PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN:

Reporte de Caso Clínico en un Hospital Privado de la ciudad de Quito – Ecuador 2019

Título: "ESTUDIO DE CASO: TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS COMO TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO, HOSPITAL METROPOLITANO QUITO-2019"

Autor: Erika Sofía Ruíz Gavilanez [1]

Tutor: Johanna Rojas.MD [2]

Quito, 2019

[1] Egresada de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

[2] Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

“Cáncer, un día serás historia y quiero vivir para verlo”

DEDICATORIA

Con mucho respeto dedico primero mi trabajo a Dios, por guiarme por el camino correcto e inspirarme con su infinita bondad al servicio desinteresado por los demás, por darme temple y sabiduría en los momentos más difíciles y no permitir que decaiga.

A mis padres y a mi hermana quienes son el pilar más importante en mi vida, por creer y confiar en mí, por ser esa luz, ese apoyo incondicional en las más duras caídas y siempre animarme a seguir adelante, por motivarme a alcanzar mis sueños por más difíciles que estos parezcan y por haberme forjado a ser la persona que soy hoy.

A mi abuelita, Rosita, por ser una las mujeres más fuertes que he conocido, por su amor y cuidado incansable, por su infaltable compañía, por sus consejos y por ser a quien más admiro desde que tengo memoria. A mi abuelito, Benso, por sus anécdotas, por sus enseñanzas y por su gran afecto. Finalmente, a mi Lolita, por su enorme cariño y por sembrar esa semillita en mí desde muy pequeña que hoy apenas logra dar frutos y que, aunque hoy no pueda estar presente físicamente lo estará en mi corazón por siempre.

AGRADECIMIENTO

El amor, el tiempo, la perseverancia que mis padres Paúl y Elena pusieron para que yo pueda hacer mi sueño realidad fue indispensable, por su lucha continua durante estos seis años de la carrera, por guiarme y acompañarme a llegar al final de mi primera meta.

A mi pequeña hermana, Stephanie, por todos esos momentos de alegrías y tristezas, por las riñas y las reconciliaciones, por su siempre leal compañía y porque a pesar de todo siempre ha estado ahí para mí.

A mi familia, por seguir cada paso de la carrera a mi lado, por su amor y por la confianza que siempre han depositado en mí y que no defraudaré. No podría sentirme más bendecida de tenerlos en mi vida.

A la Dra. Johanna Rojas por brindarme su conocimiento, guiarme en este difícil proceso siempre en busca de los mejores resultados, por enseñarme la responsabilidad que acarrea llevar un mandil y por su constante apoyo en este último eslabón de mi carrera.

Al Hospital Metropolitano, porque se convirtió en mi segundo hogar durante todo un año e hizo de mi internado la mejor experiencia, por ayudar a desarrollarme como una profesional con excelencia y valores y por abrir paso a la docencia e investigación.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA 2

AGRADECIMIENTO 3

RESUMEN 6

ABSTRACT 7

ABREVIATURAS 8

CAPITULO I 10

JUSTIFICACIÓN 10

METODOLOGÍA 11

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES 11

DEFINICIONES TEÓRICAS 11

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN 13

ASPECTOS BIOÉTICOS 14

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO 16

MIELOMA MÚLTIPLE 16

INTRODUCCIÓN 16

EPIDEMIOLOGÍA 17

ETIOLOGÍA 18

PATOGENIA 18

MANIFESTACIONES CLÍNICAS 21

DIAGNÓSTICO 23

TRATAMIENTO 25

TERAPIA INICIAL EN MM SINTOMATICO 26

PREVENCIÓN Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES 28

PRONÓSTICO 30

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS 32

CAPITULO III: DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO 36

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO 36
Datos de filiación 36
Antecedentes 36
Enfermedad Actual 38
Examen físico 38
Exámenes complementarios 39
EVOLUCIÓN 40
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS 42
AMBULATORIO 43
TRATAMIENTO EN ESPAÑA 45
AMBULATORIO 45
HOSPITALIZACIÓN 46
AMBULATORIO 47
ECUADOR 47
AMBULATORIO 47
ESPAÑA 48
AMBULATORIO 48
ECUADOR 48
AMBULATORIO 48
CAPITULO IV: DISCUSIÓN 50
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 56
ANEXOS 58
BIBLIOGRAFÍA 60

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una gammapatía monoclonal maligna, caracterizada por una infiltración de células plasmáticas en la médula ósea y que segregan un componente monoclonal en suero y en orina. En todo el mundo hay aproximadamente 160,000 casos registrados y en el Ecuador una tasa de incidencia promedio anual de 91 casos por 100 000 habitantes, la incidencia aumenta con edad y en la actualidad la mediana de edad es de 66 años. El diagnóstico de MM requiere de una plasmocitosis medular mayor al 10%, proteína M en suero, orina o en ambos y uno de los componentes de CRAB (hipercalcemia, falla renal, anemia, lesiones óseas).

El transplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es la terapéutica de elección para pacientes menores de 65 años y con diagnóstico reciente. Se relaciona con altas tasas de sobrevida global, supervivencia libre de progresión y remisión completa. El proceso tendrá lugar primero con la recolección de las células hematopoyéticas de sangre periférica idealmente para luego darse el procesamiento, almacenamiento e infusión.

Caso clínico: se reporta el caso de una paciente femenina de 56 años con antecedentes de cirrosis no filiada que acude al Hospital Metropolitano por una anemia de ocho meses de evolución y una pérdida de peso. Además, refiere haberse realizado biopsia de médula ósea en Portoviejo reportando verbalmente infiltración de células plasmáticas del 20%. Se decide solicitar exámenes complementarios, mismos que permiten llegar a la conclusión de un diagnóstico de MM en una paciente candidata a TAPH. Dado que este procedimiento no se realiza en la actualidad en este centro la recomendación fue que se lo hiciera en el extranjero, por lo que la paciente es remitida a la Clínica Universitaria de Navarra en España.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a malignant monoclonal gammopathy, characterized by an infiltration of plasma cells in the bone marrow and secreting a monoclonal component in serum and urine. Worldwide, there are approximately 160,000 registered cases. In Ecuador, it is informed an annual incidence rate of 91 cases per 100,000 inhabitants, this incidence increases with age, in which the current median age is 66 years. The diagnosis of MM requires a medullary plasmocytosis greater than 10%, monoclonal protein in serum, urine or both and one of the components of CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions).

Autologous stem-cell transplantation is the therapeutic choice for patients under 65 years of age with recent diagnosis. It is related to high rates of global survival, progression-free survival and complete remission. The process will start with the collection of peripheral blood hematopoietic cells, then processing, storage and finally the infusion.

Clinical case: We present the case of a female patient of 56 years of age with a history of non-affiliated cirrhosis who goes to the Metropolitan Hospital for an eight-month-old anemia and high weight loss was reported as well. In addition, she reported previous study of a bone marrow biopsy in Portoviejo, reporting 20% plasma cell infiltration as well as the other complementary tests that help to conclude a diagnosis of MM candidate for autologous stem-cell transplantation. This procedure is not currently performed at this center, the recommendation was that it should be done abroad, so the patient is referred to the Navarra University Clinic in Spain.

ABREVIATURAS

MM: Mieloma múltiple

TAPH: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

SG: sobrevida global

RC: remisión completa

SLP: supervivencia libre de progresión

OMS: Organización Mundial de la Salud

SOLCA: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador

HFIS: Hibridación fluorescente in situ (FISH: Fluorescence in situ hybridization)

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance)

CCND1: Ciclina D1

IL-6: Interleucina 6

IL-1: Interleucina 1

FNT *β:* Factor de necrosis tumoral beta

FCEV: Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

VCM: Volumen corpuscular medio

FAO: Factores activadores de osteoclastos

DKK-1: Dickhoff 1

LDH: Lactato deshidrogenasa

Mß2: Microglobulina beta dos

PCR: Proteína C reactiva

EFPS: Electroforesis de proteínas en suero (SPE: serum protein electrophoresis)

TC: Tomografía computarizada

RM: Resonancia magnética

SIE: Sistema Internacional de Estadiaje (ISS: International Staging System)

SIE-R: Sistema Internacional de Estadiaje Revisado (R-ISS: Revised International Staging System)

VRd: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona

VCd: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona

VTd: Bortezomib, talidomida, dexametasona

KRd: Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona

FECG: Factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor)

CPSP: células progenitoras de sangre periférica (PBPC: peripheral blood progenitor cell)

CLL: cadenas ligeras libres (FLC: Free light chain)

Hb: hemoglobina

mg: miligramos

m2: metro cuadrado

fL: femtolitro

pg: picogramos

CM: componente monoclonal

CLL l/k/ratio: cadenas ligeras libres lambda/kappa/ratio

IFEs: Inmunofijación en suero

BJ: proteína de Bence-Jones

MBRP: muy buena respuesta parcial

EMR: enfermedad mínima residual

INDOT: Instituto de donación y trasplante de órganos, tejidos y células del Ecuador

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

CAPITULO I

JUSTIFICACIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia del sistema hematopoyético que se caracteriza por una infiltración de células plasmáticas en la médula ósea y que segregan un componente monoclonal en suero y en orina. (Sanz, 2015)

En la actualidad en el Ecuador se ha duplicado el número de casos registrados de MM, (SOLCA, 2014) y sin embargo, sigue siendo una enfermedad desconocida por gran parte de los profesionales de la salud. Tomando en cuenta esto, el MM debe ser estudiado dentro del diagnóstico diferencial para de esta manera ofrecer al paciente un diagnóstico más oportuno.

Así pues, esta revisión busca aportar a la literatura médica ecuatoriana herramientas que permitan al profesional de la salud la detección temprana de casos de MM en base a recomendaciones clínicas actualizadas, y así, orientarlos hacia la toma de decisiones, además del manejo individualizado correspondiente a cada nivel de atención.

Por último, las enfermedades oncológicas suponen por sí mismas un impacto emocional en quien la padece y en su núcleo familiar, desde el momento del diagnóstico y el tratamiento que en su mayoría son procedimientos invasivos. Éste aspecto de gran relevancia motiva al profesional de salud a abordar la patología desde una perspectiva más integral e interdisciplinaria, además de entrenarse para comunicar, empatizar y entender al paciente en su totalidad biopsicosocial.

METODOLOGÍA

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

DEFINICIONES TEÓRICAS

Electroforesis de proteínas: herramienta cuantitativa que nos permite separar las proteínas del suero en un campo eléctrico donde las inmunoglobulinas se desplazarán de forma heterogénea por tamaño, cantidad y carga eléctrica. Se distinguen cinco fracciones, albúmina, alfa-1, alfa-2, beta y gama, la fracción grama engloba a las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgE. (Pedroza, 2015). En las gammapatías monoclonales el predominio de un solo tipo celular produce una espiga "torre de iglesia" denominado pico M (por monoclonal). (Harrison, 2019)

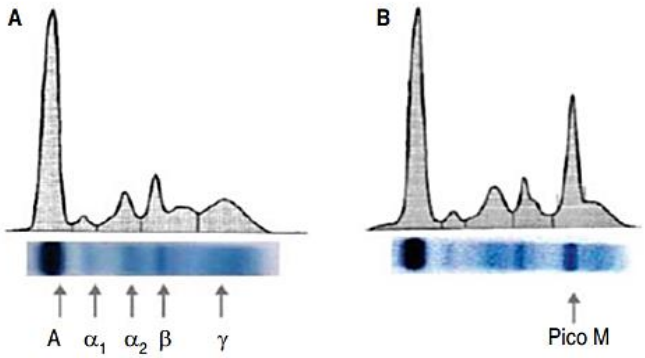


Figura 2. Electroforesis sérica en gel de agarosa. **A)** Perfil normal, **B)** mieloma múltiple.[10]

Tomado de: Revista Latinoamericana de Patología Clínica, 2015

Inmunofijación de proteínas: método cualitativo que revela un solo tipo de cadena pesada y ligera predominante en la muestra, requiere el uso de reactivos antisuero

colocadas en gel de agarosa para identificar una banda que reaccionará contra las cadenas ligeras y pesadas. (Harrison, 2019)

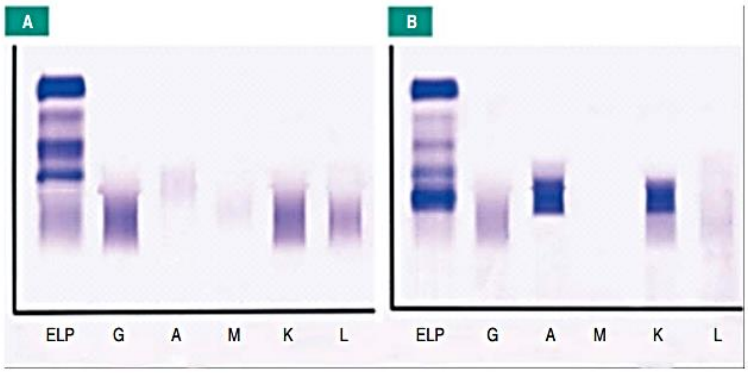


Figura 3.

Inmunofijación en suero. **A)** Patrón normal; no se observa componente monotípico. **B)** Se observa componente monotípico IgA con restricción de cadenas kappa.[19]

Tomado de: Revista Latinoamericana de Patología Clínica, 2015

Cadenas ligeras libres en suero: prueba de laboratorio que utiliza anticuerpos policlonales para detectar cadenas kappa o lambda en su forma libre en sangre, donde presenta dos conformaciones: cadenas ligeras libres kappa a modo de monómeros (25 kDa) y lambda como dímeros (50 kDa) (Pedroza, 2015).

Proteinuria de Bence Jones: exceso de cadenas ligeras libres excretadas directamente por la orina en un rango mayor a 10 mg diarios, presentes en el 80% de casos de MM. (Harrison, 2019).

Beta-2 microglobulina: proteína de la membrana celular liberada tras la citólisis, su incremento es utilizado en el pronóstico de supervivencia y actividad de ciertas patologías. Pacientes con concentraciones < 0.004 g/L tienen una supervivencia promedio de 43 meses mientras que si su concentración es > 0.004 g/L su media se reduce a 12 meses. (Harrison, 2019).

Citogenética: estudio microscópico de cromosomopatías relacionado con los antecedentes del paciente.

HFIS: Hibridación fluorescente in situ: técnica utilizada para identificar cromosomopatías no visibles para la citogenética por medio del marcaje con fluorocromo

de una región específica del ADN que nos permitirá identificar delecciones y duplicaciones cromosómicas. (Pedroza, 2015)

Bortezomib: medicamento que forma parte del grupo de los inhibidores selectivos del proteasoma, con afinidad por el protesosoma 26S, encargado de la homeostaia intracelular y que al ser atacado conduce a la apoptosis de células malignas. Por consiguiente, se controla la replicación y la interacción con el microambiente medular. Su dosis inicial es de 1.3 mg/m2 de área de superficie coroporal dos veces por semana por dos semanas y un periodo de descanso de 10 días se considera un ciclo. Los efectos secundarios más relacionados son astenia, nausea, vómito, diarrea, trombocitopenia, neuropatía periférica, diarrea y fatiga, en ese orden. (Fantl D., 2012)

Lenalidomida: es un agente inmunomodulador, antiangiogénico y antineoplásico análogo de la talidomida. Evita así, el aporte de nutrientes requeridos por células malignas y por su efecto antiproliferativo y citotóxico, la apoptosis. Finalmente impide la fijación con células estromales medulares. Su administración es de 25 mg vía oral una por día, los días 1-21 en ciclos de 28 días. Se asocia con efectos secundarios en el cuadro hemático como: trombocitopenia y neutropenia, otros efectos son diarrea, prurito, náuseas y constipación. (Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC)., 2016).

Aspirado de la médula ósea: extracción de muestra líquida de la médula ósea para el análisis de patologías hematológicas. En el MM las células plasmáticas observadas microscópicamente serán plasmocitos mayores al 10%, más grandes de lo normal con una relación núcleo/citoplasma (N/C) aumentada, binucleada o multinucleada y un citoplasma basófilo que puede tener inclusiones de inmunoglobulinas. (Rodak, 2010).

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La información utilizada para esta investigación se recolectó de archivos médicos y consulta del Hospital Metropolitano previo consentimiento informado por parte de la

paciente, así como la autorización por parte del hospital para el acceso a esta información. Se realizó además un interrogatorio personal a la paciente con el fin de complementar datos sobre la atención que recibió en primera instancia y el posterior al TAPH.

De acuerdo a esto se podrá realizar un estudio de caso clínico descriptivo, retrospectivo con el fin de actualizar conocimientos enfocados al TAPH y basado en guías internacionales para pacientes con MM sintomático en los ámbitos correspondientes a epidemiología, diagnóstico y manejo.

La recolección de datos será realizada de forma manual, haciendo uso de los medios antes descritos.

ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente reporte de caso se realizará bajo el Código de Helsinki y la Guía de Buena Práctica Clínica de la OMS/OPS. Los datos recolectados son confidenciales resguardando la información personal de la paciente.

La paciente ha firmado un consentimiento informado donde consta que su participación es de forma voluntaria y que puede negarse a la exposición de datos clínicos confidenciales utilizados en el desarrollo de esta investigación, además se ha puesto en su conocimiento la importancia y utilidad de este estudio.

La participante no gozará de ningún beneficio más allá del aporte a la literatura médica científica sobre el reconocimiento de esta patología poco estudiada.

Toda práctica médica se fundamenta en los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia para la toma de decisiones. Se establece que el principio de autonomía otorga al enfermo capacidad para decidir y participar de una decisión médica y para garantizar este principio se hace uso del consentimiento informado

que viene a ser un documento legal en el que se demuestra el acuerdo del paciente ante un acto médico como el presentado previamente.

Por otro lado, el principio de justicia establece que todas las personas son iguales inclusive si no se cuenta con suficientes recursos sanitarios y económicos se exige recibir una distribución justa y equitativa. De acuerdo a lo expuesto la presente investigación no solamente busca reconocer epidemiológicamente la situación del MM en el Ecuador si no también pretende dar un análisis del manejo ya instaurado en diferentes casas de salud a nivel nacional y compararlo con lo propuesto por guías internacionales para poner de manifiesto la accesibilidad al manejo correspondiente, mortalidad, supervivencia y situación actual del país para las personas que cursan con MM.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

MIELOMA MÚLTIPLE

INTRODUCCIÓN

> De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (2008), el MM se define como una neoplasia de células plasmáticas multifocal que afectan la médula ósea y se asocia a la producción de una proteína monoclonal sérica y/o urinaria. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas.

Para comenzar a hablar del MM es necesario abarcar primero lo fisiológico. Entonces, se sabe que a partir de la célula germinal pluripotencial se diferenciará la serie mieloide y la serie linfoide, la serie mieloide va a dar origen a la línea roja, blanca y plaquetaria mientras que la serie linfoide dará lugar a los linfocitos B y linfocitos T. De los linfocitos B se formarán las células plasmáticas, mismas que en condiciones normales se encuentran en la médula ósea en el 1% del total celular y serán las encargadas de dar principio a los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas mismas que presentan una estructura compuesta por cadenas ligeras y cadenas pesadas. Las cadenas pesadas presentan cinco isotipos (M,G,D,E,A) mientras que las cadenas ligeras dos (kappa, lambda). (Harrison, 2019).

Cuando el crecimiento de las células plasmáticas es descontrolado da lugar a la discrasia de células plasmáticas o gammapatía monoclonal. En muchas células plasmáticas se sintetizarán las cadenas ligeras libres (CLL) en exceso y su aclaramiento a nivel renal lo reflejará en laboratorio como la proteinuria de Bence Jones. La infiltración de estas células a nivel orgánico explicará la sintomatología de esta patología.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es considerado actualmente el tratamiento de primera elección para pacientes con MM sintomático que cumplen clínicamente con los criterios de elegibilidad, esto por sus altas tasas de sobrevida global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y remisión completa así como bajas tasas de mortalidad asociadas al procedimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo hay aproximadamente 160,000 casos y 106 muertes por año atribuidas al MM. La incidencia puede variar por edad, sexo y etnia. (Sociedad Americana de Cáncer, 2018)

La incidencia aumenta con la edad, en la actualidad la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 66 años y un 10% corresponde a aquellos menores de 50 años. Según la etnia, los afroamericanos tienen una incidencia dos a tres veces mayor que los blancos. En relación con el sexo se ha reportado que es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción 1.4:1. Por lo que se refiere, al grado de consanguinidad, la familiaridad en primer grado tiene un riesgo 3.7 veces mayor. (Clínica de Mayo, 2003)

De acuerdo al registro publicado en 2014 de la sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador, SOLCA núcleo de Quito, indica que el MM presenta una tasa de incidencia promedio anual por 100,000 habitantes de 91 casos y a partir de los 40 años conforme avanza la edad su incidencia es mayor con un pico a los 65 y 75 años. Igualmente informan que, en Quito, el mieloma múltiple, se encuentra ocupando el puesto número dieciséis dentro de los tumores malignos más frecuentes para el sexo masculino y el puesto número veinte para el sexo femenino. (SOLCA, 2014).

Hay que destacar que la incidencia desde 1986 al 2010 se ha duplicado con un predominio del sexo masculino, así como se ha relacionado con una mayor mortalidad en comparación al sexo femenino. En términos generales las personas con diagnóstico de MM suponen tasas de mortalidad cercanas al 50% del total de casos diagnosticados. (SOLCA, 2014).

ETIOLOGÍA

Se desconoce en su totalidad la causa del MM, sin embargo, se ha encontrado una relación con campesinos, carpinteros que trabajan con productos del petróleo y cuero sustancias que se consideran genotóxicas para el ser humano y que en permanente contacto afectan la celularidad normal. Además, las radiaciones ionizantes y la exposición a sustancias químicas como el benceno se relacionan en un gran porcentaje con la presencia de trastornos hematopoyéticos en casos vistos en adultos jóvenes si a más de esto presentan predisposición genética de primer grado. El personal de salud también se ha visto expuesto sobre todo los especialistas en radiología ya que se encuentran en permanente contacto con grandes dosis de radiación ionizante, aunque cabe recalcar, que los medios físicos que se utilizan para protección mitigan la degeneración celular. (Sociedad Americana de Cáncer, 2018)

PATOGENIA

El MM tiene un desarrollo complejo que implica modificaciones genéticas tempranas y tardías en una célula tumoral, estas a su vez se ven beneficiadas por un micro ambiente adecuado en la médula ósea. (Alvarado-Ibarra M y col., 2015)

La mayoría de los casos de MM se desarrollan a partir de un modelo de dos pasos el primero estaría definido por la progresión de células plasmáticas normales a una etapa

premaligna asintomática denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que es resultado de anomalías citogenéticas. Ahora bien, también podría tener lugar una etapa intermedia denominada MM asintomático o mieloma latente mismo que se caracteriza por ser una etapa pre maligna asintomática pero más avanzada. Finalmente, el segundo paso dará lugar a MM sintomático por cambios en el microambiente de la médula ósea y la lesión de órgano se relacionará con la infiltración de células plasmáticas. Para mejor entendimiento se los estudiará de la siguiente manera:

- Celularidad normal a GMSI
- GMSI a MM sintomático

Células normales a GMSI: esta etapa se caracteriza por presentar heterogeneidad genética tanto en su número como estructura, por ejemplo, delecciones o translocaciones cromosómicas que llevan a la activación de protooncogenes o a la inactivación de genes supresores de tumores. (Bladé J. y Rosiñol l. 2007). Los casos de GMSI tienen su origen en translocaciones cromosómicas de regiones variables de la cadena pesada (IgH) siendo la más importante la que afecta al locus 14q32 de IgH. Otras translocaciones frecuentes relacionadas son 11q13/CCND1, 4p16/FGFR3 y 16q23/MAF. (International Journal Of Hematology, 2008).

Las alteraciones genéticas que no tienen que ver con translocaciones, se deben a la existencia de un cromosoma extra en un organismo diploide, y se conocen como GMSI hiperdiploide, en esta variedad se presentan múltiples trisomías y los cromosomas más frecuentemente afectados son el 3, 5, 7, 9, 11, 15 y 19, constituyen la mitad del total de de pacientes con MM y tienen mejor pronóstico que las hipodiploidías. (Revista Médica de Chile, 2009)

GMSI a MM: no todos los pacientes diagnosticados de GMSI desarrollan MM y esto se explica por un “segundo golpe” qué no es un daño acumulativo sino más bien aleatorio. Por lo que se refiere a la segunda etapa, esta se debe a un incremento de la proliferación celular debido a una desregulación del ciclo celular, cambios genéticos adicionales a los observados en la etapa uno, tales como mutaciones de N-RAS Y K-RAS, que activan cascadas de señalización para la proliferación y diferenciación celular, la metilación de la proteína P16 que impide la regulación negativa del ciclo celular y la metilaciones de P53 que imposibilitan la vía de señalización de procesos apoptóticos. (Gaceta Mexicana de Oncología, 2015)

Asimismo, la unión de las células plasmáticas con el estroma de la médula ósea desencadena la producción de interleucina 6 (IL-6), esta citoquina permite de forma parácrina el crecimiento y conservación de las células plasmáticas tanto normales como anormales, además hay aumento gradual de la angiogénesis de la médula ósea mediada por la IL-6 y factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) que en conjunto con la supresión de la inmunidad permiten la supervivencia de las células del MM. (Rajkumar,2019).

Para finalizar, otros factores que se verán involucrados ahora en la lesión orgánica serán la Interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral beta (FNT *β)* que también estimulan la resistencia de estas células al tratamiento y contribuyen con la actividad osteolítica del MM. La sobreexpresión del factor nuclear κB (FN-kB) se relaciona con un desequilibro entre la actividad osteoblástica y osteoclástica contribuyendo así con las lesiones óseas líticas (Rajkumar,2019).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que las células plasmáticas del MM han sido parte de procesos de crecimiento, supervivencia, antiapoptosis y farmacoresistencia desarrollan síntomas por fenómenos de migración y producen lesiones orgánicas que son conocidas por el acrónimo de CRAB que significa; hipercalcemia, lesión renal, anemia y lesiones óseas líticas, respectivamente.

-Anemia: en la mayoría de los casos es normocítica normocrómica (VCM 80-100), se presenta en el 80% de pacientes con MM, por la sustitución de la médula sana con células neoplásicas, inhibición de la hematopoyesis, hemólisis y a nivel renal disminución de la producción de eritropoyetina. El paciente usualmente refiere astenia y al examen físico se observa palidez, en el frotis periférico puede encontrarse el signo "eritrocitos en pila de monedas" (rouleaux) en el cual los glóbulos rojos forman una agrupación debido al aumento de las proteínas de la sangre, aunque no es un signo específico. (Bramson N.,2019).

Además, las inmunoglobulinas cubren las plaquetas y afectan su adecuado funcionamiento, así mismo se observan anomalías en la coagulación debido a la interacción de la proteína M con los factores de coagulación I, II, V, VII y VIII prolongando así los tiempos de coagulación. (Harrison, 2019)

-Lesiones óseas: el dolor óseo es el síntoma más frecuente y ocurre en el 70% de los casos, se presenta principalmente en región vertebral, con menos frecuencia en costillas, cráneo y extremidades. Las lesiones óseas son resultado de la proliferación de las células plasmáticas en tejido óseo y la consiguiente activación de los osteoclastos por medio de los factores activadores de osteoclastos (FAO), las células plasmáticas además se encargan de producir la proteína DKK-1 que a su vez suprime la formación osteoblástica de hueso nuevo. El paciente refiere que el dolor es inducido por el movimiento y no es

de tipo nocturno o dolores exacerbados por fracturas patológicas, al examen físico el profesional de la salud puede evidenciar una disminución en los datos antropométricos correspondientes a la altura ya que pueden reducirse varios centímetros debido a un colapso vertebral, además las lesiones líticas del MM se caracterizan por perforaciones óseas que dar lugar a masas palpables comúnmente localizadas en el cráneo, clavícula, esternón y vertebras que puede llegar a comprimir la médula espinal. (Rajkumar,2019).

No obstante, una compresión de la médula espinal, que se presenta únicamente en el 5% de los pacientes debe ser pensada en quienes presentan dolor intenso de espalda junto con parestesias en extremidades inferiores o incontinencia vesical o intestinal. Éstos síntomas constituyen una emergencia médica para lo cual es necesario solicitar una resonancia magnética (RM) y establecer un diagnóstico oportuno de la misma, de esta manera se evitará una paraplejia permanente.

-Hipercalcemia: la osteólisis produce una movilización abundante de calcio óseo que se une a la proteína monoclonal. Los valores de hipercalcemia suelen ser ≥ 11 mg/dl. Y puede ocasionar en el paciente sintomatología neurológica como letargia, debilidad o confusión.

-Lesión renal: la nefropatía es secundaria al vaciamiento de cadenas ligeras, la hipercalcemia y depósito de producto amiloide en los glomérulos, hiperuricemia, infecciones a repetición, uso de fármacos como AINES para manejo del dolor, uso de contraste yodado en métodos diagnósticos imagenológicos y lesiones tubulares asociadas a la sobreexpresión de cadenas ligeras ya sea por acción tóxica directa o indirecta debido a la liberación de sus enzimas lisosómica intracelulares. En el paciente al solicitar un examen de orina se puede evidenciar proteinuria (cadenas ligeras-Bence Jones) no acompañada de hipertensión y en el análisis químico la creatinina sérica será > 2 mg/ dl (en la mitad de los casos). (Rajkumar,2019).

-Infecciones: la disfunción inmune resultado de linfocitos alterados, supresión de la función normal de las células plasmáticas y la hipogammaglobulinemia que se relacionan con menor producción y mayor destrucción de anticuerpos normales, todos contribuyen al desarrollo de infecciones. Los patógenos que son aislados más frecuentemente son *Streptococcus Pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus*, *Klebsiella Pneumoniae* en el aparato respiratorio y *Escherichia Coli* junto a otras bacterias gram negativas en el aparato urinario, esto apoya al surgimiento de procesos como neumonía y pielonefritis. (Harrison, 2019).

DIAGNÓSTICO

La hiperplasia de células plasmáticas que se tornan malignas por un componente monoclonal se denomina MM. La "proteína M" o también llamada proteína monoclonal o paraproteína o inmunoglobulina monoclonal es la proteína anormal dominante producida por las células plasmáticas. (Sociedad Americana de Cáncer, 2018)

El diagnóstico de MM requiere de una plasmocitosis medular mayor al 10%, proteína M en suero, orina o en ambos y uno de los componentes de CRAB. (Sociedad Americana de Cáncer, 2018).

Los principales diagnósticos diferenciales que se deben hacer al sospechar de un MM es GMSI y MM asintomático o latente. Los criterios diagnósticos para GMSI es una proteína M < 3 g/dl, células plasmáticas en médula ósea < 10%, sin otros trastornos proliferativos de linfocitos B (síndrome linfoproliferativo) y sin deterioro de órgano terminal. Por otro lado, los criterios para MM asintomático serán; proteína M > 3 g/dl, células plasmáticas en médula ósea > 10% y sin lesión de órgano terminal ni síntomas. (Sociedad Argentina de Hematología, 2012).

Los siguientes estudios son utilizados para el diagnóstico, determinación del tipo de gammapatía monoclonal, lesión de órgano blanco, estadío y pronóstico en paciente con sospecha de MM Sintomático.

Se inicia con una adecuada anamnesis que debe incluir en su interrogatorio síntomas relacionados con dolor óseo, neurológico, infecciones o síntomas constitucionales. En cuanto al laboratorio amerita solicitar una biometría hemática junto a un análisis químico que incluya medición de calcio sérico, creatinina, albúmina, LDH, Mß2, PCR, así como, electroforesis de proteínas en suero (EFPS) con inmunofijación de suero y orina, además se requiere un análisis de orina y una recolección de 24 horas para medir la excreción de proteínas Bence Jones.

En el hemograma se definirá como anemia a la hemoglobina <10 g/dL o más de 2 g/dL debajo de lo normal. En la bioquímica se debe valorar la función renal con urea, creatinina sérica (>2 mg/dL), clearance de creatinina (<40ml/minuto), electrolitos principalmente el calcio sérico (>11 mg/dL). (Sociedad Argentina de Hematología, 2012).

Por último, el aspirado de médula ósea permitirá analizar el aspecto, tamaño y forma de las células y determinar la existencia de MM, de igual forma incluye estudios más complejos, tales como; inmunohistoquímica, citometría de flujo, citogenética y HFIS. (Sociedad Americana de Cáncer, 2018).

Dentro del análisis imagenológico, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son más sensibles que la radiografía simple para la detección de la mayoría de lesiones esqueléticas del MM. De primera mano y ante la sospecha de un MM se debe recurrir a la TC por su conveniencia y sensibilidad. Sin embargo, la RM es la modalidad más sensible para identificar lesiones óseas ya que a diferencia de la TC detecta lesiones focales que aún no son líticas como la destrucción ósea cortical avanzada. Las regiones más frecuentemente comprometidas son aquellas con una hematopoyesis

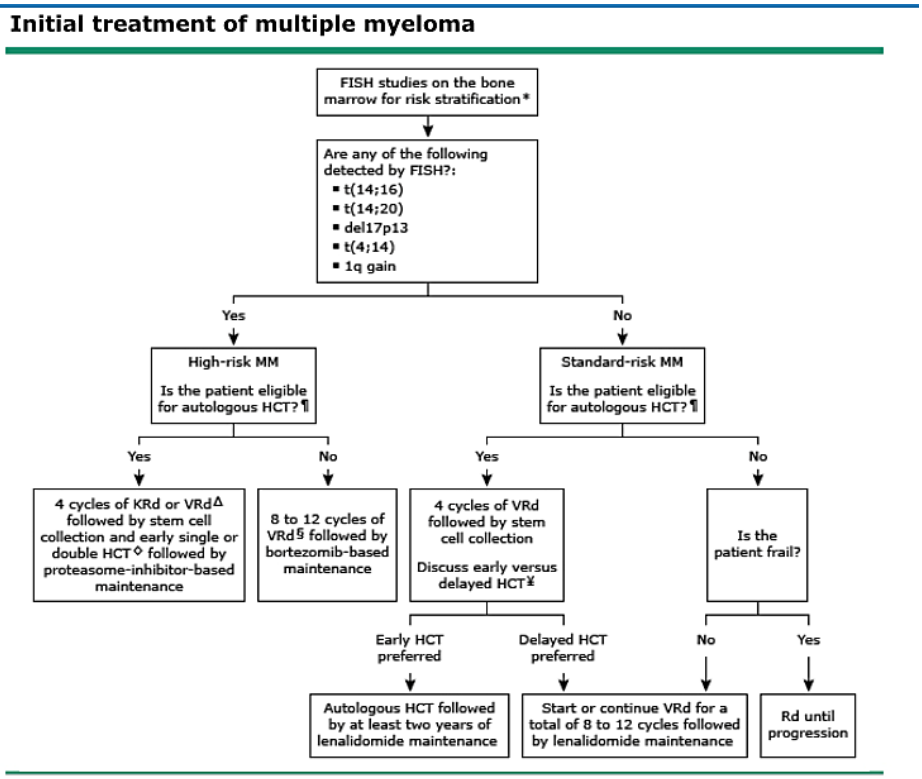
activa, eso incluye: cuerpos vertebrales, el cráneo, tórax, pelvis, húmero y fémur proximal.

TRATAMIENTO

El tratamiento del MM sintomático se enfocará en dos objetivos el primero es el tratamiento sistémico para controlar la progresión del mieloma y el segundo será el uso de métodos de apoyo para evitar complicaciones de la enfermedad. (Harrison, 2019).

En la evaluación inicial del paciente con MM es necesario establecer primero el sitio de la enfermedad y la extensión, además de evaluar el estado general del paciente y las comorbilidades que podrían complicar el manejo. De este modo, la estratificación del riesgo del paciente no sólo contribuye al pronóstico sino también a la elección del tratamiento.

El MM de alto riesgo presenta hallazgos citogenéticos específicos aunado a una LDH elevada mientras que el MM de riesgo estándar carece de las anomalías descritas previamente, pero incluye trisomías de t (11;14) y t (6;14). (Journal of Clinical Oncology.2015). Se puede hacer uso del siguiente algoritmo terapéutico para pacientes con MM sintomático. (Rajkumar,2019).



Tomado de: Up To Date,2019, Autor: Vincent Rajkumar S., MD

TERAPIA INICIAL EN MM SINTOMATICO

- Terapia de inducción: es individualizada y basada en la estratificación de riesgo, para pacientes elegibles para TAPH se indica terapia de inducción con un régimen de tripletes por cuatro meses antes de la recolección de células madre con el fin de reducir el número de células tumorales en la médula ósea y en sangre periférica, además de disminuir riesgo de lesión orgánica, mientras que los pacientes no elegibles para TAPH reciben ocho a doce ciclos de terapia inicial con un régimen de tripletes seguido de la terapia de mantenimiento. Pacientes no aptos para la terapia triple se recomienda terapia doble en base a la Lenalidomida y Dexametasona. (Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, 2015)

La combinación de VRd debido a su efectividad, tolerancia y altos índices de supervivencia es una de las terapéuticas más usadas para MM. Sus principales efectos secundarios se relacionan con neuropatía periférica y citopenias transitorias, astenia y

trastornos gastrointestinales, es teratogénico, se relaciona con trombosis venosa profunda e infecciones por lo que se recomienda tromboprofilaxis y profilaxis antiviral, por ejemplo, aciclovir 400 mg vía oral dos veces al día.

Pacientes que usan Lenalidomida y tienen insuficiencia renal con clearance de creatinina menor a 60 ml/ min, tienden a desarrollar neutropenias graves por lo que se requiere un reajuste de dosis. El Bortezomib administrado por vía subcutánea reduce el riesgo de neuropatía periférica sintomática. Las dosis, vía de administración y duración del tratamiento se resumen a continuación.

Bortezomib (Velcade), lenalidomida (Revlimid) y dexametasona (VRd) de "dosis baja" para el mieloma múltiple [1-3]

Duración del ciclo: 21 días.			
Fármaco	**Dosis y ruta**	**Administración**	**Dado en dias**
Bortezomib	1.3 mg / m ^{2} SC o IV *	Se administra como una sola inyección de SC [4] o como un bolo IV rápido durante tres a cinco segundos.	Días 1, 8 y 15 [3,5]
Lenalidomida ¶	25 mg $^\Delta$ por vía oral	Administrar con agua. Tragar la cápsula entera; No lo rompa, abra, ni mastique.	Diariamente, en los días 1 a 14.
Dexametasona	40 mg $^\Delta$ por la boca	Tomar con alimentos (después de las comidas o con alimentos o leche) por la mañana.	Días 1, 8 y 15 [3]

Tomado de: Up To Date,2019, Autor: Rajkumar V.S., MD

Otras alternativas son tripletes de: VCd, VTd (opción para pacientes con insuficiencia renal aguda y si no se dispone de VRd) o KRd, el Carfilzomib actúa como inhibidor de proteasoma de segunda generación y está aprobado tanto para el tratamiento de MM refractario como para pacientes con MM de alto riesgo de diagnóstico reciente y elegibles para TAPH. (Sociedad Americana de Hematología, 2018)

- Terapia consolidación: pacientes que han sido elegidos para TAPH pueden optar por dos estrategias: temprana o diferida, aunque no demuestran diferencia aparente entre ellas su uso debe ser individualizado, es decir, se preferirá un trasplante temprano en un MM de alto riesgo o pacientes que se encuentran cerca del límite superior de edad. (Sociedad Americana de Hematología, 2018)

- Terapia de mantenimiento (post TAPH): con el fin de no desarrollar MM recurrente, destruir células malignas residuales y evitar complicaciones, se maneja el mantenimiento con lenalidomida para pacientes de riesgo estándar y con inhibidores de proteasoma para pacientes de alto riesgo. En pacientes frágiles se utilizará un régimen de doblete con lenalidomida y bortezomib con o sin dexametasona. (Sociedad Americana de Hematología, 2018)

Para terminar, el **MM es recidivante o refractario** cuando desarrolla síntomas de CRAB, duplica proteínas monoclonales en dos meses y aumenta el nivel absoluto de la proteína monoclonal ≥1 g/dL en suero o ≥500 mg en orina de 24 horas. Se recomienda un nuevo TAPH en lugar a un nuevo régimen de quimioterapia. (Sociedad Americana de Hematología, 2018)

PREVENCIÓN Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

-Lesiones esqueléticas: usar terapia con bifosfonatos, su complicación más frecuente es la insuficiencia renal aguda. Para fracturas en huesos largos se requiere estabilización y en vértebras se pueden beneficiar de una vertebroplastia. El manejo del dolor se hará con una combinación de analgésicos y quimioterapia activa. El uso de radiación puede ser necesario para pacientes con lesiones líticas óseas que no mejoran con el tratamiento sistémico. Se debe recordar que la compresión de médula es una emergencia clínica.

-Insuficiencia renal: se debe tratar la causa subyacente, evitar el uso de nefrotóxicos como aminoglucósidos, AINES y mantener una hidratación adecuada hasta mantener una producción diaria de 3L de orina/día. El TAPH también mejora la mobimortalidad de pacientes con insuficiencia renal. (Rajkumar V.S., MD 2019)

-Infecciones: existe mayor riesgo de infecciones entre los primeros tres a cuatro meses de terapia de inducción, la profilaxis se enfoca en el uso de inmunizaciones contra la influencia y neumococo una vez por año desde el momento de diagnóstico aunado a antibióticos profilácticos con fluoroquinolonas en los primeros meses de quimioterapia, como: levofloxacina 500 mg una vez por día o TMP-SMX 80/400 una vez por día, se puede hacer uso de una inmunoglobulina intravenosa (IGIV, IVIG) para pacientes con infecciones recurrentes y graves.

También es importante la profilaxis con antivirales como el aciclovir 400 mg dos veces por día o el valaciclovir a 500 mg una vez por día debido que el uso del Bortezomib se relaciona con una mayor prevalencia de herpes zoster

-Hipercalcemia: el paciente puede cursar asintomático o por el contrario presentar estreñimiento, poliuria y polidipsia. Ante una emergencia por hipercalcemia se recomienda el uso de glucocorticoides.

En hipercalcemia leve (<12 g/dL) se maneja con hidratación con solución isotónica y dexametasona. Si es moderada a severa (>12 g/dl) se recomienda hidratación, corticoides y bifosfonatos como ácido zolendrónico (4mg IV en 15 minutos) o pamidronato (40-60 mg IV en 2 horas). La calcitonina se utiliza para pacientes refractarios al uso de bifosfonatos o si se requiere disminuir rápidamente el calcio sérico

Hipercalcemia extremadamente severa (>18 g/dl) se debe solicitar una hemodiálisis adicional a las medidas antes mencionadas.

-Anemia: pacientes que reciben quimioterapia con una hemoglobina de 10 g/dL o menos se recomienda el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis.

-Neuropatía: se puede desarrollar secundaria la enfermedad o el tratamiento por esto será necesario modificar la dosificación o interrumpir el tratamiento. (Rajkumar V.S., MD 2019).

PRONÓSTICO

El MM al igual que otras enfermedades neoplásicas depende de cuatro factores para determinar su pronóstico, esto incluye: la estadificación relacionada a la carga tumoral, los factores de riesgo del paciente, la agresividad de la enfermedad y la disponibilidad y respuesta a la terapia.

La microglobulina beta 2 (Mß2) funciona como un predictor de la supervivencia en pacientes que padecen MM, es así, que valores menores a 0.004 g/L se ha asociado a una supervivencia en promedio de cuarenta y tres meses mientras que concentraciones mayores de 0.004 g/L se asocia a una supervivencia alrededor de doce meses. (Harrison, 2019).

El Sistema Internacional de Estadiaje (SIE) utiliza valores de la Mß2 junto a la albúmina para ofrecer una mediana de supervivencia en meses. Solamente puede ser utilizada en pacientes con MM sintomático manifiesto. (Rev Hematol Mex,2015).

Estadio o etapa	Criterios	Supervivencia media en meses
I	Beta-2-microglobulina sérica <3.5 mg/L y albúmina sérica ≥3.5 g/dL	62
II	Beta-2-microglobulina sérica <3.5 mg/L y albúmina sérica <3.5 g/ dL o, bien, beta-2-microglobulina 3.5-5.5 mg/L	45
III	Beta-2-microglobulina sérica ≥5.5 mg/L	29

Tomado de: Rev Hematol Mex,2015

Otra escala utilizada para el estadiaje es el Sistema Internacional de Estadiaje-Revisado (SIE-R) que incluye la escala previamente mencionada asociada a LDH sérica y anomalías cromosómicas detectadas por HFIS. (Carreras E., Dufour C,.2019).

Table 1. Standard Risk Factors for MM and the R-ISS

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2-microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin ≥ 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2-microglobulin ≥ 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

Abbreviations: CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescent in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System.

Tomado de: Journal of Clinical Oncology.2015

Finalmente, Durie Salmón es una escala utilizada ya por más de 20 años que establece una correlación entre la masa tumoral y el daño orgánico sin embargo su uso ha venido disminuyendo debido a la determinación dependiente del observador que corresponde a las lesiones óseas líticas. (Hematología de Williams,2007).

Tabla 106-4 Valoración de la masa tumoral (Durie-Salmon)

1. Masa tumoral alta (estadio III) (> 1,2 × 10^{12}/m^2)*
   Debe estar presente *una* de las siguientes alteraciones:
   a) Hemoglobina < 8,5 g/dl, hematócrito < 25%
   b) Calcio sérico > 12 mg/dl
   c) Tasa de producción de proteína del mieloma sérica o urinaria muy elevada:
      1) Pico de IgG > 7 g/dl
      2) Pico de IgA > 5 g/dl
      3) Proteína de Bence Jones > 12 g/24 h
      d) > 3 lesiones líticas en el estudio óseo (no es aceptable la gammagrafía ósea)
2. Masa tumoral baja (estadio I) (< 0,6 × 10^{12}/m^2)*
   Deben estar presentes *todos* los siguientes datos:
   a) Hemoglobina > 10,5 g/dl o hematócrito > 32%
   b) Calcio sérico normal
   c) Tasa de producción de proteína del mieloma sérica baja:
      1) Pico de IgG < 5 g/dl
      2) Pico de IgA < 3 g/dl
      3) Proteína de Bence Jones < 4 g/24 h
   d) Ausencia de lesiones líticas o de osteoporosis
3. Masa tumoral intermedia (estadio II) (0,6-1,2 × 10^{12}/m^2)*
   Se considera que todos los pacientes que no cumplen los criterios de alta o baja masa tumoral tienen masa tumoral intermedia
   a) Sin insuficiencia renal (creatinina ≤ 2 mg/dl)
   b) Con insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl)

Tomado de: Hematología de Williams,2007

CRITERIOS DE RESPUESTA EN EL MM

Respuesta completa estricta (RCs)	RC+ ratio CLL normal+ ausencia de CM en médula por inmunohistoquímica
Respuesta completa (RC)	Inmunofijación negativa en suero y orina, sin presencia de plasmocitomas, células plasmáticas en médula ósea menor al 5%.
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	CM en suero y orina por inmunofijación pero no por electroforesis o disminución del 90% del CM sérico
Respuesta Parcial (RP)	Disminución mayor al 50% del CM en suero y disminución del CM en orina de 24 horas mayor al 90% (menor a 200 mg)

Tomado de: International Myeloma Working Group,2016

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Esta terapia es considerada en pacientes jóvenes menores de 65 años con diagnóstico reciente de MM y aunque no es una terapia curativa ofrece mayores rangos de supervivencia comparados con la quimioterapia convencional. Se utilizará quimioterapia inicial por 4 meses en base a VRd o VCd. Se debe evitar el uso de melfalán al inicio del tratamiento debido a que daña las células hematopoyéticas y se ha asociado con mielodisplasia posterior al trasplante.

-Recolección: La colección de células hematopoyéticas debe darse antes de que el paciente se someta a agentes alquilantes. Éstas células se pueden obtener directamente de la médula ósea o por aféresis de sangre periférica después de estimular G-CSF. Las células progenitoras de sangre periférica (CPSP) tienen mejor adaptación y en menor tiempo del injerto, así como una menor contaminación por células tumorales. Se debe administrar G-CSF en dosis de 10 mcg/ kg por día o asociado a ciclofosfamida en dosis de 1.5-6 gr/m2 intravenoso por dos días. Frente a estos dos criterios en la Clínica de Mayo se prefiere utilizar G-CSF solo y dejar al combinado para casos en los que no se recoge

exitosamente células hematopoyéticas o pacientes que no responden adecuadamente a la terapia de inducción. Sin embargo, no existen reportes concluyentes entre estos dos métodos. (Clínica de Mayo,2017)

Tras realizar la aféresis se busca recolectar al menos 3×10^6 CD 34/kg para un solo trasplante o 6×10^6 células CD 34/kg si se piensa realizar dos transplantes. En el primer trasplante será utilizada únicamente la mitad de las células recolectadas para la segunda mitad ser crioconservadas y utilizadas en caso de una respuesta incompleta para el primer trasplante o en su defecto reservarse para una recaída.

-Procesamiento y almacenamiento: la muestra de CPSP se crioconserva en dimetilsulfóxido al 5% y se descongela en el momento de la infusión.

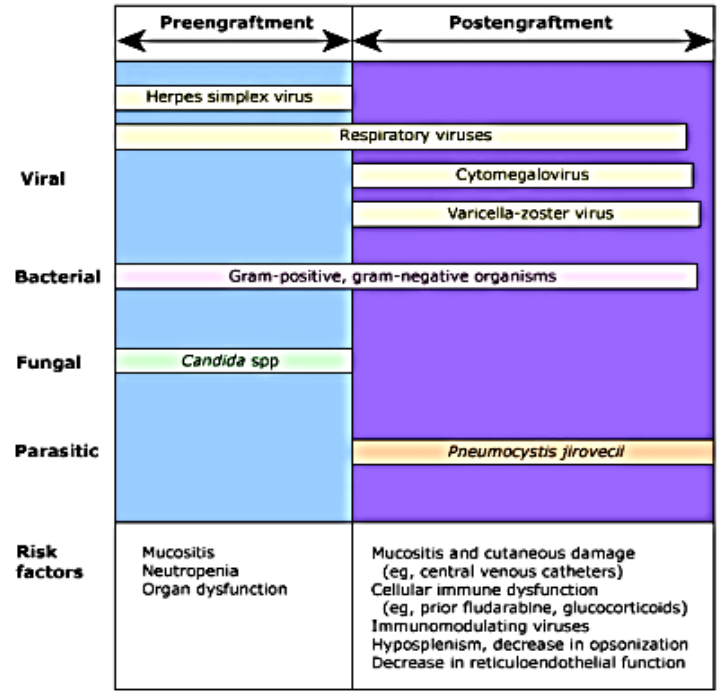
-Tiempo de trasplante: después de la recolección y almacenamiento de las células madre hematopoyéticas se debe considerar realizar un trasplante temprano.

La Asociación Americana de Hematología (2018) recomienda como régimen preparatorio de acondicionamiento de elección a Melfalán 200 (MEL200) para pacientes jóvenes y con buen estado de salud, aunque Melfalán 100 (MEL100) dado el bajo perfil de toxicidad puede considerarse en pacientes más jóvenes con comorbilidades no hematológicas. Finalizada la quimioterapia preparatoria se reinfunden las CPSP.

Para analizar el riesgo de infecciones bacterianas, virales y micóticas por el TAPH se debe valorar el grado de inmunodeficiencia y citopenia inducida, para su mejor estudio se ha dividido en tres grupos; el primero es el periodo previo al injerto que comprende de dos a cuatro semanas, luego el periodo post injerto temprano entre las tres semanas a los

tres meses y el periodo post injerto tardío después del segundo o tercer mes. Los microorganismos asociados a cada periodo se resumen en la siguiente tabla.

Typical timing of infections among autologous hematopoietic cell recipients receiving antimicrobial prophylaxis



Tomado de: Up To Date,2019, Autor: Rajkumar V.S., MD

En términos generales la terapia de mantenimiento puede llegar a prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y mejorar la supervivencia general, se recomienda 2.5 años de mantenimiento en lugar de únicamente observación posterior al trasplante para así minimizar la toxicidad a largo plazo. (Asociación Americana de Hematología,2018)

Para los pacientes con MM de riesgo estándar se sugiere el tratamiento de consolidación y mantenimiento con lenalidomida a 10 mg/día. Esto se sustenta en varios ensayos en el que se comparó la lenalidomida con el placebo, de Journal Of Oncology Realizó un metaanálisis de tres estudios y más de 1200 pacientes tras lo cual concluyó que el uso lenalidomida puede considerarse un estándar de atención por su asociación con una mejor

SLP y disminución en la mortalidad como resultado del mieloma. (Journal Of Oncology, 2018)

El grupo de alto riesgo, requiere su manejo de mantenimiento con inhibidores del proteasoma como el Bortezomib a dosis de 1.3 mg/m^2 y este administrado cada dos semanas la terapia.

Para terminar, el seguimiento de la enfermedad después del trasplante debe ser evaluado de inicio con una adecuada anamnesis y examen físico donde se indague principalmente por las complicaciones relacionadas con la enfermedad esto implica síntomas CRAB, infecciones trombosis, hiperviscosidad (sangrado oronasal, visión borrosa, cefalea, mareos) por ende será necesario solicitar un hemograma completo y un análisis químico que incluya creatinina y calcio sérico.

Además, se complementa con la medición de la proteína M en suero u orina, la carga tumoral basal se mide antes de la terapia y debe utilizarse EFPS y en orina de 24 horas, la medición de las FLC se reservan para los pacientes con niveles no medibles de la proteína M en el suero u orina, evaluaciones adicionales incluyen inmunohistoquímica o inmunoflorescencia de la médula ósea e índice de marcaje de células plasmáticas que demostrará un valor ≥30% de células plasmáticas. Esta evaluación se debe efectuar el día 100 después del TAPH y una revaluación cada tres o cuatro meses.

CAPITULO III: DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

La paciente ingresa al Hospital Metropolitano a cargo del servicio de Gastroenterología el día 18/12/2017, se realiza una interconsulta al servicio de Hematología el día 19/12/2017 y es dada de alta por ambos servicios el día 24/12/2017 para manejo ambulatorio.

Días de hospitalización: 6

Datos de filiación

Paciente femenina de 56 años de edad, nacida en Chone y residente en Manta, grado de instrucción diplomado superior, ocupación ingeniera comercial, divorciada, religión católica, grupo sanguíneo BRh +, ha recibido transfusiones sin presentar complicaciones posteriores.

Antecedentes

Antecedentes personales patológicos:

- Cirrosis hepática no filiada diagnosticada en abril del 2017 que se complicada con várices esofágicas pequeñas y gastropatía secundaria a hipertensión portal (21/08/17) para lo cual recibió antibióticoterapia profiláctica en base a rifaximina e inhibidores de la bomba de protones con esomeprazol. Sin embargo, el 20 de noviembre de 2018 se realiza una biopsia hepática cuyo histopatológico indica estar dentro de parámetros normales, sin identificación de células plasmáticas, ni depósitos de material amiloide, no signos de cirrosis y esteatosis leve del 5%.
- Hipertensión arterial diagnosticada hace 20 años aproximadamente tratada con telmisartán 40 mg, sin embargo, hace 2 años se descontinuó tratamiento en Hospital Metropolitano tras evaluación por cardiología.

Antecedentes Quirúrgicos:

- Cesárea en número de uno, hace 28 años por circular de cordón sin complicaciones posteriores.
- Histerectomía hace 20 años por miomatosis uterina sin complicaciones posteriores.

Alergias: no refiere

Hábitos no perniciosos: Alimentación 3 veces al día, micción 5 veces al día, deposición 1 vez al día. **Hábitos perniciosos:** alcohol: ex enolismo ocasional (3-4 UBE fines de semana) desde los 15 años hasta abril 2017 a raíz de diagnóstico de hepatopatía, tabaco: ocasional en reuniones sociales, drogas: no consumo.

Antecedentes Gineco-obstétricos:

- Menarquia: 13 años
- Fecha de última menstruación: hace 20 años post histerectomía. Anteriormente ciclos irregulares de 5 días de duración, no dismenorrea, no mastodinia
- Obstétricos: Gestas 1, Partos 0, Abortos 0, Cesáreas 1, Primera gesta a los 27 años
- Pap-test hace 3 años, sin reporte de patología, la paciente refiere resultados dentro de parámetros normales.
- Mamografía: hace 3 años sin reporte de patología, la paciente refiere resultados dentro de parámetros normales.

Antecedentes Patológico Familiares:

- Madre y Hermanos (3): Diabetes Mellitus tipo 2
- Hermanos (3): Hipertensión Arterial

Enfermedad Actual

Paciente femenino de 56 años de edad acude al Hospital Metropolitano el 18 de diciembre de 2017, con antecedente de una hepatopatía crónica no determinada. Refiere haber tenido cuatro episodios de sangrado digestivo alto el último episodio hace cuatro meses por várices esofágicas. Además, indica que hace 72 horas presenta episodios de hematoquecia por varias ocasiones, astenia y pérdida de peso de treinta libras aproximadamente en el último año, por lo que se decide su ingreso por parte de gastroenterología para la colocación de una cápsula endoscópica en busca de posible sangrado digestivo oculto. La paciente al momento del ingreso se encontraba afebril, no náuseas, no vómito, no diarrea, no sintomatología urinaria.

Examen físico

Signos vitales: presión arterial: 96/62 mmHg, frecuencia cardiaca: 93 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto, temperatura bucal: 37.1 ºC, peso: 54.5 kg, talla: 1.47 m, IMC: 25.22, saturación de oxigeno: 97%

Neurológico: paciente consciente, orientada en las tres esferas, sin signos de focalidad neurológica.

Ojos: pupilas isocóricas, normoreactivas a la luz, escleras anictéricas, conjuntivas rosadas.

Boca: mucosa oral húmeda, orofaringe no eritematosa.

Cuello: movilidad activa y pasiva conservada, no se palpan masas, ni adenopatías, sin ingurgitación yugular, no doloroso, tiroides 0A.

Tórax: simétrico y expandible. **Cardiovascular:** corazón rítmico, normofonético, sin soplos aparentes a la auscultación, buena perfusión tisular. **Respiratorio:** buena oxigenación y ventilación. Murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares, sin ruidos sobreañadidos.

Digestivo: abdomen con presencia de leves arañas vasculares, suave, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, no onda ascítica, sin signos de inflamación peritoneal, esplenomegalia grado 2.

Extremidades: miembro superiores e inferiores: simétricos, pulsos distales presentes, llenado capilar menor de 2 segundos, no edema.

Exámenes complementarios

Laboratorio

18/12/2017

Biometría Hemática: *leucocitos 3.36 K/uL, *neutrófilos 24.4%, *glóbulos rojos 2.31 M/uL, *hemoglobina 7.1 g/dl, hematocrito 22.4%, volumen corpuscular medio 97 fL, hemoglobina corpuscular media 30.7 pg, *plaquetas 52 K/uL.

Hemostasia y coagulación: TP 13.9 segundos INR 1.27 TTP 32 segundos

Química Sanguínea: Glucosa 98 mg/dl, urea 36 mg/dl, *creatinina 0.60 mg/dl, Bilirrubina Total 0.75 mg/dl, *albúmina 2.60 g/dl,* fosfatasa alcalina 111 U/l, *gama Gt 45 U/l, Ast:28 U/l, Alt: 19 U/l

Electrolitos: Cloro en suero 98.3 mmol/l, potasio en suero 3.87 mmol/l, sodio en suero 135 mmol/l

Diagnóstico de ingreso

Cirrosis no especificada cie 10: K74.6

Anemia no especificada cie 10: D54.9

Plan de tratamiento

Colocación de cápsula endoscópica

Interconsulta a Hematología

EVOLUCIÓN

El primer día de hospitalización la paciente se sometió a cápsula endoscópica para rastreo de posible sangrado digestivo oculto. Posterior a ello se solicitó valoración por parte de hematología, para lo cual la paciente reportó haberse realizado una semana antes de su ingreso hospitalario una biopsia de médula ósea en el Centro Particular de Portoviejo, razón por la cual, la Hematóloga se comunicó con el médico de referencia de esta ciudad quien reportó una infiltración de células plasmáticas del 20% en médula ósea.

A raíz de este diagnóstico entregado por patología oncológica, la médico tratante solicitó imagen por RM simple y contrastada de columna cervical, dorsal y lumbo-sacra que describió como pertinentes positivos fracturas de acuñamiento en D12 y L2. Lo cual llevó a la conclusión de un MM sintomático.

Al tercer día se solicitó una biometría hemática de control obteniendo los siguientes resultados: *leucocitos 2.36 K/uL, *neutrófilos 0.64 K/uL,* hemoglobina 7.5 g / dL, *hematocrito 23.6 %, volumen corpuscular medio 97.5 fL, hemoglobina corpuscular media 31.0 pg, plaquetas ** 52.00 K/ uL. Química Sanguínea: calcio total 8.4 mg / dl. Se observó que la paciente presentaba además de su pancitopenia una neutropenia moderada, pero sin alza térmica añadida (neutrófilos 0.64 K/uL), por lo que, se indicó aislamiento protector.

En el cuarto día de hospitalización los resultados de la cápsula endoscópica fueron: sangrado activo de lesión en íleon, varias erosiones y pequeñas úlceras a lo largo de yeyuno e íleon que podían estar en relación a enfermedad inflamatoria intestinal con este hallazgo se programó una video-enteroscopía anterógrada que indicó múltiples úlceras diminutas y erosiones en yeyuno e íleon sin sangrado activo.

Es importante resaltar que la paciente desde su ingreso presentó tendencia a la hipotensión, razón por la cual, se solicitó una valoración por parte de Cardiología tras lo que se decide suspender antihipertensivo, la médico tratante solicita además ecocardiograma para establecer función sistólica de ventrículo izquierdo de base, mismo que reporta fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al 68% con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo y aurícula izquierda dilatada sin trombos intracavitarios.

Clínicamente la paciente presentaba dos de los criterios CRAB (Anemia y lesiones óseas), junto con los resultados obtenidos en la biometría hemática, inmunología, proteinograma, inmunofijación y espectrofotometría (ver exámenes complementarios), la médico tratante del servicio de Hematología llegó a la conclusión que la paciente presentaba un diagnóstico de **MM IGG LAMBDA** y decidió iniciar inmunoterapia de manera ambulatoria para posterior TAPH ya que la edad de la paciente y reciente diagnóstico la hacían candidata a este procedimiento.

El 24 de diciembre del 2017, se solicitaron exámenes de control previo al alta que reportaron; biometría hemática: leucocitos * 3.85 K/uL, neutrófilos * 1.17 K/uL, glóbulos rojos * 2.86 M/uL, hemoglobina * 8.6 g / dl, hematocrito * 27.6 %, volumen corpuscular medio 96.5 fL, hemoglobina corpuscular media 30.1 pg, plaquetas ** 49.00 K/Ul, contaje manual por el Método de Fonio 70.000 plaquetas.

En este día se dio el alta a la paciente quien se encontraba hemodinámicamente estable, afebril, eupneica, en buen estado general, sin otra sintomatología ni signos de respuesta inflamatoria sistémica. En la exploración física no se evidenció semiología de ascitis ni

datos de encefalopatía hepática. Sangrado digestivo bajo activo fue manejado durante enteroscopía. Se realiza analítica sanguínea donde se objetiva pancitopenia. Coagulación y perfil hepático dentro de parámetros normales.

En vista del buen estado general, la evolución favorable y la ausencia de signos de alarma se decidió dar el alta a domicilio y se remitió a seguimiento y manejo ambulatorio.

Diagnósticos de egreso

- Enfermedad de Crohn (enteritis regional) cie10: K50
- Mieloma Múltiple cie10: C90

Exámenes complementarios

Laboratorio

- Anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 7.1 g/dl, volumen corpuscular medio: 97 fL hemoglobina corpuscular media: 30.7 pg
- Leucopenia con 3.60 K/uL con neutropenia de 0.52 K/uL, plaquetopenia de 52.00 K/uL
- Hipoalbuminemia 2.3g/dl
- Inmunología: IgG 8783 mg/dL (elevado)
- Beta 2 microglobulina 3.98 (elevada)
- Espectrofotometría: Cadenas ligeras libres Lambda en suero presentes en 51.19 (elevado)
- Proteinograma en suero: pico monoclonal en región gamma
- Inmunofijación en suero: positiva, resultado sugiere gammapatía monoclonal tipo IgG lambda
- Inmunofijación en orina negativa.
- No se dispone de análisis genéticos

Imagen

- **RMN de columna cervical simple y contrastada 21/12/17:** integridad ósea vertebral discal. Discartrosis en C6-C7, protrusión discal posterior medial sin alteración foraminal ni medular. En las secuencias post gadolinio no se aprecian alteraciones focales.
- **RMN de columna dorsal simple y contrastada 21/12/17:** Se aprecia una escoliosis de convexidad derecha del segmento superior. Fractura acuñamiento medial superior del cuerpo vertebral de D12, 25%, sin listesis, no se observan alteraciones a nivel de los pedículos, foraminal ni medular hasta el cono medular. En el estudio post contraste IV de gadolinio se aprecia incremento nodular de 5mm en la plataforma superior del cuerpo de D12, en relación con lesión activa.
- **RMN de columna lumbosacra simple y contrastada 21/12/17:** se aprecia discreta escoliosis de convexidad izquierda, esplenomegalia con el bazo que mide 18 x 9 cm. Fractura acuñamiento anterior medial superior del cuerpo vertebral de L2, 25%, sin listesis, no se observan alteraciones a nivel de los pedículos, forámenes, apófisis articular, diámetros raquídeos, cono medular terminar en L1 y no presenta alteraciones. En el estudio post contraste IV de gadolinio se aprecia incremento nodular de 11mm en la esponjosa del cuerpo vertebral de L4, heterogénea.

AMBULATORIO

El 26 de diciembre del 2017 la paciente acudió al Hospital Metropolitano para iniciar el primer ciclo de inmunoterapia en base a bortezomib 1 mg subcutáneo, lenalidomida 10 mg vía oral y dexametasona (VRd). Recibió los tres primeros ciclos de inmunoterapia según esquema VRd en dosis disminuida de bortezomib 1mg/m2 y lenalidomida 10 mg debido al contexto de su posible cirrosis CHILD A, MELD 8. En el cuarto ciclo escalan

a dosis plena de bortezomib y aumenta la lenalidomida a 15 mg. La paciente no presentó complicaciones ni reacciones adversas posteriores a la administración de los cuatro ciclos de inmunoterapia realizados hasta el mes de abril.

El 16 de abril del 2018 se solicitó a la paciente RM de columna dorsal simple y contrastada de control, la cual no evidenció modificaciones significativas en relación a estudio previo. Depresión de la plataforma superior de T2, el canal espinal conserva su calibre dentro de límites normales, diámetro y señal del cordón medular sin alteraciones.

SEGUNDO PERIODO DE HOSPITALIZACIÓN

El 25 de abril del 2018 la paciente reingresó al Hospital Metropolitano para realizar el aspirado de médula ósea con revisión de exámenes acordes. A su ingreso se encontraba asintomática, afebril y conservando diuresis. El siguiente día se realizó el procedimiento sin evidenciar complicaciones posteriores, sangrado ni dolor. Los resultados indicaron:

- Biometría Hemática: leucocitos * 3.61 K/uL, neutrófilos 1.97 K/uL, glóbulos rojos * 4.11 M/uL hemoglobina * 11.2 g / dl, hematocrito * 35.4 %, volumen corpuscular medio 86.1 fL, hemoglobina corpuscular media 27.3 pg. plaquetas 154.00 K/ Ul.
- Química Sanguínea: creatinina 0.60 mg / dl, Bilirrubina Total 0.23 mg / dl, bilirrubina Directa 0.07 mg / dl, Bilirrubina Indirecta 0.16 mg / dl, Ast/Sgot 32.0 U /L, albúminemia 3.90 g / dl, Alt/Sgpt 27.0 U/l.
- Citometría de flujo: aspirado medular en el cual se detecta el 3.1 % de células plasmáticas con fenotipo aberrante, el remanente de poblaciones celulares detectadas es normal.

La paciente fue dada de alta en buenas condiciones generales, sin complicaciones. Al analizar los exámenes de laboratorio se objetiva lo siguiente: leucopenia leve, anemia

normo-normo, plaquetas normales, creatinina normal, bilirrubinas y enzimas hepáticas dentro de parámetros normales. En la evaluación de médula ósea los informes indicaron que presentaba enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

La paciente fue valorada con las siguientes escalas:

- Grupo Oncológico Cooperativo del Este (GOCE): 1
- Durie-Salmon: III
- Sistema Internacional de Estadiaje (SIE): II

El TAPH no se realiza en la actualidad en este centro razón por la cual la recomendación fue que se lo hiciera en el extranjero. La paciente fue remitida a la Clínica Universitaria de Navarra en Pamplona – España habiendo recibido 4 ciclos de inmunoterapia y presentando una muy buena respuesta parcial (MBRP).

TRATAMIENTO EN ESPAÑA

AMBULATORIO

El 2 de junio del 2018, la paciente acudió a consulta a la Clínica Universitaria de Navarra en Pamplona – España donde recibió un ciclo adicional de VRd, con lenalidomida a dosis plena. Junto con ello, se realizó una analítica de reevaluación donde se demostró que mantenía una MBRP evidenciada por componente monoclonal (CM) de 0.5 g/ dl, y cadenas ligeras libres normales. El estudio realizado en médula ósea presentó 2% de células plasmáticas por morfología, con enfermedad mínima residual (EMR) positiva. Citometría identificó mieloma tipo lambda. El análisis citogenético únicamente reveló reordenamiento IGH/MAF.

En el contexto antes mencionado se consideró que el tratamiento más apropiado sería consolidar con TAPH. Por parte de Hepatología se recomendó una reevaluación de antecedente de cirrosis tomando en cuenta que los resultados del fibroscan y la función hepática estuvieron dentro de los parámetros normales.

HOSPITALIZACIÓN

El 17 de junio del 2018 la paciente fue ingresada al área de Terapia Celular de la Clínica Universitaria de Navarra en Pamplona – España para la realización de TAPH. Previo al trasplante se realizó quimioterapia para preparar a las células madre que se extrajeron en la Unidad de Aféresis, esta muestra se procesó en el laboratorio del área de terapia celular. Posterior a ello se llevó a cabo el régimen de acondicionamiento en base a Melfalán administrado a 200 mg/m2. El TAPH fue llevado a cabo el 20 de junio del 2018 donde se realizó la infusión de células progenitoras. La paciente permaneció ingresada durante todo el tratamiento y el periodo de aplasia medular hasta su recuperación hematológica y clínica.

Finalmente recibió el alta el día 4 de julio del 2018, para lo cual se solicitó analítica de control con los siguientes resultados: hematíes: *2.96 10E12/L, hemoglobina: *8 g/dl, hematocrito: 25.2%, volumen corpuscular medio: 85.1 fl, hemoglobina corpuscular media: 27 pg, plaquetas: 36 10E9/L, leucocitos:* 2.65 10E9/L, neutrófilos 1.61 10E9/L. Durante su ingreso la paciente se mantuvo hemodinámicamente estable y en buenas condiciones generales. Los exámenes complementarios de control que se realizaron a partir de la aplasia medular demostraron que las tres líneas celulares duplicaban aproximadamente su número por día. No presentó complicaciones hemorrágicas ni

infecciosas a lo largo del ingreso. Tras lo cual, se decidió remitir a la paciente a seguimiento ambulatorio postrasplante.

AMBULATORIO

Después del alta hospitalaria, la paciente acudió a revisión en el día 74 posterior a TAPH. El médico tratante realizó una reevaluación de la enfermedad en la que se observó CM 0.32 g/dL en la región gamma con una tendencia a la monoclonalidad en la misma región, IgG 1550 mg/dl, IgA 42 mg/dl, IgM 66 mg/dl. CLL kappa 1.2 mg/dl, lambda 1.56 mg/dl, con ratio 0.76. En médula ósea con EMR positiva (0.008%). La paciente mantuvo un buen estado general. Con estos datos se concluyó que el CM había disminuido con el TAPH, pero no había desaparecido, continúa en MBRP y persiste EMR positiva.

El objetivo propuesto por el médico tratante fue negativizar la EMR, por ello y dado que inicialmente alcanzó MBRP con el esquema VRd se propuso realizar tres ciclos de consolidación con el mismo esquema y si se llegara negativizar la EMR en médula ósea, el mantenimiento continuaría con lenalidomida.

ECUADOR

AMBULATORIO

La paciente regresó a Ecuador el 18 de septiembre del 2018 para continuar tratamiento de consolidación en el Hospital Metropolitano. Se administró tres ciclos del esquema VRd post-trasplante. El 17 de diciembre del 2018, con el fin de evitar complicaciones por lesiones óseas se decidió además colocar bisfofosnatos empleando zolendronato intravenoso. Con adecuada función renal paciente recibió ácido zolendronico 4mg., sin complicaciones posteriores ni reacciones adversas.

ESPAÑA

AMBULATORIO

En enero del 2019, paciente acudió nuevamente a consulta en la Clínica Universidad de Navarra en Madrid-España luego de tres ciclos de consolidación. Se realizó analítica en la que se observó un CM IgG lambda no cuantificable, con IgG de 1050 mg/dl, IgA 55 mg/dl, IgM 51 mg/dl. CLL normales. Por lo tanto, profundizó la MBRP pero no alcanzó la RC debido a que la inmunofijación sérica continuó siendo positiva. No obstante, se estudió la EMR en médula ósea dando un resultado negativo. Ante este dato y siendo las CLL normales es posible que el componente monoclonal hubiera estado en proceso de desaparición y que haya alcanzado una respuesta completa estricta (RCs) con remisión inmunofenotípica.

ECUADOR

AMBULATORIO

Finalmente, la paciente regresó a Ecuador para iniciar tratamiento de mantenimiento con lenalidomida en dosis de 25 mg/d a días alternos durante 21 días, con una semana de descanso en ciclos de 4 semanas.

Al momento la paciente se encuentra en seguimiento con su médico tratante, en periodo de **REMISIÓN COMPLETA ESTRICTA** y en mantenimiento con lenalidomida por 2 años.

A continuación, se muestra cuadro resumen con los tiempos de quimioterapia y la evolución de los marcadores hematológicos desde el momento del diagnóstico hasta los realizados posterior a TAPH.

TABLA 1.

	Hb g/dL	CM	CLL l/k/ratio	IgG /A/M	IFEs	BJ
Diagnóstico	7.1		51.19	8783/-/-		
1º ciclo (enero/18)	10			4504/16/-		
2º ciclo (feb/18)	9			2892/31/-		
3º ciclo (mar/18)	9.5		27/28/1.05	1600/164/-	+	
4º ciclo (abr/18)	10.8		31/45/1.31	1196/186/-	+	
5º ciclo (jun/18)	12.2	0.5	1.51/1.74/1.15	1110/52/149	+	-
Post TAPH (sept/18)	12	0.32	1.2/1.56/0.76	1550/42/66	+	
Tras consolidación VRd x3 (ene/19)	11.2	n.c	0.95/1.15/0.82	1050/55/51	+	-

Autor: San Miguel J., MD

Hb: hemoglobina; CM: componente monoclonal; CLL l/k/ratio: cadenas ligeras libres lambda/kappa/ratio; IFEs: inmunofijación en suero; BJ: proteína de Bence-Jones.

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

Las enfermedades oncológicas representan un reto para el sistema de salud no solo para nuestro país sino a nivel mundial y esto es por el impacto tanto social como económico que conlleva. El MM es un tipo de cáncer que conduce a la proliferación neoplásica de las células plasmáticas de la médula ósea y a la producción de proteína monoclonal. Representa el 1% de todos los tipos de cáncer y el 10% del cáncer de tipo hematológico. (Annals of Oncology, Moreau P., San Miguel J.,2017). Aunque el número de casos registrados por año de MM es bajo en comparación a otras patologías oncológicas, en los últimos años ha mostrado un incremento en su incidencia y con una tendencia creciente para los siguientes años. (Organización Mundial de la Salud, GLOBOCAN, 2012).

El presente reporte de caso analiza a una paciente femenina de 56 años con antecedentes patológicos de cirrosis en estudio, acude a Hospital Metropolitano por hematoquecia, astenia y pérdida de peso. Es ingresada a hospitalización por el servicio de Gastroenterología sin embargo consideran interconsulta a Hematología por pancitopenia y reporte de biopsia de medula ósea realizada una semana antes en Portoviejo.

Paciente es diagnosticada por médico tratante hematóloga en diciembre del 2017 de MM IgG lambda. Al momento del diagnóstico presentaba una hemoglobina de 7.1 g/dl, plaquetas 52 00/ m^3, IgG. 8000 mg/dl, calcio y función renal normal. Beta dos microglobulina 3.98 mg/dl. Cadenas ligeras libres lambda 51.19 mg/dl. Inmunofijación en suero y orina positiva. Proteinograma con componente monoclonal en región gamma. En médula ósea una infiltración del 20% de las células plasmáticas por morfología y 3.1% por citometría. Se realiza además una RM simple y contrastada que revela fractura con acuñamiento medial superior del cuerpo vertebral de D12.

No obstante, por ser una patología poco frecuente, su diagnóstico se ha convertido en un gran desafío para los profesionales de la salud. En el caso presentado la paciente manifestaba astenia, pérdida de peso y anemia orientado al principio como síndrome anémico sintomático en contexto de pancitopenia por hiperesplenismo secundario a una hipertensión portal por su hepatopatía crónica no filiada. Sin embargo, posterior a diagnóstico de MM y descartar que la causa de la hepatopatía fuera cirrótica se considera que la alteración de la función hepática presentada hace dos años y actualmente resuelta se debió a una infiltración de plasmocitos en el hígado lo que provoca lesiones nodulares o en casos más raros afectación plasmocitaria difusa. (Vazquez J., Funtowicz G., Garcia H.,2010).

De todas las manifestaciones del MM reconocidas con el acrónimo de CRAB, la anemia normocítica normocrómica es la que se presenta en la mayoría de los pacientes. Y se presenta clínicamente como en el caso de la paciente, con astenia. (Ramson N., 2019). Muchas veces este tipo de anemia nos orienta a enfermedades crónicas pero la pérdida de peso de más de 10 kilogramos coexistente, aunque es inespecífica también nos permite colocar a una patología oncológica en el diagnóstico diferencial. Si bien los exámenes complementarios corroboraron la sospecha inicial de MM existen otros casos descritos en la literatura que no siguen la misma presentación clínica ni analítica. Vásquez S. en el 2017, reporta el caso de una mujer de 70 años con diagnóstico de MM cuya presentación inicial fue dolor óseo de predominio axial generalizado de dos años de evolución que limitaba deambulación, sin exámenes complementarios tratada únicamente con analgesia con la que no cedía sintomatología, el dolor llegó a ser de gran intensidad y llevó a la paciente a la postración además refirió perdida ponderal de 5 kilogramos de tres meses evolución. (Vasquez S., Mejia E., Cipra R., 2017). Cabe recalcar, que otro síntoma común

en el MM también referido por los pacientes es el de lesiones óseas y éste ocurre hasta en el 70% de los casos. (Ramson N., 2019).

El diagnóstico de MM requiere un estudio de médula ósea con hallazgo de una plasmocitosis mayor al 10% asociado a uno de los componentes de CRAB *(Sociedad Argentina de Hematología, 2012).* En nuestra paciente después de haber establecido el diagnóstico se consideró que el tratamiento más adecuado sería terapia de inducción con cuatro ciclos de VRd y posterior a ello el TAPH ya que constituye el tratamiento de elección para quienes cumplen los criterios de elección.

Durante el seguimiento ambulatorio de la paciente en el Hospital Metropolitano el esquema de tripletes para la terapia de inducción fue en base a VRd,. Por otro lado, uno de los más grandes centros públicos de referencia para enfermedades oncohematológicas en el país, el Hospital Carlos Andrade Marín, utiliza como terapia de inducción bortezomib talidomida y dexametasona (VTd). (IESS Hospital Carlos Andrade Marín, Protocolo para MM candidato a TAPH, 2018). El triplete VRd es un régimen eficaz y bien tolerado para la inducción en MM de reciente diagnostico con una respuesta más profunda durante la inducción y durante el curso del tratamiento. (Sociedad Americana de Hematología,2019). Respecto al uso de talidomida en lugar de lenalidomida, es necesario evaluar la toxicidad acumulada, particularmente la neuropatía periférica usualmente observada en la terapia de mantenimiento. (Revista de Hematología Mexicana, 2015). De acuerdo con esto un estudio publicado en Lancet Haematology el 2018 que evaluó el uso de talidomida antes y después del TAPH concluyó que el tratamiento basado en talidomida podría ser una opción de tratamiento para pacientes con MM candidatos a TAPH que viven en países cuyo acceso a inhibidores de proteasoma

o lenalidomida es más complicado, además indica que un seguimiento cuidadoso y ajustes oportunos de la dosis son importantes para prevenir el desarrollo de neurotoxicidad inducida por ese medicamento. (Van de Donk, N. W., Van der Holt, B., Minnema, M. C., Vellenga, E., Croockewit, S., Kersten, M. J.,Lokhorst, H. M.,2018).

En cuanto a la terapia de consolidación varios autores concluyen que el TAPH debe ser considerado el gold standard para el tratamiento en pacientes jóvenes con diagnóstico reciente de MM. Frente a esto, hace un año, el Instituto nacional de cancerología de Colombia realizó un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de MM, en su mayoría estadio Durie salmón III A y con una mediana de edad de 57 años, 103 pacientes recibieron un TAPH y se valoró la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, los resultados a cinco años fueron del 71% y 40% respectivamente. (Revista colombiana de cancerología, 2018). Otro estudio publicado en la revista médica de Chile de tipo retrospectivo realizado en pacientes con diagnóstico de MM y amiloidosis, con una población de 53 pacientes y una media de edad de 53 años la mayoría en remisión completa previo al trasplante, mostraron una sobrevida global del 55%. (Rev Med Chile, 2014). Estos datos corroboran que el TAPH puede ser realizado con una efectividad equivalente a los mostrados en centros internacionales de trasplante.

Resultados similares han sido obtenidos por la revista indexada American Family Physician en un artículo publicado en el 2017 donde se encontró que la supervivencia global media para el MM ha aumentado considerablemente en el transcurso de los años llegando a tener en la actualidad una media de vida entre siete a ocho años, debido a un progreso en el tratamiento del MM aunado al uso del TAPH. (Michell, T., Petersen, K.,American Family Physician, 2017).

Hoy en día los datos epidemiológicos acerca del MM en el Ecuador son escasos uno de los más importantes es la investigación del registro nacional de tumores que ubica al MM dentro de los 25 tumores más frecuentes, tomando en cuenta esta realidad en el 2015 se realiza una investigación publicada en la revista indexada "CAMBIOS" del Hospital Carlos Andrade Marín, centro que presta atención médica a cerca del 40% de la población ecuatoriana económicamente activa incluido el grupo etario adulto mayor (jubilados), grupo que en su mayoría es relacionado con el MM. (Revista médica científica "CAMBIOS", Hospital Carlos Andrade Marín, 2015)

En nuestro país la mayoría de casos son diagnosticados de manera incidental y muchos de ellos acuden a un centro de mayor complejidad ya en estadios avanzados. Acorde a esto se ejecutó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo realizado en 52 pacientes entre 29 y 89 años con una media de 61 años, en el que se encontró que únicamente el 13% del total de pacientes tuvieron su diagnóstico en la etapa uno de la enfermedad según la clasificación de Durie y Salmón, el 25% se diagnosticó en la etapa dos y el 33% en la etapa tres. El estadio avanzado fue el único en registrar tasas de mortalidad asociado principalmente a compromiso renal. (Revista médica científica "CAMBIOS", Hospital Carlos Andrade Marín, 2015)

Es así que, en el Ecuador, según el Instituto de donación y trasplante de órganos, tejidos y células del Ecuador (INDOT) en el informe de rendición de cuentas del 2017 se detalla que desde enero a diciembre del 2017 se han realizado solo 34 trasplantes de progenitores hematopoyéticos en el país. (INDOT, 2018). Mientras que, en Colombia se realizan 9.48 trasplantes por millón de habitantes (Instituto Nacional de Salud de Colombia, 2015). Ahora tomando en cuenta que el porcentaje de pacientes con MM se ha incrementado en

nuestro país sería necesario contar con varias unidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos. La realidad en Ecuador es que existe una sola unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos localizada en el Instituto oncológico SOLCA de Guayaquil. A pesar de tener personal capacitado para realizar este tipo de procedimientos la alta demanda, las largas esperas y en general el diagnóstico en etapas avanzadas hace que muchos pacientes sean remitidos a recibir atención fuera del país.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El MM es una gammapatía monoclonal maligna que se caracteriza por una neoplasia de células plasmáticas en la médula ósea. Su incidencia ha aumentado en el trascurso del tiempo y los factores más relacionados son los siguientes; la edad, siendo la mediana de edad al diagnóstico 66 años, el sexo, con un predominio leve del sexo masculino sobre el femenino y de componente genético principalmente familiaridad en primer grado.
- Las manifestaciones clínicas descritas como parte de MM son resultado de la infiltración de células plasmáticas en órgano blanco, de estas las más comunes son hipercalcemia, lesión renal, anemia y lesiones ósea (signos CRAB). Sin embargo, aunque menos común tanto la compresión medular como la hipercalcemia severa requieren acciones emergentes.
- Los criterios diagnósticos del MM sintomático requieren el hallazgo de la infiltración de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea junto a la segregación de componente monoclonal en suero, orina o en ambos, o daño orgánico.
- El TAPH es el tratamiento de elección para pacientes con diagnostico reciente de MM sintomático y menores de 65 años. Los pacientes elegibles deberán seguir tres tiempos: inducción, consolidación y mantenimiento, tratados con el régimen de tripletes más adecuado. Los resultados posteriores al trasplante ofrecen una mejor supervivencia global media que otras terapias.
- Los profesionales de la salud que prestan sus servicios en la atención primaria deberían tener conocimiento de la sintomatología que sugiera la presencia de la enfermedad oncológica y con criterios de derivación enviar a un centro de mayor

complejidad. El esfuerzo integrado del personal de salud de los centros de Atención Primaria de Salud en conjunto con los profesionales de tercer nivel se vuelve fundamental al momento del reconocimiento de la enfermedad, y posterior evaluación. El diagnóstico y manejo oportuno del MM puede cambiar drásticamente la calidad de vida de quienes la padecen.

- En nuestro país el conocimiento sobre esta patología es muy escaso y la información que disponemos de la misma requiere ser actualizada, por lo que se recomienda enfatizar y contribuir a la investigación de esta patología oncohematológica que hoy en día sigue pasando por desapercibida.

ANEXOS

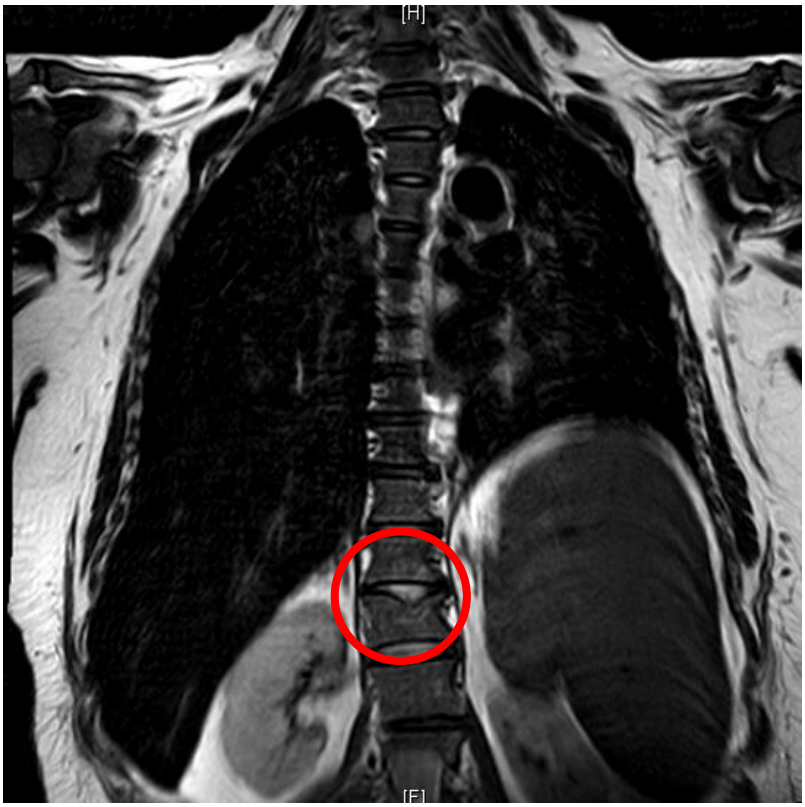


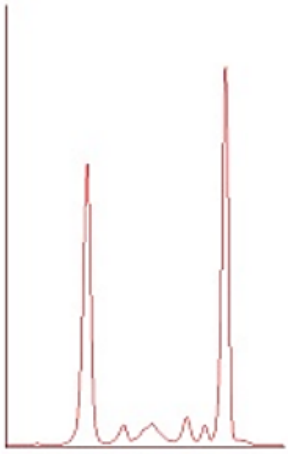
FIG. 1 RM T2. Fractura con acuñamiento medial superior del cuerpo vertebral de D12, 25%, sin listesis. Esplenomegalia con el bazo que mide 18 x 9 cm..



FIG. RM T1. Fractura acuñamiento superior del cuerpo vertebral de L2, 25%, sin listesis. Nódulo de 11mm en la esponjosa del cuerpo vertebral de L4, heterogénea

Electroforesis de Proteínas Séricas (Capilar)

Gráfico



Electroforesis de Proteínas Séricas (CAPILAR)

FIG 2. Pico monoclonal en región Gamma

BIBLIOGRAFÍA

Altamirano, P. (2016). Estudios genéticos del mieloma múltiple en el Ecuador. *AGENCIA IBEROAMERICANA PARA LA DIFUSION DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA.* Retrieved 07 01, 2019, from http://www.dicyt.com/noticias/estudios-geneticos-del-mieloma-multiple-en-el-ecuador

Alteri, R., Kalidas, M. M., L., Y., & Ogoro, C. (2018). Causas, Factores de Riesgo, Prevención del Mieloma Multiple. *American Cancer Society*. Retrieved from http://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/causas-riesgos-preven

Alvarado-Ibarra M, Á.-V. J.-C.-C. (2015). Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* . Retrieved septiembre 20, 2019, from https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re154i.pdf

Bramson, N. (2019). Bloodwork Images in Hematology. Rouleaux formation. *American Society of Hematology*. Retrieved Julio 01, 2019, from http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/107/11/4205.full.pdf?sso-checked=true

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., S. R., Torre, L., & Jemal, S. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal Clinic. American Cancer Society*. Retrieved from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492

Cabrera, Y., López González, J., López CabreraI, E., & Concepción, B. (abr.-jun. 2017). La psicología y la oncología: en una unidad imprescindible. *Rev. Finlay vol.7 no.2 Cienfuegos*. Retrieved Julio 01, 2019, from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000200007

Carretero M. (2005). Bortezomib, inhibidor del proteasoma para el tratamiento de mieloma multiple. *Actualidad Cientifica, Medicamentos de Vanguardia*. Retrieved septiembre 29, 2019, from https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13074476, 118

Cueva, P., & Yépez, J. e. (2014). Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010.

Sociedad de Lucha Contra el Cáncer / Registro Nacional de Tumores. Retrieved 07 01, 2019, from Disponible en: http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010.pdf

Curutchet, M. d., Kusminsky, G., Labanca, V., & Orlando, S. (2012). Mieloma Múltiple. *Sociedad Argentina de Hematología*. Retrieved from http://sah.org.ar/docs/289-316.6.SAH_GUIA2012_MielomaMultiple.pdf

Enric Carreras, C. D. (2019). Hematopoetic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. *The EBMT Handbook*, 603-608. Retrieved Julio 01, 2019

Fantl D. (2012). Bortezomib. *HEMATOLOGIA, Vol. 16, Hospital de Buenos Aires*. Retrieved septiembre 2019, from http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol16-n2-114-119.pdf.

Greipp, P., & Jesus San Miguel, B. G. (2005). International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of clinical Oncology*. Retrieved Julio 1, 2019, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15809451

Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC). (2016). Lenalidomida (Revlimid). *Myeloma Euronet*. Retrieved septiembre 2019, from http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GU%C3%8DA_LENALIDOMIDA.pdf

Gutiérrez, C., Gonzales, X., Herrera, F., & Zacarias, B. (2014). Trasplante autólogo de células hematopoyéticas. *Rev Hematol Mex*. Retrieved from https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2014/re143b.pdf

Harrison, L. F. (2019). *Harrison:Principios de Medicina Interna* (Vol. 19º edicion). Mexico, DF: McGraw-Hill Interamericana.

Hernandez C., R. F. (2010). Evaluación de lenalidomida en el tratamiento del mieloma múltiple, la mielofibrosis y el síndrome mielodisplásico. *Elsevier*. Retrieved septiembre 2019, from https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-evaluacion-lenalidomida-el-tratamiento-del-S113063431000142X.

Jaramillo F., U. G. (n.d.). Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, experiencia en 9 años. *Revista colombiana de cancerologia*. Retrieved septiembre 2019, from https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-trasplante-autologo-celulas-madre-hematopoyeticas-S0123901518300787.

Kyle, R., Gertz, M., Witzig, T., Lust, J., Lacy, M., & Dispenzieri, A. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 15-17. Retrieved julio 01, 2019, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874

Martin S. Tallman MD, K. R. (2018). Treatment approach for young, fit, newly diagnosed multiple myeloma patients. *American Society of Hematology*, 97-102.

Moreau P, S. M. (2017 Apr 27.). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Retrieved septiembre 20, 2019, from https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma.

Palumbo, A., H, A.-L., S, O., Spencer, A., Offidani, M., & S, K. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical Oncology*. Retrieved Julio 01, 2019, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=26240224

Pedroza, Z. (2015). Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnostico de mieloma múltiple. *Revista Latinoamericana de Patologia Clínica*.

Perfectionalis, M. (2017 (Video) YouTube). Multiple Myeloma. A Malignancy of Plasma Cells.

Rajkumar, D. P. (2014). International Myeloma Working Group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*. Retrieved septiembre 2019, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696

Rodak. (2010). *Atlas de Hematología Clínica* (Vol. quinta edición).

Romero, P., Espinoza, B., Barrera-Chairez, E., & Barros-Núñez, P. (2015). Metilación del ADN en el mieloma múltiple . . *Gaceta Mexicana de Oncología*. Retrieved from https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-metilacion-del-adn-el-mieloma-s

Rosiñol L., O. A. (2019). Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplantation in multiple mieloma. *Sociedad Americana de Hematologia*. Retrieved septiembre 2019, from http://www.bloodjournal.org/content/early/2019/09/04/blood.2019000241.long?sso-checked=true,

Sanz, C. (2015). *Manual Práctico de Hematología Clínica, quinta edición.*

Sarmiento M., L. P. (2014). Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014. . *Rev Med Chile*. Retrieved septiembre 2019, from

https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v142n12/art01.pdf.

Takimoto, M., OgawaYo, K., KatoTasuku, S., & SuzukiMichiko, S. (2008). Close relation between 14q32/IGH translocations and chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma: a high incidence of 11q13/CCND1 and 16q23/MAF. *International Journal of Hematology*. Retrieved from https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12185-008-0039-x

Van de Donk, N. W. (2018). Thalidomide before and after autologous stem. *Lancet*. Retrieved septiembre 2019, from https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(18)30149-2/fulltext.

W, M., Q, W., JP, B., S, B., Smith BD, B., I, M., . . . RJ., J. (2008). Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res.* Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172311

Wingard, R. M., Hsu, J., & Hiemenz, M. (2010). Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. . *Infect Dis Clin N Am 24* . Retrieved Julio 01, 2019, from https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-