



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PRONÓSTICO EN PACIENTES  
JÓVENES CON MIELOMA MÚLTIPLE  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2019**

PRESENTADO POR

**ROMY JOHANNA CARLA MORALES ZAMBRANO**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESOR

**MGTR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

LIMA – PERÚ

2019



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

El autor 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  
UNIDAD DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PRONÓSTICO EN PACIENTES  
JÓVENES CON MIELOMA MÚLTIPLE  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADO POR  
ROMY JOHANNA CARLA MORALES ZAMBRANO**

**ASESOR  
MGTR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

**LIMA, PERÚ**

**2019**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	14
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>15</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	15
3.2 Variables y su operacionalización	15
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>17</b>
4.1 Tipos y diseño	17
4.2 Diseño muestral	17
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	19
4.5 Aspectos éticos	20
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>21</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>23</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

El mieloma múltiple es una enfermedad oncohematológica caracterizada por una proliferación de células plasmáticas clonales en la médula ósea, cuya incidencia se encuentra en aumento en los últimos años (1).

A nivel mundial, es un cáncer poco frecuente que representa el 1-2% de todos los cánceres y cerca del 17% de las enfermedades oncohematológicas (2). Es más común en varones que en mujeres, así como en adultos mayores, con una media entre 65-70 años; solo el 10% y el 2 % de los pacientes son menores de 50 y 40 años, respectivamente (3) (4); por lo que existen pocos casos documentados en pacientes jóvenes cuyo curso clínico no está bien descrito para la población de 19-39 años.

En el Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) describe una mediana de supervivencia global para mieloma múltiple de 33 meses con una sobrevivida a 5 años de 31.5%. Entre el año 2004-2005 se reportaron 208 casos, con una tasa cruda de incidencia de 1.24 por 100 000 habitantes (5).

No se tienen estadísticas suficientes sobre los factores pronósticos en jóvenes con mieloma múltiple que puedan predecir una buena respuesta a la terapia. Esta problemática persiste a la fecha, debido a que la mayoría de los datos sobre estudios para pronosticar sobre las complicaciones o los años de vida se han generado a partir de evaluaciones dadas en el momento del diagnóstico o por reporte de casos tratados, y estos estudios tienen limitaciones porque son de nivel de evidencia baja a moderada para comprender profundamente los diferentes tipos

de paciente y la supervivencia o complicaciones. No está claro cuántos de estos factores pueden afectar los resultados de pacientes tratados previamente, por lo que es importante definir las características clínicas en este grupo de jóvenes con mieloma múltiple, que pueda predecir el pronóstico del curso de la enfermedad y la respuesta a través de mediciones como la razón de probabilidades y/o el número necesarios de los pacientes jóvenes con mieloma múltiple, que pueda predecir el pronóstico del curso de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

Según el descriptor de ciencias de la salud un adulto joven es una persona entre 19-24 años de edad, introducida a los principales términos médico en inglés en 2009 (6), se ha realizado la búsqueda de artículos encontrándose presentación de casos, más no estudios prospectivos longitudinales que evalúen el pronóstico, es decir, no hay estudios observacionales de evidencia moderada para este grupo de edad. Además, hay interés en investigar en adultos menores de 40 años.

El peso está asociado según un estudio realizado en 1.5 millones de participantes (incluyendo 1388 muertes por MM) de 20 cohortes prospectivas, analizado por Hazard Ratio (HR) e intervalos de confianza (IC) al 95%, se encontró una elevada mortalidad por MM para un mayor índice de masa corporal en el adulto temprano (IMC; HR = 1.22, IC 95%: 1.09–1.35 por 5 kg / m<sup>2</sup>) y para mayores IMC de entrada de cohorte (HR 1.09, IC 95%: 1.03–1.16 por 5 kg / m<sup>2</sup>) y circunferencia de la cintura (HR = 1.06, IC 95%: 1.02–1.10 por 5 cm). La relación cintura-cadera y la altura no se asociaron con mortalidad por MM. La obesidad influye en la mortalidad del mieloma cambiando el pronóstico de supervivencia, y las mujeres jóvenes tienen la mayor tasa riesgo de muerte por este cáncer si permanecen con elevado peso o

pesadas durante la edad adulta (7).

Los pacientes que tienen expresión negativa del antígeno CD27 tienen mal pronóstico en recién diagnosticados de mieloma múltiple, después de 4 ciclos de quimioterapia, la tasa de respuesta general en el grupo CD27- fue inferior al grupo CD27 + (56.67% frente a 73,02%,  $p < 0.05$ ). Después de una mediana de seguimiento de 18 meses, la supervivencia libre de progresión fue significativamente más corta en el grupo CD27- que en el grupo CD27 + (22 vs 40 meses,  $p < 0.05$ ), también lo fue la supervivencia general (8).

Para ver el pronóstico el MM vira de latente a sintomático, y para ello hay marcadores que predicen la progresión a MM sintomático. Las características para identificar que el pronóstico al menos en 50% de los pacientes jóvenes sintomáticos a los 2 años como alto riesgo son: la carga del tumor, la caracterización inmunofenotípica e inmunoparesia, anomalías citogenéticas, el patrón de evolución del componente M sérico y las evaluaciones por resonancia magnética del MM (9).

Si bien los casos de pacientes con mieloma múltiple, son principalmente en personas de la tercera edad, cada vez se ve en la práctica clínica, casos de mieloma múltiple en pacientes jóvenes. En el Hospital Nacional Guillermo Almenara, no se tiene estadística clara de este aumento ni del pronóstico de la enfermedad en este grupo etario.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son las características clínicas en el pronóstico en jóvenes con mieloma múltiple del servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2019?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar las características clínicas en el pronóstico en jóvenes con mieloma múltiple del servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2019.

### **Objetivos específicos**

Determinar las características clínicas del tipo de mieloma múltiple más frecuente asociado con mal pronóstico en el paciente joven.

Estimar los marcadores moleculares de mal pronóstico en pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple.

Analizar los marcadores genéticos pronósticos en los pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple hiperdiploide.

Determinar la tasa de Supervivencia Global en el paciente joven con mieloma múltiple.

Calcular la tasa de Mortalidad en el paciente joven con mieloma múltiple.

## **1.4 Justificación**

El mieloma múltiple es una enfermedad oncohematológica con una incidencia



creciente en la población, cuyo diagnóstico en el Perú, se realiza en estadios avanzados y, por ende, poco recuperables, siendo principalmente el grupo afectado la población adulta mayor. Sin embargo, se evidencia un crecimiento de esta patología en la población joven, entre 19 – 39 años, y el estudio podría contribuir a utilizar la prevención secundaria, a través del tamizaje y diagnóstico oportuno, en quienes una intervención médica terapéutica podría mejorar las condiciones de vida futura. Por ello, conocer mejor los factores clínicos pronósticos puede reflejar mejoras en la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, considerando que el grupo etario joven, tiene pocas comorbilidades y un índice de funcionalidad, generalmente aceptable.

El estudio podría beneficiar en promedio a más de 150 pacientes jóvenes al año con mieloma múltiple que aparecen anualmente como casos incidentes en el Perú y en quienes se conoce poco de los factores pronósticos de enfermedad.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable, ya que, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara, se tiene acceso al Sistema de Gestión de Salud, el cual es un registro electrónico de la historia clínica y atenciones de todos los pacientes oncohematológicos con mieloma múltiple que se atienden por emergencia, consulta externa y/o hospitalización del Hospital Guillermo Almenara. Además, hay aceptación de los médicos asistenciales y jefe del servicio.

El estudio es factible, ya que se cuenta por los recursos humanos y económicos, tiempo y logística para la realización de este, durante el tiempo estimado.

## 2.1 Antecedentes

Rago A et al., en 2012, encontraron que el mieloma múltiple latente presenta un alto riesgo de progresión a MM sintomático (sy-MM). En la progresión a sy-MM, la gravedad de la presentación clínica se calificó de acuerdo con la necesidad de cuidados intensivos de apoyo. Concluye que el mayor riesgo de evolución rápida a sy-MM y la gravedad de la manifestación clínica en la progresión sugieren que los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple latente con un 60% de BMPC deben ser tratado poco después del diagnóstico. Además, BMPC es un índice más confiable para la progresión a sy-MM si es evaluado por aspirado de médula ósea (10).

Vela-Ojeda J et al., en 2015, encontraron en un estudio de 35 pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple y 25 donantes sanos, en los que se usó anticuerpos monoclonales CD38, CD 138 y CD 200. Cinco pacientes (14%) lograron una respuesta completa, 17 (49%) respuesta parcial y 13 (37%) respuesta menor o falta de tratamiento. Se concluyó que el CD200 es factor de mal pronóstico para la supervivencia general en pacientes con mieloma múltiple y se expresa más frecuentemente en pacientes con mieloma múltiple que en población sana (11).

Meletios A et al., en 2015, encontraron que el mieloma se puede dividir ampliamente en dos grupos basado en aberraciones cromosómicas; translocaciones que involucran IgH en el cromosoma 14 y hiperdiploidía. Estos eventos se consideran iniciadores o eventos primarios que indican que la evolución al mieloma puede seguir al menos dos vías distintas. Además de estos eventos citogenéticos primarios, un número de ganancias y pérdidas cromosómicas también como mutaciones somáticas se encuentran en el mieloma y puede ofrecer

información pronóstica adicional (12).

Agreda et al., en 2016, encontraron en un reporte de caso de un paciente con mieloma múltiple en paciente joven menor de 40 años, variedad histológica plasmoblástico, que fue un factor de mal pronóstico, así como la edad de presentación, tanto en la evolución como en el tratamiento de la enfermedad (13).

Baysal M et al., en 2020, encontraron que el riesgo en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados como el más importante y determinante crucial del tratamiento. Con la utilización del análisis FISH como parte de la práctica habitual. Se evaluó retrospectivamente a 159 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados y su curso clínico. Entre estos pacientes; 24 pacientes tuvieron un determinante de alto riesgo, siete y dos pacientes fueron clasificados como MM de doble hit y MM de triple hit respectivamente. La supervivencia general (SG) de los pacientes con MM de doble hit fue de seis meses, 32.0 meses para pacientes con anomalías únicas de alto riesgo y 57.0 meses para pacientes sin anomalías de alto riesgo (14).

Kunacheewa C et al., en 2020, describieron el efecto de las pruebas de negatividad mínima de la enfermedad residual (MRD) en una cohorte de pacientes con MM. Para la mayoría de los pacientes, la negatividad de MRD respalda los mejores resultados clínicos. Sin embargo, en nuestra cohorte de pacientes con MM de alto riesgo, la negatividad de MRD no parece afectar el mal pronóstico general. Se identificaron 136 pacientes con pruebas de MRD después de la terapia inicial o trasplante autólogo de células madre. En una mediana de seguimiento de 14 (1-36 meses), la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general fueron

significativamente peores en los pacientes de alto riesgo que en los de riesgo estándar (15).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Mieloma múltiple como enfermedad oncohematológica frecuente**

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más común después del linfoma no hodgkin y se manifiesta por una proliferación y acumulación incontrolada de células plasmáticas anormales en la médula ósea. La incidencia junto con las muertes asociadas con MM está en aumento debido a la falta de un diagnóstico efectivo en una etapa temprana.

La identificación de MM hace décadas permitió la adopción de ciertos marcadores convencionales como el porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, electroforesis de proteínas séricas para banda M y proteína Bence-Jones urinario. Esto fue seguido por la utilización de microglobulina  $\beta_2$  y albúmina sérica para especificar el estadio de MM (16).

El mieloma múltiple, representa el 10% de las neoplasias malignas y el 2% de las neoplásicas hematológicas, es una neoplasia hematológica de células B, que producen una proliferación de células plasmáticas clonales en la medula ósea, produciendo excesivamente Inmunoglobulinas monoclonales, que pueden detectarse en suero y/u orina, produciendo el denominado clásico CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y dolor óseo), esto como criterios de afectación orgánica en relación al mieloma (1).

El mieloma múltiple es además una enfermedad con curso variado, en algunos pacientes puede progresar rápidamente, mientras que en otros puede progresar de forma insidiosa, sin recibir tratamiento incluso durante muchos años.

### **Pronóstico del mieloma múltiple**

El pronóstico va a depender de 4 factores importantes, como en otros tipos de cáncer:

- a. Estadificación (carga tumoral)
- b. Factores del paciente (características del huésped)
- c. Biología de la enfermedad (agresividad de la enfermedad)
- d. Disponibilidad y respuesta a la terapia (2).

La mayoría de los datos sobre estudios de pronóstico en pacientes con mieloma provienen de evaluaciones en el momento del diagnóstico, no está claro cuántos de estos factores pueden afectar los resultados en pacientes jóvenes tratados previamente.

Luego de realizarse el diagnóstico de mieloma, se debe determinar el estadio de la enfermedad (carga tumoral). Hay 2 sistemas principales de clasificación: el Sistema Internacional de Clasificación y el sistema de clasificación Durie y Salmon.

### **Sistema de estratificación internacional**

El sistema de estratificación internacional (ISS) consigna datos de los niveles de beta 2 microglobulina (B2M) y albúmina sérica, clasificando la enfermedad en 3 etapas con importancia pronóstica (17). La Etapa I: B2M  $<3.5$  mg / dl y albúmina sérica  $\geq 3.5$  g / dl. Etapa II: ni la etapa I ni la etapa III, valores B2M  $<3.5$  mg /d L y albúmina sérica  $<3.5$  g/dl o 2M 3.5-5.5 g/dl. Etapa III - B2M  $\geq 5.5$  mg /dl. La mediana

de supervivencia global (SG) para pacientes con ISS en estadios I, II y III fue de 62, 44 y 29 meses, respectivamente.

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

La clasificación de etapas clínicas de Durie y Salmon consiste en: Etapa clínica I, hemoglobina mayor 10 g/dl calcio sérico < 2,60 mmol/l, radiografía con estructura ósea normal o plasmocitoma solitario, producción de componente m bajo, IgG valor < 50 g/l, IgA valor < 30 g/l, cadena ligera m en orina < 4 g/24h. Etapa clínica II, no clasifica como estadio I o III. Etapa clínica III: hemoglobina < 8.5 g/dl, calcio sérico > 3,00 mmol/l, lesiones líticas avanzadas, cadena ligera m alta: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l y cadena ligera m en orina 12 g/24h (18).

Existe un tipo de mieloma múltiple quiescente o asintomático que presenta discrasia sanguínea de crecimiento lento de células plasmáticas, con proteínas de mieloma y células plasmáticas de la médula ósea sin daño del órgano terminal (por ejemplo, insuficiencia renal). Se distingue de la gammapatía monoclonal de relevancia indeterminada por un riesgo mucho mayor de progresión al mieloma múltiple sintomático.

Los tipos de mielomas se pueden establecer por la distribución de paraproteínas IgG, IgA, IgM, e IgD. En Chile, los enfermos con MM presentaron: 51.8% de IgG, 25.3% de IgA, 1.2% de IgM, 0.4% de IgD, cadenas ligeras monoclonales libres 6.1%. En Estados Unidos de América, 52% de MM IgG, 21% de IgA, 2% de IgD, 0.5% de IgM, 16% de cadenas ligeras monoclonales libres, 2% biclonales y 6.5% negativos. En Alemania, el 75% de IgG1, 16% de IgG2, 6% de IgG3 y 3% de IgG4, mientras que otro grupo de trabajo en el mismo país obtuvo 68% de IgG1, 13% de

IgG2, 16% de IgG3 y 3% de IgG4 (19).

### **Genotipificación y fenotipificación en mieloma múltiple**

Los rápidos avances en la genotipificación y fenotipificación de células de mieloma múltiple han hecho que se realice terapia personalizada. Desde la introducción de talidomida, lenalidomida y bortezomib, los resultados del tratamiento han mejorado en general, pero sigue habiendo una gran variabilidad entre los pacientes y existe poco consenso sobre la mejor manera de usar los nuevos medicamentos y esto hace que el pronóstico sea poco conocido en especial para los jóvenes con MM (20).

Como con cualquier cáncer, el pronóstico en el mieloma es ampliamente determinado por cuatro factores: la agresividad de la enfermedad (biología); la medida en que tiene Etapa avanzada); el estado general del paciente, incluida su capacidad para tolerar la terapia antimieloma; y la susceptibilidad de las células plasmáticas neoplásicas a los medicamentos contra el mieloma dado (capacidad de respuesta). Porque la capacidad de respuesta (y tolerabilidad) solo se puede medir definitivamente administrando el medicamento y desde el análisis detallado de la biología de la enfermedad es un desarrollo bastante reciente, inicial las decisiones de tratamiento han sido guiadas históricamente por los otros dos factores: estadio de la enfermedad y paciente aptitud. Cuando la enfermedad está avanzada y el control es urgente, como en pacientes con mediación aguda de proteína M insuficiencia renal o destrucción esquelética sostenida rápida. Las terapias combinadas agresivas con múltiples fármacos son preferidas a tratamientos más suaves. De manera similar, los procedimientos agresivos de trasplante de células madre son típicamente reservado para pacientes más jóvenes, más en forma con

bien función orgánica preservada, mientras que más suave la terapia oral se usa para pacientes frágiles y mayores. La preferencia del paciente también es importante: algunos pacientes quieren una erradicación completa de monoclonal detectable células plasmáticas (respuesta completa) con la esperanza de que este enfoque equivaldrá a la cura, mientras que otros están más preocupados por evitar los efectos secundarios de las drogas y manteniendo su calidad de vida. Sin embargo, en vista de la variabilidad en los resultados del tratamiento, el enfoque de tratamiento actual es claramente inadecuado y, en particular, no atiende a pacientes con alto riesgo mieloma bien.

Mirar más de cerca la biología de la enfermedad, es primordial para realizar la terapia de mieloma personalizada debe ser adaptada a las características únicas de pacientes individuales. La biología se logra mediante el análisis de las células plasmáticas de médula ósea, incluyendo metafase citogenética y estudios de hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

Anormalidades citogenéticas t (4; 14), t (14; 16), t (14; 20), delección de 17p y alto índice de proliferación (> 3%) identificar un subgrupo de aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad agresiva (de alto riesgo) que es poco probable que hacerlo bien con la terapia convencional y en quién enfoques alternativos (experimentales) pueden por lo tanto estar justificado. Pacientes con la translocación t (4; 14) mejorar significativamente con bortezomib que contiene regímenes y tienen una supervivencia deficiente cuando se administran inicialmente regímenes de terapia que no contienen bortezomib.

Un paso más en el camino hacia la medicina personalizada en el mieloma es el perfil de expresión génica (GEP) de las células plasmáticas de la médula ósea. El GEP es una forma alternativa poderosa para identificar anomalías citogenéticas y



proporciona información sobre otros procesos biológicos como la célula proliferación. El análisis GEP puede clasificar con precisión pacientes en grupos de alto y bajo riesgo con pronóstico e identificaciones favorables o desfavorables pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo más eficientemente que las pruebas convencionales.

Aunque la citogenética convencional, los estudios FISH, y la firma GEP son pronósticos poderosos indicadores en mieloma, su papel como marcadores predictivos para informar las decisiones de tratamiento personalizado en pacientes jóvenes siguen siendo en gran parte no realizado. Sin embargo, las ideas importantes son emergente: los pacientes con translocaciones  $t(4; 14)$  necesitan terapia inicial basada en bortezomib y, si es elegible, trasplante autólogo de células madre; la terapia de mantenimiento basada en bortezomib también podría tener un papel importante en enfermedad de alto riesgo: definido sobre la base de la firma GEP o  $t(14; 16)$ ,  $t(14; 20)$ , o eliminación de 17p: debe identificarse para consideración especial. Con la terapia actual, la mediana de supervivencia de estos pacientes es inferior a 3 años, lo que podría ser lo suficientemente pobre como para justificar consideración de células madre alogénicas mieloablativas trasplante (con muy alto tratamiento relacionado mortalidad), o para dirigir a los pacientes a clínicas específicas ensayos que prueban nuevas combinaciones experimentales de medicamentos o estrategias. Por el contrario, pacientes con mieloma hiperdiploide,  $t(11; 14)$  o  $t(6; 14)$  en ausencia de características de alto riesgo generalmente tienen una supervivencia media en exceso de 7 a 10 años con terapia estándar. Estos pacientes son candidatos para enfoques en los que el énfasis se administra para minimizar los efectos tóxicos y maximizar la calidad de vida.

### 2.3 Definición de términos básicos

**Mieloma múltiple:** Enfermedad hematológica maligna que produce un aumento exagerado de células plasmáticas, dichas células producen inmunoglobulinas, que se encargan de combatir procesos infecciosos, principalmente (3).

**Paciente joven con mieloma múltiple:** Paciente que se encuentra en el grupo etario menor de 19 a 39 años (4).

**Anemia:** Es la disminución de la cantidad de glóbulos rojos o hemoglobina en la sangre, por debajo de los valores normales (3).

**Insuficiencia renal:** Es la disminución de la función renal, puede ser aguda o crónica, según el tiempo de compromiso y su etiología puede ser multicausal (3).

**Hipercalcemia:** Es la cantidad de calcio sérico por encima de los valores normales. Se considera valores por encima de 13 gr/dl en sangre (3).

**Dolor óseo:** Es el dolor de tipo penetrante y profundo que es producido en el hueso (3).

**Comorbilidad:** Es la presentación de dos o más enfermedades en una misma persona (14).

**Pronóstico:** Es la predicción del curso de una enfermedad, implica la posibilidad de recuperación del paciente, enfermedad persista o de fallecer a causa de esta (14).

**Tasa de supervivencia:** Es el porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después de que se les diagnostica mieloma múltiple (15).

**Tasa de mortalidad:** Es el porcentaje de pacientes que fallecen en un determinado tiempo después de que se les diagnostique una enfermedad (15).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

Los pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple que tienen anticuerpos CD 27 tienen mal pronóstico.

Los pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple hiperdiploide que tienen genética de translocación t (11;14) o t (6;14) tienen buen pronóstico.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Razón	0: 18-29 años 1: 30- 39 años	Historia clínica
Sexo	Condición fenotípica y genotípica de las características sexuales primarias y secundarias	Cualitativa	% de participantes según sexo	Nominal	1. Femenino 2. Masculino	Historia Clínica
Peso	Se expresará en kilogramos	Cuantitativa	Kilogramos	Razón	-	Historia Clínica
Índice de Masa Corporal (IMC)	La relación entre el peso y la talla determina si el paciente con MM está normal o no	Cuantitativa	% de pacientes con MM según IMC	Razón	0: IMC 18.5 - ≤ 25 1: > 25-30	Historia Clínica
Tipo de Mieloma Múltiple	Distribución de paraproteínas IgG, IgA, IgM, e IgD	Cualitativa	% de adultos jóvenes según tipo de paraproteínas	Nominal	1. IgG 2. IgA 3. IgM 4. IgD	Historia Clínica
Estadio de la enfermedad	Fase clínica que determina el progreso o control de la enfermedad	Cualitativa	% de adultos jóvenes según estadios clínicos	Nominal	1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III	Historia Clínica
Marcadores moleculares de mal pronóstico	Son anticuerpos que presenta el paciente con MM que conllevan a determinar la evolución de la enfermedad	Cualitativa	% de pacientes con MM de 18-39 años con marcador molecular de mal pronóstico	Nominal	1: CD27 2: CD200 3: No tiene	Historia Clínica
		Cualitativa		Nominal	Mal pronóstico	

Marcadores genéticos del pronóstico	Son genes implicados en el mal pronóstico del MM que conllevan a mala evolución de la enfermedad		% de jóvenes con marcador genético de mal pronóstico		1: Traslocación t(4;14) 2: Traslocación t(14; 16) 3. Traslocación t (14; 20) 3: Delección 17p	Historia Clínica
					Buen pronóstico (Mieloma hiperdiploide sin alto riesgo)	
					1. Traslocación t (11;14) 2. Traslocación t (6;14)	
Supervivencia Global	La vida en años que sobrevive un paciente joven con MM	Cuantitativa	% de pacientes jóvenes con MM que viven un número de años	Nominal	1: Menor de 1 año 2: 1-2 años 3: 3-5 años 4: 5-10 años	Historia Clínica
Comorbilidad	Enfermedad pre existente que presenta el paciente con MM	Cualitativa	% de pacientes con MM que tienen comorbilidad	Nominal	1: Diabetes mellitus 2: Hipertensión arterial 3. Insuficiencia renal 4: Otra	Historia Clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

Según la intervención del investigador es un estudio observacional.

Según el alcance es un estudio descriptivo.

Según el número de mediciones de las variables de estudio es un estudio transversal.

Según el momento de la recolección de datos es un estudio retrospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Jóvenes con mieloma múltiple que fueron atendidos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2019.

#### **Población de estudio**

Jóvenes con mieloma múltiple, atendidos en el Servicio de Medicina Interna, del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2019.

#### **Tamaño de la muestra**

Se revisarán los registros de las historias clínicas de los pacientes que hayan sido atendidos durante el periodo de estudio indicado.

El motivo de realizarse un censo muestral es analizar el estadístico del estudio, debido a que se trata de un estudio de tipo descriptivo y en una sola sede hospitalaria.

#### **Muestreo o selección de la muestra**

Muestreo no probabilístico por conveniencia, debido a que no habrá aleatorización, debido a que trabajara con todas las historias clínicas que cumplan con lo indicado, no se seleccionarán pacientes al azar. Será por conveniencia, debido a que se

elegirá una muestra con características similares a la población según criterios de selección.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes diagnosticados de MM en edades de 19 a 39 años.

Pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Pacientes con MM diagnosticados dentro del rango de enero a diciembre de 2019.

#### **Criterios de exclusión**

Pacientes con mieloma múltiple en niños, adultos mayores de 39 años y en ancianos.

Pacientes diagnosticados con leucemia de células plasmáticas, definidas estas con más del 20% (células plasmáticas clonales en sangre periférica).

Pacientes Jóvenes con diagnóstico de mieloma múltiple no procedentes de la Red Almenara.

Pacientes con registros incompletos, mal llenados o con abandono de seguimiento.

### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

#### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

1. Solicitar autorización a la Oficina de Investigación del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, con copia del Proyecto de Investigación.
2. Se revisarán los registros de las Historias Clínicas electrónicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.
3. Se verificarán los criterios de inclusión y exclusión señalados.
4. Se registrarán los datos en la ficha de recolecta de datos denominada

características clínicas en el pronóstico de jóvenes con mieloma múltiple del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen-2019.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Con la data colectada mediante el uso de la ficha de recolección de datos que se utilizará para estudiar el mieloma múltiple en pacientes jóvenes que cumplieron los criterios de inclusión. La presentación de datos estadísticos será por medio del diseño de medidas de tendencia central y porcentajes, se obtendrá por medio del programa de SAS JMP 14.

Para determinar el tipo de mieloma múltiple más frecuentemente asociado con mal pronóstico en el paciente joven se realizará según las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgD, expresado en números absolutos y relativos.

En la estimación de los marcadores moleculares de mal pronóstico en pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple se calculará porcentualmente según CD27 o CD200.

Para caracterizar a los pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple hiperdiploide los marcadores genéticos pronósticos, se expresará con porcentajes según los marcadores genéticos de mal pronóstico por tipo de traslocación t (4;14), t (14; 16) y t (14; 20) o delección 17p y de buen pronóstico (Mieloma hiperdiploide sin alto riesgo) según traslocación t (11;14) o t (6;14).

Para mensurar la tasa de Supervivencia Global en el paciente joven con mieloma múltiple se utilizará el estimador no paramétrico de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Se calculará la tasa de mortalidad de los pacientes jóvenes con mieloma múltiple en forma global, tasa específica de mortalidad por MM según sexo, y grupos de edades de 19- 29 años y de 30-39 años, y por estadio clínico.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El proyecto se realizará con las autorizaciones pertinentes, siendo presentado a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Los datos recolectados, se guardarán respetando la información obtenida de los pacientes.



## CRONOGRAMA

Pasos	2019										
	Fe br er o	M ar zo	A bri l	M ay o	Ju ni o	Ju lio	A go st o	Se pti e m br e	O ct ub re	N ov ie m br e	Di ci e m br e
Redacción final del proyecto de investigación			X	X							
Aprobación del proyecto de investigación				X							
Recolección de datos					X						
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe											
Correcciones del trabajo de investigación								X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

## PRESUPUESTO DEL PROYECTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	100.00
Soporte especializado	300.00
Anillado	200.00
Transcripción	300.00
Impresiones	50.00
Logística	200.00
Refrigerio y movilidad	300.00
<b>Total</b>	<b>1450.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Siegel RL, Miller KD JA. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* [Internet]. 2020;70(1):7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>
2. SEER. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. 2017. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21–33.
4. Baldovinos Naranjo L, Rivera Trujillo A, Hernández Rodríguez S et al. Mieloma múltiple en una paciente joven. *Rev Hematol Mex*. 2015;97–101.
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Estudio de incidencia y mortalidad [Internet]. Vol. IV. Lima - Perú; 2013. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners\\_2014/Febrero/13022014\\_Libro\\_RCLM\\_04\\_05.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/Febrero/13022014_Libro_RCLM_04_05.pdf)
6. MeSH. Young adult [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68055815>
7. Teras LR, Kitahara CM, Birmann BM, Hartge PA, Wang SS, Robien K, et al. Body size and multiple myeloma mortality: A pooled analysis of 20 prospective studies. *Br J Haematol*. 2014;166(5):667–76.
8. Chu B, Bao L, Wang Y, Lu M, Shi L, Gao S, et al. CD27 antigen negative expression indicates poor prognosis in newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;213(May 2019):108363. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108363>
9. Usmani S NA. Personalized Therapy for Multiple Myeloma. Springer, editor. 2018. 4–15 p.
10. Rago A, Grammatico S, Za T, Levi A, Mecarocci S, Siniscalchi A, et al. Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form. *Cancer*. 2012;118(22):5544–9.
11. Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y, Pérez-Retiguin F, Reyes-Maldonado E, Maillet D, et al. Proteína CD200 de mal pronóstico en pacientes con mieloma múltiple. CD200 protein, bad Progn patients with Mult

myeloma [Internet]. 2015;53(4):438–43. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=110960606&lang=es&site=ehost-live>

12. Dimopoulos A, Facon T TE. Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms. Springer I. Malignancies H, editor. 2018. 1–247 p.

13. Agreda A, Chao C, Hernández D R V. Mieloma Múltiple en paciente joven. Presentación de un caso. Multiple myeloma in a young adult. Case presentation. Rev Cubana Med [Internet]. 2016;55(4):1–5. Available from: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/183/127>

14. Baysal M, Demirci U, Umit E, Kirkizlar HO, Atli EI, Gurkan H, et al. Concepts of Double Hit and Triple Hit Disease in Multiple Myeloma, Entity and Prognostic Significance. Sci Rep. 2020;10(1):1–6.

15. Kunacheewa C, Lee HC, Patel K, Thomas S, Amini B, Srour S, et al. Minimal Residual Disease Negativity Does Not Overcome Poor Prognosis in High-Risk Multiple Myeloma: A Single-Center Retrospective Study. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2020;20(5):e221–38.

16. Gupta N, Sharma A, Sharma A. Emerging biomarkers in Multiple Myeloma: A review. Clin Chim Acta. 2020;503:45–53.

17. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412–20.

18. Deng S, Zhang B, Zhou Y, Xu X, Li J, Sang S, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT in Multiple Myeloma Staging according to IMPeTUs: Comparison of the Durie-Salmon Plus and Other Staging Systems. Contrast Media Mol Imaging. 2018;2018.

19. Ada Amalia Villaescusa-Blanco R, Morera-Barrios LM, Junco-González Y, Merlín-Linares JC, Ramón-Rodríguez L, Hernández-Padrón C. Distribución de tipos de paraproteínas en una muestra de enfermos con mieloma múltiple. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 1];29(2):183–8. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)

20. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. Lancet Oncol. 2011;12(7):617–9.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivo	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Características clínicas del pronóstico en pacientes jóvenes con mieloma múltiple Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2020</p>	<p>¿Cuáles son las características clínicas en el pronóstico en jóvenes con mieloma múltiple del servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen?</p>	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Determinar las características clínicas en el pronóstico en jóvenes con mieloma múltiple del Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2019</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>Determinar las características clínicas del tipo de mieloma múltiple más frecuente asociado con mal pronóstico en el paciente joven.</p> <p>Estimar los marcadores moleculares de mal pronóstico en pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple.</p> <p>Analizar los marcadores genéticos pronósticos en los pacientes jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple hiperdiploide.</p> <p>Mensurar la tasa de Supervivencia Global en el paciente joven con mieloma múltiple.</p> <p>Calcular la tasa de Mortalidad en el paciente joven con mieloma múltiple.</p>	<p>Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.</p>	<p><b>Población universo</b> Jóvenes con mieloma múltiple que fueron atendidos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2019.</p> <p><b>Población de estudio</b> Jóvenes con mieloma múltiple, atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2019.</p> <p><b>Procesamiento y análisis de datos</b> Medidas de tendencia central y porcentajes. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.</p>	<p>Ficha de recolección de datos e historia clínica</p>

## 2. Instrumento de recolección de datos

### Características clínicas en el pronóstico de pacientes jóvenes con mieloma múltiple del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2020

Edad  Sexo  Masculino  Femenino Peso  Talla  IMC

Tipo de Mieloma (Paraproteína)  
 Ig G  Ig M  
 Ig A  Ig D

Estadio de la enfermedad  
 Estadio I

Marcadores moleculares de mal pronóstico  
1. CD27  Otro  
2. CD100  Ninguno

Marcadores genéticos de mal pronóstico  
 Traslocación t (4;14)  
 Traslocación t (14;16)  
 Traslocación t (14;20)

Marcadores genéticos de buen pronóstico  
 Traslocación t (11;14)  
 Traslocación t (6;14)

Supervivencia

Comorbilidad  
 Diabetes *Mellitus*  
 Hipertensión arterial  
 Insuficiencia renal