activación de cascadas como la vía IGFs/IGF-1R/Ak, producción moléculas de adhesión como ICAM-1 y citoquinas (IL-6 y TNF) que incrementan señales intracelulares que activan la síntesis y proliferación celular. <sup>19</sup>

La actividad antimieloma de los inhibidores del proteasoma y los fármacos inmunomoduladores surge de la alteración de múltiples vías de señalización que apoyan el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células de mieloma. La inhibición del proteasoma estimula múltiples vías apoptóticas, incluida la inducción de la respuesta al estrés del retículo-endoplásmico y mediante la inhibición del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), la señalización  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), la señalización regula

negativamente los factores de angiogénesis, señalización de citocinas y adhesión celular en el microambiente. Medicamentos inmunomoduladores estimulan la apoptosis e inhiben la angiogénesis, adhesión y circuitos de citocinas; también estimulan una respuesta inmune mejorada a las células de mieloma por las células T y las células natural Killer en el huésped.

#### IV.1.5.1. Características Biológicas de la Célula Plasmática.

El fenotipo de la célula plasmática mielomatosa es IgS-, IgC+, CD38+, CD138+, (Syndecan-1), CD19-, CD56+, a diferencia de la célula plasmática normal, que expresa el fenotipo CD19+, CD56-. 9. Puede tener además, expresión variable de otros antígenos de línea B o de otras líneas hematopoyéticas (CD10, CD20, CD22, CD34, CD117). La proporción de células plasmáticas de fenotipo normal (CD19+, CD56-) o patológico (CD19-, CD56+) contribuye a diferenciar el MM del MGUS.

Las mutaciones del Oncogen ras pueden detectarse en el 30 por ciento de MM y se asocian con fases avanzadas de la enfermedad. Las mutaciones del P53, se encuentran en el 3-20% de los casos, también se ha descrito hipermetilación de proteínas reguladoras del ciclo celular como P15 y P16, las cuales inactivan genes.<sup>67</sup> Las moléculas de adhesión permiten el asentamiento de las células al medio en que se encuentren, permitiéndoles establecer íntimas relaciones homotípicas y heterotípicas con los componentes del microambiente, en especial con las células del estroma y la matriz extracelular. En el MM las uniones intercelulares toman particular importancia puesto que inducen alteraciones en las cascadas de señalización intracelular que regulan el ciclo celular, alterando la susceptibilidad a las drogas antineoplásicas que actúen sobre dicho proceso. En el caso del microambiente del MM, las uniones intercelulares de mayor trascendencia de los plasmocitos tumorales (PT) son las establecidas con las células del estroma de la médula ósea (CEMO) y la matriz extracelular de la médula ósea (MECMO).<sup>20</sup>

#### IV.1.6. Manifestaciones clínicas

El dolor Óseo constituye la manifestación inicial en el 70 por ciento de los casos. Generalmente, se localiza en la columna vertebral y en el parilla costal y con menor

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

La mayoría de los pacientes tienen respuesta inadecuada a la eritropoyetina (EPO), lo cual, a medida que evoluciona la enfermedad, se acentúa cuando se presenta el fallo renal. Esta respuesta de EPO puede ser el resultado de la producción de citocinas, como IL-1 y factor de necrosis tumoral B 73 o de niveles de viscosidad sérica aumentados. La sobreproducción de IL-6 por el estroma medular, las células accesorias normales y las células de mieloma pueden contribuir a la anemia al aumentar la producción hepática de hepcidina, que bloquea la liberación de hierro de los macrófagos e inhibe la absorción de hierro desde el intestino. La trombocitopenia es poco común en las fases tempranas del mieloma, incluso con el reemplazo extenso de células del mieloma en la MO, posiblemente debido a la actividad trombopoyética de IL-6.<sup>75</sup> Sin embargo, la trombocitopenia puede desarrollarse después de la terapia o de un mecanismo autoinmune como los que explican la anemia o la deficiencia del factor VIII, el síndrome mielodisplásico concomitante debería considerarse en pacientes que han tenido una exposición prolongada a agentes alquilantes.<sup>21</sup>

Se ha informado sangrado en el 15 por ciento de los pacientes con mieloma por inmunoglobulina (Ig) G y en más del 30 por ciento de los pacientes con mieloma IgA. La porción de anticuerpo (Fab) de la proteína del mieloma puede unirse a la fibrina durante la coagulación y evitar la agregación de fibrina. Esto probablemente represente la coagulopatía más común en pacientes con mieloma. El sangrado también puede ser el resultado de anoxia y trombosis en la circulación capilar, de

amiloide perivascular, y / o de una coagulopatía adquirida 199, tal deficiencia de factor X, en el caso de la amiloidosis primaria. La trombocitosis debería alertar a uno sobre la posibilidad de que se presente hipoesplenismo debido a la deposición de amiloide en el bazo. El estado de hipercoagulabilidad puede ser el resultado de una estructura de fibrina defectuosa y fibrinólisis debido al aumento de los niveles de inmunoglobulina, al aumento de la resistencia a la proteína C y al aumento de la síntesis de marcadores proinflamatorios, como la IL-6.

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

El uso de Heparina de bajo peso molecular, aspirina o anticoagulación a dosis completa con Coumadin ha sido efectiva para reducir la frecuencia de tromboembolismo, especialmente durante la fase temprana de la terapia cuando hay una alta carga de enfermedad. La insuficiencia renal ocurre en 30 a 50 por ciento de los pacientes con mieloma en el momento del diagnóstico, con hasta 10 por ciento de los pacientes que requieren hemodiálisis durante el curso de su tratamiento. La nefropatía por la destrucción del hueso (yeso), es la causa más común de insuficiencia renal y también se conoce como riñón de mieloma.<sup>22</sup>

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

nefrotóxica de las cadenas ligeras y algunos pacientes pueden presentar una secreción mínima de cadenas ligeras y presentar insuficiencia renal antes de que aparezca otra manifestación de mieloma.

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

Los estudios de inmunofijación específicos para cadenas Ligeras Kappa (K) o Lambda ( $\lambda$ ), pueden revelar la participación lineal de la membrana basal. Un factor de complicación en la patogénesis de la insuficiencia renal en el mieloma es el uso frecuente de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor, el uso de antibióticos nefrotóxicos y medios de contraste en imágenes. Una razón adicional para el deterioro de la función renal es la administración de bisfosfonatos, especialmente cuando se administran rápidamente, en consecuencia, es aconsejable la revisión de la función renal antes de cada ciclo de terapia con bisfosfonatos.

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

La eficacia de la eliminación de cadenas ligeras por plasmaferesis es controversial. Se ha desarrollado un nuevo filtro de diálisis que elimina las cadenas ligeras con cierto grado de eficiencia, por lo que ha inovando el interés en la aplicación de la hemodiálisis. En general, la insuficiencia renal inducida por

nefropatía es reversible en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes. Es improbable que mejore la función renal más de 6 meses después del diagnóstico. La Infección es una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM.

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

La hipogammaglobulinemia 87 que refleja la supresión de linfocitos B CD19 +, dá como resultado la susceptibilidad a un organismo encapsulado como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Las deficiencias en la función del sistema inmunitario celular explican las infecciones recurrentes que se observan comúnmente en el mieloma. Las células dendríticas son células presentadoras de antígeno altamente especializadas, centrales para la inducción de inmunidad celular y humoral respuesta. <sup>24</sup>

La función de las células dendrítica anormales en el mieloma es bien conocida, las mismas exhiben un fenotipo inmaduro con una expresión reducida de la molécula coestimulante B7.1. Tienen una capacidad reducida para estimular las células T específicas de antígeno y presentan un idiotipo específico del paciente para las células autólogas. Varias citoquinas presentes en el microambiente de mieloma pueden ser responsables de estas anomalías, incluido el factor de crecimiento transformante (TGF) -B, IL-6 e IL-10. EL TGF-B e IL-10 pueden inducir tolerancia de células T específicas de antígeno y sesgar la respuesta inmune a una respuesta de tipo Th-2 no productiva.

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

coestimuladoras y de adhesión expresadas por las células dendríticas, que influyen negativamente en la inducción de las células T específicas de antígeno.

Las células dendríticas pueden estimular el mieloma clonogénico.<sup>90</sup> La prevención de la infección se basa en el uso de medicamentos antivirales para prevenir el virus del herpes simple y la reactivación del virus varicela zóster, la profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas y el fluconazol para reducir el riesgo de infecciones fúngicas.

En pacientes con recuentos de CD4 + persistentemente bajos, se debe considerar la profilaxis con *Pneumocystis carinii*. La infusión de inmunoglobulina intravenosa no ha demostrado ser beneficiosa como profilaxis general, pero puede ser útil para pacientes específicos con infecciones bacterianas recurrentes. Las anomalías neurológicas generalmente son causadas por células de mieloma, que crecen comprimiendo la médula espinal o los nervios craneales. Las polineuropatías se observan con deposición amiloide perineural o perivascular (*vasa nervorum*)<sup>355</sup> y también pueden observarse con el mieloma osteosclerótico, a veces como parte de la polineuropatía completa, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel (Síndrome 31 POEMS).<sup>25</sup>

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

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

cuarta parte de los pacientes con mieloma IgA pueden presentar características del síndrome de hiperviscosidad.

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

La compresión de la médula espinal se ha tratado tradicionalmente con radioterapia local o laminectomía descompresiva. Aunque la radioterapia local tiene un potencial curativo para el tratamiento del plasmacitoma solitario, su papel en la paliación debe evaluarse en el contexto del tratamiento a largo plazo y a la luz de las causas subyacentes. Si la compresión del cordón es resultado de colapso de las vértebras sin identificación de plasmacitoma en la MRI, la radiación puede no ser beneficiosa y la laminectomía descompresiva debe ser el tratamiento de elección. La dosis local de radioterapia a la médula espinal no debe superar los 30 Gy y la utilización de radiación de uso general para el tratamiento de la fractura de costillas es desalentadora.<sup>26</sup>

## IV.7. Diagnóstico

### IV.7.1. Clínico

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

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

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

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

Criterios menores:

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

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

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

3. III + a, III + c, III + d. 4. a + b + c, a + b + d.

#### IV.7.2. Diagnóstico de laboratorio

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

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

#### IV.7.3. Diagnóstico por imágenes

Radiografía convencional de la columna vertebral, el cráneo, el tórax, la pelvis, el húmero y la fémur sigue siendo el estándar para identificar lesiones óseas, Imagen de resonancia magnética (MRI) se recomienda para evaluar los síntomas en pacientes con resultados normales en convencionales radiografía y en todos los pacientes con radiografías sugiriendo la presencia de plasmocitoma solitario del hueso. La tomografía computarizada y la resonancia magnética (MRI) son los procedimientos de elección para evaluar sospechosos compresión del cordón.

También la evaluación cardíaca a través del ecocardiograma y el electrocardiograma, la medición del péptido natriurético cerebral para detectar disfunción causadas por amiloidosis. Los estudios adicionales incluyen la estadificación de la enfermedad, de acuerdo con el Sistema de clasificación internacional, que define tres grupos de riesgo sobre la base de los niveles séricos de  $\beta$ 2-microglobulina y albúmina. Cualquier anomalía cromosómica que se detecte en el análisis citogenético estándar se asocia con un resultado peor que el asociado con un cariotipo normal. Translocaciones específicas en la región de la cadena

pesada de inmunoglobulina que son detectados en FISH, como t (4; 14), delección 17p13, y anomalías del cromosoma 1, están asociadas con un mal pronóstico. Recientemente, la expresión genética perfiles y alteraciones en el número de copias de genes han mostrado un prometedor papel pronóstico que necesita validarse en estudios más amplios.<sup>29</sup>

#### IV.1.8. Diagnóstico diferencial

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

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

1. La presencia de una inmunoglobulina monoclonal en el suero o de cadenas ligeras monoclonales en la orina y la ausencia de evidencia de una neoplasia maligna manifiesta de linfocitos B o células plasmáticas (Ejemplo: linfoma, mieloma o amiloidosis). La prevalencia de la gammapatía monoclonal esencial depende de las características demográficas de la población en estudio.<sup>30</sup>

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

del paciente para determinar si la gammapatía monoclonal esencial es el diagnóstico apropiado.

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

2. El Plasmocitoma es un tumor de células plasmáticas, histológicamente idéntico al MM, al que se denomina plasmocitoma óseo solitario (POS) cuando afecta al hueso y plasmocitoma extramedular si no compromete el esqueleto, localizándose fundamentalmente en aparato respiratorio y gastroduodenal.<sup>31</sup>

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

En estos casos muestran características radiológicas agresivas, con destrucción cortical, masa de partes blandas y reacción perióstica, planteando dificultad para diferenciar si nos encontramos ante un POS o una variante del MM. Para el diagnóstico de POS se necesita una historia de dolor óseo con electroforesis de las proteínas e inmunoglobulinas, realizar una biopsia del tumor que muestre infiltración de células plasmáticas clonales y otra de la médula ósea de cualquier hueso que indique ausencia de las mismas<sup>11</sup> además se deben solicitar radiografías simples de la columna vertebral, tórax, pelvis, cráneo y región metafisiaria de huesos largos, así como una MRI de la masa tumoral.

El tratamiento de elección es la radioterapia local, con una respuesta inicial superior al 90 por ciento, empleando quimioterapia para los casos de enfermedad persistente o recidivante, con discutida utilidad en la prevención de progresión a MM. La cirugía se reserva para las complicaciones como la compresión medular o

radicular y el colapso vertebral. El POS presenta una supervivencia aproximada de 10 años, pero en un 50 por ciento de los casos puede evolucionar y considerarse una variante clínica o estado inicial del MM, lo que ensombrece el pronóstico. Por este motivo se deben realizar revisiones periódicas indefinidamente, siendo la inmunoelectroforesis de proteínas séricas el indicador más preciso de diseminación.<sup>32</sup>

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

3. El Mieloma múltiple Indolente (Smoldering) también se llama mieloma asintomático porque no causa ningún síntoma. Este tipo de mieloma es una afección entre la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, una afección precancerosa) y el mieloma múltiple activo (sintomático). Las personas con mieloma múltiple Indolente tienen al menos una de las siguientes características:

- Las células plasmáticas constituyen el 10% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
- El nivel de proteína M en la sangre es 30 g / L o más. (La proteína M es un tipo de inmunoglobulina fabricada por células plasmáticas anormales).

La mayoría de las personas con mieloma múltiple Indolente eventualmente desarrollarán mieloma múltiple con síntomas (mieloma múltiple activo). Las personas con mieloma múltiple Indolente, se deben someter a exámenes periódicos cada 3-6 meses para ver si su afección progresa a mieloma múltiple activo. Solo aquellas personas con mieloma múltiple Indolente de alto riesgo pueden recibir tratamiento para el mieloma múltiple. Mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo Tiene mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo si tiene estas dos características: <sup>33</sup>

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

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

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

En promedio, las personas con mieloma múltiple Indolente de alto riesgo progresan a mieloma múltiple activo aproximadamente 2 años y medio después de su diagnóstico. Algunas personas con mieloma múltiple Indolente de alto riesgo tienen un riesgo muy alto de progresar a mieloma múltiple activo dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico si tienen todas estas características:

- a. Las células plasmáticas constituyen el 60% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
- b. La relación de la cadena ligera libre del suero es 100 o mayor.
- c. Una resonancia magnética muestra más de un área de destrucción ósea o de la médula ósea (desglose). Este tipo de mieloma múltiple Indolente de alto riesgo, se trata como el mieloma múltiple en etapa I.

La enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (EDCL) es el depósito monoclonal, amorfo, negativo para rojo Congo, de cadenas ligeras en múltiples órganos, y que no muestran una estructura fibrilar en el estudio ultraestructural. La principal manifestación es enfermedad renal: insuficiencia, proteinuria, síndrome nefrótico. La EDCL puede asociarse a mieloma múltiple o enfermedades linfoproliferativas, sin embargo, hasta en un 50 por ciento de pacientes puede no identificarse enfermedad neoplásica. En cerca de un 80 por ciento de casos de EDCL se depositan cadenas kappa.

Usualmente se identifica la misma proteína monoclonal en el suero de estos pacientes, pero en cerca del 25% no se logra demostrar la cadena ligera ni en el suero ni en la orina. Aún en la ausencia de esta proteína monoclonal en suero u orina, se demostrará en la mayoría de casos una proliferación monoclonal de células plasmáticas. La lesión renal es usualmente muy similar a la glomerulopatía nodular diabética por microscopía de luz convencional. La inmunofluorescencia y/o la microscopía electrónica son esenciales para el diagnóstico definitivo. El diagnóstico en la biopsia renal es, a menudo, el diagnóstico inicial de la enfermedad. La frecuencia de la EDCL es desconocida. Su tratamiento está dirigido a la enfermedad de base, con quimioterapia, la cual puede estabilizar o mejorar las condiciones clínicas. Los sitios de depósito de cadenas ligeras incluyen el riñón, hígado, corazón, intestino, bazo, piel, sistema nervioso y médula ósea. El compromiso renal, presentándose como proteinuria, síndrome nefrótico o insuficiencia renal, es la manifestación más común.<sup>34</sup>

En el riñón los depósitos suelen comprometer glomérulos, cápsula de Bowman y la membrana basal tubular. La glomeruloesclerosis nodular, la lesión característica de EDCL, se evidencia con las tinciones de rutina como depósitos nodulares amorfos, positivos con el PAS, negativos con el rojo congo y pobremente argirofílicos (con la plata metenamina). El diagnóstico se basa en la confirmación inmunohistoquímica de depósitos monoclonales (sólo una cadena) de cadenas ligeras o la demostración ultraestructural de material granular en la matriz mesangial y membranas basales de cápsula de Bowman y de túbulos. Aunque la glomeruloesclerosis nodular es característica de esta enfermedad, no se encuentra universalmente presente en cerca de 60% de estos pacientes.

Las personas con mieloma múltiple activo o sintomático que tienen síntomas relacionados con la enfermedad y cualquiera de las siguientes características:

1. M-proteína en la sangre o la orina.
2. Células plasmáticas que componen el 10 por ciento o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
3. Un tumor que contiene células de mieloma (plasmacitoma) en el hueso o tejido blando.

4. Anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas (áreas de lesión en el hueso vistas en una radiografía).<sup>35</sup>

#### IV.1.9. Tratamiento

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

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

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

La radioterapia puede utilizarse para reducir rápidamente las células del mieloma en una zona específica, por ejemplo, cuando una acumulación de células plasmáticas anormales forma un tumor (plasmocitoma) que provoca dolor o destruye

un hueso. Antes de revisar las opciones terapéuticas contra las clases de mieloma múltiple es necesario conocer los criterios de respuesta clínica al tratamiento, porque un alto porcentaje de regresión no necesariamente se traduce en mayor supervivencia; además, es muy común observar enfermedad residual y resistencia a medicamentos durante el curso de la enfermedad.

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

Cuando no existe re proliferación o recrecimiento, se denomina fase de meseta (o plateau), lo que equivale a enfermedad residual, pero estable. El tiempo requerido para alcanzar la meseta es variable: de 3-6 meses (respuesta rápida) a 12-18 meses (respuesta lenta). Es importante considerar la respuesta no sólo desde el punto de vista cuantitativo, sino también la duración de la respuesta clínica. 116 Otros términos importantes son: <sup>36</sup>

- a. Tiempo a la progresión (TTP): tiempo desde el tratamiento hasta que sucede la recaída.
- b. Supervivencia libre de progresión (PFS): tiempo de supervivencia en el que el paciente está en remisión.
- c. Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera recaída (PFS1, definida por Palumbo).
- d. Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la segunda recaída (PFS2), incorpora la duración de la primera y de la segunda remisión.
- e. Remisión completa: "curación funcional" con supervivencia igual o mayor a cuatro años. <sup>37</sup>

Los resultados de los pacientes con mieloma múltiple mejoraron sustancialmente en la última década, con aumento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Muchos pacientes logran una respuesta completa al tratamiento y, en consecuencia, se necesitan ensayos de alta sensibilidad para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple. Los

resultados de los estudios de citometría de flujo multicolor y profundo de secuenciación sugieren que entre los pacientes que lograron una respuesta completa, el estado de enfermedad mínima residual negativa se asocia con 44 mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Desde la introducción de melfalán en 1962, queda claro que ningún único agente resulta efectivo para todos los pacientes con mieloma múltiple y ningún agente por sí solo es capaz de lograr la remisión o respuestas profundas y duraderas.

En cambio, el tratamiento con combinaciones de diversos medicamentos y terapias ha demostrado superioridad al ser capaz de atacar las células de mieloma mediante el abordaje de vías múltiples. La mejor elección para cada paciente depende de los factores individuales, como edad, estadio de la enfermedad, rasgos genéticos, estado de la función renal, comorbilidades y, por supuesto, la preferencia personal. Cada opción debe discutirse a profundidad con cada paciente antes de iniciar el tratamiento.<sup>37</sup>

#### Tratamiento de primera línea y de inducción

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

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

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

- a. Lenalidomida más dosis baja de dexametasona.
- b. Melfalán más prednisona más bortezomib (MPB).

- c. Melfalán más prednisona más lenalidomida (MPL).
- d. Melfalán más prednisona más talidomida (MPT).
- e. Bortezomib más dexametasona. 45 Otros regímenes opcionales menos prescritos son:
- f. Melfalán más prednisona (MP).
- g. Dexametasona.
- h. Doxorubicina liposomal más vincristina más dexametasona (DVD).
- i. Talidomida más dexametasona.
- j. Vincristina más doxorubicina más dexametasona.

Los esquemas aprobados y más prescritos como tratamiento de primera línea para pacientes aptos para someterse a trasplante (ASCT) son: <sup>38</sup>

1. Bortezomib más ciclofosfamida más dexametaxona.
2. Bortezomib más doxorubicina más dexametasona.
3. Bortezomib más lenalidomida más dexametaxona.
4. Bortezomib más talidomida más dexametaxona.
5. Lenalidomida más dexametaxona.

Otros regímenes menos prescritos para este grupo de pacientes son:

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

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

Debe evitarse la administración de agentes alquilantes, como melfalán, en pacientes susceptibles de recibir trasplante y cuando se planea el cultivo de células hematopoyéticas, porque estos compuestos interfieren con la adecuada 46 movilización de células madre y tienen potencial para dañar la médula ósea. Por lo general, para pacientes no susceptibles de recibir trasplante, la elección de un régimen doble o un régimen triple de medicamentos reside en el estado general o condición clínica del paciente. En tanto que en los pacientes susceptibles de recibir trasplante, el consenso actual es que el tratamiento de inducción debe ser un esquema triple.<sup>39</sup>

Al momento de tomar la decisión respecto al esquema a seguir es necesario discutir con el paciente los posibles efectos secundarios de los medicamentos. En el caso de talidomida, bortezomib y vincristina, es importante tener en mente la posibilidad de neuropatía; no obstante, la suplementación con L-carnitina y L-glutamina y vitaminas B6 y B12 puede ofrecer cierta neuroprotección. Está demostrado que cambiar de la presentación IV a la subcutánea de bortezomib disminuye notablemente la incidencia de neuropatía periférica. En cuanto al esquema lenalidomida y dexametasona, existe mayor riesgo de trombosis venosa profunda, por lo que se recomienda la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales o ácido acetilsalicílico. Respecto de la función renal, bortezomib ha demostrado mayor seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Tratamiento a dosis altas con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>40</sup>

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

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

El trasplante alogénico o heterólogo de células hematopoyéticas sólo debe realizarse en el contexto de un estudio clínico y únicamente en pacientes con buena respuesta antes del trasplante. Más de 90 por ciento de los pacientes no son aptos para someterse a trasplante alogénico por la edad o por falta de donador HLA compatible. La mortalidad en pacientes que reciben trasplante alogénico no mieloablato posterior a un trasplante autólogo es de 10 por ciento, comparado con 2 por ciento de los que reciben dos trasplantes autólogos.<sup>40</sup>

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

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

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

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

Debe analizarse el riesgo-beneficio al optar por lenalidomida, porque existe evidencia de segundos cánceres con la administración prolongada de este agente, particularmente en postrasplante y con la administración previa de melfalán, así como mayor riesgo de infecciones y neutropenia grados 3 y 4. Respecto a talidomida, es necesario evaluar la toxicidad acumulada, particularmente la neuropatía periférica que se observó que tiene relación directa con la duración del tratamiento.<sup>41</sup>

#### IV.1.10. Complicaciones

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

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

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

años. Las complicaciones óseas del MM incluyen: dolor óseo, lesiones Osteolíticas, fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión de la medula espinal.<sup>42</sup>

#### IV.1.10.1. Fracturas patológicas

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

#### IV.1.10.2. Compresión de la médula espinal

Debe considerarse una emergencia médica, el tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides EV y radioterapia. La cirugía descompresiva y estabilizadora se reserva para los muy raros casos de compresión medular por fractura vertebral.<sup>43</sup>

#### IV.1.10.3. Hipercalcemia

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

#### IV.1.10.4. Insuficiencia renal

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

#### IV.1.11. Pronóstico y evolución

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

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

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

La trombocitopenia al diagnóstico representa otro hallazgo de mal pronóstico, así como la existencia de células plasmáticas en la médula ósea con características morfológicas de inmadurez; una tasa de proliferación elevada de las mismas y la relación elevada de cadenas ligeras libres (>1.25) también son factores de mal pronóstico.<sup>43</sup>

En adición a la clasificación de Durie-Salmon y del Sistema de Estadificación Internacional, el mieloma múltiple puede clasificarse con base en su perfil de riesgo genético. El mieloma múltiple de alto riesgo se define por la existencia de cualquiera de las siguientes alteraciones genéticas: 5,7 t(4;14), t(14;16), t(14;20), delección de 17p (mediante FISH), delección del cromosoma 13 (mediante citogenética metafásica convencional), hipodiploidia (mediante citogenética metafásica convencional). Las alteraciones citogenéticas de riesgo estándar o mejor pronóstico son: ausencia de

cualquiera de las alteraciones señaladas, hiperdiploidía, t(11;14) o, bien, t(6;14) por FISH. Riesgo elevado la enfermedad y el mal pronóstico se definen por la presencia de uno de los siguientes en cada categoría: hipodiploidía, t (4; 14) o delección 17p13; niveles elevados de  $\beta$ 2M sérica o lactato deshidrogenasa; y sistema de clasificación internacional Etapa III. La enfermedad de riesgo estándar se define por la presencia de hiperdiploidía o t (11; 14), normal niveles de  $\beta$ 2M sérica o lactato deshidrogenasa, y sistema de clasificación internacional Etapa I.<sup>44</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>de 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

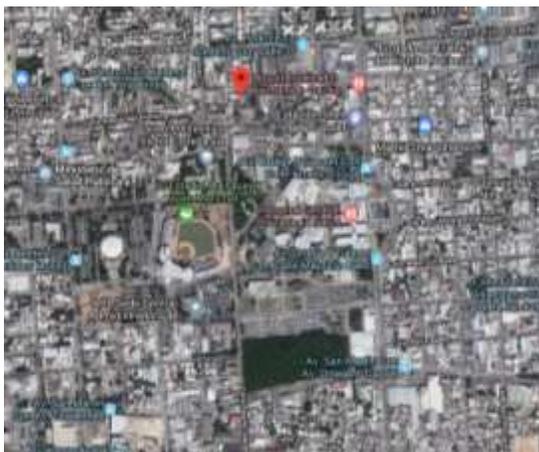
Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar la estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019. (Ver Anexo XIII.1. Cronograma)

### VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, el cual está ubicado, en la calle Alexander Fleming #1, Ensanche la Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado, al norte, por la calle Genard Pérez; al sur, por la calle Alexander Fleming; al este, por la calle 39 y al oeste, por la calle Juan 23. Área IV de Salud de la Región Metropolitana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo

Todos los pacientes a asistidos en la Consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019.

### VI.4. Muestra

Todos los pacientes que se les realizó estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019.

## VI.5. Criterios

### VI.5.1. De inclusión

1. Mieloma Múltiple.
2. Ambos sexos.
3. Adultos ( $\geq 18$  años).

### VI.5.2. De exclusión

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

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

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

## VI.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos, se completó, través de la revisión de los expedientes clínicos por la sustentante, en Diciembre 2019. (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

## VI.8. Tabulación

Los datos fueron tabulados mediante el programa electrónico Microsoft Excel.

## VI.9. Análisis

La información obtenida se analizó en frecuencia simple.

#### VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki <sup>45</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). <sup>46</sup> El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del hospital Salvador Bienvenido Gautier, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos. El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio. Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otras autores, será justificada por su llamada correspondiente.

## VII. RESULTADOS

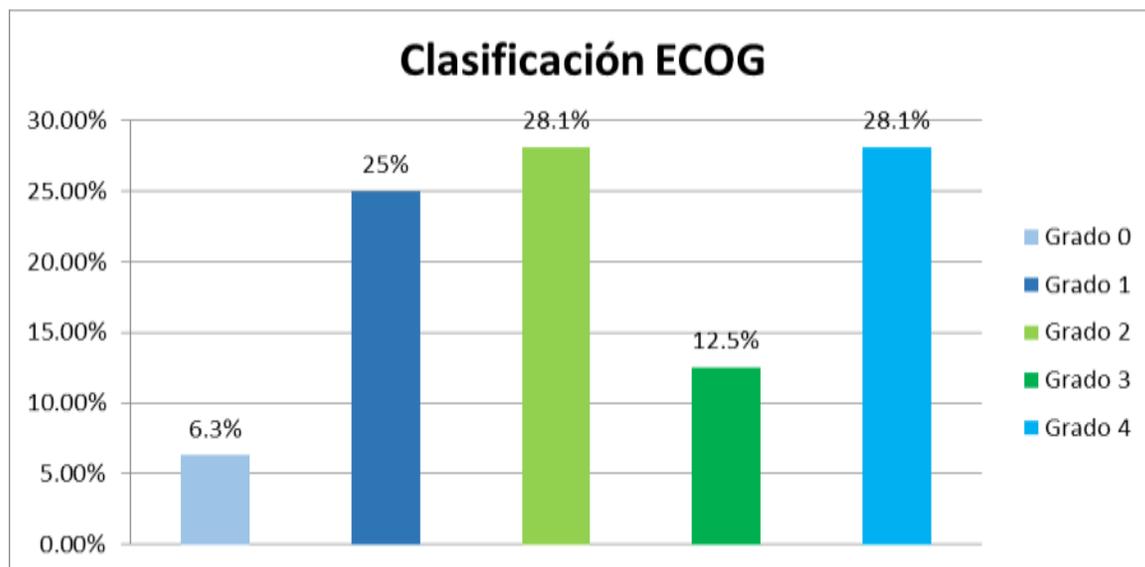
Cuadro 1. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según clasificación ECOG.

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.

Gráfico 1. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según clasificación ECOG.



Fuente cuadro 1.

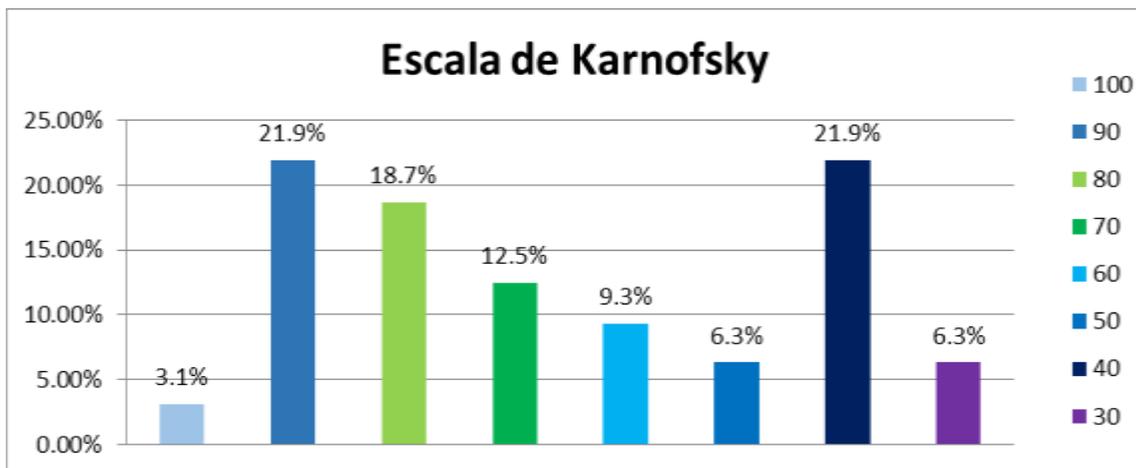
Cuadro 2. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según escala de Karnofsky.

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.

Gráfico 2. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según escala de Karnofsky.



Fuente cuadro 2.

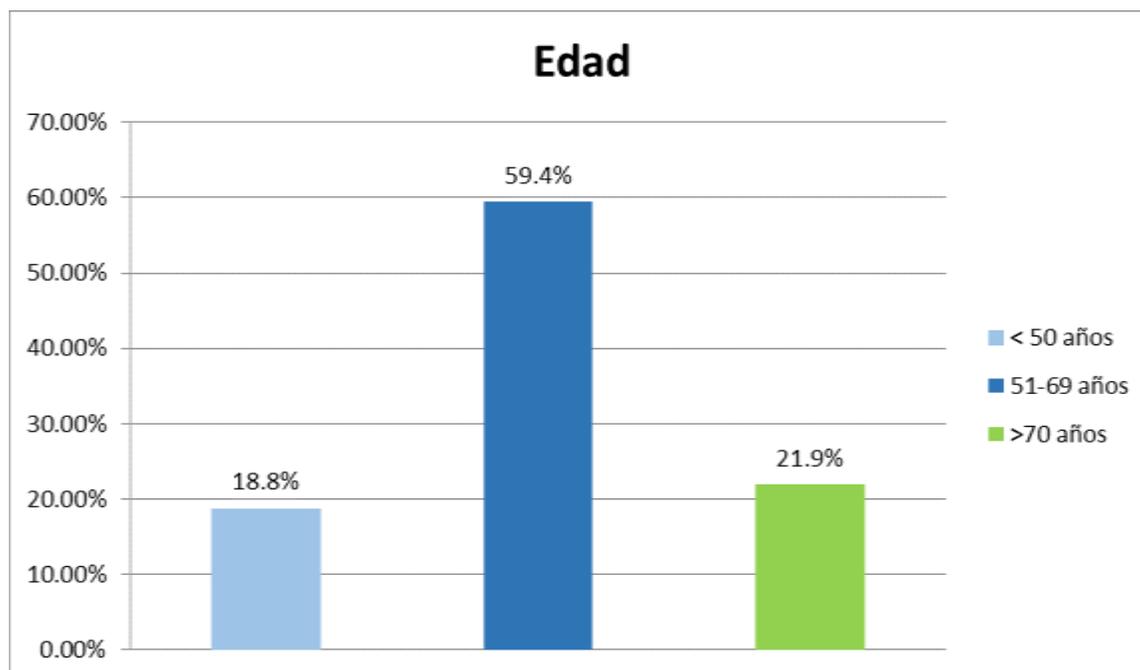
Cuadro 3. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
< 50	6	18.8
51-69	19	59.4
>70	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.

Gráfico 3. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según edad.



Fuente cuadro 3.

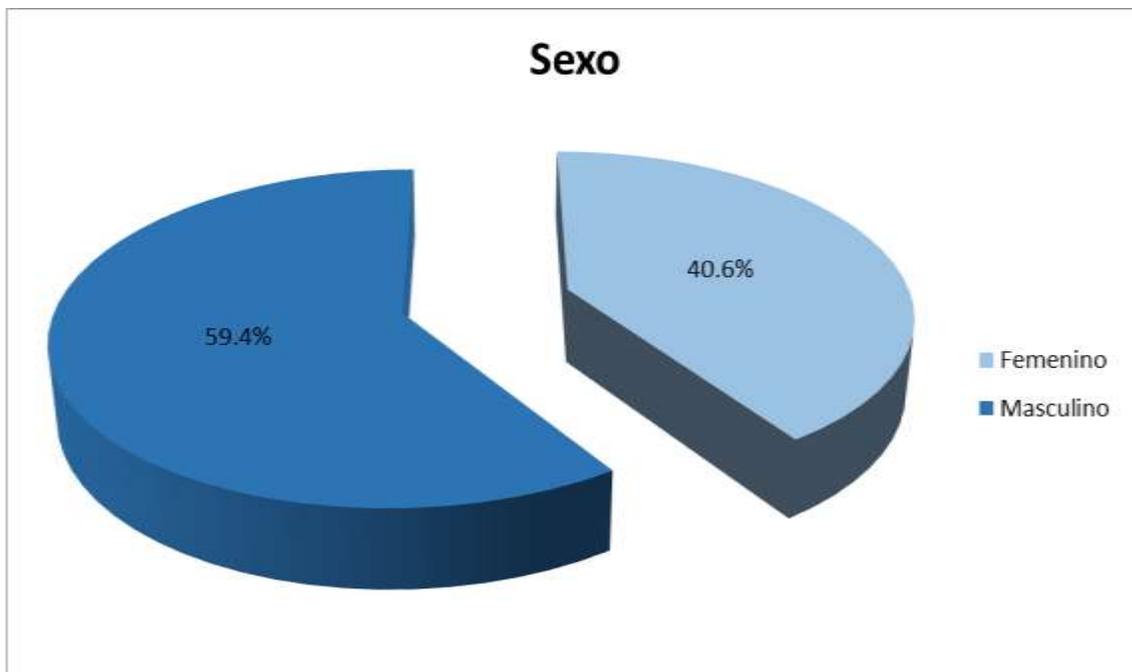
Cuadro 4. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según sexo.

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.

Gráfico 4. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según sexo.



Fuente cuadro 4.

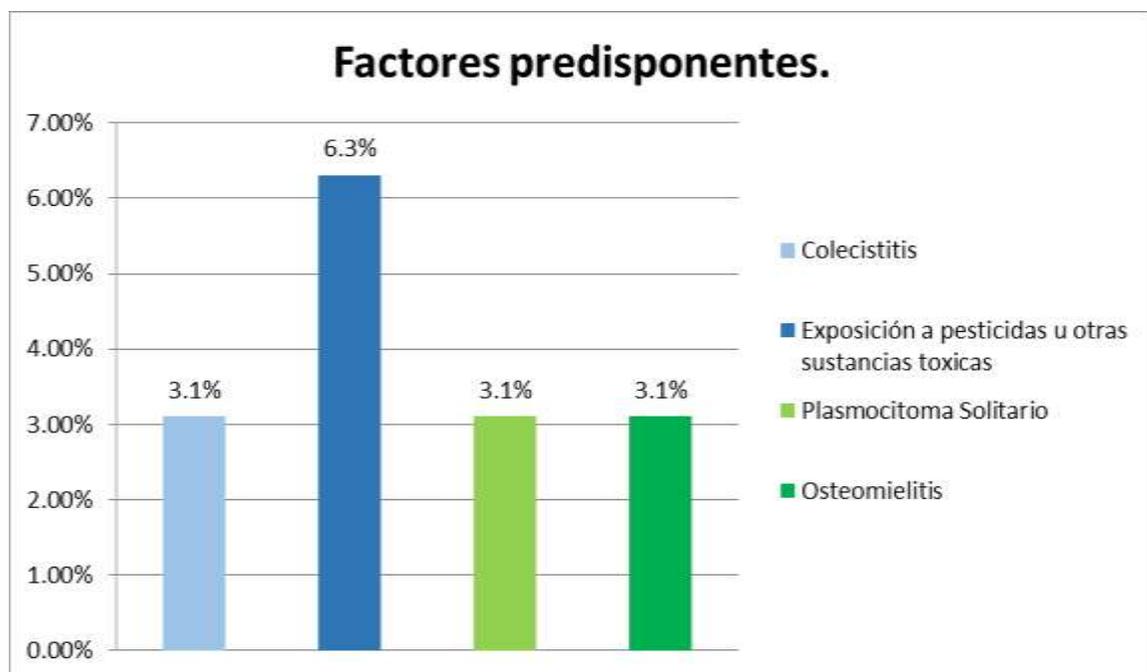
Cuadro 5. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según factores predisponentes.

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.

Gráfico 5. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según factores predisponentes.



Fuente cuadro 5.

Cuadro 6. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según cormobilidades

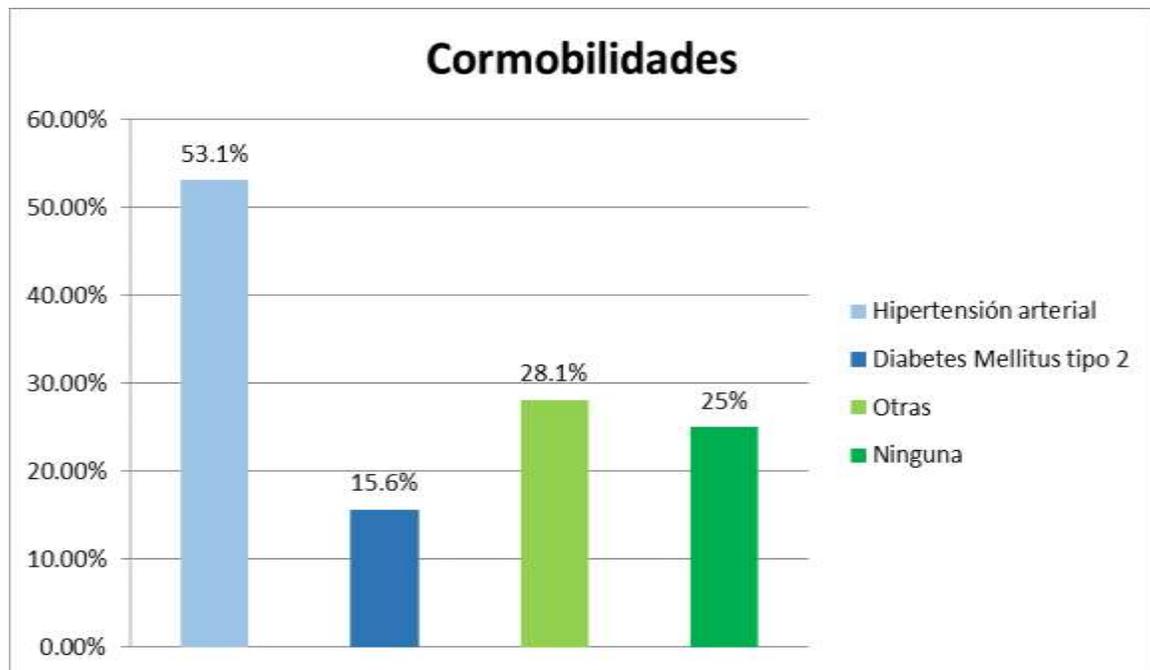
Cormobilidades	Frecuencia	%
Hipertensión arterial	17	53.1
Diabetes Mellitus tipo 2	5	15.6
Otras	9	28.1
Ninguna	8	25

Fuente directa

\*los pacientes presentaron más de una Comorbilidad.

El 53.1 por ciento de las cormobilidades 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.

Gráfico 6. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según cormobilidades



Fuente cuadro 6.

Cuadro 7. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según criterios CRAB.

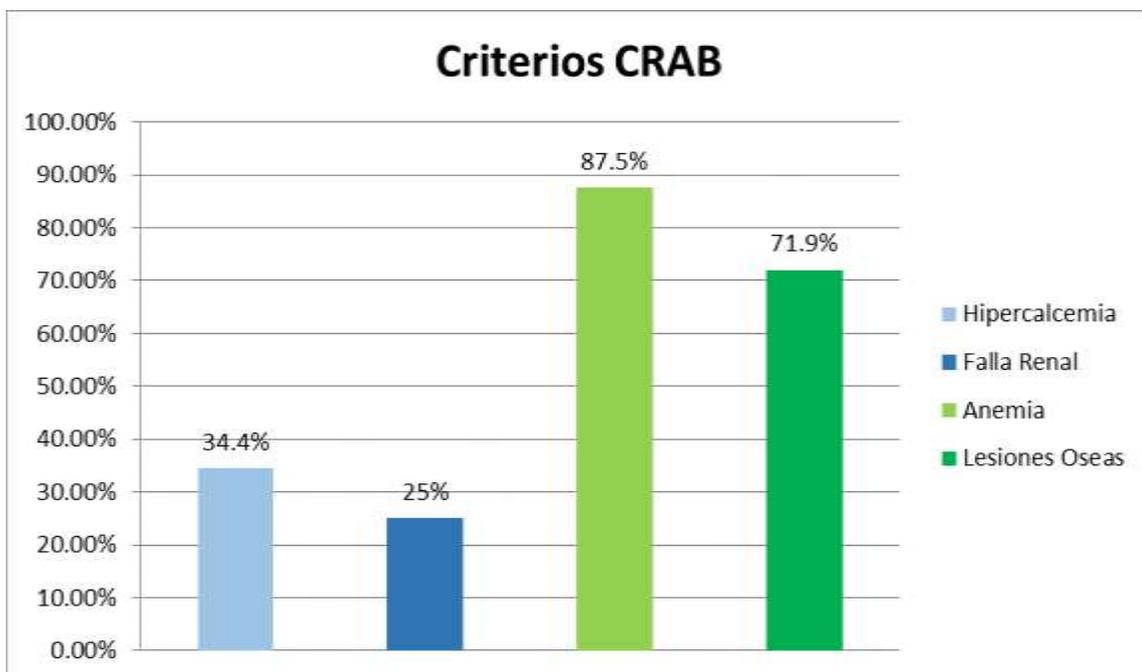
Criterios CRAB	Frecuencia	%
Hipercalcemia	11	34.4
Falla Renal	8	25
Anemia	28	87.5
Lesiones Oseas	23	71.9

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 óseas, el 34.4 por ciento hipercalcemia y el 25 por ciento falla renal.

Gráfico 7. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según criterios CRAB.



Fuente cuadro 7.

Cuadro 8. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según signos y síntomas.

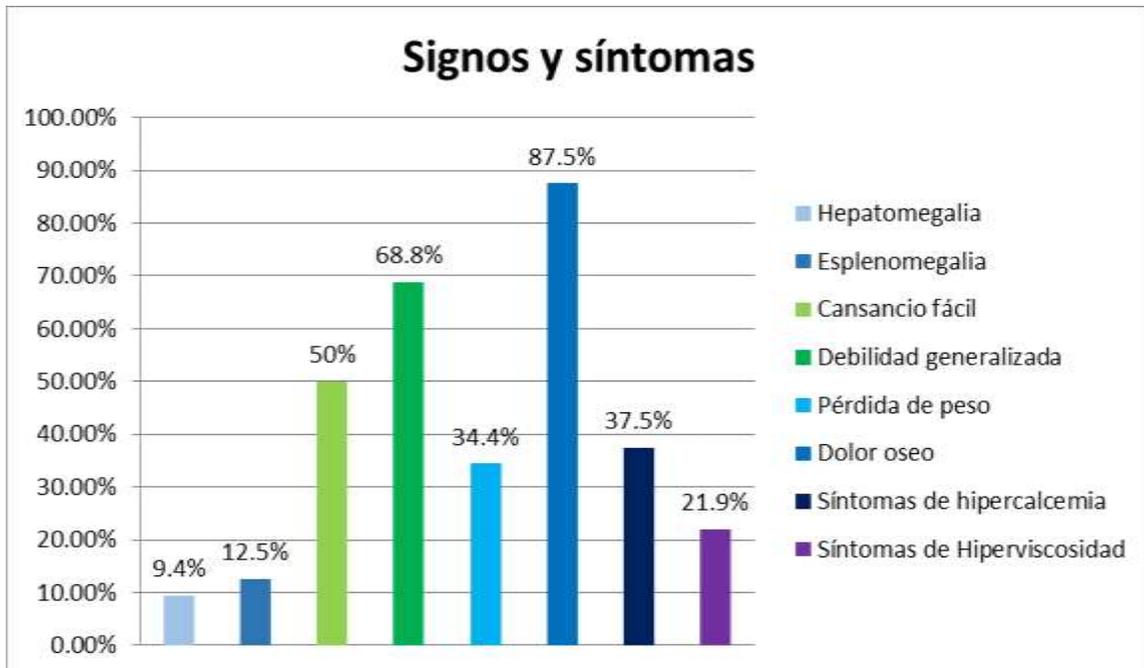
Signos y síntomas	Frecuencia	%
Hepatomegalia	3	9.4
Esplenomegalia	4	12.5
Cansancio fácil	16	50
Debilidad generalizada	22	68.8
Pérdida de peso	11	34.4
Dolor oseo	28	87.5
Síntomas de hipercalcemia	12	37.5
Síntomas de Hiperviscosidad	7	21.9

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.

Gráfico 8. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019Según signos y síntomas.



Fuente cuadro 8.

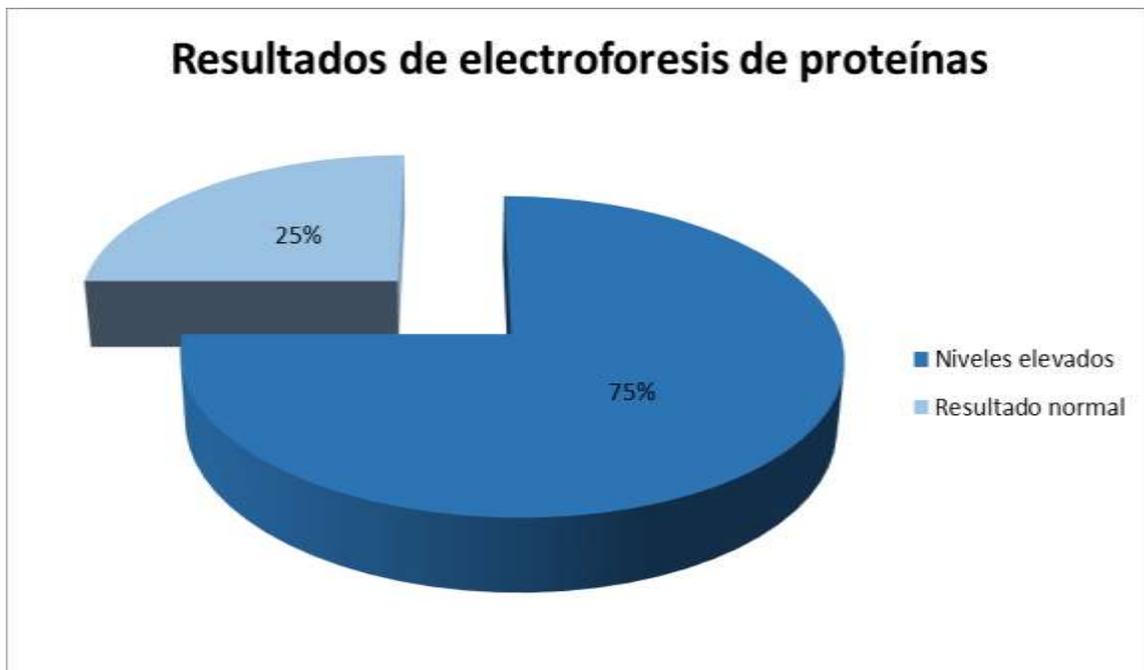
Cuadro 9. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según resultados de electroforesis de proteínas.

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.

Gráfico 9. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según resultados de electroforesis de proteínas.



Fuente cuadro 9.

Cuadro 10. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, 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
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.

Gráfico 10. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según tipo de inmunoglobulinas y cadena ligera alteradas.



Fuente cuadro 10.

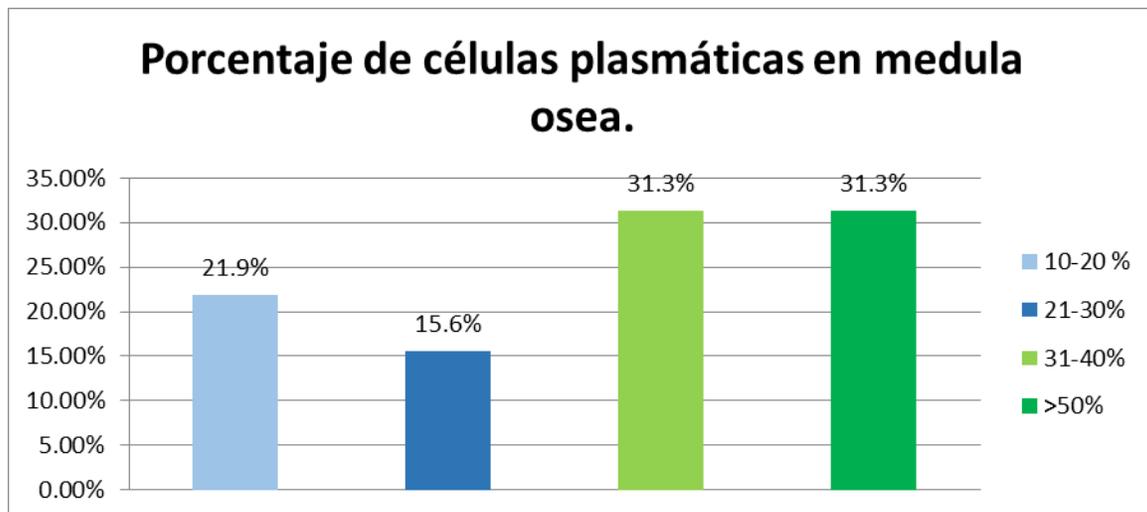
Cuadro 11. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según porcentaje de células plasmáticas en Medula Osea.

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.

Gráfico 11. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según porcentaje de células plasmáticas en Medula Osea.



Fuente cuadro 11.

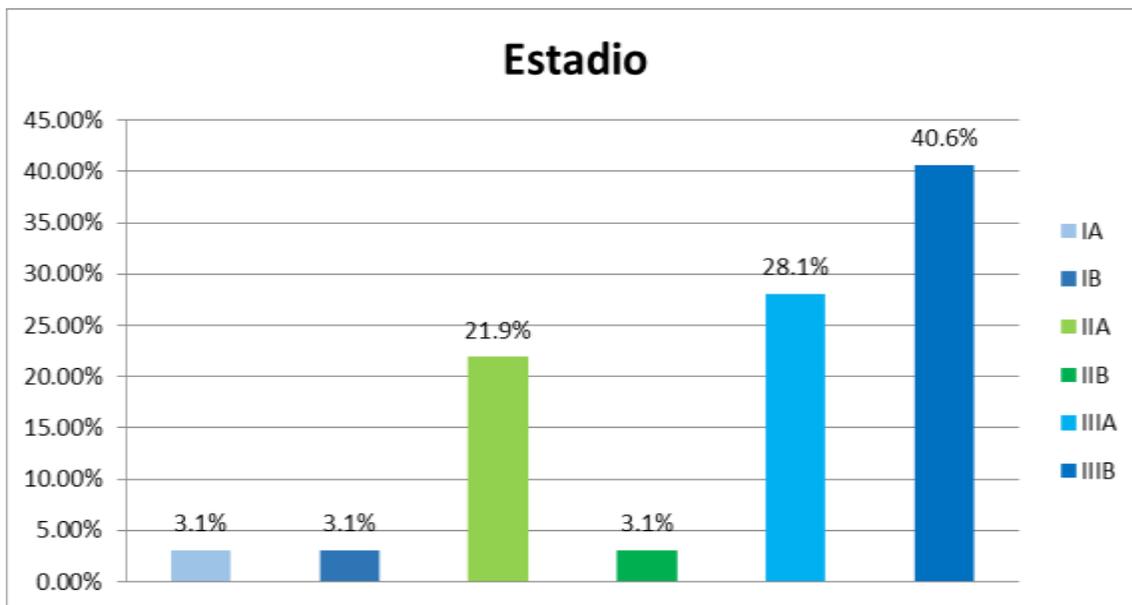
Cuadro 12. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según estadio

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.

Gráfico 12. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según estadio.



Fuente cuadro 12.

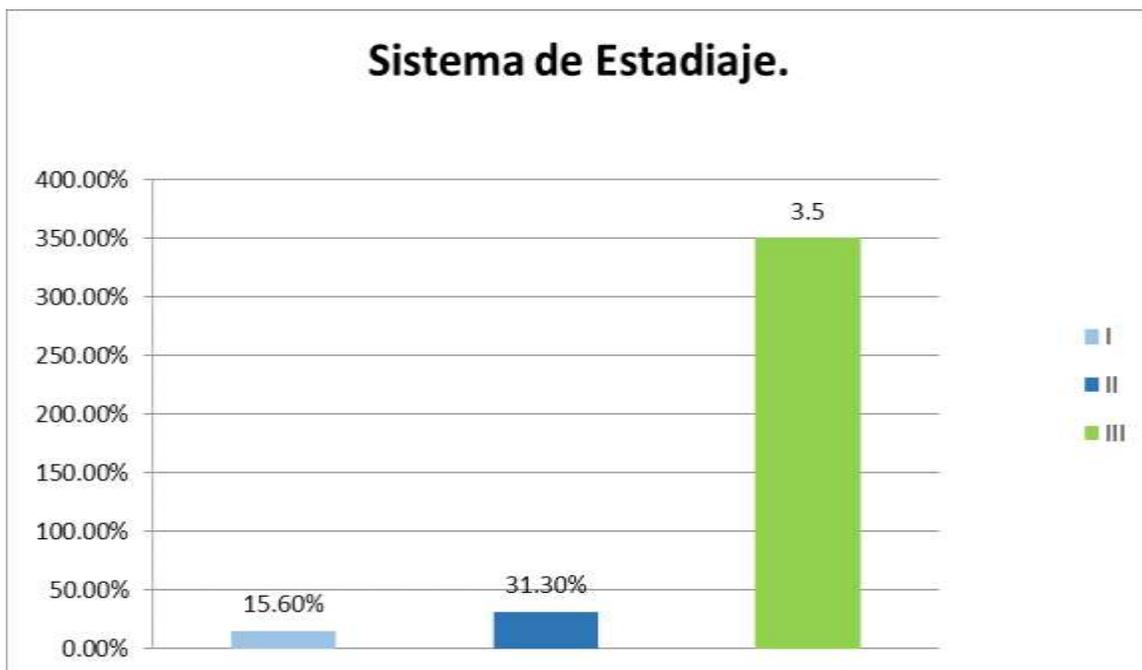
Cuadro 13. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según Sistema de Estadiaje.

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.

Gráfico 13. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según Sistema de Estadiaje.



Fuente cuadro 13.

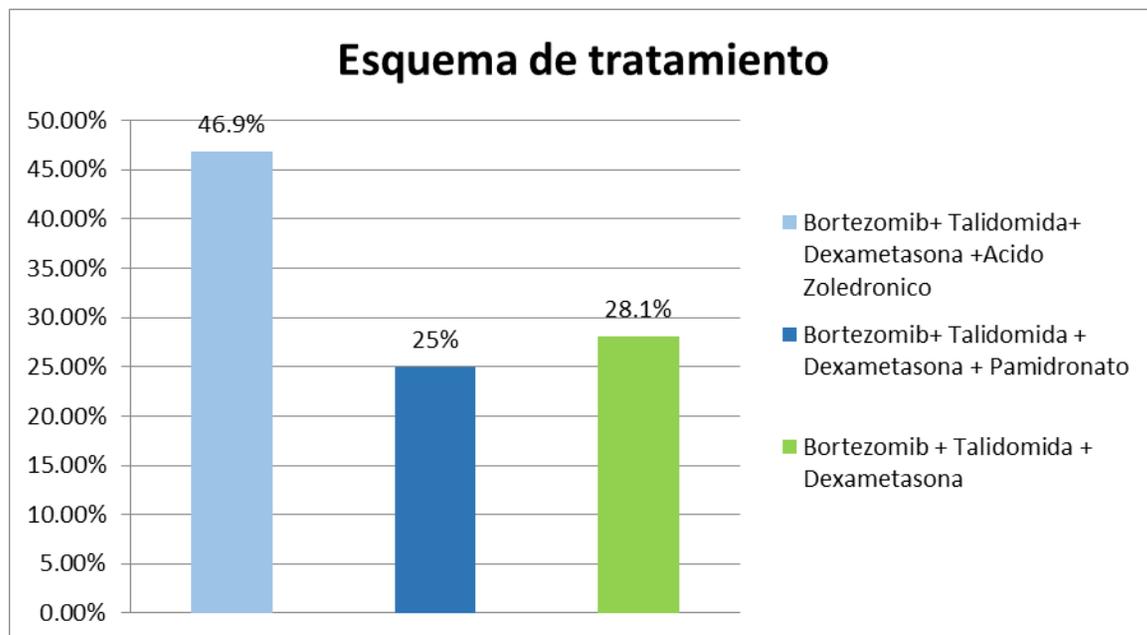
Cuadro 14. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según esquema de tratamiento.

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.

Gráfico 14. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según esquema de tratamiento.



Fuente cuadro 14.

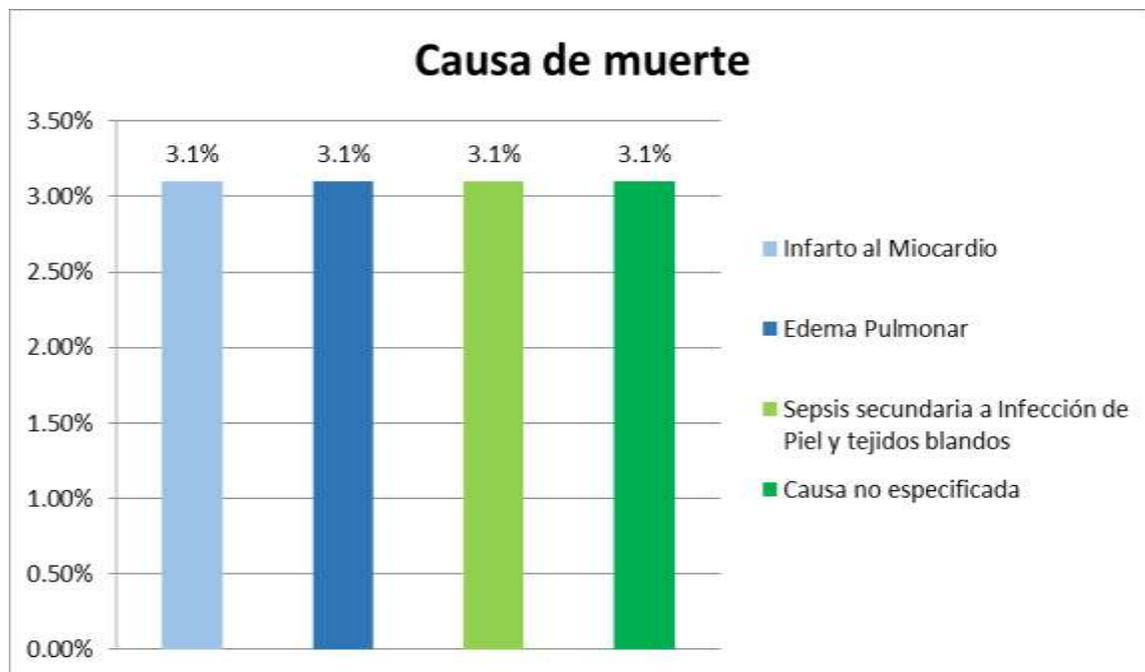
Cuadro 15. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, según causa de muerte.

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.

Gráfico 15. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019, 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 cardíaca, 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 óseas grado 1 y en 9 pacientes no se evidenció lesiones óseas.

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 evidenció 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 presenta esplenomegalia aislada. No hubo casos de hepatomegalia aislada.

Con respecto a los resultados de la electroforesis de proteínas, en 24 pacientes se evidencian niveles de proteínas en sangre elevados mientras que en 8 pacientes se reportó 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 de proteína monoclonal expresada, predominó 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 más frecuente representando 50-60 por ciento de los casos.

El porcentaje de infiltración en médula 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 y 1 paciente en las 3 etapas de Durie y Salmon restantes respectivamente.

La clasificación de riesgo se hizo mediante el Índice Pronóstico 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 contó con estratificación de riesgo citogenético; debido a la no disponibilidad de 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 en 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 ácido Zoledrónico 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 medula 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**

1. 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.
2. 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.
3. 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. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 351:1860.
2. Sociedad Argentina de Hematología 2015
3. Rafael Álvarez Lipe, Francisco Martín Marín, Tratamiento de la ira secundaria a mieloma múltiple con filtro de high cut-off. DOI: 10.1016/j.dialis.2012.06.001.
4. Dra. Ana Aurora Nadal Ponce, frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, (2018).
5. Mailankody S, Korde N, Lesokhin A, Lendvai N, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. Nat Rev Clin Oncol 2015;12286-12295.
6. ResumenOncoguíaMielomaMúltiple. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. 2014.
7. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 2016; 87:2675
8. Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2015. Br J Haematol 2015; 132:410.
9. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatmentemergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia 2012; 26:595.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 351:1860.
11. Myeloma Today. International Myeloma Foundation. Volumen 17 Número 1. Invierno 2017
12. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatmentemergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia 2012; 26:595.
13. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. N Engl J Med 2011; 364:2365

14. Resumen Oncoguía Mieloma Múltiple 2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE
20. 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]
21. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2011;48(1):4–12.
22. Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121–1127.
23. Dispenzieri A, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721–1728.

24. Curutchet M, Kusminsky Gustavo, Labanca V, Orlando S, Quiroga L, Sánchez Avalos JC, et. al. Guía de Mieloma Múltiple. Sociedad Argentina de Hematología. 2012.
25. Janssen. Sensibilización Social sobre la Realidad de los Pacientes con Mieloma Múltiple. Madrid, España. 2014.
26. Dr. Luis G. Ramón Rodríguez, Dr. Carlos Rivera-Keeling, Dr. Alberto Arencibia-Núñez, Dr. Onel M. Avila-Cabrera, Dra. Lissete Izquierdo-Cano, Dr. Edgardo Espinosa-Estrada, et. al. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2013;29 (4):382-397
27. Zamora Ortiz G, Velázquez Sánchez de Cima S, Hernández Reyes J, Vargas Espinosa J y col. 20 años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruíz de Puebla Mexico. Rev Hematol Mex 2013;14:63-90.
28. Flanders A, Stetler-Stevenson M, Landgren O. Disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity. Blood 2013;122;1088- 1089.
29. Reece D, Song, LeBlanc, et al. Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. Oncologist 2013;18:611-618
30. Beattie, S. & Lebel, S. (2011). The experience of caregivers of hematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. Psychooncology, 20(11), 1137-1150. doi:10.1002/pon.1962
31. Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 8018).
32. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide vs placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl.; abstr 8017).
33. Bilotti, E.; Faiman, B. M.; Richards, T. A.; Tariman, J. D.; Miceli, T. S. & Rome, S. I. (2011). Survivorship care guidelines for patients living with multiple myeloma: consensus statements of the International Myeloma Foundation

- Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nurs, 15 Suppl, 5-8.  
doi:10.1188/11.s1.cjon.5-8
34. Moreau P, et al & ESMO Guidelines Working Group. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24.
35. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010;28:5101-9.
36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2013 NCCN.org
37. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS, Ghobrial IM, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. Expert Rev Hematol. 2012 Feb;5(1):51-66
38. Cormican, O. & Dowling, M. (2016). Managing relapsed myeloma: The views of patients, nurses and doctors. Eur J Oncol Nurs, 23, 51-58. doi:10.1016/j.ejon.2016.04.003
39. Dougherty, M. (2010). Assessment of patient and family needs during an inpatient oncology experience. Clin J Oncol Nurs, 14(3), 301-306. doi:10.1188/10.cjon.301-306
40. Dowling, M.; Kelly, M. & Meenaghan, T. (2016). Multiple myeloma: managing a complex blood cancer. Br J Nurs, 25(16), S18-28. doi:10.12968/bjon.2016.25.S18
41. Dunn, E.; Arber, A. & Gallagher, A. (2016). The Immediacy of Illness and Existential Crisis: Patients' lived experience of under-going allogeneic stem cell transplantation for haematological malignancy. A phenomenological study. Eur J Oncol Nurs, 21, 90-96. doi:10.1016/j.ejon.2016.01.001
42. Ennis, N.; Rosenbloom, B. N.; Canzian, S. & Topolovec-Vranic, J. (2013). Depression and anxiety in parent versus spouse caregivers of adult patients

- with traumatic brain injury: a systematic review. *Neuropsychol Rehabil*, 23(1), 1-18. doi:10.1080/09602011.2012.712871
43. Foster, D. & Lauver, L. S. (2014). When a diabetic foot ulcer results in amputation: a qualitative study of the lived experience of 15 patients. *Ostomy Wound Manage*, 60(11), 16-22.
44. Friethriksdottir, N.; Saevarsdottir, T.; Halfdanardottir, S. I.; Jonsdottir, A.; Magnusdottir, H.; Olafsdottir, K. L.; Gunnarsdottir, S. et al. (2011). Family members of cancer patients: Needs, quality of life and symptoms of anxiety and depression. *Acta Oncol*, 50(2), 252-258. doi:10.3109/0284186x.2010.529821
45. Manzini JL. Declaración de Hilsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2017; VI (2): 321.
46. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Génova, 2015.

## XII. ANEXOS

### XII.1.1. Cronogramas

Variables	Tiempo: 2019
Selección del tema	Enero-Febrero
Búsqueda de referencias	Marzo-Abril
Elaboración del anteproyecto	Mayo-Junio
Sometimiento y aprobación	Julio
Recolección de datos	Agosto
Tabulación y análisis de la información	Septiembre
Redacción del informe	Octubre
Revisión del informe	Noviembre
Encuadernación	Noviembre
Presentación	Noviembre

## XII.2. Instrumento de recolección de los datos

ESTADIO DE PRESENTACION EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS, EN LA CONSULTA DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DR. SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, ENERO-OCTUBRE 2019.

### **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:

### XII.3.Costos y Recursos

XII.3.1.Humanos			
Sustentante: uno Asesores: dos Digitadores			
XII.3.2.Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora: Hardware: Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM. Impresora HP all in one. Software: Microsoft Windows 8. Microsoft Word 2013. IBM SPSS 9. Presentación: Proyector SVGA/HDMI LG. Cartuchos HP 122	2 unidades	1,500.00	3,000.00
XII.3.3.Información			
Libros, Revistas, Artículos online Otros documentos			
XII.1.3.4.Económicos			
Inscripción de anteproyecto tesis UNPHU			10,000.00
Papelería (copias)			3,400.00
Encuadernación	4		13,000.00
Alimentación y Transporte	informes		5,200.00
Imprevistos			7,000.00
<b>Total</b>			<b>42,750.00</b>

XII.4. Evaluación

Sustentante:

---

Dra. Anyelis Lucia Santana Paulino

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: \_\_\_\_\_