



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EVOLUCIÓN DE MIELOMA MÚLTIPLE
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2009-2014**

PRESENTADA POR

ROSA INÉS VENGOA FIGUEROA

ASESORA

CECILIA ARTETA ALTAMIRANO

TESIS

PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA
EN MEDICINA CON MENCIÓN EN HEMATOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2017



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EVOLUCIÓN DE MIELOMA MÚLTIPLE
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2009-2014**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA
EN MEDICINA CON MENCIÓN EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTADA POR
ROSA INÉS VENGOA FIGUEROA**

**ASESORA
CECILIA ARTETA ALTAMIRANO**

LIMA-PERÚ

2017

JURADO

Presidente: Dra. Mariela Moreno Larrea.

Miembro: Dr. Humberto Poma Torres.

Miembro: Dra. María Martha Vizcarra Cabredo

A mis amores y motivos:

Gustavo, Gustavo Rafael y Adolfo Augusto

A la memoria de Rubén Adolfo....padre amoroso

A María Cleofe, madre ejemplar y abnegada

Con mucho cariño para Augusta y Rafael, mis segundos padres

AGRADECIMIENTOS

A la Sra. Luz Julca, por su ayuda desinteresada al brindar y facilitar datos estadísticos de la enfermedad de fondo.

Al Sr. José Lira, programador de sistemas, por colaborar con la obtención de la data 2013-2014 del sistema de Gestión hospitalaria de pacientes que padecen de la patología de estudio.

A la Sra. Giovanna Quispe, secretaria del servicio por colaborar en conseguir las historias clínicas de los pacientes con mieloma para la realización del presente trabajo.

A la Dra. Verónica Medina, Patóloga Clínica del Hospital Alberto Sabogal Sologuren por colaborar en la obtención de datos de laboratorio de pacientes en los cuales la historia clínica se hallaba incompleta.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|--------|
| Jurado | |
| Dedicatoria | |
| Agradecimiento | |
| Resumen | |
| Abstract | |
| | Página |
| INTRODUCCIÓN | 01 |
| CAPÍTULO I : MARCO TEÓRICO | 04 |
| 1.1 Antecedentes de la investigación | 04 |
| 1.2 Bases teóricas | 08 |
| 1.3 Definición de términos | 42 |
| CAPÍTULO II: METODOLOGÍA | 48 |
| 2.1 Tipo de investigación | 48 |
| 2.2 Diseño | 48 |
| 2.3 Población y muestra | 48 |
| 2.4 Métodos de recolección de datos. Instrumentos | 49 |
| 2.5 Procesamiento de datos | 50 |
| 2.6 Aspectos éticos | 50 |
| CAPÍTULO III: RESULTADOS | 51 |
| CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN | 72 |
| CONCLUSIONES | 82 |
| RECOMENDACIONES | 85 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | |
| ANEXOS | |
| Anexo 1: Ficha de recolección de datos | |
| Anexo 2: Matriz de consistencia | |

INDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla nº01 Riegos de progresión en MM. | 22 |
| Tabla nº 02 Estratificación pronóstico internacional(ISS) | 23 |
| Tabla nº03 Estratificación por evaluación citogenética y molecular | 24 |
| Tabla nº 04: Incidencia y sobrevida según estratificación de riesgo (mSMART) estándar | 25 |
| Tabla nº 05: Respuesta a tratamiento IMWG | 40 |
| Tabla nº 06: Criterios de respuesta según el EBMT | 41 |
| Tabla nº 07: Relación edad y sexo en MM 2009-2014 HASS | 51 |
| Tabla nº 08 Relación entre edad y sexo en MM 2009-2014 HASS | 52 |
| Tabla nº09 Relación raza y edad en MM 2009-2014 HASS | 52 |
| Tabla nº10 Relación raza y edad en MM 2009-2014 HASS | 52 |
| Tabla nº 11 Sexo y grado de instrucción en MM 2009-2014 HASS | 53 |
| Tabla nº12 Edad y grado de Instrucción en MM 2009-2014 HASS | 53 |
| Tabla nº13 Sexo y anemia en MM 2009-2014 HASS | 53 |
| Tabla nº 14: Edad y nivel de hemoglobina en MM 2009-2014 HASS | 54 |
| Tabla nº 15 Sexo y tipo de anemia en MM 2009-2014 HASS | 54 |
| Tabla nº 16 Edad y calcio en MM 2009-2014 HASS | 54 |
| Tabla nº17 Distribución etaria y niveles de calcio en MM 2009-2014 HASS | 55 |
| Tabla nº 18 Nivel de calcio y sexo en MM 2009-2014 HASS | 55 |
| Tabla nº19 Edad y creatinina en MM 2009-2014 HASS | 55 |
| Tabla nº 20 Creatinina y sexo en MM 2009-2014 HASS | 55 |
| Tabla nº21 Edad y depuración de creatinina en MM 2009-2014 HASS | 56 |
| Tabla nº22 Depuración de creatinina y edad en MM 2009-2014 HASS | 56 |
| Tabla nº23: PCR y edad en MM 2009-2014 HASS | 56 |

| | |
|--|----|
| Tabla nº24 PCR y sexo en MM 2009-2014 HASS | 57 |
| Tabla nº 25 DHL y edad en MM 2009-2014 HASS | 57 |
| Tabla nº 26 DHL y sexo en MM 2009-2014 HASS | 57 |
| Tabla nº27 Lesiones óseas y edad en MM 2009-2014 HASS | 57 |
| Tabla nº28 Lesiones óseas y sexo en MM 2009-2014 HASS | 58 |
| Tabla nº29 Edad y tipo Lesión ósea en MM 2009-2014 HASS | 58 |
| Tabla nº30 Sexo y tipo de lesión en MM 2009-2014 HASS | 58 |
| Tabla nº31 Porcentaje células plasmáticas y edad en MM 2009-2014 HASS | 59 |
| Tabla nº32 Porcentaje células plasmáticas e Intervalo Etario en MM 2009-2014 HASS | 59 |
| Tabla nº33 Porcentaje células plasmáticas y sexo en EPMM 2009-2014 HASS | 59 |
| Tabla nº34 Globulina alterada y sexo en MM 2009-2014 HASS | 60 |
| Tabla nº 35 Supervivencia y comorbilidad en MM 2009-2014 HASS | 61 |
| Tabla nº 36 Sistema de estratificación internacional : ISS y edad en MM 2009-2014 HASS | 61 |
| Tabla nº 37 Sistema de estratificación Internacional (ISS) y sexo en MM 2009-2014 HASS | 61 |
| Tabla nº 38 Porcentaje células plasmáticas y globulina alterada en MM 2009-2014 HASS | 62 |
| Tabla nº 39 Porcentaje de células plasmáticas y ISS en MM 2009-2014 HASS | 62 |
| Tabla nº 40 ISS y globulina alterada en MM 2009-2014 HASS | 63 |
| Tabla nº 41 Terapia de Primera línea en MM 2009-2014 HASS | 63 |
| Tabla nº 42 Terapia de 2da línea en EPMM 2009-2014 HASS | 66 |
| Tabla nº 43 Pronostico y porcentaje de células plasmáticas en MM 2009-2014 HASS | 67 |
| Tabla nº 44 Globulina alterada y pronóstico MM 2009-2014 HASS | 67 |
| Tabla nº 45 Supervivencia y pronóstico en MM 2009-2014 HASS | 68 |
| Tabla nº 46 Respuesta EMBT y pronóstico en MM 2009-2014 HASS | 68 |
| Tabla nº 47 Pronóstico y fallecidos en MM 2009-2014 HASS | 69 |
| Tabla nº 48 Edad y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS | 69 |
| Tabla nº 49 Fallecidos y sexo en MM 2009-2014 HASS | 69 |

| | |
|--|----|
| Tabla nº 50 Fallecidos y porcentaje de infiltración medular en MM 2009-2014 HASS | 70 |
| Tabla nº 51 Asociación entre ISS y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS | 70 |
| Tabla nº 52 Terapia de primera línea y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS | 71 |
| Tabla nº 53 Tiempo terapia de primera línea y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS | 71 |
| Tabla nº 54 Comparación epidemiológica de estudios en MM de Perú e internacionales | 73 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico nº01: Fármacos para terapia de mieloma múltiple | 26 |
| Gráfico nº 02: Características de la progresión del Mieloma Múltiple | 27 |
| Gráfico nº 03 Respuesta a terapia de primera línea EMBT en EPMM 2009-2014 HASS | 64 |
| Gráfico nº04 Respuesta a terapia de primera línea INWG en EPMM 2009-2014 HASS | 64 |
| Gráfico nº05 Respuesta a terapia de primera línea en EPMM 2009-2014 HASS | 65 |
| Gráfico N° 06 Supervivencia en EPMM 2009-2014 HASS | 66 |

RESUMEN

Objetivo: Conocer la evolución e identificar las características sociodemográficas, clínicas, laboratoriales, estadio estratificación internacional (ISS), supervivencia, pronóstico y respuesta a terapia de pacientes con mieloma múltiple (MM).

Método: Estudio analítico retrospectivo, observacional realizado en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren (HASS) del 2009-2014, que incluyó a 125 pacientes con diagnóstico de MM ,que cumplieron con criterios de selección, con seguimiento de los mismos hasta noviembre 2015.

Resultados: La edad media fue de 66 años, 64,8% fueron varones, 80.4% de pacientes tuvieron anemia, 24% alteración renal, 43,2% proteinuria, 17,6% fractura patológica, la paraproteína G fue la más frecuente seguida de la A en 52,8%(66) y 24,8% respectivamente. La comorbilidad más frecuente fue la cardíaca. 40% de pacientes tuvo el ISS estadio clínico III, seguida de 34,4% del estadio I, 74 pacientes tuvieron pronóstico desfavorable según parámetros establecidos por el estudio. Se halló en 10 casos neoplasia secundaria. Solo 9 pacientes fueron a trasplante autólogo.

Conclusiones: 41,8% recibió terapia con 3 drogas (talidomida, ciclofosfamida y Dexametasona. 33,6%fue tributaria de radioterapia. En 37% de casos se logró remisión completa y 66,3% tuvo terapia de mantenimiento. Se observó elevación del PCR y DHL en 70 y 20 pacientes respectivamente. La sobrevida promedio fue de 25,7meses; según el ISS fue de 32, de 24,8 y 22meses para los estadios I, II y III respectivamente, 68 casos fallecieron, de los cuales 21,4% tuvo una sobrevida menor a 6 meses.

Palabras clave: mieloma múltiple, estadio estratificación internacional (ISS).

ABSTRAC

Objective: to know the evolution and identify sociodemographic, clinical, laboratory, stage international stratification (ISS), survival, prognosis and response to therapy of patients with multiple myeloma (MM).

Method: This is a study analytical retrospective, observational study conducted at the Hospital Alberto Sabogal Sologuren (HASS) of 2009-2014, which included 125 patients diagnosed with MM, who met selection criteria, with monitoring them until November 2015.

Results: The mean age was 66 years, 64,8% were male, 80.4% of patients had anemia, 24% renal impairment, proteinuria 43,2%, 17,6% pathologic fracture, the paraprotein G was the most frequent followed from a in 52,8% (66) and 24,8% respectively. The most frequent comorbidity was the heart. 40% of patients had clinical stage III ISS, followed by 34,4% of the stadium I. 74 patients had unfavorable prognosis according to parameters set by the study. It was found in 10 cases secondary neoplasia. Only 9 patients were autologous transplantation.

Conclusions: 41,8% received therapy with 3 drugs (thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone) . 33,6% received radiotherapy in 37% of cases complete remission was achieved and 66.3% received maintenance therapy elevation PCR and DHL was observed in 70 and 20 patients respectively. The average survival was 25,7 months, ISS stage I was 32 months. The ISS II was 24,8 months and 22 months for ISS .68 cases died, of which 21,4% had less than 6 months survival.

Keywords: multiple myeloma, stage international stratification (ISS).

INTRODUCCIÓN

En el Perú, desde 1972 se han realizado trabajos relacionados a mieloma múltiple (MM), en hospitales de nivel IV de nuestra capital, resaltando aquellos de índole epidemiológico, que describen las características clínicas de los pacientes que la padecen, y es el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HERM) la sede en donde se han desarrollado la gran mayoría de reportes.

En el Hospital Alberto Sabogal Sologuren (HASS), no se ha realizado investigaciones sobre el tema. La Red Sabogal tiene asignada una población aproximada de 1 800 000 pacientes, siendo atendidos 3297 el 2014 por el Servicio de Hematología, de los cuales se reportó 38 casos nuevos de mieloma múltiple por el área de estadística e inteligencia sanitaria.

Cabe destacar que en el HASS se atiende a pacientes con patología oncohematológica desde hace aproximadamente quince años, los cuales al ser diagnosticados eran derivados para su manejo a un hospital de mayor complejidad como es el Edgardo Rebagliati Martins.

Desde el año 2000 se asume el reto de dar quimioterapia a pacientes que padecen de enfermedades oncohematológicas entre ellas el mieloma múltiple, en camas de hospitalización del Servicio de Medicina Interna con un número insuficiente de especialistas (tres).

Considerar que nuestra institución (HASS), no realiza todas las pruebas de ayuda al diagnóstico para determinar la presencia de esta enfermedad, es así que hace tres años recién se realiza dosaje de inmunoglobulinas y hace ocho meses inmunofijación sérica y urinaria.

Respecto al estudio genético en el Perú, no se realiza la hibridación fluorescente in situ (FISH) útil es este tipo de enfermedades, solo se hace el estudio citogenético en los hospitales Almenara y Rebagliati, así como el Instituto de Enfermedades Neoplásicas por lo que, en caso de necesitar, se envían las muestras a estos

lugares. Se tiene conocimiento de que la prueba FISH está en proceso de implementación en laboratorios particulares.

Respecto a estudios de citometría de flujo para realizar Enfermedad Mínima Residual en mieloma múltiple, no es un examen de rutina en nuestro medio y todavía no se ha estandarizado ni implementado su uso; sin embargo, se solicita a pacientes en los que haya duda diagnóstica.

La terapia de esta patología ha evolucionado, de dar quimioterapia netamente endovenosa hasta mediados del año 2009, fecha en que se inicia la terapia oral con protocolos institucionales que según la literatura ofrecen mejor sobrevida a este tipo de pacientes, quienes no requieren camas para ser hospitalizados, salvo complicaciones.

Desde el año 2011 se cuenta con seis camas designadas a pacientes adultos con patología hematológica, en el área de Especialidades Médicas, incrementándose, también, a cinco el número de especialistas en el Servicio, lo cual ha permitido un mejor manejo y seguimiento de este tipo de pacientes.

La Oficina de Referencias de la Red Asistencial Sabogal, el año 2014, reportó que 17 pacientes han sido referidos a la Unidad de Trasplante de Medula Ósea de los hospitales Edgardo Rebagliati Martins y Guillermo Almenara Irigoyen, de los cuales seis casos corresponden a mieloma múltiple.

El área de estadística del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, desde el 2012, cuenta con el Sistema de Gestión Hospitalaria, un programa donde se permite a los médicos especialistas evidenciar el registro de pacientes atendidos según el código internacional de enfermedades, información que nos permitió ratificar el número real de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) que se han atendido desde esa fecha en nuestro hospital, determinando así el registro erróneo o aquellos que tienen evaluación y seguimiento regular por el servicio de Hematología.

La información obtenida fue cotejada con la que aparece registrada en el cuaderno de procedimientos del Servicio, con revisión posterior de las historias clínicas de los casos de MM y las que no fueron encontradas se procedió a la revisión de registros de resultados de análisis de laboratorio, es así como se determinó la cantidad de pacientes que se presentan al año con esta patología en el HASS.

El objetivo de esta investigación fue conocer la evolución de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2009-2014, además de identificar las características sociodemográficas y clínicas, el tipo de mieloma múltiple más frecuente; conocer el puntaje estadio internacional al momento del diagnóstico de estos pacientes, su supervivencia, de ser posible cuántos fallecen antes de iniciar terapia y qué porcentaje responden a terapia de primera línea o segunda línea o qué cantidad son referidos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Esta investigación descriptiva hace un aporte a la teoría y a la práctica beneficiando a los alumnos que estudian medicina, residentes de la especialidad, a la sociedad peruana de hematología, a la comunidad médica en general, a las instituciones hospitalarias donde se tratan pacientes que padecen de esta enfermedad y a la colectividad que esté interesada en el tema.

Además nos permite realizar una intervención adecuada de casos, diagnóstico temprano de la patología y así optimizar el seguimiento y terapia de los pacientes de MM.

Y, finalmente, continuar la integración de información con otros hospitales que tratan esta patología y a futuro impulsar a tener una data nacional y así presentar estudios oriundos de casos de pacientes que padecen de mieloma múltiple a la comunidad médica nacional e internacional.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación

Los primeros trabajos nacionales sobre el tema de investigación, pertenecen a los realizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), por Dancuart¹ y Aguilar Cartagena,² quienes realizaron una revisión epidemiológica, detallando las manifestaciones clínicas y de laboratorio de 115 casos entre el periodo 1952-1972 y 110 casos de mieloma múltiple que se presentaron entre 1969-1985 respectivamente.

Dulanto,³ en 1985, presenta un reporte de 135 casos correspondiente al Hospital Cayetano Heredia y Giuffra Monteverde⁴ en el Hospital Dos de Mayo en el periodo 1994-1997.

También se han descrito las características clínicas, epidemiológicas de los pacientes con dicha patología en los hospitales de la seguridad social, como es el realizado por Carrasco Yalan⁵ el año 2002 quien resalta los factores clínicos, laboratoriales y terapéuticos al debut, de 161 casos de MM del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de los cuales realiza el análisis estratificado según factores de riesgo mediante la elaboración de las curvas de sobrevida de Kaplan Meier y la determinación del *Log Rank que* determinan el grado de respuesta y sobrevida total a la quimioterapia oral versus combinada de esos pacientes.

O el estudio realizado por Rivera Buendía⁶ y Delgado Mercado⁷ también en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins donde se evaluó las características clínico epidemiológicas de 109 pacientes.

Cotrina⁸ en el mismo nosocomio reporta las características clínicas de 245 pacientes con mieloma múltiple, desde julio 2003 a diciembre 2007 e indica que casi 50% de ellos pertenecían al estadio pronóstico internacional II, mientras que Susanibar⁹ revisa la casuística de la enfermedad en estudio desde 1987 al 2009 evaluando 556 casos de los cuales 55% eran varones y 42% tienen como

componente M a la inmunoglobulina G y que en, aproximadamente, 42% de los casos no se registra el estadio pronóstico internacional.

Del Carpio¹⁰, presentó en el Congreso Europeo de Hematología del 2011, la experiencia del servicio de Hematología del HERM, respecto a terapia de primera línea en 41 pacientes tratados con ciclofosfamida, talidomida y dexametasona desde 2008 al 2011 logrando adecuada respuesta a terapia en un promedio de 6 meses. Sánchez Alvarez¹¹ desarrolla otro reporte en relación a terapia de segunda línea con Bortezomib en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el 2012.

En el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Grados Carnero¹² revisa 17 casos de MM atendidos entre junio 1996 y junio 1999. Rojas,¹³ el 2006 realiza una comparación del nuevo sistema de estadiaje internacional respecto al sistema Durie-Salmon en 70 pacientes del mismo hospital.

Sánchez Romero¹⁴ realizó una revisión de los hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos de 39 casos de mielomas múltiples diagnosticados y tratados en los servicios de Medicina Interna N° 2 Oncología Médica del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el período comprendido entre enero de 1997 y enero del 2000.

Mientras que Bravo Saavedra y Tacuri Sandoval¹⁵ el 2013 en el INEN presentan la valoración de los signos radiológicos más frecuentes relacionados a la enfermedad en columna vertebral mediante resonancia magnética.

Conocemos que antes del diagnóstico, los pacientes con cánceres hematológicos a menudo tienen múltiples consultas de atención lo que resulta en la demora para iniciar terapia.

Ellos tienen menos probabilidades de ser referidos urgentemente al hospital y, a menudo se presentan como emergencias, por ello, en el Reino Unido Howell DA y colaboradores,¹⁶ examinaron las perspectivas de este tipo de pacientes hallaron

que el tiempo en llegar a establecer que se trata de un mieloma fue de 163 días (rango intercuartil de 84-306 días).

En Chile, Conte *et ál.*¹⁷ realizaron un estudio retrospectivo, multicéntrico, epidemiológico en el cual participaron 6 centros hospitalarios. Describieron las características clínicas y sobrevida de 245 pacientes con mieloma múltiple tratados entre los años 1988 y 2002 y realizaron análisis de factores asociados a mortalidad.

Similar estudio efectuaron Paula e Silva *et ál.*¹⁸ el 2009, sobre las características clínicas, diagnóstico por laboratorio y pronóstico de 166 pacientes con mieloma múltiple del Servicio de Hematología del Hospital de Clínicas de la Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte Brasil. Excluyeron del estudio a 46 casos.

Minnicelli *et ál.*¹⁹ en marzo 2015 describen las características clínicas y epidemiológicas de 65 pacientes con mieloma múltiple de una región socioeconómica baja de Rio de Janeiro-Brasil.

Un estudio sueco publicado por Sigurdardottir *et ál.*²⁰ sobre el papel de diagnóstico, seguimiento clínico y supervivencia de 394 pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), de una cohorte de 14 798 casos diagnosticados de MM entre 1976 y 2005 y con un seguimiento hasta 2007.

Palumbo *et ál.*²¹ combinaron en un estudio internacional multicéntrico, el Sistema de estadificación Internacional (ISS) con anomalías cromosómicas detectadas por hibridación fluorescente in situ (FISH) después de la purificación de células plasmáticas CD138 y deshidrogenasa láctica sérica (LDH) para evaluar su valor pronóstico en 4 445 pacientes con MM de diagnóstico reciente.

Respecto a estudios de terapia Richardson *et ál.*²² realizaron un estudio multicéntrico de fase 1/2 en Boston (Instituto del Cáncer Dana-Farber), Atlanta (Instituto del Cáncer Emory Winship), Michigan (Centro del cáncer Ann Arbor) y

Nueva York (Centro Integral del Cáncer San Vicente), con 65 pacientes de reciente diagnóstico de MM en quienes emplearon terapia combinada con 25mg de Lenalidomide, 1,3mg o 1mg de bortezomib, y 20mg o 40mg de dexametasona, y de acuerdo a la respuesta hallada se procedió a mantenimiento o trasplante de los mismos.

Stewart y *et ál.*²³ reclutaron entre julio de 2010 y marzo de 2012, un total de 792 pacientes con MM en relapso en América del Norte, Europa y el Medio Oriente a los que se sometió a la asignación al azar a dos grupos de terapia para recibir carfilzomib, lenalidomida y dexametasona o lenalidomida y dexametasona sola (grupo de control) en ciclos de 28 días, hasta la revocación del consentimiento, la progresión de la enfermedad, o la aparición de inaceptable efectos tóxicos.

Trabajo semejante empleando carfilzomib, lenalidomida y dexametasona fue realizado por Khorde *et ál.*²⁴ en 45 pacientes con MM de reciente diagnóstico y 12 pacientes con mieloma smoldering de alto riesgo, randomizados entre el 11 de julio de 2011 y 9 de octubre de 2013 en varios centros especializados en cáncer de Estados Unidos, realizando el seguimiento de estos pacientes por 16 meses.

Shah y *et ál.*²⁵ en estudio multicéntrico de EEUU, incorporaron a 32 pacientes con recaída de enfermedad, recibiendo carfilzomib 20 a 27 mg/m², pomalidomida 4mg y dexametasona 40mg para posteriormente evaluar efectos adversos y sobrevida.

Yamasaki *et ál.*²⁶ en Japón, realizaron un estudio en 68 pacientes mayores de 70 años, entre enero 2005 y 2013, y los trataron con lenalidomida, bortezomib y dexametasona en dosis bajas, de acuerdo al estadio Durie Salmon.

Sutandyo *et ál.*²⁷ presentan datos obtenidos entre el 2008 al 2012 del perfil epidemiológico de 39 pacientes mayores de 60 años con mieloma múltiple, del Hospital Nacional de Cáncer de Dharmais Indonesia, quienes correspondieron en su mayoría a estadio internacional II.

En setiembre 2015 Osaki *et ál.*²⁸ publicó un estudio multicéntrico retrospectivo para evaluar el cambio en la supervivencia de acuerdo con las modalidades de

tratamiento en la práctica habitual en Japón, analizando datos clínicos de 2234 pacientes recién diagnosticados entre enero de 2001 y diciembre de 2012 de 38 hospitales afiliados a la Sociedad Japonesa de mieloma, esa información fue comparada con datos histórica de 1208 pacientes diagnosticados entre 1990 y el 2000 cuya terapia era diferente.

Un estudio griego realizado por Sergentanis *et ál.*²⁹ que desarrolla un metanálisis en el que revisa sistemáticamente 22 trabajos, que pretende sintetizar factores de riesgo asociados al mieloma, como son los ocupacionales, estilos de vida (tabaco, alcohol, índice de masa corporal), comorbilidades y presencia de componentes genéticos.

1.2 Bases teóricas

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas y la presencia de una paraproteína en el suero, orina o en ambas.

Sus manifestaciones clínicas son hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones osteolíticas asociado con anemia, hipercalcemia, infecciones recurrentes y neuropatía.^{30, 31}

1.2.1 Epidemiología

La incidencia de mieloma múltiple ha aumentado durante los últimos decenios,³² internacionalmente la incidencia varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes-año, correspondiendo a 1%-2% de todas las neoplasias y a 10% de las neoplasias hematológicas,³⁰ y el segundo más frecuente en hematología.^{33, 34}

En la Unión Europea en 2008 unos 32 000 pacientes nuevos contrajeron esta enfermedad³² y se estima que cerca de 27 000 nuevos casos de MM serán diagnosticados en los EE.UU. en 2015 y 11 000 pacientes morirán.³⁰

En series latinas, el pronóstico del MM de seis centros entre 1998 y 2002, la supervivencia a cinco años fue de solamente 23%, mientras que un 20% de los pacientes fallecieron antes de transcurrir seis meses desde del diagnóstico³⁵ mientras que en España, Ramón García-Sanz *et al.* refieren que el pronóstico ha mejorado y cada vez hay más series que superan los cinco años de mediana de supervivencia. Esto se debe a un cambio terapéutico casi revolucionario en el que ya hay indicios que indican la posibilidad de superar al trasplante autólogo. Todo debido a la introducción de nuevos agentes antimieloma.³⁶

Esta enfermedad afecta fundamentalmente a adultos de edad avanzada. En el momento del diagnóstico la edad media oscila entre los 68 y 73 años.³² La incidencia se eleva de forma exponencial con la edad y va disminuyendo después de los 84 años debido, posiblemente, a una baja notificación. Tan solo el uno al tres por ciento de los casos son diagnosticados en personas menores de 40 años.³⁷

Aproximadamente 75% de los pacientes son mayores de 70 años, los que tienen comorbilidades preexistentes.³⁸

El MM es algo más frecuente en varones que en las mujeres y más habitual en poblaciones negras que en las de raza blanca. La incidencia es aún más baja en las personas de ascendencia asiática.³²

Las tasas aproximadas de supervivencia a los cinco años del 28% no mejoraron significativamente en la Unión Europea entre 1970-1990. La mediana de supervivencia antes de 1997 era de casi 2,5 años, si bien ha mejorado ostensiblemente.³²

La ganmapatía monoclonal de significado incierto GMSI es una discrasia de células plasmáticas premaligna, que implica un riesgo de por vida de la transformación a la malignidad hematológica, que afecta al 3% de las personas de raza blanca, mayores de 50 años cuya prevalencia aumenta con la edad. La prevalencia varía entre las diferentes razas, y es dos veces mayor en las poblaciones negras y menos frecuentes en los asiáticos en comparación con los

blancos. Con una tasa fija de transformación de aproximadamente 1% por año. Es recomendable un seguimiento estrecho en este tipo de pacientes.³⁹

1.2.2 Biología molecular

El mieloma múltiple (MM), un cáncer de las células plasmáticas finalmente diferenciadas, es trascendental el impacto del microambiente y de la evolución clonal en esta enfermedad.

Aunque aberraciones genéticas y epigenéticas se producen en MM y evolucionan con el tiempo bajo la presión de estímulos exógenos, también presentes en discrasia de células plasmáticas pre malignas tales como ganmapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple smoldering (MMS), lo que sugiere que mutaciones genéticas por sí solas son necesarias, pero no suficientes, para la transformación a mieloma.

El papel de microambiente de la médula ósea es importante en la supervivencia, proliferación y la resistencia a la terapia en el mieloma está bien establecida; y aunque una especulación atractiva, fomenta un papel de evolución de GMSI o SMM en MM que aún no se ha demostrado.³⁴

Los primeros eventos oncogénicos en MM parecen ocurrir en el centro germinal, probablemente durante los procesos de cambio de clase de isotipo y la hipermutación somática, que son por naturaleza propensos a mutación.

La observación de que los pacientes con discrasia premaligna de células plasmáticas (GMSI y / o MMS) también llevan estas mutaciones iniciales que sugieren que son necesarias, pero no suficientes.

Eventos oncogénicos tardíos se cree que se producen en la medula ósea, después de que el clon de cáncer original es completamente diferenciado en célula plasmática de larga vida.

Incrementa la metilación (de histonas y acetilación) durante el proceso de evolución del MM, alcanza su apogeo en la etapa de leucemia a células plasmáticas, consecuentemente aumenta la transcripción de varios oncogenes.³²

El impacto de la composición genética en la biología del MM es incompleto sin un conocimiento más preciso de la identidad y el papel funcional de las células con MM con actividad de propagación.⁴⁰

1.2.3 Manifestaciones clínicas

El dolor óseo es el síntoma más típico y frecuente. Aparece en el 60-80% de los pacientes en el momento del diagnóstico, generalmente en columna vertebral, pero también en esternón, costillas o la zona proximal de las extremidades.³⁶

Su origen son lesiones óseas que, por radiología, suelen corresponder a típicas imágenes osteolíticas en «sacabocados» sin esclerosis periférica, pero también pueden manifestarse como osteoporosis grave o fracturas patológicas.

Las osteólisis son incluso más frecuentes que el dolor, pues aparecen en el 80% de los casos y en el resto hay lesiones microscópicas que, aun siendo invisibles en la radiografía convencional, pueden dar imágenes visibles por resonancia magnética (RM). Se localizan sobre todo en huesos con gran cantidad de médula ósea, es decir, por orden de frecuencia: cráneo, columna vertebral, costillas, pelvis y epífisis proximales de huesos largos. El origen de estas lesiones hay que buscarlo en un desequilibrio entre resorción y formación ósea.

En etapas iniciales se observa un aumento de la resorción por activación de osteoclastos debida al aumento de estimulantes como el factor de necrosis tumoral alfa y beta, la interleucina 1(IL) e IL-6, pero sobre todo a una hiperactividad del receptor del activador del factor nuclear kappa y su ligando (RANK/RANK-L), que se expresa en células plasmáticas y estroma.

El aumento destructivo se compensa al principio con un incremento de la formación ósea, pero al crecer el clon tumoral se sintetiza Dickkopf-1 (DKK1), que es un factor que inhibe la vía de Wingless tipo-1 (WNT1), esencial en los osteoblastos.

La formación del hueso se resiente y acaba por generar un desequilibrio que ocasiona una pérdida neta de su masa, lo que genera la clásica tríada de la lesión ósea del mieloma: dolor, hipercalcemia y fracturas patológicas.

La hipercalcemia está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico y un 30% adicional la desarrolla durante la evolución de la enfermedad. Las fracturas patológicas más frecuentes aparecen en la columna vertebral y pueden motivar lesiones radicales y/o medulares, aunque en estos casos suele haber un plasmocitoma asociado.³⁶

Otra manifestación clínica clásica del mieloma es la anemia, el 50% de los pacientes presenta anemia moderada y un 25%, suele ser severa. También son frecuentes los síntomas constitucionales (astenia y pérdida de peso).^{36,41}

La insuficiencia renal (IR) aparece en un 25-30% de casos, su origen es multifactorial, si bien la causa más descrita es la eliminación renal de cadenas ligeras de inmunoglobulina (proteinuria de Bence-Jones), cuya presencia en los túbulos se denomina histológicamente «riñón de mieloma».³⁶

Otras causas son hipercalcemia, hiperuricemia, deshidratación, infecciones urinarias de repetición, hiperviscosidad, amiloidosis e infiltración tumoral. Suele ser una IR crónica, pero también puede manifestarse como insuficiencia renal aguda (más raro, como síndrome de Fanconi adquirido o síndrome nefrótico).

Las infecciones son la primera causa de mortalidad del MM, con una incidencia de 0,8-2,2 episodios por paciente y año, entre 7 y 15 veces por encima de la observada en pacientes hospitalizados por otros motivos. Suelen ser bacterianas y localizadas en el pulmón y las vías urinarias, pero también las hay virales (sobre todo, herpes zóster) y fúngicas.

La causa principal de la susceptibilidad infecciosa es la hipogammaglobulinemia policlonal, pero también hay otros motivos: reducción de células T CD4+, alteración funcional de las células citolíticas, anomalías en el sistema del complemento y neutropenia ocasional.³⁶

La presentación clínica del síndrome de hiperviscosidad (SHV) consiste principalmente en la tríada de sangrado de la mucosa, cambios visuales y síntomas neurológicos. También pueden aparecer síntomas constitucionales y síntomas cardio respiratorios. La plasmaféresis es el tratamiento de elección y la estabilización de los niveles elevados de inmunoglobulina.⁴²

El síndrome de hiperviscosidad es raro en el MM (cuatro a ocho por ciento). Su génesis se relaciona con la concentración de la paraproteína y con las características moleculares de esta (es más frecuente con IgM –excepcional en el MM–, IgG3 e IgA). Hasta el 10-15% de los mielomas presentan amiloidosis, aunque con poca participación orgánica.

Otras manifestaciones clínicas son diátesis hemorrágica, hepatomegalia (un 20% de los casos), esplenomegalia (< 10%) y plasmocitomas (tumorações de células plasmáticas) en cualquier localización.³⁶

La enfermedad extramedular en pacientes con MM es un evento raro que se produce, ya sea en el momento del diagnóstico o durante la progresión de la enfermedad o en recaída. Esta manifestación se asocia con frecuencia con un mal resultado y la resistencia al tratamiento.⁴³

1.2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de MM debe basarse en las siguientes pruebas:

- a) Identificación y cuantificación del componente monoclonal
 - Electroforesis de proteínas en plasma y orina.
 - Cuantificación de inmunoglobulinas(Ig): IgG, IgA e IgM: El isotipo es IgG en el 60% de los casos; IgA en el 25-30%, e IgD en el 2%. El resto (10-15%)

carece de cadena pesada y solo tiene cadenas ligeras :MM Bence-Jones (BJ).³⁶

- Inmunofijación de cadenas pesadas y livianas en plasma y orina.
- Isoinmuno-electro-enfoque método más sensible que los dos anteriores para detectar cadenas más pequeñas. Detección de cadenas ligeras libres en suero, denominada también Freelite (serum free light chain :FLC) cuya relación iFLC/uFLC es mayor a 100.⁴⁴
- Proteinuria de 24 h.

b) Evaluación de la infiltración medular por células plasmáticas

- Aspirado y/o biopsia de médula ósea
- Estudio citogenético (cariograma) determina solo el 30% de las alteraciones citogenéticas. Identificándose por este método trisomías en los cromosomas impares (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, y 21). En contraste, MM smoldering albergan translocaciones entre 14q32.³⁴
- FISH: Fluorescencia con hibridación *in situ* que ayuda a determinar aproximadamente el 60% de anomalías, la más frecuente es la translocación del cromosoma 14q32 (en 40% de pacientes), también otra anomalía es la trisomía del brazo largo del cromosoma 1, que se observa hasta en el 50% de los casos.^{36,45}

También se identifica las siguientes alteraciones genéticas como la 17p13; t (4;14) y t(14;16), del 13q, t(11,14),del17p, del13,y del 1p.⁴⁶

- Técnicas moleculares que nos permiten identificar alteración genética del :
 - a) CCND1 en la t(11;14)(q13;q32), presente en el 20% de los MM;
 - b) FGFR/MMSET en la t(4;14) (p16;q32), en el 15%;
 - c) CMAF en la t (14;16) (q32;q23), en el 5-10%;
 - d) CCND3 en la t(6;14) (p21;q32), en el 3%, y
 - e) MAFB en la t(14;20) (q32;q11), que es bastante rara.³⁶

La translocación t(14;18) que implica el locus BCL-2 se informó en 2% a 3% de los pacientes con MM.³⁴

La sobreexpresión de los antiapoptóticas Bcl-2 de proteínas se correlaciona con la resistencia a la apoptosis in vitro y genómico inestabilidad y fue predictivo de fracaso del tratamiento con interferón.³⁴

Los pacientes con t(4;14) y/o del (17p) se define como SMM de alto riesgo.^{47,48}

- Citometría de flujo: Expresión antigénica de CD138 (específico de células plasmáticas) y CD38 (con sobreexpresión específica de células plasmáticas). Identifica anomalías fenotípicas como ausencia de CD19, presencia de CD56, CD13, CD33 o CD117, hechos impropios de la célula plasmática normal,^{34,45} otros consideran CD27, CD45, CD81.^{49, 50}

Si las células marcan: CD20+ y CD45+ parecen tener un peor pronóstico, mientras que la ausencia de CD56 con expresión de CD44 se asocia a enfermedad extramedular. La expresión de CD28 se relaciona con la actividad de la enfermedad y solo aparece en formas muy agresivas. Finalmente, la presencia de CD117 parece asociarse a un pronóstico favorable.³⁶

Esta información es relevante en casos de GMSI y MMS y útil para el seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR).⁵¹

El consenso sobre EMR actuales y futuros se dirigen a un límite inferior de detección de 0,001%, ideal, que requiere un mínimo de 3×10^6 a 5×10^6 células de médula ósea a medir.⁵²

c) Evaluación de enfermedad ósea:

- Serie ósea completa radiográfica: Survey óseo de huesos largos, columna, pelvis, cráneo, parrilla costal.^{53,54}
- En caso de sospecha de compresión medular se recomienda estudio por RNM(resonancia magnética nuclear) y TC(tomografía computarizada).³⁵
Casi el 80% de los pacientes con MM recién diagnosticados tiene lesiones óseas en la RMN. Estas pueden progresar a fracturas vertebrales debilitantes.⁵⁵

La RMN es el estándar de oro para obtener imágenes del esqueleto axial, para la evaluación de lesiones dolorosas y para distinguir las fracturas vertebrales osteoporóticas benignas frente a las malignas.

Tiene la capacidad de detectar compresión medular y masas de tejidos blandos y se recomienda su uso para el diagnóstico de plasmocitoma óseo solitario.^{56,57} Incluso este método es empleado como biomarcador de imagen para evaluar la respuesta al tratamiento de MM.⁵⁸

- Tomografía computarizada (TC) convencional o de dosis baja de la columna vertebral es una alternativa realista a la radiografía estándar en pacientes con MM que presentan síntomas dolorosos porque permite la obtención de una evaluación exhaustiva de las lesiones esqueléticas en un corto período.

La TC es útil como base para la planificación de la radioterapia, para la preparación para la intervención quirúrgica para delinear la arquitectura anatómica con la mayor precisión posible y para una biopsia con aguja guiada por TC.

Además, nos permite identificar lesiones que son negativas en la radiografía simple y debe ser considerada en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de no tener evidencia de osteólisis en el estudio del esqueleto.⁵⁹

- Tomografía con emisión de positrones (**PET**)
Útil en detectar masas de tejido blando extraóseo. Útil en lesiones óseas en costillas y apendiculares. Se debe valorar su realización en pacientes con LDH elevada, sospecha de enfermedad rápidamente recurrente y sospecha de plasmocitoma extramedular.

A diferencia de la RMN si es normal obvia la necesidad de realizar serie ósea pues evalúa todo el esqueleto.^{54,60}

El PET, es considerado la herramienta de elección en el seguimiento de la enfermedad luego del tratamiento. Es único y muy valioso para la evaluación de la carga de morbilidad en el MM no secretor. Por el contrario, los exámenes negativos apoyan fuertemente al diagnóstico de GMSI.⁵⁹

d) Evaluación general y factores pronósticos

- Hemograma y frotis sanguíneo (por la anemia y el fenómeno *roleaux*)
- VSG elevada en más de 65% de casos.
- Examen completo de orina.
- Creatina incrementada en Insuficiencia renal es mayor a 2mg/dl y *clearance* de creatinina.
- Calcemia mayor igual 11.5 mg/dL
- Albuminemia.
- Ácido úrico.
- Viscosidad sérica.
- Láctico deshidrogenasa.
- Beta 2 microglobulina (B2M).³⁵

e) Opcionales:

- Citosinas y reactantes de fase aguda. IL-6 incrementada en 30-50% de los MM, induce diferenciación de linfocitos B a células secretoras y proliferación de células plasmáticas. De valor pronóstico por estar presente en MM agresivos.
- La proteína C reactiva, reactante de fase aguda relacionado con la IL-6, está aumentada en el 40% de los MM. Un valor elevado de proteína C reactiva es un factor pronóstico adverso independiente. Puede ser alternativa a la determinación de IL-6.
- Estudios de contenido de ADN: La medida del ADN por citometría de flujo permite distinguir anomalías en el contenido de ADN de poblaciones celulares. Con ello se sabe que hasta el 55-60% de los mielomas presentan anomalías clonales en el contenido de ADN (aneuploidías), generalmente hiperploidías las que son de buen pronóstico.³⁴

- Resonancia magnética nuclear (RMN) como herramienta pronóstica en la evaluación del MM pero no se recomiendan su uso rutinario para este propósito. El grupo Internacional de Trabajo de Mieloma (IMWG) ofrece directrices para el uso prudente de la misma.^{56,58}

La RM permite la visualización de la cavidad medular y una evaluación directa del grado de infiltración de células MM antes de la destrucción ósea se hace visible en las radiografías simples, en ausencia de exposición a la radiación. Además, en el caso de sospecha de compresión del cordón, la RM es la técnica de elección. La RMN también puede usarse para predecir el riesgo de fractura vertebral, pero no predice el riesgo de fractura por nivel.⁵⁸

La información recogida por la RM nos permitirá identificar a pacientes con un alto riesgo de progresión y así considerar inicio de tratamiento.⁶¹

Una alternativa a la RMN con una técnica de imagen más sensible que se necesita es la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-CT), es una técnica de imagen más sensible para la detección de lesiones focales activas. En varios estudios prospectivos, PET-CT fue inferior a la RM en la detección de afección de médula ósea.^{62,63}

1.2.5 Clasificación⁵¹

Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI): presencia de todos los criterios siguientes:

Pico monoclonal (M) sérico <3 gr/dl,

Células plasmáticas en la médula ósea <10%,

Ausencia de daño orgánico: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas que pueda ser atribuido al desorden proliferativo de células plasmáticas.

Las guías actuales recomiendan que los pacientes con GMSI recién diagnosticados deben someterse a un examen físico general y la pantalla de laboratorio de rutina (hemograma completo, creatinina y calcio) con una

electroforesis de proteínas séricas repetido en 6 meses y, si es estable, posteriormente cada año.^{39,51}

Mieloma múltiple smoldering o asintomático (SMM): Denominado por otros como quiescente presencia de ambos criterios:

Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 3 gr/dl y/o células plasmáticas clonales $\geq 10\%$.

Ausencia de daño orgánico: hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas que pueda ser atribuido a desorden proliferativo de células plasmáticas.^{51,64}

Mieloma no secretor: Mieloma no secretor. Mieloma que carece de componente monoclonal detectable. Puede ser no productor, con células plasmáticas negativas para Ig citoplásmica, o no secretor, con síntesis pero sin secreción de Ig (células plasmáticas positivas para Inmunoglobulina citoplásmica). Representan aproximadamente el 1% de los MM y se diagnostican porque tienen otros criterios.

Inmunofijación negativa (IF-) en suero y orina.

Ratio cadenas ligeras libres (FLC) normal.

Células plasmáticas en médula ósea $>10\%$ o plasmocitoma.

Presencia de uno o más eventos definitorios de mieloma (MDE).

Muchos necesitan confirmación mediante biopsia.^{37,51}

GMSI de cadenas ligeras: tiene un aumento progresivo del componente monoclonal durante su evolución. Debe diferenciarse del no secretor, ya que el primero evoluciona a MM sintomático con mucha mayor rapidez.³⁷

Ratio FLC anormal ($<0,26$ o $>1,65$).

Aumento de una cadena ligera libre en suero (kappa o lambda) o de una cadena ligera clonal en orina, sin expresión de cadena pesada determinada mediante inmunofijación.^{37,51}

Plasmocitoma solitario del hueso:

Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina.

Única área de destrucción ósea debido a células plasmáticas clonales.

Médula ósea no diagnóstica de MM.

Serie ósea y RMN o PET/TAC normal

No MDE diferentes a la lesión ósea solitaria.⁵¹

Plasmocitoma extramedular:

Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina.

Tumor extramedular de células plasmáticas clonales.

Médula ósea normal

No MDE.⁵¹

Plasmocitoma múltiple o recurrente:

Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina.

Más de un área localizada de destrucción ósea o tumor extramedular que puede ser recurrente.

Médula ósea normal

Serie ósea normal y RMN o PET/TAC (excepto las lesiones óseas localizadas

No MDE diferentes a las lesiones óseas localizadas.⁵¹

Leucemia de células plasmáticas

Se define como la presencia de un recuento absoluto superior a 2.000/mm³ o del 20% de células plasmáticas en sangre periférica.

Suelen tener más organomegalias, menos alteraciones óseas y menos componente monoclonal que el mieloma. Puede aparecer de novo o durante la evolución del mieloma.⁵¹

Mieloma múltiple (MM) sintomático

Células plasmáticas clonales en médula $\geq 10\%$,

Presencia de una paraproteína M sérica (mayor de 3 g/dL) o urinaria (excepto en el MM no secretor)

Lesiones osteolíticas,

Se requiere el primero y al menos uno de los otros tres siguientes.

Además, agregar que puede existir:

Daño de órganos atribuible al desorden de células plasmáticas (eventos definitorios de mieloma), al menos uno de los siguientes:

Hipercalcemia: Ca $\geq 11,5$ mg/dl,

Insuficiencia renal: creatinina > 2 mg/dl,

Anemia normocítica normocrómica con Hb < 2 gr/dl de lo normal o Hb < 10 gr/dl,

Lesiones óseas: lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas.

Estos datos no deben estar relacionados con: carcinoma metastásico, conectivopatía, linfomas o infección crónica.

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la ganmapatía monoclonal de causa desconocida y con el mieloma latente. ^{30,37, 51}

1.2.6 Síntomas CRAB ^{30,37}

- *C*: niveles calcio incrementados: suero de calcio > 11,5mg /dl(2,65 mmol / L)
- *R*: insuficiencia renal: creatinina sérica > 2 mg /dl (177 mmol / L) o aclaramiento de creatinina <40 mL / min
- *A*: anemia: hemoglobina 10 g / L (1,25 mmol / l) por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina <100 g / L (12,5 mmol / L)
- *B*: lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis en la radiografía esquelética, TC o PET-CT.
- Otros: hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes sintomáticos (> 2 episodios en 12 meses).^{30,37}

En noviembre 2014, el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) revisó la definición del mieloma múltiple, de manera que los pacientes asintomáticos con mieloma múltiple recién diagnosticado sin ninguna de los síntomas “CRAB” tradicional (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, enfermedad ósea) catalogados como criterios de daño orgánico final, proponen que con uno de los tres criterios nuevos, se inicie tratamiento.

Estos tres criterios nuevos son más de 60% de células plasmáticas clonales en la biopsia de médula ósea, una proporción de cadena ligera libre en suero (SFLC) de más de 100 mg/l y más de una lesión focal inequívoca de imagen avanzada (tomografía computarizada de todo el cuerpo, RM, tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa).

Por primera vez la filosofía del tratamiento del MM cambia, de iniciar tratamiento solo cuando se tenga daño orgánico final a una era en la que también se tendrán en cuenta los factores de riesgo subclínico.⁶⁵

1.2.7 Factores de riesgo de progresión

Factores de riesgo de progresión GMSI: ⁶³

- ✓ isotipo no IgG
- ✓ pico M mayor a 1,5 g/dl
- ✓ ratio cadenas ligeras libres (FLC) en suero alterado

Tabla nº01 Riesgos de progresión en MM

| Grupo de riesgo | Riesgo de progresión a 20 años |
|---|--------------------------------|
| Bajo riesgo picoM<1,5 g/dl, subtipo IgG, ratio FLC normal | 5% |
| Riesgo intermedio bajo 1factor de riesgo | 21% |
| Riesgo intermedio alto: 2 factores de riesgo | 37% |
| Ato riesgo : 3 factores de riesgo | 58% |

Fuente: Manejo actual de las discrasias plasmocitarias.⁶³

Mieloma múltiple asintomático o quiescente o smoldering:⁶³

Riesgo de progresión a mieloma múltiple (MM) sintomático con infiltración MO 10%, pico M 3 g/dL y ratio FLC alterado < 0.125 o > 8.

El riesgo acumulado de progresión a MM sintomático a 5 años para pacientes con 1, 2 o 3 factores de riesgo es de 25%, 51% y 76% respectivamente.

Otros factores de riesgo de progresión son:

Ratio células plasmáticas patológicas (CPP*)/ normales por inmunofenotipo (IF) > 95%

Hipogammaglobulinemia

Los pacientes con infiltración plasmocitaria en MO > 60% en general asocian lesión de órgano blanco y 80% progresará a MM sintomático en 2 años, con una media de progresión de 7 meses.

El riesgo acumulado de progresión a los 10 años para pacientes con 1, 2, 3 factores de riesgo es de 50%, 65% y 84%, respectivamente.⁶³

2.2. 8 Pronóstico

El pronóstico del MM ha sufrido notables modificaciones en los últimos años, tanto en lo que se refiere a la mejora de la supervivencia (de 28 meses en la década de los ochenta se ha pasado a los 36-42 meses) como en su forma de predicción.⁵¹

Para tener una evaluación pronóstica con valor práctico, se tiene el Sistema Internacional de estratificación (ISS por sus siglas en inglés) que divide en 3 grupos de riesgo (Tabla nº 02).^{66, 67,68}

Tabla nº 02 Estratificación pronóstica internacional (ISS)

| Etapa | Criterios | La mediana de supervivencia, Ms |
|--------------|--|--|
| Etapa I | β_2 microglobulina < 3,5 mg / L La albúmina \geq 3,5 g / dl | 62 |
| Etapa II | Ni yo, ni fase III La albúmina sérica < 3,5 g / dl β_2 microglobulina > 3,5 y < 5,5 mg / L | 44 |
| Etapa III | Los pacientes con β_2 microglobulina \geq 5,5 mg / L | 29 |

Fuente: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group.⁶⁷

Aparte de estos 2 parámetros, solo la edad puede añadir algún valor adicional. Por ejemplo, la supervivencia prolongada (> 5 años) se asoció con edad menor a 60 y la supervivencia inferior a 2 años a edad superior a 60.

La citogenética, que tiene una influencia clave en el pronóstico, el Grupo Español de Mieloma ha facilitado la estratificación y así planificar una terapia adaptada al mismo. (Tabla 03).^{51, 69}

Tabla n° 03 Estratificación por evaluación citogenética y molecular

| Alto (25%) | Medio | Estándar(75% de casos) |
|-------------------|--|-------------------------------|
| FISH: | FISH | FISH |
| Del 17p | t(4;14) | t(11;14) |
| t(14;16) | 1q | t(6;14) |
| t(14;20)* | | otros |
| GEP alto riesgo | del13q- por citogenética convencional* | |
| SKY-92 | Hipodiploidía* | Trisomías |
| UAMS-70 | | Hiperdiploidía |
| UAMS-17 | | |
| UAMS-80 | | |
| MRCIX-6 | Labellingindex>3% (PCLI) | |

Fuente: The Impact of Genomics on the Management of Myeloma.⁶⁹
GEP, el perfil de expresión génica; PCLI, plasma índice de marcaje celular
 ** considerados por otra literatura de alto riesgo³⁶

Actualmente, los avances en el conocimiento de la biología molecular han llevado a la identificación de nuevos factores pronósticos, en especial alteraciones citogenéticas y perfil genómico (GEP).³⁶

El uso práctico del FISH ayuda a entender el pronóstico del paciente, como definir alto riesgo en MM.(incluye t (4; 14), t (14; 16), y del (17p)). I más aún el realizar la amplificación de 1q y pérdida de 1p como predictores de mala evolución y, por lo tanto, mal pronóstico con una supervivencia más corta.^{70,71}

Estos parámetros se han incluido en una nueva estratificación propuesta por la Clínica Mayo, con claras diferencias en sobrevida (tabla n° 04).³⁶

Tabla04: Incidencia y sobrevida según estratificación de riesgo (mSMART) estándar

| | Alto | Intermedio | Bajo |
|------------------------|------|------------|------|
| Incidencia (%) | 60 | 20 | 20 |
| Sobrevida(años) | 8-10 | 4-5 | 3 |

Fuente: Mieloma múltiple.³⁶

Recomendaciones publicadas por el grupo Europea de Mieloma , el IMWG y de la NCCN sugieren que todos los pacientes deben someterse a análisis genético mediante FISH para la determinación del sistema de puntuación internacional (IPS) evaluando así el escenario y el riesgo.

Los pacientes con MM de alto riesgo tienen un curso agresivo con una mediana de sobrevida de 2-3 años (aún con autotrasplante), en tanto la sobrevida en los de riesgo estándar es de 6-7 años.^{36, 63}

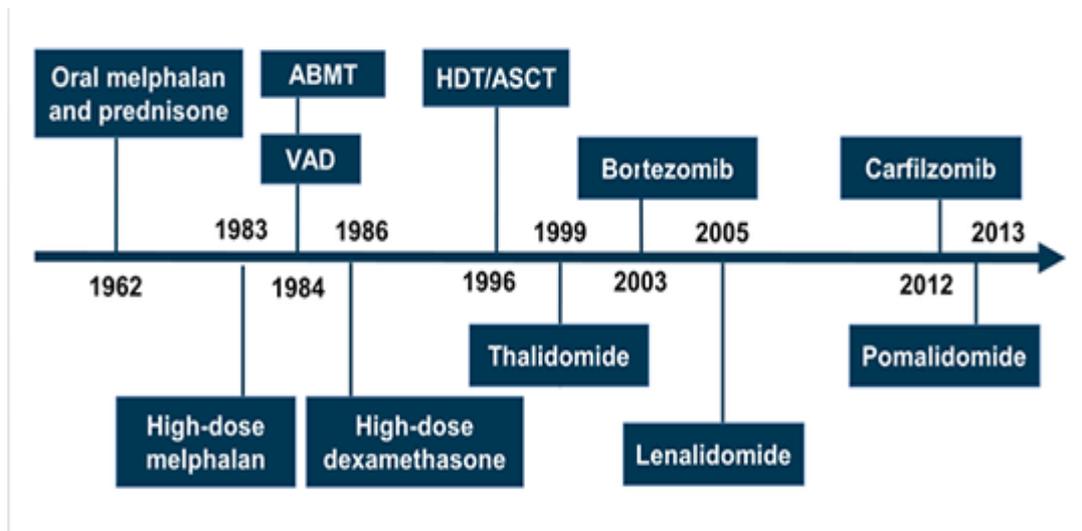
En Francia emplean un sistema de puntuación que combina la β -2 microglobulina y por lo menos una de las dos anomalías citogenéticas más desfavorables, por ejemplo, la translocación 4; 14 [t (4; 14)], y la delección 17p, pero una gran cantidad de pacientes que conocemos no tiene esas alteraciones genéticas y tienen factores pronósticos muy adversas. Otras incluyen al lactato deshidrogenasa.⁷²

Se ha visto que en ciertas poblaciones, los marcadores que empleamos no son muy útiles, como es el caso de pacientes con insuficiencia renal terminal o en pacientes de edad avanzada y diagnóstico de MM, pues el status performans, comorbilidad y la edad muy avanzada (mayores de 80 años) los cuales son marcadores de pronóstico que afectarán la manera de tratar a los pacientes.⁷²

1.2.9 Tratamiento

El panorama del MM ha cambiado y evolucionada drásticamente en los últimos años. Hay muchos nuevos fármacos (figura nº 1) se han definido diferentes subgrupos de pacientes en base a los factores de riesgo, y hemos definido mejores formas de tratarlos.⁷³

Gráfico nº 01: Fármacos para terapia de mieloma múltiple



Fuente: Enhancing the Care of Multiple Myeloma Through Clinician-Patient Partnership.⁷³

La mediana de supervivencia antes de 1997 era de unos 2,5 años, pero el pronóstico de estos pacientes ha mejorado en un 50% en los últimos años con la introducción de nuevos agentes anti-mieloma.³³

El VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) se concibió inicialmente como un esquema de infusión continua de quimioterapia en cuatro a seis ciclos, teniendo en cuenta que está considerado como una alternativa para superar la resistencia del tumor a las drogas, desde 2001, en la mayoría de los hospitales públicos brasileños logrando una tasa de respuesta garantizada de 67%. Aunque, estudios clínicos posteriores demostraron que el esquema talidomida-dexametasona daba mejores resultados.⁷⁴

El tratamiento de primera línea de elección es inducción con quimioterápicos a dosis altas seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), aunque únicamente son aptos para recibirlo una minoría de pacientes debido a su edad, estado funcional deficiente o comorbilidad grave.³³

Después de la terapia de inducción y elevadas dosis de quimioterapia (HDT) y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), se sugiere terapia de consolidación. Esto puede tener un impacto importante en el aumento de la tasa de respuesta después de HDT / TAPH. Varios estudios muestran que es muy importante tener una inducción seguida de HDT / ASCT y consolidación con el fin

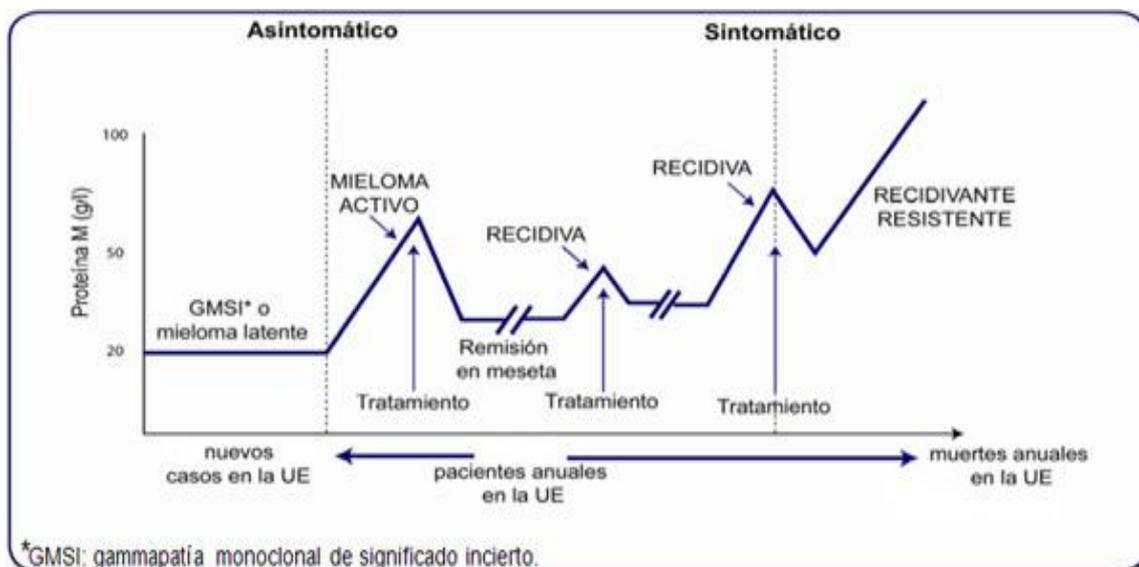
de aumentar la tasa de remisión completa (CR) y su duración, lo que se traduce en mejores resultados.

La terapia continua en forma de mantenimiento después de HDT / TAPH prolonga significativamente la duración de la remisión y la supervivencia global en el 50% de los estudios, de tal manera que el tratamiento continuo hace que no recaiga la enfermedad residual.⁷⁵

En los últimos años, el esquema VAD de inducción, previo al trasplante de progenitores, ha sido desplazado por regímenes que contienen lenalidomida, bortezomib y dexametasona, lo cual ha mejorado los resultados de las terapias.^{76,77,78}

Aunque las respuestas al tratamiento son frecuentes, las recaídas reiteradas son inevitables. Por consiguiente, la terapia se centra en una secuencia de medidas dirigidas a obtener respuestas duraderas y dar en las recaídas ciclos terapéuticos (Figura nº 02).^{36, 46}

Gráfico nº 02: Características de la progresión del mieloma múltiple



Fuente: Catálogo maestro de guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de mieloma múltiple.⁴⁶

El factor principal que se utiliza actualmente para decidir sobre el tratamiento en pacientes con MM es la edad cronológica, pero hay un creciente reconocimiento de que el "estatus performance" o la forma típica de medir la capacidad de los

pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias determinado sobre la base de medidas dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el estado funcional y la presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico, pueden ser medidas más útiles para la toma de decisiones de tratamiento.⁷⁹

Considerar que para iniciar terapia en pacientes de la tercera edad es necesario evaluar el estado funcional, comorbilidades y el impacto de los otros medicamentos que reciba, también reconocer su vulnerabilidad, así como entender la diferencia entre un geriátrico que está en forma, de otro que es frágil. Tratar de distinguir esas dos categorías, a veces no es tan fácil, y el impacto de la terapia en el paciente más frágil tiene que tomarse en cuenta.⁸⁰

Aunque MM no es curable con las estrategias actuales de tratamiento, la introducción de fármacos inmunomoduladores y los inhibidores del proteosoma, a menudo se utilizan en combinación, ha proporcionado a los médicos más opciones terapéuticas para su manejo.^{81,82}

Regímenes contruidos sobre los siguientes agentes constituyen ahora la terapia de primera línea para los pacientes que irán a trasplante y para aquellos que no tienen esa opción con diagnóstico reciente o en recaída MM. Algunos de estos agentes también pueden ser considerados para terapia de mantenimiento tras el trasplante autólogo de células madre en casos seleccionados.^{83, 84}

Al abordar el tratamiento del MM, lo primero que hay que considerar es qué pacientes deben tratarse, ya que aquellos con GMSI, MM asintomático y MM sin respuesta o que no progresa pueden permanecer estables durante muchos años sin requerirlo. Una vez que se considera que el paciente es sintomático, hay que decidir la terapia óptima para erradicar el clon tumoral y dar tratamiento de soporte.

Tratamiento de primera línea en pacientes candidatos a trasplante autólogo, en jóvenes, con edad inferior a 65 años, aunque puede ampliarse a 70 años sin comorbilidad, induciendo a la remisión. En jóvenes, el mejor tratamiento

de inducción es aquel que consiga la mayor tasa de remisiones sin toxicidad para las células progenitoras.⁸⁵

Con esquemas que van desde como VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona), que actualmente está fuera de uso, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido) o VBCMP/VBAD (vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán, prednisona/ vincristina, carmustina, doxorubicina, dexametasona), que carecen de melfalán o llevan dosis bajas, se consiguen tasas de remisión en torno al 70-80%

Con el fin de aumentar aún más la eficacia, se emplean esquemas basados en fármacos, tales como talidomida y dexametasona (Thal/Dex); talidomida, ciclofosfamida y dexametasona (ThaCyDex); lenalidomida y dexametasona (Rev/Dex), bortezomib y dexametasona (Vel/Dex).⁸³

El régimen que mejores resultados ha dado es la asociación de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona (ThaCyDex o CTD), ya que las respuestas llegan al 65-70%, permitiendo utilizar después el trasplante como consolidación.

Es necesario conocer los efectos tóxicos más frecuentes de la talidomida, como son somnolencia, estreñimiento y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (25% de casos).^{83, 85}

La talidomida ha demostrado actividades antiinflamatorias y antiangiogénicas. La lenalidomida tiene un efecto inmunomodulador más potente que la talidomida. Ambos fármacos también aumentan los niveles plasmáticos de FVIII y Factor von Willebrand e inducen una resistencia adquirida a la actividad de la proteína C, en particular durante los primeros 2 meses de tratamiento. También reducen los niveles plasmáticos trombomodulina soluble.

A diferencia de las antraciclinas, la talidomida no tiene un efecto directo sobre las células endoteliales, pero puede aumentar la expresión de proteínas superficie de la membrana en las células endoteliales tales como los receptores activados por proteasa.⁸⁶

Dos son los regímenes más utilizados en otras orbes, como terapia de primera línea en MM, uno de ellos es el esquema que incluye bortezomib / dexametasona más ciclofosfamida (VCD) o lenalidomida/ dexametasona más ciclofosfamida (VRD), los resultados de los ensayos apoyan el uso de cualquiera de los regímenes, considerando que aunque son más eficaces que los otros esquemas indicados, estos fármacos se asocian con un costo sustancial. Lo que es particularmente relevante para el MM donde no existen tratamientos curativos, y todos los disponibles pueden ser empleados como esquemas continuos.^{87, 88}

En el caso del bortezomib, un estudio alemán demostró que existe mejor tolerancia y tasas de respuesta global similares cuando es aplicado por vía subcutánea en comparación con la vía endovenosa.^{89, 90}

Considerar que en insuficiencia renal es necesario hacer ajuste en la dosis de las drogas que se van a emplear y que tienen mejor respuesta cuando se emplea bortezomib en la terapia de inducción.⁹¹

Con estos esquemas se obtienen tasas de remisión de alrededor del 90%, con respuestas completas o casi completas en el 6-38%, sin lesionar las células progenitoras, hecho que facilita la recolección de progenitores y el trasplante. No obstante, se está usando carfilzomib en fases experimentales logrando respuesta completa en 62% de pacientes y negatividad de enfermedad mínima residual por citometría de flujo, e incluso se está empleando terapia cuádruple de primera línea.^{92, 93}

Terapia de consolidación:

La terapia de consolidación se define como el tratamiento entregado después de la inducción exitosa. Su objetivo es profundizar y prolongar la remisión con el fin de mejorar los resultados generales. El régimen de consolidación estaba con HDT seguido por TACM. Como HDT / TACM ha convertido en el estándar de tratamiento actual, la mayoría de los datos recientes que evalúan la consolidación se encuentran en la HDT postconfiguración / TACM.

El tratamiento de consolidación es diferente del mantenimiento en que está destinado a ser breve y contiene típicamente múltiples agentes, incluidos los utilizados como parte de la inducción.⁹⁴

Existen ensayos que proponen el uso de Lenalidomida, bortezomib y dexametasona(RVD) como terapia de inducción y elevadas dosis de quimioterapia(HDT) o trasplante, seguido de aleatorización para ir al mantenimiento con solo lenalidomida frente a un segundo HDT / trasplante más lenalidomida o consolidación RVD más mantenimiento con lenalidomida.⁹⁵

Hay ensayos clínicos que muestran regímenes orales de ixazomib, lenalidomida y dexametasona, que muestran 95% de respuesta completa y 75% muy buena respuesta parcial (VGPR), teniendo una tasa de enfermedad mínima residual (EMR) de alrededor del 75%. Estamos en una era de nuevas drogas, somos capaces de definir EMR sin trasplante y con un régimen de tres fármacos: basado en inhibidor del proteosoma, un inmunomodulador (IMiD) y corticoide.⁹⁶

El trasplante con progenitores hematopoyéticos autólogos (TPHA) es hoy el tratamiento de elección del MM en pacientes que no tienen ninguna contraindicación. Generalmente duplica el porcentaje de respuesta completa, que subiría hasta el 30-40% y medianas de supervivencia de aproximadamente 5 años. El mayor beneficio del TAMO parece concentrarse en pacientes de riesgo promedio donde la mediana de sobrevida excede los 6-7 años.⁸⁵

El uso de busulfan y melfalan, se considera como terapia de acondicionamiento mejorada antes del TPHA en pacientes recién diagnosticados con MM. Seguido de uso de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento.^{97, 98}

El grupo europeo de mieloma recomienda que la inducción debe incluir una triple combinación de bortezomib, ya sea con adriamicina o la talidomida y dexametasona o con ciclofosfamida y dexametasona. Actualmente, el trasplante alogénico de células madre puede ser considerado en pacientes jóvenes con enfermedad de alto riesgo y, preferentemente, en el contexto de un ensayo clínico.

Talidomida o lenalidomida como terapia de mantenimiento ha aumentado la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y posiblemente regímenes basados en Bortezomib son una opción de consolidación valiosa, especialmente para los pacientes que no tienen respuesta excelente tras el trasplante autólogo. Mientras que Bortezomib-melfalán-prednisona o melfalán-prednisona-talidomida es empleado en los que no son elegibles para TPHA.⁹⁹

Respecto a trasplante alogénico, La utilización de una fuente de células progenitoras sana y con capacidad de efecto de injerto contra mieloma resulta muy atractiva, en especial tras una buena remisión con un trasplante autólogo previo.

Sin embargo, dadas la edad de presentación del MM y la dificultad de encontrar un donante, esta opción terapéutica está restringida a pocos pacientes (5-10%). No obstante, el trasplante alogénico sigue siendo un tratamiento experimental y debe quedar restringido a ciertos pacientes en el contexto de ensayos clínicos.³⁶

Considerar que para la movilización se está empleando factor estimulante de colonias y el plerixafor.¹⁰⁰

El Grupo Internacional de trabajo de mieloma conjuntamente que la sociedad americana y europea de Trasplante de medula ósea aún no llegan a un consenso para determinar cuándo trasplantar a pacientes en recaída.

Además debe considerarse al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico como tratamiento adecuado para cualquier paciente elegible con recaída temprana (menos de 24 meses) después de la terapia primaria que incluyó un TPH autólogo y/o alta características de riesgo (es decir, citogenética, enfermedad extramedular, leucemia de células plasmáticas o incremento del lactato deshidrogenasa); y, de ser posible, el TPH alogénico se debe realizar en el contexto de un ensayo clínico si es posible; y considerar la terapia de mantenimiento en TPH postalogénico.¹⁰¹

Mantenimiento.

Una vez obtenida una respuesta, y cuando el componente monoclonal ha desaparecido o permanece estable, el tratamiento combinado con quimioterapia no aporta ninguna ventaja, por lo que debe dejar paso a estrategias inmunomoduladoras, donde los nuevos fármacos tienen más posibilidades, tipo interferón en este momento permite prolongar la duración de la respuesta y mejorar la supervivencia, con una media de 6 meses de ganancia, aunque a costa de una toxicidad muchas veces inaceptable.³⁶

Los principales cambios incluyen la introducción de consolidación, mantenimiento, y la terapia continua para aumentar la tasa de respuesta y prolongar significativamente la duración de la remisión, decidir por una terapia continua es el enfoque correcto, que debería ser ofrecido a todos los pacientes. Los casos que logran muy buena respuesta parcial (VGPR) o incluso una respuesta completa (RC) que no erradican el tumor, por lo que la terapia continua tiene sentido.

Probablemente vamos a ver más y más de estos enfoques en un futuro próximo. Nuestra expectativa es que con la disponibilidad de nuevos agentes, como el carfilzomib inhibidores del proteosoma de segunda generación, ixazomib y, aún más interesante, los nuevos anticuerpos monoclonales, tanto elotuzumab y los anticuerpos anti-CD38, estos enfoques cambiarán los resultados de nuestros pacientes, más dramáticamente.⁷⁵

Tratamiento de primera línea en pacientes excluidos de trasplante autólogo:

Aquí, se incluye a los pacientes mayores de 65 años o con situaciones de comorbilidad que impiden la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Se emplea un tratamiento que con la menor toxicidad induzca la mayor tasa de remisiones. La consideración de tratamiento de referencia que tenía el esquema (MP) melfalán y prednisona, a dosis de 9 mg/m²/día de melfalán y 60 mg/m²/día de prednisona, durante 4 días.

Sin embargo, la introducción de nuevos fármacos ha mejorado los resultados del esquema MP. El uso de MP y talidomida mejoró la tasa de respuesta a un 76% de supervivencia a los dos años.³⁶

Utilizando talidomida, dexametasona con doxorubicina convencional o doxorubicina liposómal pegilada (PegLD) se ha llegado a describir hasta un 88% de respuestas. El bortezomib ha sido la segunda droga nueva que se ha combinado en pacientes de diagnóstico reciente de más de 65 años, logrando un 88% de respuestas con la combinación de MP y bortezomib.^{83, 102}

Se ha empleado también Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona que han dado buenas tasas de respuestas en pacientes con MM de diagnóstico reciente, logrando negatividad en la enfermedad mínima residual (EMR), que se traduce en más tiempo de supervivencia libre de progresión.¹⁰³

Terapia en pacientes refractarios o en recaída:

Aunque los resultados de supervivencia han mejorado en la última década para estos casos, pocos permanecen libres de la enfermedad y la mayoría inevitablemente recae. Seleccionar un tratamiento para los que se hallan en recaída es un reto dado el número y la diversidad de los regímenes que puedan haber recibido previamente, lo que puede afectar las opciones terapéuticas posteriores.

Es importante destacar que una serie de factores del paciente y algunos relacionados con la enfermedad también puede tener un efecto sobre la elección terapéutica, la eficacia y la tolerabilidad a la misma.¹⁰⁴

La lenalidomida y dexametasona proporcionan una tasa de respuesta del 91%, con un 6% de respuesta completa y un 32% de muy buena respuesta en tratamiento de rescate.⁸³

El uso de talidomida, bortezomib o lenalidomida, especialmente en combinación con alquilantes y dexametasona, permite obtener tasas de respuesta del 60-70%

con toxicidad aceptable, incluso después de haber fracasado ante un trasplante simple o doble, autólogo o alogénico.⁷⁵

En pacientes con relapso o refractariedad se plantea el esquema bortezomib, dexametasona y lenalidomida logrando remisión completa de hasta 31%, a diferencia de cuando se emplea bortezomib, dexametasona.¹⁰⁵

Una manera eficaz y tolerable para tratar a pacientes con MM en recaída, utilizar bortezomib, dexametasona y dosis bajas de ciclofosfamida oral como régimen de inducción, seguido de 1 año de mantenimiento con bortezomib y ciclofosfamida logrando una respuesta global del 71%, y una muy buena respuesta parcial de hasta 33% en 27 meses de seguimiento.¹⁰⁶

Otros esquemas combinan bortezomib con otros agentes como melfalán, dexametasona, adriamicina o PegLD, que permitieron alcanzar tasas de respuesta cercanas al 70-80% en tratamiento de rescate.⁸⁹

También se emplea la lenalidomida⁸³ y carfilzomib en pacientes mayores de 60 años con MM refractario,^{107, 108} fármaco también aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), quien a su vez aprobó el uso de pomalidomida en pacientes con progresión de enfermedad.¹⁰⁹⁻¹¹²

Se han descrito terapias con inhibidores de la histona de acetilasa (HDAC) tipo panobinostat a bajas dosis, para disminuir la toxicidad gastrointestinal que producen, en combinación con bortezomib administrado por vía subcutánea, parece que la combinación es bien tolerada.¹¹³⁻¹¹⁵

Existen terapias de rescate en investigación como es el uso de ixazomib, pomalidomida más dexametasona, daratumumab, bendamustina este último es un agente alquilante bifuncional, oprozomib e ibrutinib, todos ellos aunados a corticoides y/o bortezomib o caso contrario con lenalidomida.¹¹⁶⁻¹²⁰

Girald,¹²¹ y Mikhael,¹²² revisiones diferentes nos presentan esquemas de quimioterapia novedosos que incluyen carfilzomib, panobinostat, vorinostat y

ricolinostad, daratumumab, indatuximab, ravtansine y kinesin spindle protein (KSP) para pacientes con recaída o refractariedad a terapia estándar.

Mientras que Sher¹²³ realiza una revisión sobre terapia con anticuerpos desarrollados para el tratamiento de MM, como lo es un conjugado anti-CD 38 anticuerpo Daratumumab y el elotuzumab contra la molécula de activación linfocítica F7 (SLAMF7), de los cuales se espera que tengan un impacto importante en la terapia de MM, así mismo se viene desarrollando ensayos con inmunotoxina Indatuximab Ravtansine de la cual se espera resultados alentadores.

También se están empleando en pacientes con MM en recaída o refractarios, inhibidores de aurora kinasas las cuales están expresadas en pacientes con MM asociada a una elevada expresión génica del índice del centrosoma y pobre pronóstico.¹²⁴

Otros ensayos están enfocados al uso de Siltuximab que es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la interleucina-6, en pacientes con MM en relapso.¹²⁵

La refractariedad y/o relapso del MM después de haber recibido bortezomib y lenalidomida, lleva a un mal pronóstico, respecto a ello se están desarrollando ensayos que informen costos de atención médica, la utilización detallada de recursos médicos y costos de medicamentos.¹²⁶

Tratamiento de soporte ^{102,127}

Tan importante como el tratamiento de la enfermedad es el control de los síntomas y complicaciones del MM tales como:

- Tratamiento de las infecciones: empleando antibióticos de amplio espectro, y cubrir además gérmenes atípicos. Se recomienda la vacunación contra la influenza; contra la neumonía por estreptococo

y la gripe haemophilus, pero la eficacia no está garantizada debido a la respuesta inmune subóptima.¹²⁸

- Tratamiento de la hipercalcemia: dar hidratación energética; empezar de inmediato diuréticos de asa para facilitar la calciuresis; no dar pamidronato endovenoso, sino ácido zoledrónico cuando el paciente tiene una elevación de creatinina.¹²⁹
- Tratamiento de la insuficiencia renal, permite mejorar la calidad de vida, teniendo presente el metabolismo de los fármacos que se emplean.¹³⁰
- Profilaxis antiviral para herpes virus, para los pacientes que reciben inhibidores del proteosoma, como en caso de uso de carfilxomib¹³¹ o en caso de aquellos que son trasplantados autólogos o alogénicos.
- Profilaxis de trombosis con heparinas de bajo peso tipo enoxaparina, a dosis de 40mg vía subcutánea, aspirina a dosis de 100mg vía oral y/o warfarina administrada a dosis de 1,25 mg vía oral; efecto que suele presentarse cuando se emplea talidomida, lenalidomida y pomalidomida.^{100,132,133}
- Terapia para estados de hipercoagulabilidad se han descrito en discrasias de células plasmáticas sin estar específicamente relacionados con MM. De hecho, la aparición de la enfermedad tromboembólica se estima en un 7% en gammapatía monoclonal de significado incierto, que es más o menos 10% de MM. Varios mecanismos que involucran complejas vías están implicadas, incluyendo la paraproteína o las células tumorales relacionadas. La proteína M interactúa con las plaquetas, mejorando la adhesión y la agregación de plaquetas, aumentando también la cantidad de protofibrillas de fibrina, por lo tanto, la interacción con el proceso de montaje de fibrina. En MM, la interacción entre las células tumorales

y su micro entorno, incluyendo la pared endotelial, puede explicar el aumento de la expresión del factor VIII y factor von Willebrand, relacionada con la neovascularización de la médula ósea tumor-infiltrada. Otros mecanismos se han reportado como una actividad procoagulante de autoanticuerpos o una incidencia aumento de la resistencia de la proteína C.¹³⁴

- Empleo de estimulantes de la eritropoyesis: tipo eritropoyetina, darbopoetina, betaepoetina para la anemia. Por un tiempo de hasta por ocho semanas .^{127,128}
- Tratamiento para reducir el dolor óseo lo más eficaz es controlar la enfermedad de base, pero es frecuente tener que recurrir a los analgésicos, desde el paracetamol a la morfina, asociados o no a antiinflamatorios y relajantes musculares.
- **Terapia con bisfosfonatos:** Alrededor del 90% de los pacientes con MM experimentan destrucción del hueso, lo que da complicaciones esqueléticas, como dolor óseo, fracturas patológicas que requieren cirugía y / o radiación al hueso, compresión de la médula espinal, y la hipercalcemia maligna. Algunas de estas complicaciones óseas se asocian con una morbilidad significativa y puede tener un efecto negativo en la supervivencia, la movilidad, calidad de vida y aumentar los costos de tratamiento.¹³⁵

Los bisfosfonatos se han convertido en el estándar de cuidado en el MM para reducir y retrasar la morbilidad esquelética. Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfato que tienen una alta afinidad por el mineral óseo e inhiben la actividad de los osteoclastos.^{136, 137} Entre estos se hallan el ácido zoledrónico, lbandronato, risedronato, alendronato, pamindronato, clodronato y etidronato.¹³⁸

Las guías sugieren dar pamidronato a 90 mg infundido en 2 horas o 4 mg de ácido zoledrónico en 15 minutos, cada 3-4 semanas. Los que se pueden administrar en forma permanente. La duración de la terapia es por lo menos de 2 años.

Los principales efectos secundarios que producen son síntomas de gripe en el 10% -15% de los pacientes, disfunción renal (clodronato no se ha asociado con la disfunción renal) en 1% o 2% de los pacientes y la osteonecrosis mandibular que se presenta en 3% o 4% de pacientes.¹³⁹

- **Terapia de las fracturas** óseas y compresión medular. Emplear radioterapia y cirugía descompresiva.
- Manejo de neuropatía periférica.^{28,33,138}
- **Prevención y manejo de cardiotoxicidad:** dos tercios de los pacientes con MM pueden tener factores de riesgo cardíaco como línea de base, como son la hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, o una historia de un evento cardíaco.

Es importante tener en cuenta la cardiotoxicidad relacionada con la terapia. Los pacientes con MM pueden haber recibido medicamentos que puede afectar a la función cardíaca previamente o en el momento del diagnóstico. Las antraciclinas, la terapia de dosis alta con melfalán o ciclofosfamida, inhibidores del proteasoma como bortezomib y carfilzomib y fármacos inmunomoduladores (IMiDs), especialmente cuando se combina con esteroides, han sido asociados con eventos cardíacos en cierta medida en los pacientes con MM.¹⁴⁰

Considerar que todo paciente con MM tiene riesgo de padecer una segunda neoplasia maligna primaria, lo que ensombrece el pronóstico.¹⁴¹

1.2.10 Criterios de respuesta al tratamiento

Los criterios de respuesta al tratamiento han sido revisados por el Grupo Internacional de trabajo de MM: IMWG (tabla nº 05) y por el grupo europeo de Trasplante de medula ósea: EBMT (tabla nº06).^{30, 63}

Tabla nº5: Respuesta a tratamiento IMWG

| Categoría de respuesta | Criterios IMWG |
|---|---|
| Respuesta completa estricta (RCe o sCR) | RC como se define abajo más índice normal de cadenas ligeras libres (CLL) y ausencia de células clonales en la médula comprobada por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. |
| Respuesta completa (RC o CR) | Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de cualquier plasmocitoma de tejido blando y células plasmáticas en la médula $\leq 5\%$. |
| Respuesta parcial muy buena (RPMB o VGPR) | Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no por electroforesis o disminución de valores en suero $\geq 90\%$ más nivel en orina $< 100\text{mg}/24$ horas. |
| Respuesta parcial (RP o PR) | Disminución de la concentración de proteína M en sangre $\geq 50\%$ y en orina $\geq 90\%$ o $< 200\text{mg}/24$ horas. Si no se pueden medir los niveles de proteína M en suero u orina: se requiere una disminución $\geq 50\%$ de la diferencia entre los valores de CLL involucradas y no involucradas. Si los niveles séricos y urinarios de proteína M y los valores séricos de CLL no se pueden medir: se requiere una disminución de las células plasmáticas en la médula $\geq 50\%$ si los valores basales eran $\geq 30\%$. Además de los criterios ya expuestos, si estaban presentes inicialmente, también se requiere una reducción del tamaño de plasmocitomas de tejidos blandos $\geq 50\%$. |
| Enfermedad estable (EE o SD) | No alcanza los criterios de RC, RPMB, RP o PE. |
| Progresión de la enfermedad (PE o PD) | Uno o más de los siguientes criterios: •Aumento $\geq 25\%$ respecto a los niveles basales en: - Proteína M sérica +/o aumento absoluto $\geq 0,5\text{g}/\text{l}$. - Proteína M urinaria +/o aumento absoluto $\geq 200\text{mg}/24$ horas. - La diferencia entre los nivel de CLL involucradas y no involucradas + aumento absoluto $> 10\text{mg}/\text{dL}$ (en pacientes en los que no se puede medir la proteína M plasmática o urinaria) - Recuento de células plasmáticas medulares + % absoluto $\geq 10\%$. •Desarrollo definido de nuevas lesiones óseas o de plasmocitomas de tejidos blandos. •Aumento definido del tamaño de lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos ya existentes. •Desarrollo de hipercalcemia atribuida a un desorden proliferativo de células plasmáticas. |
| Recaída clínica | Requiere uno o más de los parámetros siguientes: •Indicadores directos de aumento de enfermedad y/o disfunción orgánica (CRAB). •Desarrollo de nuevos plasmocitomas en tejidos blandos o lesiones líticas. •Incremento definido del tamaño de los plasmocitomas o de las lesiones óseas ya existentes. (incremento definido = incremento del 50% y al menos 1 cm). •Hipercalcemia $> 11,5\text{mg}/\text{dL}$ [$2,65\text{mmol}/\text{L}$]. •Descenso de la hemoglobina de $2\text{g}/\text{dL}$ o más [$1,25\text{mmol}/\text{L}$]. •Incremento de la creatinina en suero de $2\text{mg}/\text{dL}$ o más [$117\text{μmol}/\text{L}$ o más]. |
| Recaída a partir de RC | Uno o mas de los siguientes criterios: •Reaparición en suero u orina de la proteína M comprobada por inmunofijación o electroforesis •Desarrollo de células plasmáticas en la medula ósea $\geq 5\%$ •Aparición de cualquier otro signo de progresión. Esta categoría es utilizada sólo si la variable estudiada es la supervivencia libre de enfermedad. |

Tabla n°06: Criterios de respuesta según el EBMT

| Categoría de respuesta | Criterios EBMT |
|---------------------------------------|---|
| Remisión completa (RC o CR) | Ausencia de paraproteína en suero u orina durante seis semanas, de acuerdo con la inmunofijación. <5% de células plasmáticas en las biopsias de la médula y con trefina, si se efectúan. Si la ausencia de proteína M se mantiene por seis semanas, no es necesario repetir la biopsia de médula. Sin aumento del tamaño ni la cantidad de las lesiones osteolíticas. Desaparición de plasmocitomas de tejido blando. |
| Respuesta casi completa (nCR o RcC) | Disminución de proteína M en suero y/u orina del 100%, pero inmunofijación positiva o no realizada. |
| Remisión Parcial (PR) | Todos los siguientes, durante seis semanas: •Disminución de la paraproteína en suero $\geq 50\%$ •Disminución de la excreción urinaria de cadena liviana en 24 horas $\geq 90\%$ o a niveles < 200 mg. •Mieloma no secretor: disminución de células plasmáticas en el aspirado de médula y en la biopsia $\geq 50\%$. •Disminución del tamaño de los plasmocitomas de tejido blando $\geq 50\%$. •Sin aumento del tamaño ni la cantidad de las lesiones osteolíticas. |
| Respuesta mínima (RM o MR) | Todos los siguientes, durante seis semanas: •Disminución de paraproteína en suero del 25-49% •Disminución de la excreción urinaria de cadena liviana en 24 horas de 50-89%, que aún excede los 200 mg. •Mieloma no secretor: disminución del 25-49% en las células plasmáticas en el aspirado de médula y la biopsia. •Disminución del tamaño de los plasmocitomas de tejido blando en un 25-49%. •Sin aumento del tamaño ni la cantidad de las lesiones osteolíticas. |
| Enfermedad estable (EE o SD) | Sin cambios: no cumple los criterios para RM ni EP. Meseta: valores estables ($\pm 25\%$ del valor de respuesta determinado) durante tres meses. |
| Progresión de la Enfermedad (PE o PD) | Uno o más de los siguientes, confirmados por al menos un estudio repetido: •Aumento de la paraproteína en suero del 25% + incremento absoluto ≥ 5 g/L. •Aumento del 25% en la excreción urinaria de cadena liviana en 24 horas + incremento absoluto ≥ 200 mg. •Aumento del 25% en las células plasmáticas en el aspirado de médula o en la biopsia + incremento absoluto $\geq 10\%$. •Incremento definido del tamaño de las lesiones óseas existentes o de los plasmocitomas de tejido blando. •Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejido blando. •Aparición de hipercalcemia no atribuible a otras causas. |

Durie et al. *Leukemia* (2006) 20, 1467–1473)

Nuestro reto actual es involucrar a los actores que intervienen en el tratamiento del MM (médicos, enfermeras, farmacéuticos, profesionales de la industria farmacéutica, y los defensores de atención al paciente) para hacer frente, mejorar la calidad de la atención, tener mejor coordinación y comunicación con tipo de pacientes en evolución y finalmente normatizar el tratamiento, reducir los costos y posiblemente incrementar la eficacia mediante el fomento de la adhesión a la terapia.¹⁴²

2.2 Definiciones conceptuales

- **Síntomas CRAB**

Elevación del calcio sérico mayor a 11,5 mg/dl o calcio iónico mayor a 2,65 mmol/l (hipercalcemia).

Insuficiencia renal: cuando el valor de la creatinina sérica es mayor a 2 mg/dl o 177 mmol/l o más.

Anemia: valores de hemoglobina menor a 10 g/dl o 2 g/dl menor al valor normal (hemoglobina mayor o igual a 12,5 mmol/l).

Enfermedad ósea presencia de lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas.

- **Sistema internacional de estratificación (ISS)**

Etapa I: B2-microglobulina sérica menos de 3,5 mg/litro,
albúmina sérica mayor o igual a 3,5 g/dl

Etapa II: B2-microglobulina sérica de 3,5 a menos de 5,5 mg/litro,
independientemente del nivel de albúmina sérica

Etapa III: B2-microglobulina sérica mayor o igual a 5,5 mg/litro

- **Evolución favorable**

Aspirado Medular con menos de 5% de células plasmáticas y negatividad de la paraproteína (componente M) a los 6 meses después de iniciar terapia de primera línea.

- **Evolución desfavorable**

Aspirado Medular: mayor a 10% de células plasmáticas y persistencia de la paraproteína (componente M) a los 6 meses después de iniciar terapia de primera línea.

- **Respuesta completa (RC)**

Inmunofijación negativa en suero y orina + desaparición de todos los plasmocitomas + recuento < 5% de células plasmáticas en médula ósea. Semejante a evolución favorable.

- **Respuesta completa rigurosa (R Cr)**

RC + cociente de cadenas libres en suero normal + ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia (nuestro nosocomio no cuenta con dicho equipamiento).

- **Respuesta parcial muy buena (Very Good Partial Response, VGPR)**

Componente M en suero u orina y disminución a < 100 mg en orina de 24 horas.

- **Respuesta parcial (RP)**

Disminución del componente M > 50% en suero y disminución > 90% ó a < 200mg en orina de 24 horas.

- **Enfermedad estable**

Cuando no cumple las definiciones anteriores ni de enfermedad progresiva.

- **Enfermedad progresiva**

Requiere uno o más de lo siguiente: Aumento de $\geq 25\%$ desde el valor inicial del componente M en suero u orina. El aumento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dl en plasma y ≥ 200 mg en orina de 24 horas o Indicadores directos de progresión de la enfermedad o de daño de órganos blanco (CRAB).

- **Refractariedad primaria:**

Se define como enfermedad que no responde en pacientes que nunca han logrado una respuesta mínima a cualquier terapia. Son pacientes que no

logran MR o mejor en el cual no hay cambio significativo en la proteína M y no hay evidencia de progresión clínica.¹⁴³

- **Recaída**

Se define como la enfermedad que no responde a la terapia de rescate, o progresa dentro de los 60 días después de terapia de rescate en pacientes que habían logrado respuesta mínima (MR) o antes de esa fecha progresando en el curso de la enfermedad.¹⁴⁴

- **Terapia de primera línea**

Terapia instaurada en el paciente con MM después de haber sido diagnosticado. Ejemplo: talidomida-dexametasona o prednisona más ciclofosfamida oral o endovenosa.

- **Terapia de segunda línea**

Terapia instaurada en el paciente con MM después de haber fallado terapia de primera línea. Ejemplo: lenalidomida mas dexametasona o prednisona y/o ciclofosfamida oral o endovenosa.

- **Anemia**

Hemoglobina menor a 10g/dl o 2 g por debajo de la normal . Se considera anemia severa cuando la hemoglobina es menor a 7,9g/dl, moderada valores mayor a 8g/dl a 10g/dl y leve cuando la hemoglobina es mayor a 10g/dl.

- **Lesiones osteolíticas**

Más de una destrucción osteolítica ósea, de más de 5mm en tamaño, evaluado por Tomografía o PET –TC o evidencia radiográfica.

- **Infecciones recurrentes**

Infección que suele aparecer después de haber sido superada, por cierta susceptibilidad causada por inmunosupresión primaria o secundaria.

- **Plasmocitoma**

Masa solitaria de células plasmáticas neoplásicas monoclonales que se encuentra a nivel óseo (plasmocitoma óseo solitario) o en tejidos blandos (plasmocitoma extramedular).

- **Talidomida**

Fármaco de efecto inmunomodulador, antiangiogénico, antiinflamatorio y teratogénico. Su efecto antiinflamatorio es atribuido a la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y los linfocitos. Además inhibe la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos. Inhibe selectivamente la producción de IL-1b, IL-6, IL-12 y TNF-alfa, interfiriendo en la respuesta inmune celular.

Además induce y favorece la producción de IL-4, IL-5 e inhibe en forma significativa la producción de INF-gamma y supresión de la proliferación de células tumorales. Disminuye los niveles de inmunoglobulinas circulantes, así como de la cantidad de complejos inmunes.

- **Corticoides (Dexametasona-Prednisona)**

La dexametasona es un potente glucocorticoide sintético con acciones que se asemejan a las de las hormonas esteroides. Actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor. Su potencia es de unas 20-30 veces la de la hidrocortisona y 4-5 veces mayor que la prednisona.

- **Ciclofosfamida**

Es el agente alquilante más usado. Al ser tomado por la célula, es metabolizado extensivamente. El compuesto es transformado primero en intermediarios hidroxilados por el sistema del citocromo P-450. Estos últimos son procesados para formar compuestos activos, la mostaza fosforamida y la acroleína. La reacción de la mostaza de fosforamida con el ADN es considerada la etapa citotóxica.

- **Citogenética**

Esta técnica permite a los médicos evaluar los cromosomas (hebras largas de ADN) en células normales de la médula ósea y células de mieloma. Algunas células de mieloma pueden tener demasiados cromosomas, muy pocos cromosomas u otras anomalías cromosómicas.

Las células se observan con un microscopio para ver si los cromosomas tienen algún cambio, como translocaciones (donde parte de un cromosoma se ha desprendido y ahora está unida a otro cromosoma) o deleciones (donde parte o todo un cromosoma está ausente), como ocurre algunas veces en el mieloma múltiple. Algunas veces, encontrar estos cambios puede ayudar a predecir el pronóstico de una persona.

Las pruebas citogenéticas normalmente tardan de dos a tres semanas, esto se debe a que las células deben crecer en cajas de Petri durante un par de semanas antes de que los cromosomas puedan verse bajo el microscopio.¹⁴⁵

- **Hibridización fluorescente in situ (FISH)**

La hibridización fluorescente in situ (*fluorescent in situ hybridization*, FISH) es similar a la prueba citogenética. Utiliza tintes fluorescentes especiales que sólo se adhieren a ciertas partes de los cromosomas. La prueba FISH puede encontrar la mayoría de los cambios cromosómicos (como

translocaciones y deleciones) que son visibles bajo un microscopio en las pruebas citogenéticas convencionales, así como algunos cambios que son demasiado pequeños para verlos con la prueba citogenética usual.

La prueba FISH se puede usar para detectar cambios específicos en los cromosomas. Se puede usar en muestras regulares de sangre y médula ósea. Esta prueba es muy precisa y debido a que las células no tienen que crecer primero en el laboratorio, a menudo los resultados están disponibles dentro de varios días.¹⁴⁵

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

2.1 Tipo de investigación

El presente trabajo es de tipo observacional, analítico retrospectivo, no experimental.

2.2 Diseño

El estudio fue descriptivo pues proporcionó un perfil detallado del evento o situación a investigar: evolución de los pacientes con mieloma múltiple (MM) diagnosticados y tratados en el hospital Alberto Sabogal Sologuren entre los años 2009 a 2014, con seguimiento de los mismos hasta noviembre 2015.

Es un estudio transversal retrospectivo, porque implica una sola intervención para la recolección de los datos(variables): edad, sexo, grado de instrucción, raza, determinación de falla renal(creatinina y depuración de la misma), hipercalcemia, dosaje de B₂ microglobulina, PCR, DHL, inmunoglobulina afectada, lesión ósea, si necesito radioterapia, determinación del paciente según el sistema de estratificación internacional (ISS), tipo de terapia de primera línea, segunda línea y en algunos casos hasta tercera línea, evolución tras la terapia de primera línea y tiempo de sobrevida de estos pacientes.

2.3 Población y muestra

2.3.1 Unidad de muestreo: Paciente con mieloma múltiple, diagnóstico en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2009-2014.

2.3.2 Población: Por ser un estudio cualitativo, fueron sujetos a este, todos los casos de los que se pudo recabar información con mieloma múltiple diagnosticados en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren de la Provincia Constitucional del Callao, durante el periodo comprendido entre enero 2009 a diciembre 2014.

Criterios de inclusión.

Paciente de ambos sexos, mayor de 30 años, diagnosticado de mieloma múltiple (MM):

1. En el hospital Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2009- 2014.
2. En otra institución, pero que pertenecen a la Red Sabogal y acuden a esta para continuar seguimiento y tratamiento.
3. Con cualquier tipo de comorbilidad crónica que no afecte la posibilidad de iniciar terapia.

Criterios de exclusión.

Paciente mayor de 30 años, diagnosticado de mieloma múltiple (MM):

1. Que esté gestando del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2009-2014.
2. De ambos sexos, que tengan por comorbilidad infecciosa, inmunosupresión u otra comorbilidad de reciente diagnóstico, que dificulte el iniciar terapia de primera línea a corto plazo e impidió su seguimiento adecuado (ej. VIH, TBC).
3. Con patología neuropsiquiátrica que no permitirán adecuado seguimiento del tratamiento propuesto.

2.4 Métodos de recolección de datos. Instrumentos

En una primera fase, se solicitó a la Oficina de estadística y al área de Informática de la Red Sabogal, que mediante el Sistema de Gestión hospitalaria nos brinde la lista de casos con mieloma múltiple diagnosticados entre enero 2009 a diciembre del 2014.

En la segunda fase se procedió a la obtención de la información, de las historias clínicas de los pacientes, además de cotejar con los datos de aspirado medular del cuaderno de Procedimientos del Servicio de Hematología, asentando dicha

información en la Ficha de recolección de datos (anexo 01).

Al no contar con información suficiente de algunos casos se procedió a consulta de resultados de análisis de laboratorio del sistema de análisis de patología clínica del HASS.

2.5 Procesamiento y plan de análisis de los datos

La información obtenida registrada en la ficha de recolección de datos, fue vaciada y analizada por el paquete estadístico IBM *SPSS* Statistics 22.0, utilizando medidas de tendencia central por ser un estudio estadístico descriptivo cualitativo.

2.6 Aspectos éticos

Se guardó estricta privacidad y confidencialidad del contenido e identidad de las historias clínicas revisadas que ingresaron a este estudio.

No hay conflicto de interés.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

La oficina de Estadística e Informática de la Red Sabogal reportó 237 casos con diagnóstico de mieloma múltiple, entre enero 2009 a diciembre 2014, de los cuales se obtuvo información de 125 pacientes, excluyendo las historias con diagnóstico de plasmocitoma solitario, macroglobulinemia de Waldenström e incluso leucemias agudas que por error habían sido catalogados como mieloma, así como aquellas historias a las cuales no se tuvo acceso por extravío, pasivas o fallecimiento de paciente.

De los 125 pacientes que ingresaron al estudio, la edad promedio de presentación fue de 66 años, los extremos etarios hallados son de 31 y 92 años.

El 64,8% de casos corresponden al sexo masculino, 68,8% (86) son mayores de 60 años, de los cuales 45,6% (57 casos) son varones mayores de 60 años (tabla n°07).

Tabla n° 07: Relación edad y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Sexo | | Total |
|-------------|-----------|----------|----------|
| | Masculino | Femenino | |
| Menor de 60 | 24 19,2% | 15 12,0% | 39 31,2% |
| Mayor de 60 | 57 45,6% | 29 23,2% | 86 68,8% |
| Total | 81 64,8% | 44 35,2% | 125 100% |

30% (37) de pacientes son varones y se halla entre los 61 y 74 años, solo 2,4% son mujeres menores de 40 años y 28 (22,4%) son mayores de 75 años (tabla n°08)

Tabla n° 08 Relación entre edad y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Intervalo Edades | Sexo | | Total |
|------------------|-----------|----------|-------|
| | Masculino | Femenino | |
| menor de 40 | 0 | 3 | 3 |
| de 41 a 60 | 24 | 14 | 38 |
| 61 a 74 | 37 | 19 | 56 |
| mayor de 75 | 20 | 8 | 28 |
| Total | 81 | 44 | 125 |

La raza predominante fue la mestiza en 65% de casos, siempre con predominio de los mayores de 60 años, en un 48% de casos (60) y del sexo masculino. (Tablas n°09 y n°10).

Tabla n°09 Relación raza y edad en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Raza | | | | | | | | Total | |
|-------------|---------|-------|--------|-------|--------|------|-------------|-------|-------|-------|
| | Mestiza | | Blanca | | Morena | | No registra | | | |
| Menor de 60 | 22 | 17,6% | 6 | 4,8% | 2 | 1,6% | 9 | 7,2% | 39 | 31,2% |
| Mayor de 60 | 60 | 48,0% | 12 | 9,5% | 4 | 3,2% | 10 | 5,6% | 86 | 68,8% |
| Total | 82 | 65,6% | 18 | 14,4% | 6 | 4,8% | 19 | 12,8% | 125 | 100% |

Tabla n°10 Relación raza y edad en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Raza | | | | | | | | Total | |
|-----------|---------|-------|--------|-------|--------|------|-------------|-------|-------|-------|
| | Mestiza | | Blanca | | Morena | | No registra | | | |
| Masculino | 57 | 45,6% | 9 | 7,2% | 0 | | 15 | 12% | 81 | 64,8% |
| Femenino | 25 | 20,0% | 9 | 7,2% | 6 | 4,8% | 4 | 3,2% | 44 | 35,2% |
| Total | 82 | 65,6% | 18 | 14,4% | 6 | 4,8% | 19 | 15,2% | 125 | 100% |

Respecto al grado de instrucción aproximadamente 48,6% de pacientes tienen estudios primarios y secundarios (62 casos) (tabla n°11), y de estos, su mayoría corresponden al nivel primario que en un 18,4% son varones y 21,6% son mayores de 60 años (tabla n°12).

Tabla n° 11 Sexo y grado de instrucción en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Grado de Instrucción | | | | | | | | | | | Total | |
|--------------|----------------------|-------------|------------|--------------|-------------|--------------|-----------|--------------|-----------|-------------|-----------|--------------|------------|
| | Analfabeto | Primaria | Secundaria | SuperiorTc | Sup Univers | No registra | | | | | | | |
| Masculino | 0 | 23 | 18,4% | 17 | 13,6% | 13 | 10,4% | 6 | 4,8% | 22 | 17,6% | 81 | |
| Femenino | 6 | 4,8% | 8 | 6,4% | 14 | 11,2% | 3 | 2,4% | 5 | 4,0% | 8 | 6,4% | 44 |
| Total | 6 | 4,8% | 31 | 24,8% | 31 | 24,8% | 16 | 12,8% | 11 | 8,8% | 30 | 24,0% | 125 |

Tabla n°12 Edad y grado de Instrucción en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Grado de Instrucción | | | | | | | | | | | Total | |
|--------------|----------------------|-------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|------------|
| | Analf. | Prmaria | Secundaria | SuperiorTc | Superio Univ. | No registra | | | | | | | |
| menor de 60 | 0 | 4 | 3,2% | 9 | 7,2% | 8 | 6,4% | 6 | 6,4% | 12 | 9,6% | 39 | |
| mayor de 60 | 6 | 4,8% | 27 | 21,6% | 22 | 17,6% | 8 | 6,4% | 5 | 4,0% | 18 | 14,4% | 86 |
| Total | 6 | 4,8% | 31 | 24,8% | 31 | 24,8% | 16 | 12,8% | 11 | 10,4% | 30 | 24,0% | 125 |

En la tabla n°13 se observa que el 80,8% de la población estudiada tuvo anemia (hemoglobina menor a 10g/dl), y de estos 52 % (65 casos), corresponde al sexo masculino.

Tabla n°13 Sexo y anemia en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | | Anemia | | | Total |
|-----------|----|-----------|------------|------------|-------|
| | | No anemia | Hb menor10 | Hb mayor10 | |
| Masculino | N° | 4 | 65 | 12 | 81 |
| | % | 3,2 | 52,0 | 9,6 | 64,8 |
| Femenino | N° | 0 | 36 | 8 | 44 |
| | % | 0 | 28,8 | 6,4 | 35,2 |
| Total | N° | 4 | 101 | 20 | 125 |
| | % | 3,2 | 80,8 | 16,0 | 100 |

Mientras que en las tablas n°14 y n°15, se aprecia que los mayores de 60 años tuvieron una hemoglobina menor a 10g/dl, 44% tuvo anemia moderada, y solo 4% de casos debuto sin anemia.

Tabla n° 14: Edad y nivel de Hemoglobina en MM 2009-2014 HASS

| | | Anemia | | | | | | |
|-------|-------------|-----------|------|------------|-------|------------|------|-------|
| | | No anemia | | Hb menor10 | | Hb mayor10 | | Total |
| Edad | menor de 60 | 1 | 0,8% | 29 | 23,2% | 9 | 7,2% | 39 |
| | mayor de 60 | 3 | 2,4% | 72 | 57,6% | 11 | 8,8% | 86 |
| Total | | 4 | 3,2% | 101 | 80,8% | 20 | 16% | 125 |

Tabla n° 15 Sexo y tipo de anemia en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Tipo de Anemia | | | | | | Total | | |
|-----------|-----------------|------------------|-------------------|-----------|----|-------|-------|------|-----|
| | Leve:Hb mayor10 | Moderado Hb:8a10 | Severo:Hbmenor7.9 | No anemia | | | | | |
| Masculino | 13 | 10,4% | 37 | 29,6% | 28 | 22,4% | 3 | 2,4% | 81 |
| Femenino | 8 | 6,4% | 18 | 14,4% | 16 | 12,8% | 2 | 1,6% | 44 |
| Total | 21 | 16,8% | 55 | 44,0% | 44 | 44,0% | 5 | 4,0% | 125 |

La hipercalcemia se presentó en 31 pacientes (24,8%), (tabla n°16).

Tabla N° 16 Edad y Calcio en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Calcio | | | | Total |
|-------------|-----------|-------|------------|-------|-------|
| | Menor11.5 | | Mayor 11,5 | | |
| Menor de 60 | 29 | 23,2% | 10 | 8,0% | 39 |
| Mayor de 60 | 65 | 52,0% | 21 | 16,8% | 86 |
| Total | 94 | 75,2% | 31 | 24,8% | 125 |

En la tabla n° 17 se aprecia la distribución etaria del MM, mientras que en la tabla n°18 observamos que los niveles de calcio mayores a 11,5mg/dl, predominan en los varones hasta en un 17,2,% y más del 75% de casos presento niveles menores a 11,5mg/dl.

Tabla n°17 Distribución etaria y niveles de calcio en MM 2009-2014 HASS

| Intervalo Edades | Calcio | | | | Total | Total |
|------------------|-----------|-------|------------|-------|-------|--------|
| | Menor11.5 | | Mayor 11,5 | | | |
| Menor de 40 | 2 | 1,6% | 1 | 0,8% | 3 | 2,4% |
| de 41 a 60 | 27 | 21,6% | 11 | 8,8% | 38 | 30,4% |
| 61 a 74 | 42 | 33,6% | 14 | 11,2% | 56 | 44,8% |
| Mayor de 75 | 23 | 18,4% | 5 | 4,0% | 28 | 22,4% |
| Total | 94 | 75,2% | 31 | 24,8% | 125 | 100,0% |

Tabla n° 18 Nivel de calcio y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Calcio | | | | Total | Total |
|-----------|-----------|-------|------------|-------|-------|-------|
| | Menor11.5 | | Mayor 11,5 | | | |
| Masculino | 59 | 47,2% | 22 | 17,6% | 81 | 64,8% |
| Femenino | 35 | 28,0% | 9 | 7,2% | 44 | 35,2% |
| Total | 94 | 75,2% | 31 | 24,8% | 125 | 100% |

Respecto a los niveles de creatinina, 76% de pacientes tenían función renal conservada al diagnóstico, siempre con predominio de los varones y de los mayores de 60 años (tablas n°19 y n°20).

Tabla n°19 Edad y creatinina en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Creatinina | | | | Total | Total |
|-------------|------------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | Menor 2 | | Mayor 2 | | | |
| Menor de 60 | 29 | 23,2% | 10 | 8,0% | 39 | 31,2% |
| Mayor de 60 | 66 | 52,8% | 20 | 16,0% | 86 | 68,8% |
| Total | 95 | 76,0% | 30 | 24,0% | 125 | 100% |

Tabla n° 20 Creatinina y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Creatinina | | | | Total | Total |
|-----------|------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | Menor 2 | | Mayor2 | | | |
| Masculino | 61 | 48,8% | 20 | 16,0% | 81 | 64,8% |
| Femenino | 34 | 27,2% | 10 | 8,0% | 44 | 35,2% |
| Total | 95 | 76,0% | 30 | 24,0% | 125 | 100% |

La depuración de creatinina, estaba en parámetros normales en 52,8% de casos (66), apreciándose que el nivel alterado de este exámen de laboratorio corresponde a 38 varones (30,4%) y a mayores de 60 años (36,2%) (tablas n°21 y n°22).

Tabla n°21 Edad y depuración de creatinina en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Depuración Creatinina | | | | Total | |
|--------------|-----------------------|--------------|-----------|--------------|------------|-------|
| | Normal | | Alterado | | | |
| Masculino | 43 | 34,4% | 38 | 30,4% | 81 | 64,8% |
| Femenino | 23 | 18,4% | 21 | 16,8% | 44 | 35,2% |
| Total | 66 | 52,8% | 59 | 47,2% | 125 | |

Tabla n°22 Depuración de creatinina y edad en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Depuración Creatinina | | | | Total | |
|--------------|-----------------------|--------------|-----------|--------------|------------|-------|
| | Normal | | Alterado | | | |
| Menor de 60 | 25 | 20,0% | 14 | 11,2% | 39 | 31,2% |
| Mayor de 60 | 41 | 32,8% | 45 | 36,2% | 86 | 68,8% |
| Total | 66 | 52,8% | 59 | 47,2% | 125 | |

Respecto a la proteinuria, 35,2% de pacientes (44) no presentó alteración en el examen, mientras que en 43,2% (54), se halló presencia de proteínas en orina.

En la tabla n° 23, 56% de pacientes con MM al diagnóstico presentan niveles elevados de la Proteína C Reactiva (PCR), siendo 40% mayores de 60 años y 36% varones los que presentan elevación de este parámetro (tabla n°24).

Tabla n°23: PCR y edad en MM 2009-2014 HASS

| Edad | PCR | | | | | | Total |
|--------------|-------------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|------------|
| | No registra | | Normal | | Elevado | | |
| menor de 60 | 10 | 8,0% | 9 | 7,2% | 20 | 16,0% | 39 |
| mayor de 60 | 24 | 19,2% | 12 | 9,6% | 50 | 40,0% | 86 |
| Total | 34 | 27,2% | 21 | 16,8% | 70 | 56,0% | 125 |

Tabla N°24 PCR y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | PCR | | | | | | Total |
|-----------|-------------|-------|--------|-------|---------|-----|-------|
| | No registra | | Normal | | Elevado | | |
| Masculino | 24 | 19,2% | 12 | 9,6% | 45 | 36% | 81 |
| Femenino | 10 | 8,0% | 9 | 7,2% | 25 | 20% | 44 |
| Total | 34 | 27,2% | 21 | 16,8% | 70 | 56% | 125 |

Respecto a la Deshidrogenasa láctica (DHL), 67 casos (53,6%) mantuvieron niveles en parámetros normales, tanto en relación a edad y sexo (tablas n°25 y n° 26).

Tabla n° 25 DHL y edad en MM 2009-2014 HASS

| Edad | DHL | | | | | | Total |
|-------------|-------------|-------|--------|-------|---------|-------|-------|
| | No registra | | Normal | | Elevado | | |
| menor de 60 | 12 | 9,6% | 19 | 15,2% | 8 | 6,4% | 39 |
| mayor de 60 | 26 | 20,8% | 48 | 38,4% | 12 | 9,6% | 86 |
| Total | 38 | 30,4% | 67 | 53,6% | 20 | 16,0% | 125 |

Tabla n° 26 DHL y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | DHL | | | | | | Total |
|-----------|-------------|-------|--------|-------|---------|------|-------|
| | No registra | | Normal | | Elevado | | |
| Masculino | 26 | 20,8% | 43 | 34,4% | 12 | 9,6% | 81 |
| Femenino | 12 | 9,6% | 24 | 19,2% | 8 | 6,4% | 44 |
| Total | 38 | 30,4% | 67 | 53,6% | 20 | 16% | 125 |

58,4% de pacientes (73), presentaron lesiones óseas, 49 (39,2%) son mayores de 60 años y 42 varones (33,6%) (tablas n°27 y n° 28).

Tabla n°27 Lesiones óseas y edad en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Lesiones óseas | | | | | | Total |
|-------------|----------------|-------|----|-------|-------------|------|-------|
| | Si | | No | | No consigna | | |
| Menor de 60 | 24 | 18,4% | 10 | 8,0% | 5 | 4,8% | 39 |
| Mayor de 60 | 49 | 39,2% | 30 | 24,0% | 7 | 6,4% | 86 |
| Total | 73 | 58,4% | 40 | 32,0% | 12 | 9,6% | 125 |

Tabla n°28 Lesiones óseas y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Lesiones óseas | | | | | | Total |
|-----------|----------------|-------|----|-------|-------------|------|-------|
| | Si | | No | | No consigna | | |
| Masculino | 42 | 33,6% | 28 | 22,4% | 11 | 8,8% | 81 |
| Femenino | 31 | 24,8% | 12 | 9,6% | 01 | 0,8% | 44 |
| Total | 73 | 58,4% | 40 | 32,0% | 12 | 9,6% | 125 |

La lesión ósea más frecuente es la lítica en 35,2% de casos (44), seguida de fractura en 17,6% (22), continuando el balance a favor del sexo masculino y de los mayores de 60 años (tablas n° 29 y n°30)

Tabla n°29 Edad y tipo lesión ósea en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Tipo Lesión ósea | | | | | | | | | | |
|-------------|------------------|-------|------------|----------|-------------|-------------|-------|-------|----|------|-----|
| | Osteopenia | | L .Líticas | Fractura | No lesiones | No registra | Total | | | | |
| | Severa | | | | | | | | | | |
| Menor de 60 | 1 | 0,8% | 14 | 11,2% | 9 | 7,2% | 10 | 8,0% | 5 | 4,0% | 39 |
| Mayor de 60 | 12 | 9,6% | 30 | 24,0% | 13 | 10,4% | 24 | 19,2% | 7 | 5,6% | 86 |
| Total | 13 | 10,4% | 44 | 35,2% | 22 | 17,6% | 34 | 27,2% | 12 | 9,6% | 125 |

Tabla n°30 Sexo y tipo de lesión en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Tipo lesión ósea | | | | | | | | | | |
|-----------|------------------|-------|------------|----------|-------------|-------------|-------|-------|----|------|-----|
| | Osteopenia | | L .Líticas | Fractura | No lesiones | No registra | Total | | | | |
| | Severa | | | | | | | | | | |
| Masculino | 7 | 5,6% | 24 | 19,2% | 15 | 12% | 24 | 19,2% | 11 | 8,8% | 81 |
| Femenino | 6 | 4,8% | 20 | 16% | 7 | 5,6% | 10 | 8,0% | 1 | 0,8% | 44 |
| Total | 13 | 10,4% | 44 | 35,2% | 22 | 17,6% | 34 | 27,2% | 12 | 9,6% | 125 |

33,6% (42) recibieron radioterapia, sin embargo en 17 pacientes (13,6), no se registró la realización de este procedimiento.

49,6%(62) de casos tienen más de 60% de células plasmáticas en el aspirado medular al diagnóstico, correspondiendo un 28,2%(39) a mayores de 60 años y 50(40%) se hallan entre los 41 y 74 años (tabla n°31 y n° 32).

Tabla n°31 Porcentaje células plasmáticas y edad en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Porcentaje células plasmáticas | | | | | | Total |
|-------------|--------------------------------|--------|-----------|-------|----|-------|-------|
| | 10-29% | 30-59% | mayor 60% | | | | |
| Menor de 60 | 7 | 5,6% | 9 | 7,2% | 23 | 18,4% | 39 |
| Mayor de 60 | 15 | 12,0% | 32 | 25,6% | 39 | 28,2% | 86 |
| Total | 22 | 17,6% | 41 | 32,8% | 62 | 49,6% | 125 |

Tablan°32 Porcentaje células plasmáticas e intervalo etario en MM 2009-2014 HASS

| Intervalo Etario | Porcentaje células plasmáticas | | | | | | Total |
|------------------|--------------------------------|--------|-----------|-------|----|-------|-------|
| | 10-29% | 30-59% | mayor 60% | | | | |
| menor de 40 | 1 | 0,8% | 0 | | 2 | 1,6% | 3 |
| de 41 a 60 | 5 | 4,0% | 11 | 8,8% | 22 | 17,6% | 38 |
| 61 a 74 | 12 | 9,6% | 16 | 12,8% | 28 | 22,4% | 56 |
| mayor de 75 | 4 | 3,2% | 14 | 11,2% | 10 | 8,0% | 28 |
| Total | 22 | 17,6% | 41 | 32,8% | 62 | 49,6% | 125 |

La tabla n° 33 nos muestra que 32% de aspirados con más del 60% de infiltración son pacientes de sexo masculino.

Tabla n°33 Porcentaje células plasmáticas y sexo en EPMM 2009-2014 HASS

| Sexo | Porcentaje células plasmáticas | | | | | | Total |
|-----------|--------------------------------|--------|-----------|-------|----|-------|-------|
| | 10-29% | 30-59% | mayor 60% | | | | |
| Masculino | 18 | 14,4% | 23 | 18,4% | 40 | 32% | 81 |
| Femenino | 4 | 3,2% | 18 | 14,4% | 22 | 17,6% | 44 |
| Total | 22 | 17,6% | 41 | 32,8% | 62 | 49,6% | 125 |

La paraproteína más frecuente hallada fue la inmunoglobulina G en un 52,8%(66) de casos, seguida de la inmunoglobulina A en 24,8% (31), y de cadenas ligeras en 18,4%(23) (tabla n°34). Siendo elevada la inmunoglobulina G en 39,2% de pacientes mayores de 60 años.

Tabla n°34 Globulina alterada y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Globulina alterada | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------------|-------|------|-------|-----------------|-------|-------------|------|-----------|-------|-----------|------|-------|
| | Ig G | | Ig A | | cadenas ligeras | | No secretor | | Ig G K//L | | Ig A K//L | | Total |
| Masculino | 28 | 22,4% | 16 | 12,8% | 16 | 12,8% | 3 | 2,4% | 15 | 12,0% | 3 | 2,4% | |
| Femenino | 15 | 12,0% | 9 | 7,2% | 7 | 5,6% | 2 | 1,6% | 8 | 6,4% | 3 | 2,4% | 44 |
| Total | 43 | 34,4% | 25 | 20,0% | 23 | 18,4% | 5 | 4% | 23 | 18,4% | 6 | 4,8% | 125 |

En 91 pacientes (72,8%) se halló proteinograma electroforético sérico con trazado monoclonal, 32,8% de los mismos tenía entre 61 y 74 años. Respecto al proteinograma electroforético urinario, 61 casos (48,8%) fueron positivos, resaltar que no se obtuvieron datos de esta prueba en 41 personas (32,8%).

La Inmunofijación sérica y urinaria fue realizada en 34,4% pacientes (43), no disponiendo de la prueba en 65,6%.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) se halló elevada en 95,2% de casos, habiéndose realizado la prueba a la totalidad de pacientes estudiados.

En relación a la comorbilidad la más frecuente fue de tipo cardiaco (arritmia cardiaca, hipertensión arterial), seguida de problemas endocrinos tipo diabetes e hipotiroidismo, procesos infecciosos, renales, urológicos, gástricos, neumológicos, neurológicos, dérmicos y ginecológicos.

Se halló que aproximadamente 28,8% de pacientes (36) presentan por lo menos una patología coadyuvante y 21,6%(27) Presento dos comorbilidades y 19,2% (24) tuvieron tres a mas patologías adyacentes. Considerar que hubo alrededor de 37 personas (29,6%) que no presentaron enfermedad coadyuvante al momento del diagnóstico (tabla n° 35).

Tabla n° 35 Supervivencia y comorbilidad en MM 2009-2014 HASS

| Supervivencia | N° comorbilidad | | | | | | | | Total |
|---------------|-----------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|---------|-------|-------|
| | Ninguna | | 1 Comorbilidad | | 2 Comorbilidad | | 3 a más | | |
| | | | | % | | | | % | |
| Menor 1 mes | 4 | 3,2% | 0 | 0 % | 0 | | 1 | 0,8% | 5 |
| 1M a 3M | 7 | 5,2% | 7 | 5,6% | 1 | 0,8% | 5 | 4,0% | 20 |
| 4M a 6M | 1 | 0,8% | 1 | 0,8% | 1 | 0,8% | 2 | 1,6% | 5 |
| 7M a 11M | 3 | 2,4% | 5 | 4,0% | 6 | 4,8% | 4 | 3,2% | 18 |
| 12M a 23M | 8 | 6,4% | 7 | 5,6% | 5 | 4,0% | 4 | 3,2% | 24 |
| 24M a 35M | 5 | 4,0% | 2 | 1,6% | 8 | 6,4% | 3 | 2,4% | 18 |
| 36M a 47M | 1 | 0,8% | 6 | 4,8% | 3 | 2,4% | 1 | 0,8% | 11 |
| 48M a 59M | 2 | 1,6% | 5 | 4,0% | 3 | 2,4% | 2 | 1,6% | 12 |
| 60M a 74M | 4 | 3,2% | 3 | 2,4% | 0 | 0 | 1 | 0,8% | 8 |
| mas 75M | 2 | 1,6% | 0 | | 1 | 0,8% | 1 | 0,8% | 4 |
| Total | 37 | 29,6% | 36 | 28,8% | 27 | 21,6% | 24 | 19,2% | 125 |

Las tabla n°36 y n°37 muestran que la escala III del sistema de estratificación internacional (ISS) es más frecuente en 40% (50) de casos. Seguida de la tipo I en 34,4% (43), y de la escala II que le corresponde el 22,3% (29) de pacientes; denotando predominio del sexo masculino y de los mayores de 60 años.

Tabla n° 36 Sistema de estratificación internacional :ISS y edad en MM 2009-2014 HASS

| Edades | ISS | | | | | | | | Total |
|-------------|-------------|------|----|-------|----|-------|-----|-------|-------|
| | No consigna | | I | % | II | % | III | % | |
| menor de 40 | 0 | | 1 | 0,8% | 1 | 0,8% | 1 | 0,8% | 3 |
| de 41 a 60 | 1 | 0,8% | 18 | 14,4% | 9 | 7,2% | 10 | 8,0% | 38 |
| 61 a 74 | 1 | 0,8% | 13 | 10,4% | 13 | 10,4% | 29 | 23,2% | 56 |
| mayor de 75 | 1 | 0,8% | 11 | 8,8% | 6 | 4,8% | 10 | 8,0% | 28 |
| Total | 3 | 2,4% | 43 | 34,4% | 29 | 23,2% | 50 | 40,0% | 125 |

Tabla n° 37 Sistema de estratificación internacional (ISS) y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Datos | | ISS | | | | | | | | Total |
|-------|-----------|---------------|------|----|-------|----|-------|-----|-------|-------|
| | | Insuficientes | | I | | II | | III | | |
| | | | % | | % | | % | | % | |
| Sexo | Masculino | 2 | 1,6% | 25 | 20,0% | 22 | 17,6% | 32 | 25,6% | 81 |
| | Femenino | 1 | 0,8% | 18 | 14,4% | 7 | 5,6% | 18 | 14,4% | 44 |
| Total | | 3 | 2,4% | 43 | 34,4% | 29 | 23,2% | 50 | 40,0% | 125 |

49,6% (62) de pacientes tuvieron más del 60% de infiltración plasmática en aspirado medular , de los cuales 33 (26,4%) correspondió a inmunoglobulina G (sola y unido a cadenas ligeras), 24 pacientes (19,2%) con dosaje de inmunoglobulina G (sola y unido a cadenas ligeras) tuvieron al diagnóstico 30% a 59 % de infiltración plasmática. Seguida de inmunoglobulina A (tabla nº 38).

Tabla nº 38 Porcentaje células plasmática y globulina alterada en MM 2009-2014 HASS

| Porcentaje Células Plasmáticas | Globulina Alterada | | | | | | Total |
|--------------------------------|--------------------|------|---------|-------------|-----------|----------|-------|
| | Cadenas | | | | Ig G K/L | Ig A K/L | |
| | Ig G | Ig A | Ligeras | No secretor | | | |
| 10-29% | 3 | 6 | 4 | 2 | 6 | 1 | 22 |
| 30-59% | 18 | 10 | 6 | 1 | 6 | 0 | 41 |
| mayor 60% | 22 | 9 | 13 | 2 | 11 | 5 | 62 |
| Total | 43 | 25 | 23 | 5 | 23 | 6 | 125 |

También se evaluó la asociación entre la infiltración medular y el ISS, 25,6% (32) personas con MM con ISS tipo III tuvieron más de 60% de infiltración plasmática medular (a mayor infiltración medular mayor score pronostico) (tabla nº 39).

Tabla nº 39 Porcentaje de células plasmáticas y ISS en MM 2009-2014 HASS

| Porcentaje Células Plasmáticas | ISS | | | | | | | | Total |
|--------------------------------|----------|------|----|-------|----|-------|-----|-------|-------|
| | No Datos | | I | | II | | III | | |
| 10-29% | 1 | 0,8% | 10 | 8,0% | 5 | 4,0% | 6 | 4,8% | 22 |
| 30-59% | 2 | 1,6% | 17 | 13,6% | 10 | 8,0% | 12 | 9,6% | 41 |
| mayor 60% | 0 | 0% | 16 | 12,8% | 14 | 11,2% | 32 | 25,6% | 62 |
| Total | 3 | 2,4% | 43 | 34,4% | 29 | 23,2% | 50 | 40% | 125 |

En la asociación ISS e Inmunoglobulina afectada, se aprecia que 22,6% (27) pacientes con ISS I tienen Inmunoglobulina G total alterada, 17,6 % (22) de la misma presenta score pronostico III (tabla nº 40).

Tabla n° 40 ISS y globulina alterada en MM 2009-2014 HASS

| Globulina Alterada | Score pronostico | | | | | | | Total |
|--------------------|------------------|-----------|--------------|-----|-------|-----------|--------------|-------|
| | No Datos | I | II | III | | | | |
| Ig G | 1 | 19 | 15,2% | 9 | 7,2% | 14 | 11,2% | 43 |
| Ig A | 1 | 8 | 6,4% | 6 | 4,8% | 10 | 8,0% | 25 |
| cadena Ligeras | 0 | 5 | 4,0% | 6 | 4,8% | 12 | 9,6% | 23 |
| No secretor | 0 | 1 | 0,8% | 1 | 0,8% | 3 | 2,4% | 5 |
| Ig G K//L | 1 | 8 | 6,4% | 6 | 4,8% | 8 | 6,4% | 23 |
| Ig A K//L | 0 | 2 | 1,6% | 1 | 0,8% | 3 | 2,4% | 6 |
| Total | 3 | 43 | 34,4 | 29 | 23,2% | 50 | 40,0% | 125 |

Se halló que la supervivencia para los pacientes con:

ISS I tuvo una media de 32,1 meses (rango 2m a 82m)

ISS II tuvo una media de 24,86 meses (rango 2m a 75m)

ISS III tuvo una media de 22,28 meses (rango 1m a 72m)

El rango menor de supervivencia de nuestros pacientes fue menor a un mes y el mayor fue de 82 meses, mientras que la supervivencia promedio en el periodo de estudio fue de 25,76 meses.

Referente a terapia de primera línea, 56 pacientes (44,8%) recibieron talidomida, ciclofosfamida y dexametasona o prednisona, en 32,8% (41) se empleó talidomida mas prednisona o dexametasona vía oral (tabla n°41). Existen diferentes esquemas de administración.

Tabla n° 41 Terapia de Primera Línea en MM 2009-2014 HASS

| Edad | Terapia 1° Línea | | | | | | | Total | |
|-------------|------------------|---------------|-------------|--------|----|-------|---|-------|-----|
| | No registra | TalCyDex/Pred | TalDex/Pred | PredCy | | | | | |
| menor de 60 | 9 | 7,2% | 20 | 16,0% | 9 | 7,2% | 1 | 0,8% | 39 |
| mayor de 60 | 13 | 10,4% | 36 | 28,8% | 32 | 25,6% | 5 | 4,0% | 86 |
| Total | 22 | 17,6% | 56 | 44,8% | 41 | 32,8% | 6 | 4,8% | 125 |

Según el grupo europeo, EMBT: European Society for Blood and Marrow Transplantation, se logró remisión completa(RC) en 45 pacientes (37%) la misma que equivale en el sistema Internacional : IMWG International Myeloma Working Group a RC y a RC estricta (40 y 5 pacientes respectivamente).

Obteniendo 24,8% (31) de Remisión parcial para el EMBT la que equivale a RP y VGRP (muy buena respuesta parcial o very good response: siglas en ingles) para el grupo internacional (IMWG) donde se halló 20% (25) y 4,8% respectivamente (6).

En 36 pacientes (28,8%) no se pudo evaluar respuesta a terapia de primera línea por no haber iniciado terapia, o por muerte. Como se aprecian en los gráficos n°03 y n° 04.

Gráfico n° 03 Respuesta a terapia de primera línea EMBT en EPMM 2009-2014 HASS

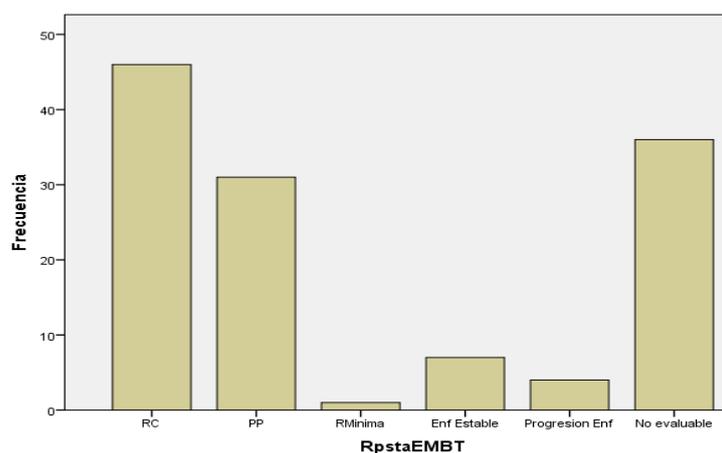
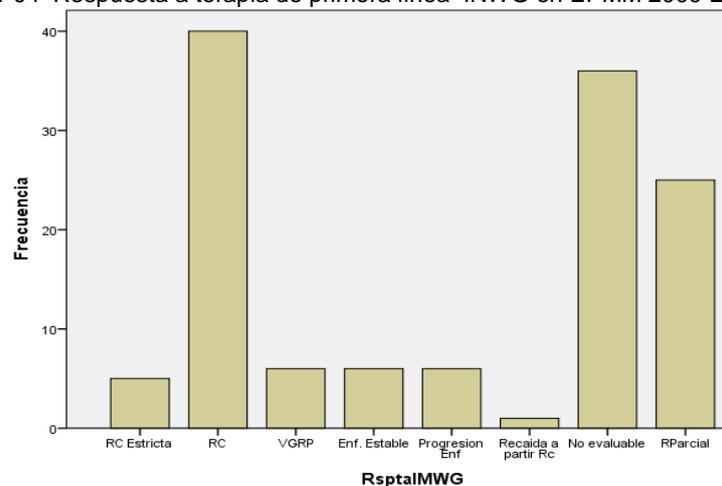
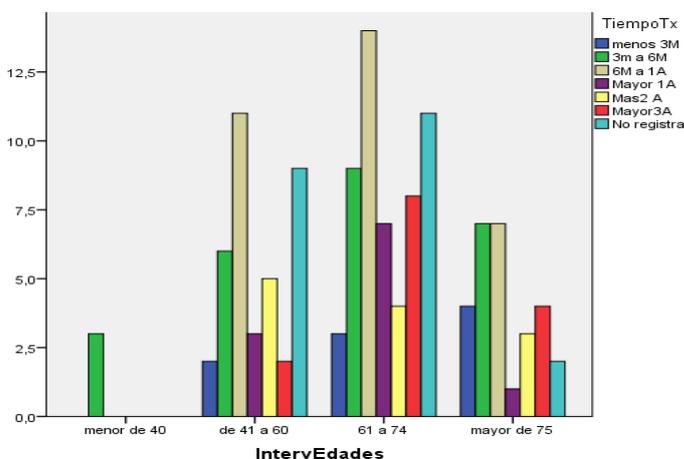


Gráfico n°04 Respuesta a terapia de primera línea INWG en EPMM 2009-2014 HASS

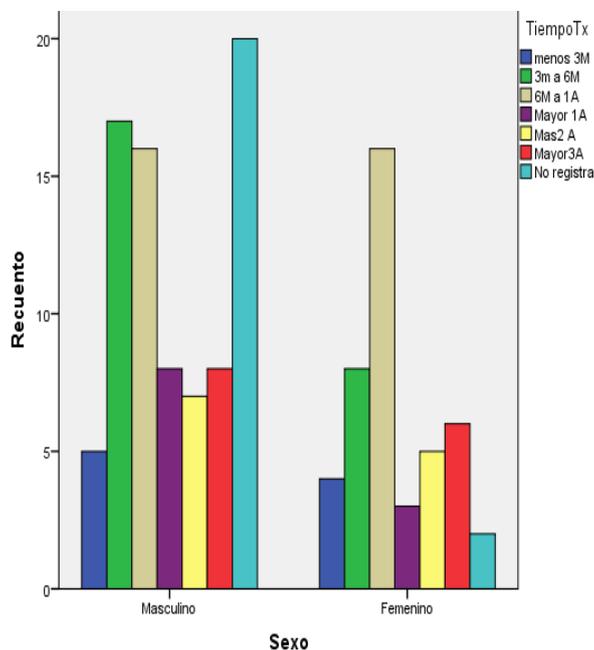
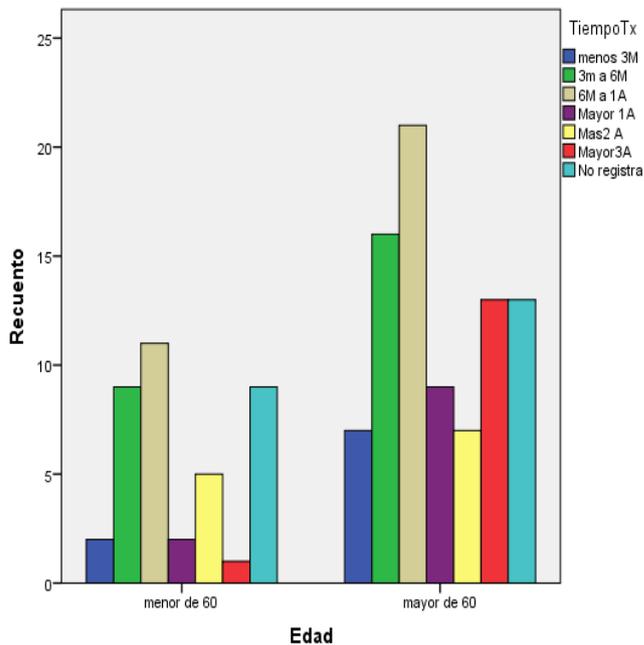


La respuesta a terapia de primera línea fue evaluada relacionándola con la edad y sexo, 25,6% (32) mantuvo dicho tratamiento entre seis meses a un año, seguida de aquellos que recibieron y aun se hallan en terapia menor a seis meses (27,2%); en 22 casos no se pudo evaluar este parámetro porque pacientes no iniciaron tratamiento debido a la comorbilidad que los descompenso, y que produjo su deceso (Gráficos n°05).

Grafico n°05 Respuesta a Terapia de primera línea en EPMM 2009-2014 HASS



| | N°Pctes | % |
|-------------|---------|-------|
| menos 3M | 9 | 7,2 |
| 3m a 6M | 25 | 20,0 |
| 6M a 1A | 32 | 25,6 |
| Mayor 1A | 11 | 8,8 |
| Mas2 A | 12 | 9,6 |
| Mayor3A | 14 | 11,2 |
| No registra | 22 | 17,6 |
| Total | 125 | 100,0 |



La tabla n°42 muestra la terapia de segunda línea que se utilizó en nuestros pacientes, en relación a la edad. Para el análisis no se consideró a 36 casos en los

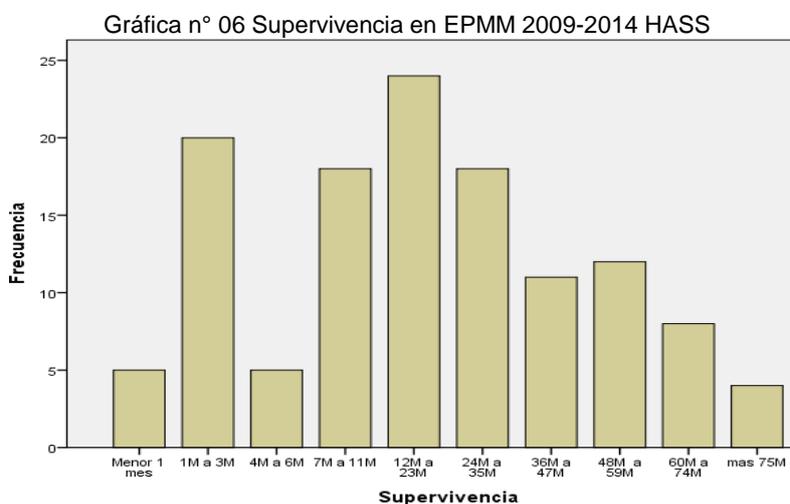
que no era posible evaluar esta variable, evidenciando que 15,7% de pacientes (14) empleo lenalidomida, corticoides (dexametasona o prednisona) con o sin ciclofosfamida como tratamiento de segunda línea y se empleo también bortezomib, en solo dos pacientes.

66,3% (59) de pacientes se hallaba recibiendo terapia de mantenimiento (terapia semejante al diagnóstico).

Tabla n° 42 Terapia de 2da línea en EPMM 2009-2014 HASS

| Edad | Terapia de segunda línea | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------------|--------------|------------|-------------|-----------|--------------|----------|-------------|-----------|--------------|-----------|-------------|
| | Lenalidomida | | Bortezomib | | TalCyDex | | CyPred | | Manteni- | | Total | |
| | CD | % | CD//D//P | % | | % | | % | miento | % | | |
| menor de 60 | 6 | 6,7% | 0 | | 4 | 4,6% | 0 | | 18 | 20,2% | 28 | 31,5% |
| mayor de 60 | 8 | 9.0% | 2 | 2,3% | 9 | 10.0% | 1 | 1,1% | 41 | 46,1% | 61 | 68,5% |
| Total | 14 | 15,7% | 2 | 2,3% | 13 | 14,6% | 1 | 1,1% | 59 | 66,3% | 89 | 100% |

En la gráfica n° 06 se aprecia que 19,2% (24) de pacientes sobrevivió entre 12 a 23 meses, seguido de un 16% (20) que tuvieron una supervivencia de hasta tres meses.



59,2% (74) pacientes tuvieron pronóstico desfavorable con corte de seguimiento a noviembre 2015), de estos 44% (55) son mayores de 60 años.

7 pacientes fueron tributarios de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo, 9 se hallan en espera de recibirlo (al haber finalizado el corte del estudio).

32,8%(41) pacientes con de infiltración medular de más de 60% de células plasmáticas tuvieron pronóstico desfavorable (tabla n° 43)

Tabla n° 43 Pronostico y porcentaje de células plasmáticas en MM 2009-2014 HASS

| Pronóstico | Porcentaje Infiltración Medular Células Plasmáticas | | | | | | |
|--------------|---|-------|--------|-------|-----------|-------|-------|
| | 10-29% | | 30-59% | | mayor 60% | | Total |
| Desfavorable | 10 | 8% | 23 | 18,4% | 41 | 32,8% | 74 |
| Favorable | 12 | 9,6% | 18 | 14,4% | 21 | 16,8% | 51 |
| Total | 22 | 17,6% | 41 | 32,8% | 62 | 49,6% | 125 |

25,2% (32) pacientes con dosaje de inmunoglobulina G incrementada tuvieron pronóstico desfavorable, seguida de 20%(25) que tuvieron elevada la inmunoglobulina A (tabla n°44).

Tabla n° 44 Globulina alterada y pronóstico MM 2009-2014 HASS

| Globulina Alt | Pronóstico | | | | Total |
|---------------|--------------|-------|-----------|-------|-------|
| | Desfavorable | | Favorable | | |
| Ig G | 20 | 16,0% | 23 | 18,4% | 43 |
| Ig A | 20 | 16,0% | 5 | 4,0% | 25 |
| cadena Lig | 14 | 11,2% | 9 | 7,2% | 23 |
| eras | 3 | 2,4% | 2 | 1,6% | 5 |
| No secretor | 12 | 9,6% | 11 | 8,8% | 23 |
| Ig G K//L | 5 | 4,0% | 1 | 0,8% | 6 |
| Ig A K//L | 5 | 4,0% | 1 | 0,8% | 6 |
| Total | 74 | 59,2% | 51 | 41,8% | 125 |

Se halló asociación con un $p < 0,002$ entre la supervivencia y pronóstico, hallando que un 41,6%(52) de casos tuvo un pronóstico desfavorable con una supervivencia menor a un año (tabla n°45).

Tabla nº 45 Supervivencia y pronóstico en MM 2009-2014 HASS

| Supervivencia | Pronóstico | | | | Total |
|---------------|--------------|-------|-----------|-------|-------|
| | Desfavorable | | Favorable | | |
| Menor 1 mes | 5 | 4,0% | 0 | 0% | 5 |
| 1M a 3M | 18 | 14,4% | 2 | 1,6% | 20 |
| 4M a 6M | 5 | 4,0% | 0 | 0% | 5 |
| 7M a 11M | 12 | 9,6% | 6 | 4,2% | 18 |
| 12M a 23M | 12 | 9,6% | 12 | 9,6% | 24 |
| 24M a 35M | 9 | 7,2% | 9 | 7,2% | 18 |
| 36M a 47M | 3 | 2,4% | 8 | 6,4% | 11 |
| 48M a 59M | 4 | 3,2% | 8 | 6,4% | 12 |
| 60M a 74M | 5 | 4,0% | 3 | 2,4% | 8 |
| mas 75M | 1 | 0,8% | 3 | 2,4% | 4 |
| Total | 74 | 59,2% | 51 | 40,8% | 125 |

La tabla nº 46 muestra la relación estadísticamente significativa entre el pronóstico y respuesta a terapia según el grupo de trabajo europeo (EMBT), donde no se pudo evaluar respuesta a tratamiento en 36 casos de los cuales 31 tuvieron pronóstico desfavorable.

Tabla nº 46 Respuesta EMBT y pronóstico en MM 2009-2014 HASS

| Pronóstico | Respuesta EMBT | | | | | | Total |
|--------------|----------------|----|---------|--------------------|-----------------------|--------------|-------|
| | RC | RP | RMinima | Enfermedad Estable | Progresión Enfermedad | No evaluable | |
| Desfavorable | 12 | 19 | 1 | 7 | 4 | 31 | 74 |
| Favorable | 34 | 12 | 0 | 0 | 0 | 5 | 51 |
| Total | 46 | 31 | 1 | 7 | 4 | 36 | 125 |

Se halló que 52 (41,6%) de casos fallecieron teniendo pronóstico desfavorable ($p < 0,005$) (tabla nº 47).

Tabla nº 47 Pronóstico y fallecidos en MM 2009-2014 HASS

| Pronostico | Fallecidos | | | | Total |
|--------------|------------|-------|----|-------|-------|
| | No | | Si | | |
| Desfavorable | 22 | 17,6% | 52 | 41,6% | 74 |
| Favorable | 35 | 28,0% | 16 | 12,8% | 51 |
| Total | 57 | 45,6% | 68 | 54,4% | 125 |

Existe relación estadísticamente significativa entre las variables edad y fallecimiento, 68 pacientes (54,4%) con MM del estudio, fallecieron; de estos 77,9%(53) eran mayores de 60 años y 75% (51) eran varones (tabla N°48). I 40,8% de varones fallecieron (tabla nº 49).

Tabla nº 48 Edad y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS

| Edades | Fallecidos | | | | Total |
|-------------|------------|-------|----|-------|-------|
| | No | | Si | | |
| menor de 40 | 3 | 2,4% | 0 | 0 % | 3 |
| de 41 a 60 | 22 | 17,6% | 15 | 12,0% | 38 |
| 61 a 74 | 24 | 19,2% | 33 | 26,4% | 56 |
| mayor de 75 | 8 | 6,4% | 20 | 16,0% | 28 |
| Total | 57 | 45,6% | 68 | 54,4% | 125 |

Tabla nº 49 Fallecidos y sexo en MM 2009-2014 HASS

| Sexo | Fallecidos | | | | Total |
|-----------|------------|-------|----|-------|-------|
| | No | | Si | | |
| Masculino | 30 | 24% | 51 | 40,8% | 81 |
| Femenino | 27 | 21,6% | 17 | 13,6% | 44 |
| Total | 57 | 45,6% | 68 | 54,4% | 125 |

No existe relación estadísticamente significativa entre el tipo de inmunoglobulina alterada y fallecimiento, habiendo muerto 33(26,4%) pacientes con MM que tenían incremento de inmunoglobulina G (única y unida a cadenas ligeras), seguida de

21(16.8%) casos con inmunoglobulina A elevada. 32% (40) de fallecidos tuvieron en aspirado medular infiltración plasmática de más de 60% (tabla nº 50).

Tabla nº 50 Fallecidos y porcentaje de infiltración medular en MM 2009-2014 HASS

| Porc.CelsPlasmaticas | Fallecidos | | | | Total |
|----------------------|------------|-------|----|-------|-------|
| | No | Si | No | Si | |
| 10-29% | 12 | 9,6% | 10 | 8,0% | 22 |
| 30-59% | 23 | 18,4% | 18 | 14,4% | 41 |
| mayor 60% | 22 | 17,5% | 40 | 32,0% | 62 |
| Total | 57 | 45,6% | 68 | 54,4% | 125 |

Existió un $p < 0,005$, en la asociación entre el ISS y fallecimiento, hallando mayor número de fallecidos (24,8%) con el estadio III, seguido del estadio I (tabla nº 51).

Tabla nº 51 Asociación entre ISS y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS

| ISS | Fallecidos | | | | Total |
|-------------|------------|-------|----|-------|-------|
| | No | Si | No | Si | |
| No registra | 1 | 0,8% | 2 | 1,6% | 3 |
| I | 27 | 21,6% | 16 | 12,8% | 43 |
| II | 10 | 8,0% | 19 | 15,2% | 29 |
| III | 19 | 15,2% | 31 | 24,8% | 50 |
| Total | 57 | 45,6% | 68 | 54,4% | 125 |

Hubo relación estadísticamente significativa entre las variables terapia de primera línea y fallecimiento, restando 22 casos en los que no se consignó terapia (por intercurencia infecciosa tipo sepsis, o por decisión familiar de no se comenzarla)

41,8% (43) de pacientes que recibieron como terapia de primera línea, tres drogas tipo talidomida, ciclofosfamida y corticoide (dexametasona o prednisona), no fallecieron, a diferencia de los 29 (28,2%) y 6(4,8%) que recibieron dos fármacos (talidomida-prednisona o prednisona-ciclofosfamida) respectivamente. (Tabla nº 52).

Tabla nº 52 Terapia de primera línea y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS

| Fallecidos | Terapia de Primera Línea | | | | | | Total |
|------------|--------------------------|---------------|-------------|--------|-------|---|-------|
| | No registra | TalCyDex/Pred | TalDex/Pred | PredCy | | | |
| No | 2 | 43 | 41,8% | 12 | 11,6% | 0 | 55 |
| Si | 20 | 13 | 12,6% | 29 | 28,2% | 6 | 48 |
| Total | 22 | 56 | 54,4% | 41 | | 6 | 103 |

También hubo un $p < 0,05$ entre las variables fallecimiento y tiempo de terapia de primera línea, observándose que la mayor parte de fallecidos son aquellos que no recibieron terapia (20) y aquellos con menos a 6 meses de tratamiento (11), haciendo un 26,4% de la población (tabla nº 53).

Tabla nº 53 Tiempo terapia de primera línea y fallecimiento en MM 2009-2014 HASS

| Fallecidos | Tiempo terapia de Primera línea | | | | | | | No registra | Total |
|------------|---------------------------------|---------|---------------------|----------|--------|---------|----|-------------|-------|
| | menos 3M | 3m a 6M | 6M a 1 ^a | Mayor 1A | Mas2 A | Mayor3A | No | | |
| No | 1 | 14 | 18 | 4 | 9 | 9 | 2 | 57 | |
| Si | 8 | 11 | 14 | 7 | 3 | 5 | 20 | 68 | |
| Total | 9 | 25 | 32 | 11 | 12 | 14 | 22 | 125 | |

Se presentaron 10 casos de neoplasia (próstata, vejiga, mama, pulmón, gástrico y piel) y 10 de plasmocitoma extramedular durante la terapia (8% cada uno), y se dio terapia a 01 paciente con VIH que tuvo una sobrevida de 51 meses.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El MM es una neoplasia de la tercera edad, como se observa en la tabla nº 54 que compara parámetros epidemiológicos de diversos estudios realizados en nuestro país y en otras orbes. Ratificamos que en menos del tres por ciento de los casos se diagnostican en personas menores de 40 años.³⁷

Y que el MM es algo más frecuente en los varones que en las mujeres.³² Nuevamente en la tabla Nº 54, la sobrevida global de esta enfermedad es menor en Perú respecto a los demás países, quizá debido a la alta mortalidad que se produce en los primeros meses de terapia, debido a procesos infecciosos, como lo han descrito García,³⁶ o Augustson *et al.*¹⁴⁹ llegando incluso a fallecer 45% de los pacientes con reciente diagnóstico de MM.

Kumar *et al.*³² halló que la mediana de supervivencia antes de 1997 en la unión europea era de casi 30 meses; mientras que Labstreiner³⁵ en Argentina, consideró la supervivencia a cinco años de solamente 23%, mientras que un 20% de los pacientes fallecieron antes de transcurrir 6 meses desde del diagnóstico; y en España, Ramón García-Sanz *et al.*³⁶ refieren que el pronóstico ha mejorado y cada vez hay más series que superan los 5 años de mediana de supervivencia. Todo debido a la introducción de nuevos agentes anti-mieloma.

Resaltar que en los trabajos realizados por Giufra⁴ en el Hospital Dos de Mayo se evaluó el tiempo de demora en realizar el diagnóstico, en 60% de casos se demoró más de dos meses; mientras que Dulanto y Monteverde³ hallaron que el promedio de este tiempo fue de 208 días. En nuestro estudio no se evaluó este parámetro.

Tampoco consideramos desde el diseño del protocolo evaluar los signos y síntomas de los pacientes con MM al diagnóstico, por no contar con este dato en todas las historias clínicas.

Tabla nº 54 Comparación epidemiológica de estudios en MM de Perú e internacionales

| AUTOR | ROJAS ¹³ | SUASNIBAR /COTRINA ⁸⁻⁹ | VÁSQUEZ ¹⁴⁷ & CASANOVA | GIUFRA ⁴ | DULANTO ³ MONTEVERDE | PAULA ¹⁸ | CONTE ET AL ¹⁷ | SHIMIZU ¹⁴⁸ | OZAKI al ²⁸ | et | VENGOA |
|---------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|----|---------------------------|
| AÑO | 1998-2005 | 1987-2009 | 2002-2006 | 1973-1985 | 1969-1985 | 1994-2006 | 1988-2002 | 1990-2000 | 2001-2012 | | 2009-2014 |
| INSTITUCIÓN | HGAI-PERÚ | HERM-PERÚ | INEN-PERÚ | HDM-PERÚ | HCH-PERÚ | BRASIL | CHILE | JAPÓN | JAPÓN | | HASS-PERÚ |
| PACIENTES | 70 | 556 | 135 | 25 | 32 / 23 | 101 | 245 | 1208 | 2234 | | 125 |
| SEXO M/F | 57% | 55% | 65,7% | 92% | 61% | 47,5% | 47% | 51,9% | 51.80% | | 64,8% |
| RANGO ETARIO | | | 29-86a | 34a -86a | 35-90 | 32-87a | 38-65a | 31-96 | 26-96 | | 31-92 |
| MAYOR AÑOS | 60 | <70a: | <65a:63,7% | 64% | 66% | | 48% | >75a:29.7 | >75a:32.4 | | 68,8%/75>22,4% |
| MEDIA ETARIA | 68 | | 59,2 | 59 | 66 | 63 | 66 | 70 | 67 | | 66 |
| GLOBULINA ALTERADA | Ig G | IgG42% IgA18,5% | IgG41% IgA30% | IgG(50%), IgA(20%) | BJ 82% 57% Igs | IgG58%, IgA(17%) | IgG(52%), IgA(25%) | IgG(58%), IgA(21.7%) | IgG(60%), IgA(18%) | | IgG(52,8%), IgA(24,8%) |
| SOBREVIDA GLOBAL SG | 37M | 31M | 33M | 40% abandono seguimiento | 20M | 66,7M | 33M | 38,9M | 60.6M | | 25,7M |
| SPI | 28,5% | (245)21%* | 28 | | -- | 30,1% | -- | 33,3% | 26,5% | | 34% |
| SPII | 32,9% | (245)29%* | 10% | | -- | 42,5% | -- | 33,6% | 39,1% | | 23% |
| SPIII | 38,6% | (245)50%* | 22% | 80% | -- | 27,4% | -- | 33,1% | 34,4% | | 40% |

HGAI:HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, HERM:HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, HDM: HOSPITAL DOS DE MAYO, HCH:HOSPITAL CAYETANO HEREDIA , INEN:INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

La proteinuria estuvo presente en las series en parámetros que van de 43% hasta el 56% (HDM) de casos.

En la serie de Dulanto³, la creatinina y el calcio estuvieron elevados en 21% y 17% respectivamente en comparación con la hallada en nuestro estudio que fue para la creatinina de 39% y el calcio en 11%, cuyas cifras son semejantes a las halladas por Conte¹⁷, Paula¹⁸ y Garcia³⁶ (mayores a las nacionales). Considerando que Osaki²⁸ y Shimizu¹⁴⁸ en Japón reportaron hipercalcemia de 9 a 11% de casos.

Respecto a la anemia, esta estuvo presente en la totalidad de estudios, a nivel nacional supero el 70,4% como es el caso del HERM⁹, HCH³ y el nuestro; mientras que, a nivel internacional Shimizu,¹⁴⁸ Ozaki,²⁸ Conte¹⁷ y Garcia³⁶ la hallaron en más del 50% de casos. La anemia severa se presentó en más del 20% de reportes de Europa.

En una revisión realizada por San Miguel JF, García-Sanz¹⁵⁰ encontró más de 60 parámetros relacionados con el pronóstico, pero tal cantidad de factores tiene poca utilidad clínica y solo sirve para evaluar ciertos mecanismos biológicos o comportamientos clínicos concretos.

Es así que la elevación sérica de la VSG (velocidad de sedimentación globular), las citocinas y reactantes de fase aguda tipo la PCR (proteína C reactiva) se halla en 30-50% de los MM, relacionado con ser más agresiva.³⁶

La deshidrogenasa láctica (LDH) es otro biomarcador relevante MM niveles por encima del límite superior denota agresividad de la enfermedad y sugiere alta proliferación y/o presencia de masa tumoral, extramedular y extraóseos. Estudios demostraron que niveles elevados de LDH eran asociado con OS más corto, también en la era de los nuevos agentes antiMM, LDH confirmó su impacto en la sobrevida.¹⁵¹⁻¹⁵³

Palumbo⁶⁷ halló que 3 443 pacientes (77%) tuvieron un nivel normal de LDH, 530 pacientes (12%) nivel alto de LDH y en 472 pacientes (11%) no se hallaron datos.

La tasa de SG a 5 años fue del 68% para los pacientes con LDH normal y 47% para los pacientes con alto LDH ($p < 0,001$), mientras que las tasas de PFS 5 años fueron del 42% y el 31% ($p < 0,004$), respectivamente.

Del mismo modo hallamos elevación de la DHL como Shimizu¹⁴⁸. Consideramos que un parámetro de evaluación de pronóstico es la elevación de PCR, así como la comorbilidad que presenta al diagnóstico como lo señala Leleu en el artículo sobre biomarcadores pronósticos y predictivos.⁷²

Para tener una evaluación pronóstica con valor práctico, es decir, para orientar el tratamiento y permitir comparaciones entre distintas estrategias terapéuticas, hay que recurrir a sistemas más universales. Por fortuna, tenemos al nuevo sistema de estratificación Internacional (ISS), análogo del Índice Pronóstico Internacional de los linfomas.^{36, 21,67}

Recordar que el sistema de estratificación Internacional (ISS) es un simple algoritmo en base a dos parámetros; el nivel sérico B₂microglobulina que refleja masa tumoral alta y la función renal reducida basada en la albúmina sérica que es producida principalmente por citoquinas inflamatorias tales como la interleuquina-6 secretada por el microambiente del MM.

La puntuación, ISS definida en 2005, identifica tres grupos de pacientes con diferente pronóstico; la media de supervivencia Global (SG) fue de 62 meses para el estadio ISS I, 44 meses para ISS II, y 29 meses en la ISS III ($p < 0,001$).^{67,154}

Aguilar²⁶ y el de Conte¹⁷ reportaron 60% de casos en ISS estadio III. En la tabla n° 54 se precia en forma comparativa los ISS de diversos estudios. Hallamos que 43 pacientes (34,4%) pertenecen al ISS I, el ISS II fue de 23,2%(29) y al ISS estadio III correspondió el 40% de casos (50).

Aparte de los dos parámetros que se evalúan en el ISS, sólo la edad puede añadir algún valor adicional. Por ejemplo, la supervivencia prolongada (mayor a

5 años) se asoció con edad menor de 60 años y la supervivencia inferior a 2 años, con edad superior a 60 años.

Como sabemos el cariotipo nos permite determinar del 17% al 30% de anomalías citogenéticas^{28, 34,148} no realizándose este examen de rutina en nuestra institución, pero también considerado en Francia como biomarcador pronóstico.⁷²

En nuestro país no se realiza estudios de FISH (fluorescencia con hibridación in situ) que ayuda a determinar aproximadamente el 60%de anomalías,^{36,45}quizá por tener un alto costo no es considerada su implementación, por algún laboratorio de Essalud o del Ministerio de salud.

Como se mencionó la citogenética, tiene una influencia clave en el pronóstico, no se incluyó en el ISS, dado que solo está disponible en centros de referencia, como comenta el Grupo Español de Mieloma, quienes facilitaron el acceso a esta información a todos sus pacientes.³⁶

Para mejorar el valor predictivo de los factores de riesgo evaluados se han probado diferentes combinaciones. Varios estudios que combinan las etapas ISS y anomalías cromosómicas (AC) [principalmente translocación (4; 14) y del (17p)] identificaron tres categorías de riesgo: un grupo de bajo riesgo con una tasa de SG a 5 años de un 60% a un 70%; un grupo de riesgo intermedio con una tasa de SG a 5 años del 40% al 60%; y un grupo de alto riesgo con una SG a 5 años tasa de 15% a 40%.^{45,48,155,156} Otro estudio que combinaba ISS, AC, y LDH definieron cuatro categorías de riesgo. En la categoría de riesgo muy bajo, la tasa de 2 años fue del 93%; Por el contrario, en la categoría de muy alto riesgo, la tasa de SG 2 años fue del 55%.¹⁵⁷

El pronóstico del MM ha sufrido notables modificaciones en los últimos años, tanto en lo que se refiere a la mejora de la supervivencia (de 28 meses en la década de los ochenta se ha pasado a los 36-42 meses que se publican actualmente³⁶, en nuestro estudio la media de sobrevida fue de 26 meses y para el ISS I fue de 32 meses.

Palumbo⁶⁷ reporta un ensayo clínico multicéntrico internacional entre el 2005 al 2012, donde participaron 11 países reclutando 4 445 pacientes con diagnóstico reciente de MM. 1615 pacientes (36%) tenían ISS estadio I, 1630 (37%) tenían ISS fase II, y 987 (22%) tenían ISS etapa III; 213 pacientes (5%) presentaron datos que faltan, con una mediana de seguimiento de 46 meses, la tasa de SG a 5 años fue del 77% para la ISS etapa I, el 62% de ISS en estadio II, y 47% para el estadio III ISS ($p < 0,001$). La tasa de SLP (sobrevivida libre de progresión) a 5 años la fue de 49% para la ISS en estadio I, el 36% de ISS en estadio II, y el 30% para la ISS en estadio III ($p < 0,001$).

2 718 pacientes (61%) tenían AC de riesgo estándar, 851 pacientes (19%) tuvo AC de alto riesgo y 876 pacientes (20%) tenían datos faltantes. La tasa de SG a 5 años fue del 69% en el grupo de riesgo estándar y el 50% en el grupo de alto riesgo ($p < 0,001$), mientras que las tasas de PFS 5 años fueron del 45% y el 24% ($p < 0,001$), respectivamente.

Considerar que el R-ISS permitió una clara identificación de los tres patrones de supervivencia siguientes a través de una regla simplificada: fase de ISS I incluye la etapa I, hay un alto riesgo AC, y LDH normales; R-ISS estadio III incluye ISS fase III con AC de alto riesgo y / o de LDH elevado; R-ISS estadio II incluye toda las condiciones restantes. Los pacientes con ISS-R en estadio I, II, y III tenían 5 años las tasas de SG (sobrevivida global) de 82%, 62% y 40%, respectivamente.

El estudio de inmunofenotipo para MM, es un examen que no se realiza de rutina, en nuestra institución, solo es solicitado en caso de duda diagnóstica; mas no para seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR) o para determinar GMSI y MMS como lo recomienda Fernandez *et al.*⁵¹ y Arroz *et al.*⁵²

En la tabla nº 52, apreciamos que en todas las series, se coincide que el componente monoclonal alterado más frecuente es la inmunoglobulina G, seguida de la A y cadenas ligeras, como así también lo señala Garcia³⁶.

Para evaluación de lesión ósea, mediante alteración radiográfica nuestros hallazgos revelan menor frecuencia respecto a los de Dulanto³, donde 78% de casos presentó lesión osteolítica, 26%(6) fractura patológica, 17%osteoporosis y 9% ninguna alteración.

Tener en cuenta que la tomografía computarizada (TC) convencional o de dosis baja de la columna vertebral, es una alternativa realista a la radiografía estándar, y es útil como base para la planificación de la radioterapia.

Más aun, emplear el PET es considerado como la herramienta de elección en el seguimiento de la enfermedad luego del tratamiento,⁵⁹ nuestra institución solo tiene un PET scan recientemente puesto en funcionamiento en HERM.

Giuffra⁴ y Suasnibar⁸ reportan la presencia de plasmocitoma extramedular, en 8 y 37 casos respectivamente, en nuestro estudio se halló 10 casos. Consideramos importante la presencia de segunda neoplasia en MM como lo señala Thomas et.al.¹⁴⁶ quien propone modelos para la presencia de este, tales como uso de agentes alquilantes, inmunomoduladores, radiación e incluso posterior al trasplante autólogo; o aquellos dependientes a factores propios del MM como son alteración del microambiente medular o presencia de enfermedad biclonal o molecular subtipo de enfermedad. O los factores genéticos dependientes del huésped; o factores ambientales como son los ocupacionales, uso de pesticidas o solventes clorinados y finalmente los factores de comportamiento del enfermo que comprende obesidad, tabaco, alcohol y dieta.

Respecto a neoplasias secundarias, Palumbo,¹⁵⁸ menciona, que del 5,5% al 6,5% de los pacientes tratados con lenalidomida desarrollaron segundos tumores malignos en comparación con el 1% y el 2,5% de los controles. Los tumores malignos secundarios reportados incluyen Leucemia Mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma Hodgkin, Leucemia linfoblástica aguda de células B, cáncer de colon, próstata, mama y esófago.

En Perú en relación a tratamiento, trabajos de Dulanto y Monteverde³ consideraron como terapia estándar al melfalan-ciclofosfamida y altas dosis de

los mismos se consideró como terapia agresiva, mientras que en los trabajos de Giufra,⁴ Rojas,¹³ Vázquez y Casanova¹⁴⁷ usaron el esquema VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona), el último en 26,5% de pacientes, además señalan que 28,4% de casos recibió ciclofosfamida prednisona, talidomida y corticoide en 6% de casos, y el resto se empleó otros esquemas de primera línea como el DTPACE o solo corticoides.

Mientras que, Del Carpio¹⁰ reportó como terapia administrada CTD (ciclofosfamida, talidomida y dexametasona) a 41 pacientes con MM en HERM desde 2008 al 2011 de los cuales se tuvo respuesta evaluable en 31 pacientes: presentado VGPR + CR: 15 (48%), PR: 13 (42%) y 15 pacientes fueron sometidos a TAPH. En nuestro hospital se emplea el esquema CTD desde el año 2009.

Cini M, Zamagni E, Valdré L *et al.*⁸⁶ mencionan también que el régimen CTD da respuestas llegan al 65-70%, permitiendo utilizar después el trasplante autólogo como consolidación en estos pacientes.⁸⁴

Ozaki²⁸, en Japón el bortezomib fue el primer agente nuevo aprobado para el MM en recaída y/o resistente al tratamiento en 2006, y talidomida y lenalidomida siguieron en 2008 y 2010 respectivamente.

La introducción de fármacos inmunomoduladores y de inhibidores del proteosoma de primera, segunda generación que a menudo se utilizan en combinación, ha proporcionado más opciones de tratamiento para el manejo de esta enfermedad.^{73, 81,82}

Actualmente incluso se sugiere como terapia de primera línea esquemas que incluyen inhibidores de proteosoma de primera generación, tipo bortezomib,⁹¹ incluso es administrado por vía subcutánea, que también es bien tolerada.¹¹³⁻¹¹⁵ Otros esquemas combinan bortezomib con otros agentes como melfalán, dexametasona, adriamicina o PegLD, que permitieron alcanzar tasas de respuesta cercanas al 70-80% en tratamiento de rescate.⁸⁹

Se ha empleado también terapias con Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona que han dado buenas tasas de respuestas en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente, logrando negatividad en la enfermedad mínima residual (EMR), que se traduce en más tiempo de supervivencia libre de progresión en los pacientes que alcanzaron la negatividad de la EMR. ¹⁰³

Anderson K y Richardson⁸⁰ consideran que para iniciar terapia en pacientes de la tercera edad es necesario evaluar el estado funcional, comorbilidades y el impacto de los otros medicamentos que recibe el paciente.

Se han descrito terapias de rescate en investigación con Inhibidores de la histona de acetilasa (HDAC) tipo panobinostat a bajas dosis, ¹¹³⁻¹¹⁵ otras emplean ixazomib, pomalidomida mas dexametasona, daratumumab, bendamustina que es un agente alquilante bifuncional, oprozomib e ibrutinib, todos ellos aunados a corticoides y/o bortezomib o caso contrario con lenalidomida. ¹¹⁶⁻¹²⁰

Girald,¹²¹ Mikhael,¹²² y Sher¹²³ nos presentan esquemas de quimioterapia novedosos que incluyen carfilzomib, panobinostat, vorinostat y ricolinostat, daratumumab, indatuximab , ravnansine y kinesin spindle protein (KSP) para pacientes con recaída o refractariedad a terapia estándar. O el empleo de daratumumab y el elotuzumab contra la molécula de activación linfocítica F7 (SLAMF7), de los cuales se espera que tengan un impacto importante en la terapia de MM, y se viene desarrollando ensayos con la inmunotoxina indatuximab ravnansine y se espera resultados alentadores.

Hay ensayos clínicos que muestran regímenes orales de ixazomib, lenalidomida y dexametasona, que muestran 95% de respuesta completa y 75% muy buena respuesta parcial (VGPR), teniendo una tasa de enfermedad mínima residual (EMR) de alrededor del 75%.

Estamos en una era de nuevas drogas, somos capaces de definir EMR sin trasplante y con un régimen de tres fármacos: basado en inhibidor del proteosoma, un inmunomodulador (IMiD) y corticoide.⁹⁶

En caso del mantenimiento existen ensayos que proponen el uso de Lenalidomida, bortezomib y dexametasona(RVD) como terapia de inducción y elevadas dosis de quimioterapia(HDT) o trasplante, seguido de aleatorización para ir al mantenimiento con solo lenalidomida frente a un segundo HDT / trasplante más lenalidomida como mantenimiento o consolidación RVD más mantenimiento con lenalidomida.⁹⁵

La terapia de mantenimiento se ha relacionado con el riesgo de presentar segunda neoplasia , reportados en 3 estudios multicéntricos aleatorizados,¹⁴⁶ donde se explora el papel de la lenalidomida como terapia de mantenimiento después de altas dosis de melfalán, tras trasplante autólogo, o como inducción durante 2 meses antes de la dosis de mantenimiento, hallando la presencia de segunda neoplasia en rangos que van desde 1,9% hasta 12,2 %, siendo el estudio que evaluó pacientes obtuvo una frecuencia de presentación de 6,6%. En nuestro estudio fue de 8%.

Dada la edad de presentación del MM y la dificultad de encontrar un donante, esta opción terapéutica está restringida a pocos pacientes (5-10%), menores de 65 años. No obstante, el trasplante alogénico sigue siendo un tratamiento experimental y debe quedar restringido a ciertos pacientes en el contexto de ensayos clínicos.³⁶

Es necesario proponer terapias alternativas en pacientes con MM de edad avanzada y de alto riesgo para mejorar su estándar de vida. Y reconocer que el MM ha experimentado profundos cambios en los últimos años gracias a los avances en nuestra comprensión de la biología de la enfermedad y las mejoras en los enfoques de tratamiento y atención de soporte.¹⁵⁹

CONCLUSIONES

1.-Se halló que de los 125 pacientes evaluados con diagnóstico de MM entre el 2009 al 2014, el 64,8% de casos corresponden al sexo masculino, solo 2.4% de pacientes son mujeres menores de 40 años y 28 (22,4%) son mayores de 75 años.

2.- La edad media de presentación fue de 66 años (rango de 31- 92 años). 48,6%(62 casos) tienen estudios primarios y secundarios

La raza predominante fue la mestiza en 65% de casos, siempre con predominio de los mayores de 60 años, y del sexo masculino. No obstante consideramos la imposibilidad de concluir por nuestra multiculturalidad la presentación racial en nuestro estudio y en los que se realicen en nuestro país, a pesar de que otras revisiones señalen que esta enfermedad se presenta de manera más habitual en poblaciones negras que en las de raza blanca y que la incidencia es aún más baja en las personas de ascendencia asiática.³²

3.- Respecto a las características clínicas: 80,2 %(65) de casos tuvo una hemoglobina menor a 10g/dl. La hipercalcemia se presentó en 31 pacientes (24,8%). 76% de pacientes tenían función renal conservada al diagnóstico, 24% de pacientes presentó creatinina mayor a 2mg/dl y depuración de creatinina alterada en 47,2% de casos.

56% de pacientes con MM al diagnóstico presentan niveles elevados de la Proteína C Reactiva (PCR). 16%(20casos) tuvo niveles altos de DHL, parámetros considerados como de mal pronóstico. Así mismo la velocidad de sedimentación globular (VSG) se halló elevada en 95,2% de casos.

Otro parámetro de evolución desfavorable es la infiltración plasmática en aspirado medular de más del 60% hallada en 49,6% (62) de paciente, de los cuales 26,4% de casos correspondió a inmunoglobulina G (sola y unido a cadenas ligeras).

4.- 58,4% (73) de pacientes presentaron lesiones óseas. La lesión ósea más frecuente es la lítica en 35,2% de casos (44), seguida de fractura en 17,6% de casos (22). I 33,6% (42) de casos recibieron radioterapia.

5.- La paraproteína más frecuente hallada, fue la inmunoglobulina G en un 52,8%(66 casos), seguida de la inmunoglobulina A en 24,8% (31 casos), y de cadenas ligeras en 18,4%(23), hallazgos semejantes a los indicados en la literatura revisada.

6.- En relación a la comorbilidad la más frecuente fue de tipo cardiaco (arritmia cardiaca, hipertensión arterial), seguida de problemas endocrinos tipo diabetes e hipotiroidismo, procesos infecciosos, renales, urológicos, gástricos, neumológicos, neurológicos, dérmicos y ginecológicos.

7.- El índice internacional de estratificación tipo III (ISS-III) es el más frecuente en 40% (50) de casos. Seguida del tipo I en 34,4% (43) y del tipo II que le correspondió el 22,3% (29) de casos.

8.- La supervivencia promedio hallada en el periodo de estudio fue de 25,76 meses, correspondiendo al ISS III una media de 22,28 meses (rango 1m a 72m). También se halló que la asociación entre ISS e Inmunoglobulina afectada tiene un $p < 0,001$, 22,6% (27) pacientes con ISS tipo I tienen Inmunoglobulina G total alterada, 17,6 % (22) de la misma presenta score pronostico III.

9.- 59,2% (74) de casos tuvo pronóstico desfavorable. Se halló asociación entre la supervivencia y pronóstico ($p < 0,002$), hallando que un 32%(40) de casos tuvo un pronóstico desfavorable con una supervivencia menor a un año.

10.- 68 casos (54,4%) con MM del estudio fallecieron. 52 (41,6%) de los fallecidos tenían pronóstico desfavorable ($p < 0,005$).

Existió un $p < 0,005$, en la asociación entre el ISS y fallecimiento, hallando mayor número de fallecidos (24,8%) con ISS III, seguido del estadio I.

Se observó que la mayoría de fallecidos son aquellos que no recibieron terapia (20) y más aún si tenían menos de 6 meses de tratamiento (11), haciendo un 26,4% de la población ($p < 0,05$)

11.- Existen diferentes esquemas de tratamiento de primera línea de MM en el HASS, 56 pacientes (44,8%) recibieron talidomida, ciclofosfamida y dexametasona o prednisona, en 32,8% (41) se empleó talidomida más prednisona o dexametasona vía oral (tabla n°39). En 36 pacientes (28,8%) no se pudo evaluar respuesta a terapia de primera línea por no haber iniciado terapia, o por muerte.

12.- 15,7% de pacientes (14) empleó lenalidomida, corticoides (dexametasona o prednisona) con o sin ciclofosfamida como tratamiento de segunda línea y solo dos pacientes emplearon bortezomib. Cabe señalar que 66,3% (59) de pacientes se hallaba recibiendo terapia de mantenimiento (semejante al diagnóstico) al concluir el estudio.

12.-Se presentaron 10 casos de neoplasia (próstata, vejiga, mama, pulmón, gástrico y piel) y 10 de plasmocitoma extramedular durante la terapia (8% cada uno), y un paciente con VIH que tuvo una sobrevida de 51 meses con tratamiento.

13.- 07 pacientes fueron tributarios de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos.

En conclusión, se demuestra que el tratamiento de pacientes con MM ha cambiado drásticamente después de la introducción de nuevos agentes y trasplante autólogo células progenitoras, lo que se verá reflejado en la mejora de la supervivencia, especialmente en pacientes más jóvenes de bajo riesgo y buena respuesta a la terapia inicial.

Sin embargo, la supervivencia no es adecuada en pacientes ancianos y frágiles para las modalidades terapéuticas propuestas (por comorbilidades).

RECOMENDACIONES

1. Continuar en forma permanente actualizando la guía de tratamiento clínico de esta patología en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, e incentivar por intermedio de la sociedad Peruana de Hematología para realizar un protocolo nacional de terapia para MM. con el grupo de trabajo que se encarga de dicha enfermedad.
2. Uniformizar criterios respecto a reporte de casos, seguimiento y terapia institucional, y por qué no extenderlos a nivel nacional por intermedio de la Sociedad peruana de hematología, y el grupo de trabajo que se encarga de MM.
3. Incentivar a la realización de la data nacional de pacientes con MM, con apoyo conjunto entre Instituciones de salud que tienen especialistas que evalúan esta enfermedad, coordinando con el grupo de trabajo de la sociedad Peruana de Hematología.
4. Continuar con la recopilación de datos en la ficha propuesta del estudio, en forma prospectiva para así no perder datos y realizar adecuado seguimiento a todos los casos y a los de reciente diagnóstico.
5. Propugnar a que Essalud u otro centro donde se trata este tipo de enfermedad potencialice el área de genética para que realice estudios de FISH, para adecuado tratamiento y seguimiento de los pacientes que padecen de MM.
6. Continuar con estudios de tipo costo beneficio, respecto a terapias de nueva generación, como se realizan en otras ciudades latinas, para que de esta manera se beneficien pacientes con esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dancuart Traverso C., Mieloma múltiple: estudios clínicos de 115 casos. INEN. Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1972.
2. Aguilar Cartagena A, Mieloma múltiple: utilidad de las variables pronosticas y estadiaje clínico en un estudio retrospectivo de 110 casos INEN 1975-1985. Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1986.
3. Dulanto Monteverde LE, Mieloma múltiple en el Hospital General Base Cayetano Heredia 1969 - 1985. [Tesis Especialidad en Medicina Interna], Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1986.
4. Giuffra Monteverde, LA; Carcelén Bustamante, A. Mieloma múltiple en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 1973-1985.Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1986.
5. Carrasco Yalan AA, Factores clínicos y laboratoriales que determinan el grado de respuesta y sobrevida total a la quimioterapia oral vs. combinada en pacientes con mieloma múltiple experiencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante 1994-1999.Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2002.
6. Rivera Buendía SA. Incidencia, epidemiología y características clínicas del mieloma múltiple sintomático en pacientes hospitalizados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, julio 2003 - junio 2006. Lima. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2007.
7. Delgado Mercado EN. Diferencias clínico epidemiológicas entre pacientes con mieloma múltiple según estadios de enfermedad en el Hospital Edgardo Rebagliati 2003-2005. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2006.
8. Cotrina Romero S, Características epidemiológicas, clínicas, tratamiento de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - julio 2003-diciembre 2007. Lima. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2008.
9. Susanibar S, Características epidemiológicas de los pacientes con mieloma múltiple diagnosticados en el HERM 1987-2009.Lima. Universidad Peruana Cayetano Heredia.2010

- 10 Del Carpio D, Experiencia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: CTD en tratamiento de primera línea de mieloma múltiple. Abstrac N°1592 European Hematology Association 2011.
- 11 Sánchez Alvarez D, Estudio de utilización del bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en el Departamento de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) enero 2010-diciembre2011.Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2012.
- 12 Grados Carnero P. Mieloma múltiple en el servicio de medicina interna N° 02 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Julio 1996 - Julio 1999. Lima, Universidad de San Martín de Porres. 2006.
- 13 Rojas Soto NJ, Comparación del nuevo sistema de estadiaje internacional versus el sistema de estadiaje Durie-Salmon en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2006.
- 14 Sánchez Romero J.A, Mieloma múltiple: hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; entre enero de 1997 y enero del 2000. Lima, Universidad San Martin de Porras. 2000.
- 15 Bravo Saavedra SA y Tacuri Sandoval JC. Valoración de los signos radiológicos más frecuentes relacionados al mieloma múltiple en la columna vertebral obtenido mediante la técnica de resonancia magnética en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2010-2012. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana. 2013.
- 16 Howell DA¹, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, Roman E. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. BMC Hematology. 2013, 13(1):9.
- 17 Conte G, Figueroa GM, Lois V, Cabrera CM, León RA, García HL, *et al*. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida Revista Médica Chile 2007. Vol:135: 1111-1117.
- 18 Paula e Silva R et al .Mieloma múltiple: características clínicas e laboratoriaisao diagnóstico e estudo prognóstico. Revista Brasileira de Hematología e Hemoterapia. Abril 2009, vol.31, N° .2, p.63-68

- 19 Minnicelli C, et al .Clinical and epidemiological features of multiple mieloma patients from a low socio-economic region of Brazil. *Revista Brasileira de Hematología e Hemoterapia*.Septiembre-Octubre2015; Vol. 37, N°5, p.354-5.
- 20 Sigurdardottir EE. et. al. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA Oncology* Mayo 2015; Vol1 N° 2.p.168-74.
- 21 Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015 ;(33) 26:2863-9.
- 22 Richardson P G, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*.2010; 116(5):679-686.
- 23 Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152.
- 24 Korde N, et al .Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients with smoldering or newly diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncology.* Sep. 2015, Vol1; N°6, p.746-754.
- 25 Shah JJ, et al .Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (CPD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*.Sep 2015.Vol 17.
- 26 Yamasaki S, Kohno K, Kadowaki M, Takase K, Okamura S. Dose-adjusted Lenalidomide Combined with Low-dose Dexamethasone Rescues Older Patients with Bortezomib-resistant Multiple Myeloma. *Internal Medicine Tokyo* 2015; Vol54 N°14 p.1711-5.
27. Sutandyo N, Firna E, Agustina J, Prayogo N y WidjajaL. Clinicopathology Profile and Bone Involvement of Multiple Myeloma Patients in Dharmais National Cancer Hospital, Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015; Vol16 N°15, p.6261-5.
- 28 Ozaki S, et al. Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer Journal.* September 2015. Vol18; N°5, p349.

- 29 Sergentanis TN, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. Octubre 2015; Vol15 N°10, p:563-577
- 30 Kenneth Anderson, MD. Management of Multiple Myeloma. Disponible en: https://www.inpractice.com/Textbooks/Oncology/Hematologic_Malignancies/ch42_HemeMyeloma/Chapter-Pages/Page-1 [citado 2015-07-06].
- 31 Daniel Araos H. Mieloma múltiple, avances en La Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Medica De Santiago- Clínica Alemana. 2006
- 32 Kumar, S; et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 1 .March 2008. 5 (111):2516-2520.
- 33 Mieloma múltiple generalidades. Disponible en: <http://www.janssen.es/salud/oncologia/mieloma-multiple/generalidades> 19 junio 2014 [citado 2015-06-06].
- 34 Giada Bianchi 1 y Nikhil C. Munshi. Patogénesis más allá del clon de cáncer en el mieloma múltiple Disponible en www.bloodjournal.org[Citado 18/06/].
- 35 Labstrebner Marcelo. Guía De Práctica Clínica Mieloma Múltiple y Ganmapatías. Obra social de los empleados de comercio y actividades civiles. Argentina 2010.
- 36 García-Sanz R, Victoria Mateos V y Fernando San Miguel J. Mieloma múltiple. Salamanca. España. *Medicina Clínica (Barcelona)*. 2007; Vol.129 (3):104-15.
- 37 Castro Arenas y Carnot Uria J. Manual De Prácticas Médicas- Hospital Hermanos Ameijeiras mieloma múltiple: Diagnóstico, Estudio y Tratamiento. Cuba 2008.
- 38 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines. Multiple myeloma. V2.2014. www.nccn.org. Accessed May 12, 2014
- 39 Bianchi G. *et al.* Impact of Optimal Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Early Diagnosis and Prevention of Myeloma-Related Complications. *Blood*. 2010;116(12):2019-2025. 2010 American Society of Hematology.

- 40 Karadimitris A, Chaidos A, Caputo V, Goudevenou K¹, Ponnusamy K, Xiao X. Concise Review: Myeloma Propagating Cells, Drug Resistance and Relapse Stem Cells. 2015 Nov;33(11):3205-11.
- 41 Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. Richardson P, San Miguel J., Medscape Education Oncology Dec 20, 2012.
- 42 Hemingway TJ, *et al.* Hyperviscosity Syndrome. Updates Medscape. Diseases/ Conditions, Sep 29, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/780258-overview>
- 43 Besse L *et al.*, Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease. Eur J Haematol. October 2015 2. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12688/>.
- 44 Landgren O, Kumar S y Dogan A. Current Perspectives in the Diagnosis of Multiple Myeloma Medscape Education Oncology CME Released: 06/19/2015. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/844977>
- 45 Landgren O. y Palumbo A. Advances in Multiple Myeloma: Data Highlights and Analysis From the 2015 Hematology. Newly diagnosed multiple myeloma. From Medscape Education Oncology released CME Jun 27, 2015. Disponible en: http://www.medscape.org/viewarticle/845838_2.
- 46 Guía práctica clínica .Catalogo maestro de guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de mieloma múltiple. Consejo de salubridad general - México 2010.
- 47 Rajkumar V, Landgren O y Mateos V. Smoldering multiple mieloma. 14 de mayo 2015; Blood: 125 (20). Disponible www.bloodjournal.org. [citado 2015-06-18].
- 48 Corre J. Y Loiseau HA. The Impact of Genomics on the Management of Myeloma Journal National Comprehensive Cancer Network. Oct.2011; Vol9: p1200-1206
- 49 Paiva B, Jacques JM van Dongen , y Alberto Orfao. Nuevos criterios para la evaluación de la respuesta: papel de la enfermedad residual mínima en el mieloma múltiple. 14 de mayo 2015; [citado 2015-06-18]. Disponible en www.bloodjournal.org.
- 50 Stetler-Stevenson M. *et al.* Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. Cytometry B Clin Cytom. 2015 Article first published online: 6 JUL 2015 DOI: 10.1002/ cyto.b.21249. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.21249/abstract>.

- 51 Fernández A *et al.* Guías de Diagnóstico y Tratamiento Del Grupo Asturiano de Linfoma y Mieloma. Protocolos De Actuación En Mieloma Múltiple. Principado de Asturias-2ª Edición. Enero 2012.
- 52 Arroz M *et al.* Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom.* 2015 Jan 23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619868>
- 53 Mulligan ME y Chew- FE *et al* Multiple Myeloma Imaging *Diseases /Conditions, Mar 11, 2014.*
- 54 Miller JA *et al.* Radiologic and clinical characteristics of vertebral fractures in multiple myeloma *Spine J.* 2015 Oct 1;15(10):2149-56
- 55 Dimopoulos M. A role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):657-64.
- 56 Castellino A y Barclay L. New Recommendations for MRI Use in Multiple Myeloma. *Medscape Education Clinical Briefs.* Released: *Mar 10, 2015.* Disponible en: http://www.medscape.org/view_article/840621
- 57 Zhou C *et al.* Quantitative Analysis of MR Imaging to Assess Treatment Response for Patients with Multiple Myeloma by Using Dynamic Intensity Entropy Transformation: A Preliminary Study. *Radiology.* 2015 Jul 20: 142804. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192897>
- 58 Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, *et al.* Papel de la resonancia magnética en el manejo de los pacientes con mieloma múltiple: una declaración de consenso. *Journal Clinical Oncoogy.* 2015; Vol 33: 657-664
- 59 Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi, Beksac M *et al.* Mieloma Internacional declaración de consenso del grupo de trabajo y las directrices sobre el papel actual de las técnicas de imagen en el diagnóstico y seguimiento de múltiples mieloma *Leukemia* (2009), 1–1200 Vol 23, 1545-15569; publicado en línea el 07 de mayo 2009 por el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma.
- 60 Tirumani SH *et al.* Role of FDG-PET/CT in Extramedullary Multiple Myeloma: Correlation of FDG-PET/CT Findings With Clinical Outcome. *Clin Nucl Med.* 2015. abstrac. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252323>.
- 61 Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, *et al.* Una comparación prospectiva de la tomografía computarizada tomografía por emisión de positrones con 18F-FDG, la resonancia magnética y las radiografías planas de todo el cuerpo en la evaluación

de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple recién diagnosticado.

Haematologica. 007;92: 50-55

62 Casalini Vañek E, De Luca S, Carrera C, Tisser L, Grana MF, Eyheremendy E. Utilidad del PET/TC en Mieloma Múltiple Hematología. *Volumen 17 N° 2: 107-112, 2013*

63 Riva E, Villano F, Larraburu S y Díaz L. Manejo actual de las discrasias plasmocitarias. *Montevideo, Uruguay.2012.*

64 Rajkumar S. Lonial S. Clinical Challenges in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Medscape Education Oncology CME. Citado:01/06/2015; Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/836402>

65 Pratt G *et al* .Time to redefine Myeloma. *British Journal Haematology*. 2015 Oct;171 (1):1-10.

66 Martinez, G A. Factores pronósticos no Mieloma Múltiplo. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, Mar 2007, vol.29, no.1, p.27-30. ISSN 1516-8484

67 Palumbo A, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015 by American Society of Clinical Oncology Published online ahead of print at www.jco.org on August 3, 2015. Consultado en <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/08/03/JCO.2015.61.2267.full>.

68 Grethlein S. y Besa E. Multiple Myeloma Staging. *Diseases / Conditions*, Sep 06, 2013

69 Hervé Avet-Loiseau, MD, PhD. The Impact of Genomics on the Management of Myeloma. *Journal National Comprehensive Cancer Network*. Oct.2011; Vol9:p1200-1206

70 Landgren O. y, Munshi N. Advances in Multiple Myeloma: Data Highlights and Analysis From the 2015 Hematology :biological profiling of multiple myeloma. From Medscape Education Oncology released CME Jun27,2015. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/845838>

71 Pratt G ETAL. Updates to the guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2014 [consultado 18 octubre 2015] Oct; 167(1):131-33 Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12926/full>

72 Leleu X. Advances in Myeloma: Data Highlights From the 2014 Summer Hematology/Oncology Conferences. Multiple myeloma: prognostic and predictive

biomarkers medscape Article/Clinical advances.Courses, Jun 25, 2014. Disponible:
http://www.medscape.org/viewarticle/827281_6

73 Bensinger W, Martin T. y Faiman B. Enhancing the Care of Multiple Myeloma Through Clinician-Patient Partnership.Medscape-Clinical advance in MM CME/CE Released: 09/24/2014; Disponible en:
http://www.medscape.org/viewarticle/831380_2

74 Colleoni, Gisele W. B.Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., Mar 2007, vol.29, no.1, p.31-35. ISSN 1516-8484

75 Antonio Palumbo. Consolidation, Maintenance, and Continuous Therapy in Multiple Myeloma: Examining Who, When, and How . Medscape Education oncology.Consultado: 03/26/2015; http://www.medscape.org/viewarticle/842031_1

76 Rajkumar SV et al Practical Solutions to Current Clinical Challenges in Newly Diagnosed Multiple Myeloma From Medscape Education Oncology. Disponible en:
<http://www.medscape.org/viewarticle/781028>. Mar 25, 2013

77 Grethlein S et al. Multiple Myeloma Treatment Protocols Medscape Education Oncology From Medscape Education Oncology, Jul 29, 2015. Disponible: <http://emedicine.medscape.com/article/006866-overview>.

78 Tan D, Management of multiple myeloma in Asia: resource-stratified guidelines. Lancet Oncology 2013 Nov;14(12):e571-81. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70404-2.

79 Mayor S. Consider Frailty, Not Only Age, When Choosing Myeloma Drugs <http://www.medscape.com/viewarticle/851628>. Clinicians have traditionally made treatment decisions for patients with myeloma on the basis. News, Setiembre 27, 2015.

80 Anderson K y Richardson P. Managing Multiple Myeloma in the Elderly discuss managing multiple myeloma in the elderly. From Medscape Education Oncology Article/Courses, Nov 26, 2014. Disponible <http://www.medscape.org/viewarticle/835332>.

81 Harvey D. y Muluneh, B. Pharmacy Perspectives in Multiple Myeloma: Sequencing Therapy . Medscape Education Oncology Released: 12/23/2014; Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/834031>.

82 Shah D. y Besa E. Multiple Myeloma, Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/204369>., Jul 29, 2015

- 83 Nooka K, Kastritis E, Dimopoulos M, y Lonial S. Las opciones de tratamiento para el mieloma múltiple recurrente y refractaria. 14 de mayo 2015; *Blood*: 125 (20). ; [citado 2015-06-18]. Disponible en www.bloodjournal.org.
- 84 Lonial S y Kaufman J. Clinical Challenges in the Transplant-Eligible Patient With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Medscape Education Oncology Article/Courses*, Oct 01, 2013 <http://www.medscape.org/viewarticle/811290>
- 85 Marín González J. mieloma múltiple 2008. Actualización de la Revisión de 2005. Donostia-San Sebastián España .2014
- 86 Cini M, Zamagni E, Valdré L *et al.* Thalidomide–dexamethasone as up-front therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: thrombophilic alterations, thrombotic complications, and thromboprophylaxis with low-dose warfarin. *Eur. J. Haematol.* 84(6),484–492 (2010).
- 87 Kumar SK *et al.* Treatment outcomes, health-care resource utilization and costs of bortezomib and dexamethasone, with cyclophosphamide or lenalidomide, in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2015 Aug 14. 10.1038/leu.2015.225. Disponible: <http://www.nature.com/leu/journal/current/full/leu2015225>.
- 88 Jung H *et al.* Use of lenalidomide in the management of relapsed or refractory multiple myeloma: expert recommendations in Korea *Blood Res.* 2015 Mar;50(1):7-18. Disponible en <http://dx.doi.org/10.5045/br.2015.50.1.7>
- 89 Kouroukis CT *et al.* Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Feb;26(2):110-9. doi: 10.1016/j.clon.2013.11.022
- 90 Merz M *et al.* Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: an interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial. *Haematologica*. 2015 Jul;100(7):964-9.
- 91 Harvey D. y Fausel CA. Dosing and Drug Administration in Multiple Myeloma: Optimizing Treatment for Individual Patients *Medscape Education Oncology. Article/Courses*, Nov 20, 2012. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/770859>
- 92 Lesokhin A, y Landgren O. Considerations for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. From *Medscape Education Oncology CME Released*: 09/17/2015 *Article/Courses*, Sep 17, 2015 Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/849714>

- 93 Mayor S. Carfilzomib Quadruplet for Myeloma Induction Looks Tolerable
Medscape Medical News, Sep 28, 2015 Disponible en;
<http://www.medscape.com/viewarticle/851682>
- 94 Kaufman J.Consolidation, Maintenance, and Continuous Therapy
in Multiple Myeloma: Examining Who, When, and How .consolidation therapy
Medscape education oncology. Publicado: 03/26/2015; disponible en
http://www.medscape.org/viewarticle/842031_2
- 95 Donna Reece Consolidation, Maintenance, and Continuous Therapy
in Multiple Myeloma: Examining Who, When, and How: Maintenance Therapy In
Multiple Myeloma. Medscape Education Oncology. Publicado: 03/26/2015
http://www.medscape.org/viewarticle/842031_3
- 96 Landgren O. Advances in Multiple Myeloma: Data Highlights and Analysis
From the 2013 Hematology Conference on myeloma. Expert Commentary, Dec 23,
2013. Disponible en: http://www.medscape.org/viewarticle/818085_3
- 97 Mayor S. Busulfan Plus Melphalan for ASCT in Myeloma: Aiming to improve
outcomes in autologous stem cell transplantation in myeloma, a Canadian trial.
Medscape Medical News, Sep 30, 2015
- 98 Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. An update on the use of
lenalidomide for the treatment of multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother.
2015;16(12):1865-77
- 99 Engelhardt M et al. European Myeloma Network recommendations on the
evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma.
Haematologica. 2014 Feb;99(2):232-42
- 100 Fonseca R. y Giralt S. Oncology Exchange: Emerging Strategies in the
Management of Multiple Myeloma .Article/Courses, Sep 18, 2013 Disponible en:
<http://www.medscape.org/viewarticle/809608>
- 101 Giralt S et al. American Society of Blood and Marrow Transplant, European
Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical
Trials Network and International Myeloma Working Group Consensus Conference
on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple
Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Dec(12):2039-51
- 102 Shah. D. et al Multiple Myeloma Guidelines .Diseases/Conditions, Medscape
Education Oncology Released: Jun 26, 2015. Disponible en
<http://emedicine.medscape.com/article/2500014-overview>.

- 103 Korde N et al. Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):746-754. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2010. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2363017>
- 104 Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A. Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2015 Dec;41(10):827-35
- 105 Lonial S. y Kaufman J. Clinical Challenges in the Patient With Relapsed Multiple Myeloma. From Medscape Education Oncology CME Released: 10/28/2013 <http://www.medscape.org/viewarticle/813016>.
- 106 de Waal EG et al. Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients. *Br J Haematol.* 2015 Sep 11. doi: 10.1111/bjh.13653. Publicado online: 11 sep 2015 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13653/abstract>
- 107 Mayor S. Carfilzomib Triplet in Over-70s With Relapsed Myeloma Medscape Medical News, Sep 30, 2015 Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/851682>
- 108 Mulcahy N y Barclay L, FDA Approvals: Carfilzomib for Patients With Multiple Myeloma Refractory to Initial Treatment. Medscape Medical News, Aug 01, 2012 From Medscape Education Clinical Briefs > FDA Approvals for CME
- 109 Chustecka Z y Mulcahy N. FDA Approvals: Pomalidomide for Multiple Myeloma: immunomodulatory drug, for the treatment of multiple myeloma. *Medscape Medical News*, Mar 13, 2013
- 110 Niesvizky R. y Lesokhin A. Sequencing Decisions in Relapsed Multiple Myeloma. Medscape Education Oncology Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/849718> Released Sep 24, 2015.
- 111 Dimopoulos MA, Sonneveld P, Siegel D, Palumbo A, San Miguel. Carfilzomib and pomalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with baseline risk factors *Ann Oncol.* 2015 Nov;26(11):2247-56. Epub 2015. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/11/2247.long>

- 112 Shah JJ et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (CPD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2015 Nov 12;126(20):2284-90
- 113 Landgren O. y Dimopoulos M. Advances in Multiple Myeloma: Data Highlights and Analysis From the 2015 Hematology Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. From Medscape Education Oncology released CME. Jun 27, 2015 Disponible en: http://www.medscape.org/viewarticle/845838_3
- 114 Richardson PG et al. Panobinostat: a novel pan-deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(7):737-48.
- 115 Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015 Nov 1;21(21):4767-73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0530. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/21/4767>.
- 116 Orlowski R y Richardson P. Clinical Challenges in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma From Medscape Education Oncology CME Released: 02/26/2015; <http://www.medscape.org/viewarticle/837945>
- 117 Mateos MV et al. Bendamustine, bortezomib and prednisone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a prospective phase 2 Spanish/PETHEMA trial. *Haematologica*. 2015 Aug;100(8):1096-102.
- 118 Kumar SK et al. Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2015 Sep 2. doi: 10.1002/ajh.24181. Abstrac disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24181/abstract>
- 119 Phipps C, Chen Y, Gopalakrishnan S, Tan D. Daratumumab and its potential in the treatment of multiple myeloma: overview of the preclinical and clinical development. *Ther Adv Hematol*. 2015 Jun;6(3):120-7
- 120 Gentile M et al. Ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015 Sep;24(9):1287-98. Epub 2015 Jul 3

- 121 Giralt S y Chari A. Oncology Exchange: Frequently Asked Questions Regarding the Management of Multiple Myeloma. Faculty and Disclosures CME Released: 03/19/2015 ; <http://www.medscape.org/viewarticle/837670>
- 122 Landgren O. y Mikhael J. Advances in Multiple Myeloma: Data Highlights and Analysis From the 2015 Hematology: NEW TARGETS IN MULTIPLE myeloma From Medscape Education Oncology released. CME Jun 27, 2015. *Disponibile* <http://www.medscape.org/viewarticle/845838>
- 123 Sher T , Gertz MA. Antibody based immunotherapy for multiple myeloma: It's about time. *Leuk Lymphoma*. 2015 .16:1-17.
- 124 Hay AE et al. A Phase II Study of AT9283, an Aurora Kinase Inhibitor, in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCIC Clinical Trials Group IND.191. *Leukemia and Lymphoma*. 2015 Sep 17:1-9. [Internet] <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428194.2015.1091927?journalCod>.
- 125 Davis CC, Shah KS, Lechowicz MJ. Clinical development of siltuximab. *Curr Oncol Rep*. 2015 Jul;17(7):29
- 126 Gooding S et al. Double Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Clinical Outcomes and Real World Healthcare Costs. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0136207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569348/>
- 127 Mohamad A. Hussein Medsite CME: Anemia in a Patient with Multiple Myeloma .Medscape oncology. May 30, 2007 <http://www.medscape.org/viewarticle/557209>
- 128 Terpos E. et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1254-66
- 129 Berenson JR. et al. Maintaining Bone Health in Patients With Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma Medscape Education Oncology Article/Courses, Jan 23, 2012 *Disponibile en* : http://www.medscape.org/viewarticle/756908_transcript
- 130 Ghobrial I y Richardson P. Frontline Treatment of Patients With Multiple Myeloma and Renal Impairment. From Medscape Education Oncology. *News*, Jul 28, 2011 <http://www.medscape.org/viewarticle/746908>

- 131 Eileen M. Boyle, MD; et al Immunomodulator Drug-Based Therapy in Myeloma and the Occurrence of Thrombosis. Expert Review of Hematology. Journal Article, Dec 01, 2012 Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/775512>
- 132 Orłowski RZ y Manasanch E. Prevention and Management of VTE in Patients With Multiple Myeloma. Medscape Education Oncology Jul 31, 2014 <http://www.medscape.org/viewarticle/828853>
- 133 Larocca A et al. Aspirin or Enoxaparin Thromboprophylaxis for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide Blood. 2012; 119(4):933-939. American Society of Hematology, Jan 26, 2012. http://www.medscape.org/viewarticle/757298_2
- 134 Boyle EM. Immunomodulator Drug-Based Therapy in Myeloma and the Occurrence of Thrombosis. Expert Review of Hematology Journal Article, Dec 01, 2012 http://www.medscape.org/viewarticle/775512_2
- 135 Boyle EM. Et al. Bisphosphonates Are Essential Component of Multiple Myeloma Treatment, Says Expert Panel. Medscape Education Clinical Briefs Article/Courses, Sep 14, 2009 <http://www.medscape.org/viewarticle/708817>
- 136 Roodman D. Expanding Role of Bisphosphonate Therapy in Patients with Multiple Myeloma. Expert Commentary, Oct 12, 2010 <http://www.medscape.org/viewarticle/730085>
- 137 Richardson PG. Managing the Skeletal Effects of Multiple Myeloma: An Expert Interview With Paul G. Medscape-Expert Commentary, Dec 30, 2011. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/756172>
- 138 Giralt S. y Palumbo A. Frontline Treatment of Transplant-Eligible Patients With Multiple Myeloma <http://www.medscape.org/viewarticle/748533>. Patient Case, Aug 29, 2011 <http://www.medscape.org/viewarticle/748533>
- 139 Berenson Jr. Managing Bone Disease in Patients With Multiple Myeloma. Medscape Education Oncology Article/Courses, Oct 29, 2010 http://www.medscape.org/viewarticle/731287_transcript
- 140 Orłowski RZ, y Yeh E. Prevention and Management of Cardiotoxicity in Patients With Multiple Myeloma. Medscape Education Oncology Article/Courses, Jun 26, 2014. Disponible en: http://www.medscape.org/viewarticle/827128_2

- 141 Niesvizky R. y Siegel S, Multiple Myeloma: Examining Maintenance Therapy with multiple myeloma. Article/Courses, Jan 24, 2014
<http://www.medscape.org/viewarticle/8193>
- 142 Klein IM et al. Evolving strategies for the management of multiple myeloma: a managed care perspective. *Am J Manag Care*. 2014;20(2):45-60
- 143 Harvey RD,y Barbee M. Pharmacy Perspectives in Multiple Myeloma: Relapsed and/or Refractory Disease From Medscape Education Oncology released CME Released: 03/26/2015 ; Disponible en
<http://www.medscape.org/viewarticle/839126>
- 144 Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1 *Blood Journal* Vol117. P 4691-95
- 145 Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas temas: Pruebas para encontrar mieloma múltiple. Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/mielomamultiple/guiadetallada/mieloma-multipleearly-diagnosis>.
- 146 Thomas A, Mailankody S,Korde N et al. Second Malignancies After Multiple Myeloma: from 1960s to 2010s.*Blood*, 22. march 2012 Vol 119, Nº 12, p 2731-2737.
- 147 Vasquez Ch. J. y Casanova M L. Respuesta al tratamiento de primera línea de los pacientes con mieloma múltiple, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2002-2006. *Acta Cancerológica*. Diciembre 2012, p7-12
- 148 Shimizu K, Nagura E, Takatsuki K. Management of patients with multiple myeloma in Japan: data of 1,383 patients from 16 hospitals and 1 treatment group. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2465–2469.
- 149 Augustson B, Begum G, Dunn J, Barth Nj, Davies F, Morgan G Et Al. Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis Of Patients Entered Onto The United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 And 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219-26
- 150 R. Prognostic features of multiple myeloma. San Miguel JF, García-Sanz Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18: 569-83.

- 151 Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al: High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 85:114-119, 2010
- 152 Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, et al: Multiple myeloma in elderly patients: Prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 75:370-375, 2005
- 153 Barlogie B, Bolejack V, Schell M, et al: Prognostic factor analysis of myeloma survival with intergroup trial S9321: Examining whether different variables govern different time segments of survival. *Ann Hematol* 90:423-428, 2011
- 154 Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005
- 155 Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al: A novel prognostic model in myeloma based on cosegregating adverse FISH lesions and the ISS: Analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia* 26:349-355, 2012
- 156 Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al: Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: An International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 27:711-717, 2013
- 157 Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al: Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem cell transplantation at high-risk of early MM progression related death. *J Clin Oncol* 32:2173-2180, 2014
- 158 Palumbo, Catalano J, Eds. Incidence of Second Primary Malignancy In Melphalan-Prednisone lenalidomide Combination Followed By Lenalidomide Maintenance In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Age 65 Or Older [Abstract] .*J Clin Oncol*. 2011; (Suppl):29.
- 159 Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, et al, European Myeloma Network. Recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014 Feb;99 (2):232-42.

Albumina:.....

B₂microglobulina:.....

Radioterapia : Si No

Inicio Terapia primera línea:.....

Fin Terapia primera línea:

AMO 4°-6° mes:.....

Dosaje Paraproetina alterada 4°-6° mes:.....

Respuesta a Terapia

Respuesta completa (RC)

Respuesta completa estricta

Respuesta parcial muy buena

Respuesta parcial (RP)

Enfermedad estable:

Enfermedad progresiva

Recaída clínica

Inicio Terapia segunda línea

Fin Terapia segunda línea

AMO 4°-6° mes:.....

Dosaje Paraproetina alterada 4°-6° mes:.....

Respuesta a Terapia

Respuesta completa (RC)

Respuesta completa estricta

Respuesta parcial muy buena

Respuesta parcial (RP)

Enfermedad estable

Enfermedad progresiva

Recaída clínica

Referencia TAMO (trasplante autólogo medula ósea) Sí No

Fecha.....

Pronóstico: Favorable Desfavorable

Anexo 02- Matriz de consistencia

| | Problema | Objetivo | Hipótesis |
|-------------|--|---|--|
| General | ¿Cuál es la evolución del paciente con mieloma múltiple(MM) en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren (HASS) 2009-2014? | Conocer la evolución del paciente que padece de mieloma múltiple en el HASS periodo 2009-2014. | La evolución del paciente que padece de mieloma múltiple en el HASS 2009-2014 es favorable. |
| Específico1 | ¿Cuáles son las características socio demográficas del mieloma múltiple? | Identificar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con mieloma múltiple. | Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con mieloma múltiple son semejantes a las halladas en la literatura. |
| Específico2 | ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con mieloma múltiple? | Conocer las características clínicas del mieloma múltiple. | 50% de paciente con MM presentan anemia, disfunción renal y fracturas patológicas. |
| Específico3 | ¿Cuál es la supervivencia del mieloma múltiple? | Identificar la supervivencia de los pacientes con Mieloma múltiple. | La supervivencia del paciente con mieloma múltiple es de cinco años. |
| Específico4 | ¿Cuál es el tipo más frecuente de mieloma múltiple? | Identificar qué tipo de mieloma múltiple es el más frecuente. | El tipo más frecuente de mieloma múltiple es el tipo inmunoglobulina G. |
| Específico5 | ¿Cuál es el puntaje pronóstico de los pacientes que padecen de mieloma múltiple? | Conocer el puntaje pronóstico internacional (ISS) más frecuente de los pacientes que padecen de mieloma múltiple. | El puntaje pronóstico II de la estratificación internacional es el más frecuente en los pacientes que padecen de mieloma múltiple. |
| Específico6 | ¿Cuántos pacientes fallecen antes y después de iniciar terapia para mieloma múltiple? | Conocer el porcentaje de pacientes con mieloma múltiple que fallecen antes y después de iniciar terapia. | El 30% de pacientes con mieloma múltiple fallecen antes de iniciar terapia y 20% después de iniciarla. |
| Específico7 | ¿Cuál es la frecuencia de pacientes con mieloma múltiple que responden a terapia de primera línea? | Conocer la frecuencia de pacientes con mieloma múltiple que responden a terapia de primera línea. | 50% de pacientes de mieloma múltiple responden a terapia de primera línea. |
| Específico8 | ¿Cuál es la frecuencia de pacientes con mieloma múltiple que responden a terapia de segunda línea? | Conocer la frecuencia de pacientes con mieloma múltiple que responden a terapia de segunda línea. | 30% de pacientes de mieloma múltiple responden a terapia de segunda línea. |
| Específico9 | ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con MM son referidos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos? | Determinar la frecuencia de pacientes con MM son referidos paratrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. | 25% de pacientes de mieloma múltiple son referidos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. |