PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

CARACTERIZACIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO ENERO 2015 – ENERO 2019

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTORA: MD. ARELLANO AROCA MARÍA DEL CARMEN

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSÉ ISIDRO PÁEZ ESPÍN

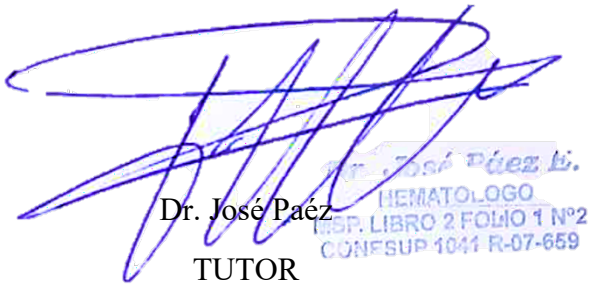
ASESOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO, 2020

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutora del trabajo de investigación sobre el tema "CARACTERIZACIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO ENERO 2015 – ENERO 2019", presentado por María del Carmen Arellano Aroca, egresada de la Facultad de Medicina, Postgrado de Medicina Interna considero que dicho trabajo de graduación reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometidos a evaluación del Tribunal de Grado, que el Honorable Consejo Directivo de la facultad designe, para su correspondiente estudio y calificación.

Quito, Enero del 2020



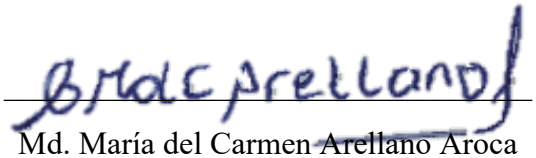
Dr. José Paéz
TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de responsabilidad del autor.

Quito, Enero del 2020.

EL AUTOR



Md. María del Carmen Arellano Aroca

CI: 0502388960

AGRADECIMIENTO

Agradezco a las Instituciones y personas que permitieron la culminación de este trabajo. A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por permitirme adquirir los conocimientos a lo largo de estos 3 años, al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín por abrirme sus puertas para poner en práctica los conocimientos adquiridos en beneficio de los pacientes.

Al servicio de Hematología por facilitarme las herramientas, información e instalaciones para desarrollar este trabajo, en especial al Dr. Manuel Granja, pilar fundamental para la realización de este proyecto.

A la Dra. Rosa Terán, Dr. José Páez y Dr. Rommel Espinoza por brindarme su guía y experiencia como maestros, y a mi familia por su apoyo y comprensión.

María del Carmen Arellano Aroca

DEDICATORIA

Dedico este paso del resto de mi carrera profesional a las personas que han estado a mi lado y han sido mi apoyo en este camino.

A mis padres por su cariño infinito, y ser el pilar fundamental para cumplir mi sueño de la infancia.

A mis padrinos y amigos Teresita y Arturi, que con su ejemplo de vida me han enseñado que todas las batallas se pueden ganar, por más complicadas que parezcan, al igual que a Eduardo y Mayte por su amor desinteresado y apoyo incondicional.

A los pacientes quienes siempre serán mi motivación para ser una mejor persona y profesional.

María del Carmen Arellano Aroca

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AUC: Área bajo la curva

DE: Desviación Estándar

DS: Durie Salmon

F: Test de Levene

Gy: Gray

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza (95%)

Ig: Inmunoglobulinas

ISS: International Staging System

IMWG: The International Myeloma Working Group

L/g: Litros/gramos

MBRP: Muy Buena respuesta completa

MGUS: Gammapatía monoclonal de significado incierto

mg/dl: Miligramos/decilitro

OR: Odds Ratio

PET CT: Tomografía por emisión de positrones

RC: Respuesta completa

RP: Respuesta parcial

ROC: Receiver Operating Characteristic

TAC: Tomografía axial computarizada

TAL-DEX: Talidomida, Dexametasona

TCD: Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona

TVP/TEP: trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VCM: Volumen corpuscular medio

ÍNDICE DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR ..... **II**

AGRADECIMIENTO ..... **IV**

DEDICATORIA ..... **V**

GLOSARIO DE TÉRMINOS ..... **VI**

RESUMEN ..... **XIV**

ABSTRACT ..... **XV**

CAPÍTULO I **1**

1.1. INTRODUCCIÓN **1**

CAPÍTULO II **3**

2. MARCO TEÓRICO **3**

2.1. EPIDEMIOLOGÍA **3**

2.2. DIAGNÓSTICO **5**

2.2.1. Manifestaciones Clínicas *5*

2.2.2. Diagnóstico por laboratorio *7*

2.2.3. Diagnóstico por imágenes *8*

2.2.4. Criterios Diagnósticos *10*

2.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PRONÓSTICO **11**

2.3.1. Estratificación del Riesgo *11*

2.3.2. Pronóstico *13*

CAPÍTULO III **16**

3.MATERIALES Y MÉTODOS **16**

3.1. JUSTIFICACIÓN **16**

3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN **17**

3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN **18**

3.4. OBJETIVOS **18**

3.4.1 Objetivo General *18*

3.4.2 Objetivos Específicos *19*

3.5. HIPÓTESIS **19**

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES: **20**

3.7. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN **26**

3.8. POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y MUESTRA POBLACIONAL **26**

3.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN **26**

3.10 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN **26**

3.11. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA **27**

3.11.1. Recolección y organización de datos *27*

3.11.2. Procedimientos de diagnóstico e intervención *27*

3.12. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS **27**

3.12.1 Estadística descriptiva *28*

3.12.2. Estadística inferencia **29**

3.13. ASPECTOS BIOÉTICOS **32**

3.13.1. Propósito *32*

3.13.2. Procedimiento *33*

3.13.3. Confidencialidad *33*

3.13.4. Consentimiento informado *33*

CAPÍTULO IV **34**

4. RESULTADOS **34**

CAPÍTULO V **58**

5. DISCUSIÓN **58**

CAPÍTULO VI **68**

6.1 CONCLUSIONES **68**

6.2. RECOMENDACIONES **70**

6.2.1 Diagnostico **70**

6.2.2 Valoración genética y otros biomarcadores **70**

6.2.3 Evaluaciones relativas al tratamiento **71**

6.3. LIMITACIONES **72**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **73**

Anexo 1. ..... **77**

Anexo 2 ..... **80**

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. - Sistema de estatificación del riesgo en mieloma múltiple **.....13**

TABLA 2. – Matriz de variables y codificación **.....20**

TABLA 3.- Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019 **.....34**

TABLA 4. - Características clínicas de pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019 **.....35**

TABLA 5. - Características de estadificación pronóstica y diagnóstico en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019 **.....37**

TABLA 6. - Características del tratamiento recibido por pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2015 a enero 2019 **.....38**

TABLA 7. - Complicaciones en pacientes con mieloma múltiple, atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2015 a enero 2019 **.....43**

TABLA 8. - Parámetros de laboratorio obtenidos en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019 **.....44**

TABLA 9. Áreas bajo la curva y puntos de corte para discriminación de mortalidad en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019**.....45**

TABLA 10. - Análisis de supervivencia en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019**.....49**

TABLA 11.- Factores asociados a mortalidad o evolución desfavorable en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2015 – enero 2019 **.....57**

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1.- Radiología convencional en mieloma múltiple en la gráfica se muestran lesiones osteolíticas clásicas en mieloma múltiple. A. Lesiones líticas en peroné izquierdo. B. Lesiones líticas en radio y cúbito del lado derecho. C. Lesiones líticas en bóveda craneal. **9**

GRÁFICO 2. - Distribución de los pacientes de acuerdo al estado iss al diagnóstico **36**

GRÁFICO 3.- Distribución de los pacientes de acuerdo al componente m. **36**

GRÁFICO 4. - Tratamientos utilizados en primera línea. **39**

GRÁFICO 5. - Respuesta al tratamiento de primera línea **40**

GRÁFICO 6. - Tratamiento de segunda línea **41**

GRÁFICO 7. - Respuesta al tratamiento de segunda línea **42**

GRÁFICO 8.- Análisis ROC de parámetros de laboratorio en pacientes con Mieloma Múltiple **46**

GRÁFICO 9. - Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple según el estadio de la enfermedad **51**

GRÁFICO 10. - Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple según cariotipo **51**

GRÁFICO 11. - Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple según anticuerpos **52**

GRÁFICO 12.- Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple según tratamiento inicial **52**

GRÁFICO 13.- Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple según respuesta a tratamiento inicial **53**

GRÁFICO 14.- Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple que recibieron radoterapia **53**

GRÁFICO 15.- Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple que recibieron radioterapia **54**

GRÁFICO 16.- Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple con tratamiento de segunda línea **54**

GRÀFICO 17.- Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple y complicaciones infecciosas.....**55**

GRÁFICO 18.- Análisis de supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con Mieloma Múltiple y neuropatía **55**

RESUMEN

En el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal en el periodo de enero 2015 a enero 2019. Se incluyeron 151 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. La mortalidad general fue de 39.1%. La media de supervivencia fue 27.7 meses. Los esquemas de primera línea basados en Talidomida se usaron en el 73.1%, y Bortezomib se usó en el 18.5%. La remisión parcial fue la principal respuesta terapéutica en el 30.5% de pacientes. Las complicaciones asociadas al tratamiento fueron principalmente neuropatía periférica, trastornos infecciosos respiratorios y urinarios. Solo el 4.8% recibió trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El riesgo de mortalidad se incrementa con la edad (OR: 1.573, p=0.047), cariotipo hipodiploide (OR: OR: 3.090, p=0.05), Estadio III (OR: 3.026, p=0.044), componente M tipo IgG (OR: 2.352, p=0.013), hipercalcemia (OR: 1.610, p=0.018), hipoalbuminemia (OR: 2.541, p=0.012) e incremento de beta 2 microglobulina (OR: 3.192, p=0.04). Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron similares a la literatura internacional.

Palabras Clave: Mieloma Múltiple, Supervivencia, Epidemiología, Factores de Riesgo, Pronóstico

ABSTRACT

At Carlos Andrade Marín Specialty Hospital, an observational, descriptive, retrospective cross-sectional study was conducted in the period from January 2015 to January 2019. 151 patients with a diagnosis of multiple myeloma were included. The overall mortality was 39.1%. The average survival was 27.7 months. Thalidomide-based first-line schemes were used in 73.1%, and Bortezomib was used in 18.5%. Partial remission was the main therapeutic response in 30.5% of patients. Complications associated with treatment were mainly peripheral neuropathy, respiratory and urinary infectious disorders. Only 4.8% received hematopoietic progenitor cell transplantation. The risk of mortality increases with age (OR: 1,573, p = 0.047), hypodiploid karyotype (OR: OR: 3,090, p = 0.05), Stage III (OR: 3,026, p = 0.044), component M type IgG (OR: 2,352, p = 0.013), hypercalcemia (OR: 1,610, p = 0.018), hypoalbuminemia (OR: 2,541, p = 0.012) and increase in beta 2 microglobulin (OR: 3,192, p = 0.04). The risk factors associated with mortality were similar to the international literature.

Keywords: Multiple Myeloma, Survival, Epidemiology, Risk Factors, Prognosis

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple, es considerado como la segunda neoplasia de origen sanguíneo más frecuente a nivel mundial, conociéndose que la misma representa al menos el 1% de todas las enfermedades neoplásicas y el 13% de todas las neoplasias hematológicas. La edad media de diagnóstico acorde a estudios epidemiológicos se halla alrededor de los 62 años en el caso del sexo masculino y de 61 años en el sexo femenino, cuyo rango en general oscila entre los 20 a 92 años, entendiéndose que menos del 2% de casos se presentan antes de los 40 años de edad (Raab, Podar, Breitkreutz, Richardson, & Anderson, 2009).

La incidencia estimada de casos de mieloma múltiple, es de al menos 20000 casos anualmente en países en vías de desarrollo, cuyo ajuste asociado al género oscila en 7.1 casos por cada 100000 en personas del género masculino, y de 4.6 casos por cada 100000 personas, en el caso del género femenino, por lo que, se puede deducir que el género masculino en general es más afectado por esta patología (Raab et al., 2009).

La media de supervivencia de pacientes con diagnóstico establecido por Mieloma Múltiple, tiene una media de 3 a 4 años con tratamiento convencional, en tanto que, aquellos beneficiarios de trasplante autólogo de células madre, la supervivencia llega a un rango de 5 a 7 años (Raab et al., 2009).

En este contexto, es importante establecer el proceso diagnóstico necesario para la caracterización y clasificación posterior del riesgo de los pacientes con mieloma múltiple. En términos generales, se sabe que el abordaje del paciente con sospecha diagnóstica de mieloma, debe incluir valoración clínica detallada, exámenes complementarios de laboratorio e imagen, e incluso estudios de citogenética (Palumbo & Cerrato, 2013).

El objetivo general de este estudio fue realizar la caracterización clínica, epidemiológica y análisis de supervivencia de los pacientes con Mieloma Múltiple atendidos

en un hospital de tercer nivel en un periodo de 4 años. A continuación, se describirá un breve resumen de los capítulos de este trabajo.

El segundo capítulo contiene una descripción actualizada de los conceptos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos del Mieloma Múltiple. El tercer capítulo expone los materiales y métodos con los que se desarrolló este trabajo de investigación. En el cuarto capítulo se exponen los principales desenlaces de la investigación, se hace énfasis en las curvas de supervivencia de los pacientes con esta neoplasia y los diferentes factores pronósticos implicados en la mortalidad.

En el quinto capítulo se realiza la discusión donde contrastamos los resultados obtenidos en los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín frente a datos de otros países de la región y a nivel mundial. En el último capítulo mencionamos varias conclusiones y recomendaciones que consideramos podrían tener impacto a nivel del manejo de la salud pública de esta patología.

De acuerdo con los resultados de este estudio podemos concluir que el Mieloma Múltiple es una enfermedad continúa siendo un desafío para el sistema sanitario de nuestro país ya que pueden mejorarse todos los aspectos relacionados al manejo integral de esta enfermedad.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

El Mieloma Múltiple, representa aproximadamente entre el 1 a 1.7% de todas las neoplasias descritas, y al menos el 10% de todas las neoplasias hematológicas conocidas a nivel mundial. Las tasas de prevalencia e incidencia varían ampliamente entre cada una de las regiones, siendo la disponibilidad de técnicas diagnósticas avanzadas uno de los factores que parece determinar dichas diferencias (Kumar et al., 2017).

Se ha descrito que la mayor incidencia de la patología se evidencia en países desarrollados, misma que alcanza un valor de 78 a 97 casos por cada 100000 personas, lo cual, posiblemente se puede relacionar al mayor acceso a técnicas diagnósticas moleculares y programas de detección más eficaces en relación a países en vías de desarrollo (Kumar et al., 2017).

En Latinoamérica, las tasas de incidencia de mieloma múltiple son variables, aunque potencialmente equivalentes entre cada una de las regiones. En Centroamérica, la tasa de incidencia de esta patología oscila en un rango de 11 a 21 casos por cada 100000 personas, siendo Cuba y Belice los países que mayor frecuencia de casos presenta anualmente. En el caso de Sudamérica, la incidencia anual de casos oscila en un rango de 13 a 17 casos por cada 100000 personas, siendo Ecuador, Paraguay y Colombia los países que mayores tasas de incidencia presentan en la región (Sierra et al., 2016).

De acuerdo al estudio en población latinoamericana, se estima un crecimiento de casos entre 1990 a 2003, hasta en un 43.3%, esto se debe principalmente al incremento de factores ambientales presentes en los lugares de trabajo de los pacientes afectados, y mejores técnicas diagnósticas para la identificación temprana de pacientes, en especial, aquellos con alto riesgo por cariotipo (Sierra et al., 2016).

Según análisis epidemiológicos, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, se estima que, las personas de etnia afroamericana, presentan un incremento

del riesgo de presentación de mieloma múltiple, tres veces mayor a la población caucásica o mestiza, además, el sexo masculino parece ser más susceptible a la presentación de esta patología en relación al sexo femenino, en una relación 2:1 (Kumar et al., 2017).

Las causas epidemiológicamente relacionadas al desarrollo o influencia para la presentación de mieloma múltiple incluyen factores ambientales, ocupacionales y genéticos. En el primer grupo de factores, se ha descrito que la exposición continuada a radiación ionizante mayor a 0.5 Gy incrementa en tres veces el riesgo de presentar mieloma múltiple a largo plazo (Kumar et al., 2017).

Las exposiciones relacionadas al trabajo, es decir, aquellas de origen ocupacional, se han estudiado principalmente en el ámbito de la agricultura, donde se ha descrito que las personas expuestas a pesticidas, solventes, agentes infecciosos, muestran un incremento del riesgo en 1.38 veces, para el desarrollo de mieloma múltiple frente a controles sanos de las mismas características. La exposición a derivados del petróleo y benceno, también ha sido asociada a neoplasias hematológicas, aunque no se ha determinado con claridad el papel exacto en la fisiopatología del mieloma (Kumar et al., 2017).

Los factores genéticos relacionados a la génesis de mieloma se han visto principalmente en le gammapatía monoclonal de significado incierto o MGUS acorde sus siglas en inglés. En un análisis a ocho familias con este tipo de gammapatía, se demostró la herencia autosómica recesiva de un loci alterado que incrementa el riesgo de mortalidad debido a desarrollo de mieloma de alto riesgo, siendo estas alteraciones puntualmente a nivel del brazo corto del cromosoma 6 (6p25) y 16 (16p13), sin embargo, los diversos polimorfismos implicados no han sido del todo clarificados (Kumar et al., 2017).

Se ha descrito en estudios epidemiológicos multicéntricos, que el género masculino incrementa en 14 veces el riesgo de presentar mieloma múltiple frente al género femenino. La edad juega también un papel fundamental en la presentación e incidencia de mieloma múltiple, siendo particularmente rara su presentación antes de los 40 años, y alcanza una incidencia acumulada alta en el rango de 60 a 78 años, por lo cual, es importante su determinación y ajuste al estimar una proyección de supervivencia y prevalencia ajustada por edad y sexo (Alexander et al., 2007).

Los estilos de vida también incrementan el riesgo de desarrollar mieloma múltiple. La obesidad, tiene un riesgo relativo de 1.50 (IC95%: 0.92 – 2.60), en el desarrollo de la enfermedad. El consumo de tabaco, puede incrementar el riesgo de presentar mieloma múltiple con un odds ratio de 2.90 (IC95%: 1.14 – 7.40), en tanto que, el consumo de riesgo de alcohol incrementa el riesgo en 1.7 veces (IC95%: 1.0-2.7) (Alexander et al., 2007).

Considerando las tasas de incidencia, los factores de riesgo anexos, en especial, los relacionados a la edad y género, así como el tipo de tratamiento recibido, pueden influenciar el resultado final de supervivencia en este grupo de pacientes (Costa et al., 2017).

En un análisis multicéntrico de vigilancia a pacientes con mieloma múltiple, se encontró que la supervivencia a los 5 años, en pacientes menores de 65 años se ubicó en un rango de 38.2 – 61.8%, en contraste, con pacientes de 65 a 74 años, cuya supervivencia fue en un rango de 29 a 48.4%, en tanto que, en paciente mayor de 75 años la supervivencia se ubicó en un rango de 21.1 a 34%, por lo cual, se puede concluir que la supervivencia disminuye considerablemente conforme incrementa la edad (Costa et al., 2017).

La Sociedad Americana del Cáncer, estima que la supervivencia en pacientes con mieloma múltiple en 5 años, alcanza un porcentaje acumulado de 34%, siendo los pacientes jóvenes y adultos (entre 25 a 48 años) quienes presentan una mejor tasa de supervivencia (al menos el 76.8% de los supervivientes de la patología, se hallan en este rango de edad) (Tuscano, 2008).

2.2. DIAGNÓSTICO

2.2.1. Manifestaciones Clínicas

En el proceso diagnóstico de mieloma múltiple, inicialmente se obtendrá una historia clínica completa y una descripción sistemática de la sintomatología presentada por el paciente que permite la sospecha de esta patología. En términos prácticos, las manifestaciones clínicas pueden variar de la siguiente manera (Michels, Petersen, & Army, 2017):

a. Síntomas no específicos: fatiga, pérdida de peso, infecciones recurrentes, disnea, nauseas, vómitos.

b. Síntomas y signos óseos: dolor óseo, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas

c. Síntomas periféricos o misceláneos: falla renal, neuropatía periférica, compresión de médula espinal y raíces, sangrado, eventos trombóticos no filiados.

d. Asintomático, pero con valores de laboratorio alterados

En relación con los síntomas dolorosos, en un estudio de 110 casos de mieloma múltiple, se encontró que, el síntoma doloroso más común es el dolor musculo esquelético que se presenta en el 59% de pacientes, seguido de dolor lumbar en un 58%, dolor cervical en un 30%, dolor no específico en una o más regiones óseas 38%. Asimismo, en este estudio se describe, que los pacientes bajo sospecha de mieloma múltiple presentaron mayor incidencia de infecciones virales en un 56% de pacientes frente a las bacterianas que alcanzaron el 48% de los casos. La prevalencia de estos síntomas es notoriamente mayor en pacientes mayores de 69 años (Goldschmidt et al., 2017).

La prevalencia de dolor severo en los pacientes con mieloma múltiple, alcanza un valor ponderado de 58.6% en grandes estudios poblacionales, en tanto que, el dolor óseo de forma específica, alcanza una prevalencia de 44.7%, constituyendo la principal causa de manejo crónico del dolor en este grupo de pacientes (Ramsenthaler et al., 2016)

En una revisión sistemática, en la que se incluyeron 36 estudios, con una muestra de 3023 paciente, se determinó que la fatiga es la manifestación clínica más común alcanzando una prevalencia del 98.8%, en tanto que, los movimientos involuntarios de las manos alcanzan una prevalencia equivalente del 53.4%, la constipación es un síntoma observado en al menos el 65.2%.

Otros síntomas como la disminución de la capacidad física se observó en el 98.9% de los pacientes con mieloma múltiple, en tanto que, la disminución de la función cognitiva se ha visto en al menos el 80.2% de los casos (Ramsenthaler et al., 2016).

La sintomatología general o no específica más frecuente en este grupo de pacientes, se relacionan a la debilidad y sensación de cansancio hasta en el 46.9% de pacientes, seguido por la anorexia o pérdida del apetito en un 42.7%, diarrea no infecciosa en el 40.7%, ansiedad y depresión en el 35.7%, alteraciones en la función sexual en el 23.5%, nausea y vómito en el 17.7% y edema periférico hasta en el 6.9% de pacientes (Ramsenthaler et al., 2016).

La reducción en la calidad de vida asociada a la sintomatología relacionada al mieloma múltiple y su tratamiento, se da principalmente en la función física hasta en el 98.9% de pacientes con sintomatología dolorosa y osteomuscular, seguido por alteraciones en la determinación del rol y autopercepción de valía social hasta en el 67%, disfunción emocional con trastornos depresivos o ansiedad hasta en el 57.7% de pacientes, alteraciones en la funcionalidad e integración social hasta en el 58% de pacientes, por lo cual, la sintomatología ha de observarse y controlarse acorde sea el caso al diagnóstico o en su seguimiento (Ramsenthaler et al., 2016).

2.2.2. Diagnóstico por laboratorio

Para el abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de mieloma múltiple, inicialmente se realizarán exámenes complementarios, siendo el hemograma y la cuantificación de albúmina sérica, calcio sérico, creatinina, urea y electrolitos, los test a realizar de forma inicial, con la finalidad de buscar anemia (hemoglobina menor a 12 g/dL), incremento en los niveles de creatinina (valor sobre de 1.3 o 2 mg/dL) e hipercalcemia (calcio sérico sobre 10.1 mg/dL, que se presentan en el 73%, 48% y 28% de todos los casos de pacientes con sospecha inicial de mieloma múltiple (Raju Mehta, Suhail, Haddad, Zalzaleh, & Lerma, 2014).

Una vez establecida la agrupación sindrómica, con las manifestaciones clínicas y los exámenes iniciales, se realizarán test confirmatorios, que incluye la cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, determinación del marcador tumoral β2-microglobulina, lactato deshidrogenasa, determinación de cadenas ligeras en suero, electroforesis de proteínas, cuantificación sérica de inmunoglobulinas. Establecidos estos test diagnósticos, se realizará un aspirado y biopsia de médula ósea para determinar fenotipos, y ejecución de test de hibridación in situ, citometría de flujo e inmunohistoquímica (Michels et al., 2017).

Obtenidos los resultados de laboratorio y de biopsia, se contrastarán los mismos con los criterios diagnósticos de mieloma múltiple que son: células plasmáticas clonales mayor a 10% en médula ósea, presencia de hipercalcemia con un valor superior a 10 mg/dL, insuficiencia renal con clearence de creatinina menor a 40 mal/min/1.73m^2, anemia establecida con un valor menor de 12 mg/dL, con lo cual se establece el diagnóstico. La cuantificación de β2 microglobulina y lactato deshidrogenasa permite establecer la estadificación en relación al International Staging System (ISS), siendo los valores del primer marcador los más determinantes, cuando son mayores a 3.5 mg/L (Raju Mehta et al., 2014).

En relación, a la evaluación citogenética de la biopsia de médula ósea, la del (17p) y t (4;14), t (4;16), son asociadas con más frecuencia a peor pronóstico en los pacientes con mieloma múltiple. Así también el hallazgo de trisomías en los cromosomas 3 y 5 también pueden significar una progresión más agresiva de la enfermedad. En todos los casos, se sugiere realizar técnica FISH en células CD-138 (+) (Raju Mehta et al., 2014).

2.2.3. Diagnóstico por imágenes

El diagnóstico por imágenes en los casos de mieloma múltiple, en general aporta datos relativos a complicaciones y a la extensión de la enfermedad en el caso de seguimiento del paciente sometido a trasplante o quimioterapia (Touzeau & Moreau, 2013).

La radiología convencional, es uno de los test iniciales para la valoración del paciente con mieloma múltiple, y en general, se la conoce como "serie ósea". Estas técnicas permiten la valoración de lesiones líticas, que en general se observan como lesiones circulares perforantes, que son visibles a nivel craneal, hueso iliaco, huesos largos (en especial fémur y húmero). Además, se pueden valorar compresiones y acuñamientos a nivel vertebral, mismas que aparentan una osteopenia difusa (Touzeau & Moreau, 2013).

En la evaluación radiológica convencional, cerca del 80% de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, tiene lesiones óseas obvias. Los segmentos que con mayor frecuencia se afectan son: columna vertebral en un 65% de casos, costillas en el 45% de casos, cráneo y hombros en el 40%, pelvis y huesos largos en el 30 y 25% respectivamente. En raras ocasiones se evidencia lesiones a nivel de codos o rodillas (Touzeau & Moreau, 2013)

En el GRÁFICO 1, se muestran proyecciones radiológicas con lesiones líticas representativas de pacientes con mieloma múltiple.



Gráfico 1: Radiología Convencional en Mieloma Múltiple En la gráfica se muestran lesiones osteolíticas clásicas en Mieloma Múltiple. A. Lesiones líticas en peroné izquierdo. B. Lesiones líticas en radio y cúbito del lado derecho. C. Lesiones Líticas en bóveda craneal.
Fuente: Michels, T. C., Petersen, K. E., & Army, M. (2017). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. American Family Physician, 315, 377–383.

En contraste con la radiología convencional, la ejecución de tomografías axiales computarizadas permite la detección de pequeñas lesiones osteolíticas, que pueden no ser identificadas con radiografía simple, además ofrece ventajas en torno a la rapidez de ejecución y la posibilidad de reconstrucción de los segmentos de interés. Además de las lesiones osteolíticas pequeñas, los estudios con tomografía, permiten visualizar la extensión de lesiones extraóseas (por ejemplo: plasmocitomas extracelulares) (Raza, Leng, & Lentzsch, 2017).

La aplicación y uso de la tomografía, también permite la obtención de muestras por biopsia dirigida con aguja fina. Se entiende que la tomografía es un examen con mayor sensibilidad y especificidad frente a la radiografía convencional, y muestra mejor las lesiones en sitios como hombros, costillas y esternón, y además permite estimar de mejor manera el riesgo de fracturas. La tomografía ayuda también en el plan de radioterapia y procedimientos quirúrgicos, sin embargo, también expone al paciente al mayor carga de radiación frente a la radiología convencional (Raza et al., 2017).

El uso de resonancia magnética en la evaluación de pacientes con mieloma múltiple, permite reconocer de forma precisa el grado de avance de la enfermedad e identificar

invasión a nivel de médula ósea, en la que es más sensible y específico que radiología convencional y la tomografía axial computarizada (Raza et al., 2017).

La resonancia magnética permite identificar con mayor claridad compresiones a nivel de médula espinal, así como, mejor visualización de masas extramedulares. También se ha descrito el uso de los estudios por resonancia magnética para la discriminación entre mieloma activo y mieloma latente, así como para el establecimiento de pronóstico en relación a número de lesiones focales que en la misma se describen (Raza et al., 2017).

El uso de imágenes por emisión de positrones, no se encuentra por completo validado en el seguimiento del paciente con mieloma múltiple. En general, el uso de la tomografía por emisión de positrones permite establecer la respuesta al tratamiento, e incluso se ha descrito como una técnica más sensible que la resonancia magnética nuclear.

Las desventajas relacionadas al uso de la tomografía con emisión de positrones, radica en la posibilidad de falsos positivos debido a infección o inflamación, alto costo, actualmente no hay estándares específicos de comparación y existe baja sensibilidad en la detección de infiltrados medulares difusos (Raza et al., 2017).

2.2.4. Criterios Diagnósticos

De acuerdo a los datos clínicos, laboratorio e imagen, obtenidos del proceso diagnóstico en pacientes con mieloma múltiple, se pueden establecer diversos criterios para determinar un estado latente de la enfermedad (Brigle & Rogers, 2017).

El acrónimo CRAB, se utiliza para la definición de un estado de progresión del mieloma, el cual, se caracteriza por: niveles elevados de calcio (C: calcio sérico mayor a 11 mg/dL), insuficiencia renal (R: tasa de filtrado glomerular menor a 40 mL/min o creatinina sérica mayor a 2 mg/dL), anemia (A: hemoglobina con disminución de 2 g/dL bajo el límite normal o menor a 10 g/dL), lesiones ósea (B: más de una lesión detectada por radiografía convencional, tomografía axial computarizada o tomografía por emisión de positrones) (Brigle & Rogers, 2017).

Por otro lado, también se ha establecido una serie de criterios para determinar un mieloma múltiple de alto riesgo, el cual, incluye la presencia de biomarcadores, los cuales se

engloban en el acrónimo SLiM, En este acrónimo, se incluyen, a las células plasmática (S: células plasmáticas clonales en médula ósea superior al 60%), índice de cadenas ligeras (Li: índice de cadenas ligeras libres en plasma mayor o igual a 100) y lesiones valoradas por resonancia magnética nuclear (M: mayor de 1 lesión focal, mayor a 5 mm, detectada por resonancia magnética nuclear) (Brigle & Rogers, 2017).

Debe identificarse el subtipo de proteína monoclonal o componente M. Pueden encontrarse inmunoglobulinas completas como IgG, IgA, y con menos frecuencia IgM IgD e IgE. Un estudio realizado en Argelia en 2121 pacientes reportó una frecuencia de presentación de 56.7%, 22, 6%, 1,79%, 1.1% y 0.1% para cada anticuerpo respectivamente. En este mismo estudió demostró la presencia de Mieloma Múltiple de cadenas ligeras en un 14.9%. (Belouni et, al 2019).

2.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PRONÓSTICO

2.3.1. Estratificación del Riesgo

La estratificación del riesgo permite determinar y pronosticar la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple, y decidir incluso las conductas terapéuticas acorde al estrato en el que el paciente sea clasificado. Los diferentes sistemas de clasificación utilizan factores pronósticos en relación a test específicos (Ooi, de Mel, & Chng, 2016).

Actualmente, se conocen dos sistemas de estratificación de riesgo: el Sistema de Durie-Salmon (DS) y el International Staging System (ISS). El Sistema de Durie-Salmon, fue desarrollado hace 30 años, y provee una clasificación basada en las cuantificaciones de calcio sérico, función renal, hemoglobina y número de lesiones líticas (Ooi et al., 2016)..

La escala de Durie-Salmon, puede incluso predecir la respuesta de una dosis estándar de quimioterapia, sin embargo, una de sus limitantes radica que la variabilidad interobservador en el contaje y determinación del número de lesiones líticas, brecha que ha mejorado en los últimos años con la utilización de técnicas como resonancia magnética nuclear y tomografía por emisión de positrones, misma que fue adoptada para esta escala en el 2003, cuando la International Myeloma Working Group, actualizó el sistema de clasificación considerando el estadiaje con el uso de técnicas de imagen (Ooi et al., 2016).

En contraste con el sistema de clasificación de Durie-Salmon, se ha desarrollado el International Staging System, mismo que analizó en su construcción diversos factores pronósticos, encontrando que, la cuantificación de β2-microglobulina y albúmina son determinantes al momento de establecer un pronóstico, siendo superior a otros factores como el contaje de plaquetas, determinación de calcio sérico, niveles de creatinina, edad, hemoglobina e incluso el porcentaje de células plasmáticas en médula ósea (Ooi et al., 2016). Además de los antes mencionados, este sistema de clasificación considera a los fenotipos en citogenética para la clasificación, en especial en su versión revisada actual (Chng et al., 2014).

El International Staging System (ISS), segrega a los pacientes con myeloma múltiple en estadio I, II, III, los cuales están asociados con una supervivencia de 62, 44 y 29 meses respectivamente. Se asigna al estadio I, cuando los niveles séricos de β2-microglobulina son menores a 3.5 mg/L y el valor de albúmina sérica es mayor a 3.5 g/dL, en tanto que, se asignará al estadio II, cuando no existan criterios de estadio I o III, por lo que, al estadio III, se asignarán a los pacientes cuyo valor de β2-microglobulina supere los 5.5 mg/L (Chng et al., 2014).

Actualmente, el ISS se ha complementado, debido al caso que algunos pacientes eran sobre-estimados en riesgo debido a las variaciones que existen en los puntos de corte de los valores de β2-microglobulina, debido a comorbilidad como la insuficiencia renal, por lo que, al mismo se le ha complementado con la consideración de anomalías cromosómicas de riesgo y la cuantificación de lactato deshidrogenasa (Ooi et al., 2016).

Es así, que al momento, el estadio I, corresponde a los niveles mencionados previamente de β2-microglobulina y albúmina, presencia de alteraciones cromosómicas estándar, con valores de lactato deshidrogenasa normales; el estadio II, es descrito de forma similares, es decir, cuando no se cumplan criterios del estadio I o III, y por consecuente, el estadio III, incluye la cuantificación superior de 5.5 mg/L de β2-microglobulina con presencia de alteraciones cromosómicas de riesgo del (17p), t(4;14) y t(14:16) y valores elevados de lactato deshidrogenasa (Ooi et al., 2016).

En la Tabla 1, se resumen los sistemas de estratificación del riesgo para pacientes con mieloma múltiple.

Tabla 1. - Sistema de Estatificación del Riesgo en Mieloma Múltiple

Estadio	Clasificación Durie-Salmon	ISS	ISS-Revisado
I	***Todos los siguientes:*** Hemoglobina >10 g/dL, calcio sérico ≤ 12 mg/dL, ausencia de enfermedad ósea o plasmocitoma solitario. IgG menor a 5 g/dL o IgA menor a 3 g/dL	β2-microglobulina < 3.5 mg/L y albúmina sérica ≥ 3.5 g/Dl	ISS Estadio I + Alteraciones cromosómicas de riesgo estándar y niveles normales de lactato deshidrogenasa
II	Sin criterios de Durie Salmon I o III	Sin criterios de ISS I o III	Sin criterios de ISS-R I o III
III	***Cualquiera de los siguientes puede estar presente:*** Hemoglobina < 8.5 g/dL, calcio sérico > 12 mg/dL, más de 2 lesiones líticas en vigilancia ósea, IgG > 7 g/dL o IgA > 5 g/dL, excreción de cadenas ligeras en orina mayor a 12 g en 24 horas	β2-microglobulina > 5.5 mg/L	ISS Estadio III + Alteraciones cromosómicas de alto riesgo *del (17p), t(4;14) y t(14:16) o* niveles elevados de lactato deshidrogenasa

Fuente: Michels, T. C., Petersen, K. E., & Army, M. (2017). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. American Family Physician, 315, 377–383.

2.3.2. Pronóstico

El pronóstico en los pacientes con mieloma múltiple puede estar influenciado por una variedad de factores, siendo las clasificaciones de alto riesgo y los resultados del tratamiento los que en general se hallan más relacionados a la tasa de supervivencia final, sin embargo, la presencia de comorbilidades y factores anexos idiosincráticos del paciente influyen en la predicción final (Mainou et al., 2017).

En una revisión sistemática de evidencia relativa a la supervivencia de pacientes con mieloma múltiple en relación a los resultados de tratamiento, no encontró una relación positiva entre la resolución completa en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y la supervivencia final cuyo coeficiente de regresión es de 0.02 con IC 95%: 0.06 – 0,10, en tanto que, el coeficiente de regresión en pacientes con resolución completa derivado de tratamiento quimioterápico fue de -0,11 con IC95%: -0.44

– 0.22. En el análisis por meta-regresión, no se encontró relación entre las respuestas convencionales de tratamiento y la supervivencia final en pacientes con mieloma múltiple (Mainou et al., 2017)

La estratificación del riesgo, permite también definir la supervivencia final de los pacientes con mieloma múltiple, en el caso de la clasificación de Durie Salmon, la supervivencia en los estadios I, II, III, corresponden en un rango de 73, 52 y 31 meses; en tanto que, en la clasificación revisada del riesgo por la International Staging System, en los estadios I, II y III, la supervivencia se halla en un margen de 62, 44 y 29 meses promedio, por lo que, la presencia de mutaciones de alto riesgo, así como niveles de marcadores tumorales elevados y aumento en el número de lesiones líticas disminuyen dramáticamente la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple (Ziogas, Dimopoulos, & Kastritis, 2018).

Otros factores relacionados, incluyen la edad del paciente. Se ha descrito que los pacientes mayores a 65 años, tienen una supervivencia independiente en los primeros 3 años del diagnóstico del 57%, en tanto que, aquellos menores de esta edad, la supervivencia supera el 80%, brecha que probablemente es explicada por las comorbilidades anexas en los pacientes mayores a 65 años de edad, además, de encontrar mayor cantidad de mutaciones de alto riesgo a nivel cromosómico en ese grupo de edad, así como el no ser elegibles para trasplante autólogo de células hematopoyéticas (Ziogas et al., 2018).

La falla renal, es una de las comorbilidades más descritas en los pacientes con mieloma múltiple, y en consecuencia, es uno de los factores de mal pronóstico en este grupo poblacional. La insuficiencia renal incrementa en 3 veces el riesgo de fallecimiento en los primeros dos meses del tratamiento, y en estudios epidemiológicos, se ha descrito mortalidad temprana en al menos el 30% de los pacientes con mieloma e insuficiencia renal concomitante (Gregersen et al., 2017).

Es importante el tratamiento oportuno de esta patología durante el tratamiento y seguimiento del paciente con mieloma, dado la mejoría y beneficio en supervivencia, pues, en aquellos pacientes con tasa de filtración glomerular menor a 40 ml/min/1.73m^2, tienen una supervivencia de 33 meses, comparados con aquellos en los que se logra una mejoría de la

tasa de filtración glomerular sobre 40 ml/min/1.73m^2 o aquellos que iniciaron el tratamiento con una tasa superior a la descrita, presenta supervivencia de 56 y 112 meses respectivamente (Gregersen et al., 2017).

Otra de las patologías que pueden influir sobre el pronóstico y supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple, son las enfermedades infecciosas. La presencia de infección incrementa el riesgo de mortalidad con un HR: 7.1 (IC95%: 6.8 – 7.4), las cuales, se asocian principalmente a la etiología bacteriana (Blimark et al., 2015).

Las infecciones respiratorias –en especial, neumonía-, incrementan el riesgo de mortalidad con un HR: 7.7 (IC95%: 7.2 – 8.1), en tanto que, el desarrollo de sepsis, incrementa el riesgo de mortalidad con un HR: 15.6 (14.3 – 17.1). Las infecciones de vías urinarias –pielonefritis principalmente-, incrementan el riesgo de mortalidad temprana con un HR: 4.3 (IC95%: 2.9 – 6.4), mientras que, las infecciones como meningitis y endocarditis, incrementan el riesgo de mortalidad con un HR: 16.6 (IC95%: 10.2 – 27.1) y HR: 5.3 (IC95%: 3.4 – 8.1) respectivamente (Blimark et al., 2015).

Las infecciones de etiología viral, también incrementan de forma significativa el riesgo de mortalidad, con un HR: 10 (IC95%: 8.9 – 11.4), donde, las infecciones como influenza, incrementan la mortalidad temprana con un HR: 6.1 (IC95%: 4.9 – 7.6) y las infecciones por herpes zoster, incrementan la mortalidad con un HR: 14.8 (IC95%: 12.1 – 18.2), por lo cual, el reconocimiento y tratamiento oportuno de estas patologías son de vital importancia en pacientes con mieloma múltiple (Blimark et al., 2015).

Finalmente, algunas variables relativas al cuidado de la salud y demográficas, también influyen en el pronóstico del paciente con mieloma múltiple. El género masculino, tiene de forma inherente un incremento del riesgo de mortalidad con un OR: 1.163 (IC95%: 1.034 – 1.305, p=0.012), la edad sobre 65 años tiene un OR: 1.511 (IC95%: 1.272 – 1.796, p<0.001), nivel de ingresos bajos o pobreza OR: 1.613 (IC95%: 0.827 – 3.146, p=0.161), presencia de enfermedades catastróficas OR: 1.347 (IC95%: 1.171 – 1.549, p < 0.001), en tanto que, el tratamiento en hospitales especializados, aparece como un factor protector con un OR: 0.864 (IC95%: 0.655 – 1.140), además de la referencia y seguimiento por oncología y hematología OR: 0.884 (IC95%: 0.782 – 0.999) (Chen et al., 2016).

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. JUSTIFICACIÓN

El mieloma múltiple es una de las neoplasias hematológicas más frecuentemente observados a nivel mundial. Generalmente la patología se presenta hacia los extremos de la vida, siendo el corte de 65 años, uno de los factores más determinantes en el tiempo de presentación. La media de supervivencia oscila entre 2 a 4 años, luego del diagnóstico, incluso con los avances recientes en tratamiento y detección inicial de la enfermedad, sin embargo, para el contexto epidemiológico es indispensable la caracterización de este grupo poblacional con la finalidad de establecer tendencia que permitan anticipar desenlaces y toma de decisiones.

Este estudio busca describir los aspectos epidemiológicos presentes en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, y de forma consecuente analizar la supervivencia alcanzada por los pacientes en relación con las variables dependientes y factores de riesgo anexos a cada uno de los casos. Este estudio no busca determinar fiabilidad de pruebas diagnósticas, tampoco, efectividad de esquemas terapéuticos, por lo que, dichos tópicos no serán abordados en los análisis estadísticos.

Este trabajo de investigación ayudará a determinar los aspectos relativos a la clínica de presentación, factores de riesgos anexos, valores medios de constantes de laboratorio e imagen relativas al diagnóstico en pacientes con mieloma múltiple, disponiendo así una base de caracterización poblacional de la experiencia en el Hospital Carlos Andrade Marín, misma que actualmente no se dispone en dicha unidad.

Del mismo modo, permitirá establecer el tiempo de supervivencia en función a las variables epidemiológicas ajustadas, corrección de confusores y cruce relativas a los estadios

de la enfermedad y tratamientos aplicados, definiendo así un modelo multivariado que permita predecir pronósticos en dicho grupo de pacientes.

Actualmente, los estudios disponibles relativos a mieloma múltiple en Ecuador se basan en la descripción de criterios diagnósticos, revisiones sistemáticas de la literatura y aspectos citogenéticos y moleculares respecto a la patología en mención, sin embargo, no se han ejecutado estudios epidemiológicos de caracterización mixta o análisis de supervivencia o socioeconómicos relativos a mieloma múltiple, sino únicamente, la tasa cruda de prevalencia e incidencia en hospitales especializados.

Sin comentar medias de valores de laboratorio, frecuencia de presentación clínica o modelos de análisis de supervivencia, por lo que, se vuelve fundamental la descripción integral de dichos aspectos en este grupo de pacientes.

En cuanto a los aspectos metodológicos, se establecerá la descripción epidemiológica multivariada de aspectos cualitativos y cuantitativos en pacientes con mieloma múltiples, estableciendo incluso factores de riesgo asociados al desenlace de la enfermedad. Además, se diseñará un modelo de Kaplan-Meier ajustado, que permita estimar y analizar la tendencia en supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple.

3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El Mieloma Múltiple representa al menos el 1 a 2% de todas las patologías neoplásicas. Anualmente se presentan 5 casos por cada 100000 personas a nivel mundial, cuya media de edad se halla en un rango de 66 a 70 años, siendo rara su presentación antes de los 30 años. La supervivencia de pacientes tras 5 años de diagnóstico en la década de los 80 llegaba apenas al 34%, en tanto que, la supervivencia entre el 2000 a 2015 llega hasta un 61%, sin embargo, la epidemiología varía ampliamente en cada región debido a la influencia genética, ambiental e idiosincrática de cada región (Kazandjian & Branch, 2017). La mejoría en la supervivencia se debe principalmente al advenimiento de nuevas y mejores opciones terapéuticas para este tipo de patología (Bergsagel, 2014),

En Latinoamérica, las mayores tasas de incidencia de mieloma múltiple se observan en Colombia, donde se presentan 14.2 casos por cada 100000 habitantes anualmente. En esta

región la mortalidad se ve con mayor frecuencia en el género masculino, con una media de edad de presentación de 63 años de edad (Curado, Oliveira, Silva, & Souza, 2018). Hay gran variabilidad en cuanto a las tasas de supervivencia en cada una de las regiones, siendo menor en Ecuador, Costa Rica y Colombia, cuyo rango oscila entre 41 a 72 meses.

A pesar de esta descripción no se han definido de forma específica cuales son los factores implícitos en las diferencias y brechas epidemiológicas en cada uno de los países de la región (Hungria et al., 2017).

En Ecuador, acorde a estadísticas presentadas por el Registro Nacional de Tumores, se describe que la incidencia de Mieloma Múltiple alcanzó los 91 casos por cada 100000 personas entre el 2006 – 2010, de los cuales el 61.3% corresponden al género masculino. La tasa de mortalidad asociada al Mieloma Múltiple llega al 43.5%, siendo el rango de edad de 60 a 74 años, los que mayor mortalidad presenta, con una frecuencia acumulada del 36.4%,

Sin embargo, en este registro no se consideran factores de riesgos anexos, tampoco curvas de supervivencia multivariado que permita establecer un contexto íntegro de la patología fuera de las tasas crudas de prevalencia, incidencia y mortalidad, por lo que, y dada la variabilidad epidemiológica incluso entre provincias, es indispensable la caracterización multivariada en este grupo poblacional (Cueva & Yépez, 2014).

3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Es así, que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, imagenológicas y de supervivencia de los pacientes con Mieloma Múltiple atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015-enero 2019?

3.4. OBJETIVOS

3.4.1 Objetivo General

- Determinar las características epidemiológicas relativas a la presentación clínicas, diagnóstico de laboratorio e imagen y supervivencia en pacientes con Mieloma

Múltiple en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2015 a enero 2019.

3.4.2 Objetivos Específicos

a) Definir las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes oncohematológicos diagnosticados con Mieloma Múltiple en el Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín.

b) Describir las variables y constantes de laboratorio e imagen derivadas de los procesos diagnósticos y de seguimiento en los pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

c) Establecer los factores de riesgo asociados a mal pronóstico en progresión y remisión de la enfermedad en pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

d) Caracterizar el perfil de complicaciones y causas de morbilidad y mortalidad relacionadas al seguimiento en pacientes con Mieloma Múltiple en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

e) Analizar mediante un modelo predictivo con ajuste de variables confusoras y estadificación del riesgo, la supervivencia de los pacientes con Mieloma Múltiple sometidos a diversos esquemas terapéuticas en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

3.5. HIPÓTESIS

El presente estudio no determina relación causa-efecto, sino la descripción epidemiológica y supervivencia de los pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple, motivo por el cual, no se determina una hipótesis de trabajo.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Tabla 2. – Matriz de variables y codificación

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDIDA
Edad de inicio de la enfermedad	Tiempo que ha vivido una persona hasta la presentación del primer síntoma de la enfermedad	Años cumplidos	Valor absoluto	Cuantitativa discreta	Proporción media mediana moda
Género	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Sexo	1:Femenino 2:Masculino	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Etnia	Auto identificación racial según las población del ecuador	Auto identificación	1:Mestizo 2:Afro descendiente 3:Indígena 4:Montubio 5:Blanco 6.Otros	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Procedencia	Región del país de donde procede el paciente definida por regiones	Regiones geográficas de Ecuador	1: Costa 2: Sierra 3: Oriente	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Ocupación	Profesión asalariada a la que se dedica una persona y que demanda cierta cantidad de tiempo	Empleador del paciente	1:Empleado público 2:Empleado privado 3:Jubilado 4: Otros	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Síntomas al debut	Referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad	Síntomas	1:Dolor Óseo 2:Debilidad Generalizada 3:Fiebre 4:Astenia 5:Pérdida De Peso 6:Alteración del estado de conciencia 7:Otros	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje

Examen físico al debut	Conjunto de maniobras que realiza un médico para obtener información sobre el estado de salud del paciente	Signos	1:Palidez 2:Deformidad Ósea 3:Alza térmica 4:Estado de conciencia 5:Otros	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Leucocitos	Tipo de célula sanguínea que se produce en la médula ósea y que se encuentra en la sangre y los tejidos linfáticos.	Sangre Valor normal: 4.5 - 10 K/µL	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Hemoglobina	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo.	Sangre Valor normal Hombres: 13.3- 18 g/dL Mujeres: 11,7 - 15,7 g/dl	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Hematocrito	Volumen de glóbulos rojos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.	Sangre Valor normal Hombres: 40.7 - 50.3% Mujeres: 36.1 - 44.3%	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo que curan heridas, de 2-3 µm de diámetro,1 derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos	Sangre Valor normal 130 - 400 K/µL	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, producto de desecho en la sangre eliminado por la orina	Sangre Valor normal: 0.5-1 mg/dl	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Albúmina	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las	Sangre Valor normal: 3.5-5.2 g/dL	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda

	más abundantes en el ser humano.				
B2 Microglobulina	Proteína que se encuentra en la superficie de prácticamente todas las células del organismo y es liberada por las células hacia la sangre, particularmente por los linfocitos B y las células tumorales	Sangre Valor normal: 604 - 2286 ng/ml	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Calcio	Ión útil en diferentes funciones del cuerpo humano, pero sobre todo para el mantenimiento de la arquitectura ósea y de la transmisión neuromuscular	Sangre Valor normal: 8.1 - 11.8 mg/dL	Valor absoluto	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Lesiones Óseas	Disminución de masa ósea por unidad de volumen normalmente se producen en el cráneo, la columna, la pelvis, las costillas y en los huesos largos de los brazos y las piernas. Se presentan en forma de "agujeros" en las radiografías.	Imagen	1.Lesiones líticas 2.Fractura 3.Osteopenia	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Porcentaje de infiltración de Células plasmáticas en Medula ósea al diagnostico	Presencia de células plasmáticas en más del 20% en medula ósea	Medula ósea	Valor absoluto	Cuantitativa discreta	Proporción media mediana moda
Cadenas ligeras	Pequeña subunidad polipeptídica de un anticuerpo (o inmunoglobulina)	Sangre Valores normales Kappa: 629 - 1350mg/dl Lambda: 313-723mg/dl	1:Kappa 2:Lambda 3.Otros	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Inmunoglobulina	Proteína plasmática sintetizada por los linfocitos b maduros y las células plasmáticas, en respuesta a la estimulación por un antígeno	Sangre IgA: 82 -453 mg/dl IgG: 751 - 1560 mg/dL IgM: 46 - 304 mg/dL IgD: 0-14mg/dL IgE: 3-423 UI/mL	1:IgG 2:IgA 3:IgM 4:IgD 5:IgE 6:Otros	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda

Cariotipo	Conjunto de los cromosomas de una célula, de un individuo o de una especie, después del proceso en que se unen por pares de cromosomas idénticos y se clasifican según determinados criterios	Cromosomas	1:Hiperdiploide 2:Hipodiploide 3:Normal	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Estadio ISS	Estratificación De Riego De Mortalidad En Pacientes Con Mieloma Múltiple	Sangre, mide: Beta 2 Microglobulina Albumina	1:Estadio 1 2:Estadio 2 3:Estadio 3 4:Estadio 4	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Tratamiento de primera línea	Conjunto de fármacos que Se Emplean Para Curar O Aliviar Una Enfermedad.	Fármacos Quimioterapicos	1:TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona) 2:VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) 3:TD (Talidomida, Dexametasona) 4:Otros	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Respuesta Al Tratamiento Inicial	Criterios de respuesta del IMWG al tratamiento valora la respuesta del organismo a quimioterapia	AS400	1:RC (Respuesta Completa) 2:MBRP (Muy buena respuesta completa) 3:RP (Respuesta Parcial) 4:Progresión	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Tratamiento de segunda línea	Tratamiento que se administra cuando el tratamiento inicial (Terapia de primera línea) no es eficaz o deja de ser eficaz.	Opción terapéutica	Si No	Categórico	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje

Inicio de Tratamiento de segunda línea	Tratamiento que se administra cuando el tratamiento inicial (terapia de primera línea) no es eficaz o deja de ser eficaz.	Fármacos Quimioterapicos	1:TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona) 2:VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) 3:TD (Talidomida, Dexametasona) 4:Otros	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Respuesta Al Tratamiento De Segunda Línea	Criterios de respuesta del IMWG al tratamiento valora la respuesta del organismo a la quimioterapia	AS400	1:RC (Respuesta Completa) 2:MBRC (Muy buena respuesta completa) 3:RP (Respuesta Parcial) 4:Progresión	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Terapia de Mantenimiento	Tratamiento administrado para mantener la mejor respuesta alcanzada después del tratamiento inicial	Fármacos Quimioterapicos	1:Talidomida 2:Bortezomib 3:Melfalan 4:Otros	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Infección con ingreso a hospitalización	Enfermedad causada por esta invasión de agentes patógenos, que requiere manejo por terapia intensiva	Infección	1:Infección Respiratoria 2:Infección Urinaria 3:Infección Gastrointestinal 4:Bacteriemia 5:Otras	Cualitativa Nominal Policotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Terapia Dialítica	Tratamiento renal sustitutivo por afectación renal	Diálisis	1:Hemodiálisis 2:Diálisis peritoneal 3:Otros	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Radioterapia	Tratamiento paliativo adyuvante	Radioterapia	SI NO	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje

Neuropatía periférica asociada al tratamiento	Afección nerviosa, presentando dolor, parestesia, que puede desarrollarse secundario a tratamiento quimioterapico con Talidomida y/o Bortezomib	Neuropatía periférica	Si No	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
TVP/TEP Asociado Al Tratamiento	Alteraciones de la coagulación secundarias a quimioterapia	TVP/TEP	Si No	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Fecha al diagnostico	Tiempo en que se detectó la enfermedad	AS400	Valor absoluto	Cuantitativa discreta	Proporción media mediana moda
Fecha De Ultima Valoración	Ultimo control realizado en hospitalización o consulta externa	AS400	Valor absoluto	Cuantitativa discreta	Proporción media mediana moda
Fecha de Fallecimiento	Tiempo en que se produjo la muerte	AS400	Valor absoluto	Cuantitativa discreta	Proporción media mediana moda
Condición	Estado vital En El Que Se Encuentra El Paciente Al Culminar El Estudio	AS400	Vivo Muerto	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Trasplante De Células Progenitoras Hematopoyéticas	Infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor	AS400	Si No	Categórica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Arellano M. (2020)

3.7. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observaciones, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

3.8. POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y MUESTRA POBLACIONAL

La población de pacientes en el estudio corresponde a todos los varones y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de Mieloma Múltiple que acudieron al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de la Ciudad de Quito, en el período comprendido entre enero 2015 hasta enero 2019, los mismos que según el registro de estadística del servicio existen una totalidad aproximada de 140 pacientes.

La muestra estuvo constituida por los 140 pacientes descritos en la población, por lo que, el criterio para la selección de la muestra es no probabilístico de tipo consecutivo en el que se escogieron aquellos individuos que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio, observando una confiabilidad 95%, error estándar de 0.05% y potencia de estudio 80%

3.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios de IMWG 2014 de Mieloma Múltiple
- Pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple hasta enero 2019
- Pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple que aceptaron recibir tratamiento onco-hematológico

3.10 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de Plasmocitoma Solitario
- Pacientes con otras Gammapatías Monoclonales

3.11. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

3.11.1. Recolección y organización de datos

Previa autorización, tanto del Hospital como de la Universidad, se acudió al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en donde a través del Sistema AS400, se recolectaron los datos en un promedio de 10 historias clínicas por día, los mismos que se anotaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Posteriormente se colocaron en una base de datos en formato Excel, dicha recolección se realizo de lunes a viernes de 15h00 a 20h00.

3.11.2. Procedimientos de diagnóstico e intervención

El presente estudio se baso netamente en la revisión de historias clínicas de forma retrospectiva, por tal motivo, no se realizo directa o indirectamente procedimientos diagnósticos o de intervención.

3.12. **PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

Para el análisis de los datos obtenidos por cada variable de estudio se aplicó tanto estadística descriptiva como inferencial.

Se determinaron agrupaciones de variables, las cuales se explican a continuación.

Se agrupó la variable <<edad>> en las siguientes categorías:

- Menor a 65 años
- Mayor a 65 años

Se agrupó, la variable <<hemoglobina>> en las siguientes categorías:

- Menor a 10 g/dL
- Mayor a 10 g/dL

Se agrupó, la variable <<creatinina>> en las siguientes categorías:

- Menor a 2 mg/dL
- Mayor a 2 mg/dL

Se agrupó, la variable <<calcio>> en las siguientes categorías:

- Menor a 10 mg/dL
- Mayor a 10 mg/dL

Se agrupó, la variable <<albúmina>> en las siguientes categorías:

- Menor a 3.5 mg/dL
- Mayor a 3.5 mg/dL

Se agrupó, la variable <<Beta 2 Microglobulina>> en las siguientes categorías:

- Menor a 5500 ng/mL
- Mayor a 5500 ng/mL

Se agrupó, la variable <<Porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico>> en las siguientes categorías:

- Menor a 30%
- Mayor a 30%

3.12.1 Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas discretas y continuas <<edad al inicio de la enfermedad>>, <<leucocitos>>, <<hemoglobina>>, <<hematocrito>>, <<plaquetas>>, <<creatinina>>, <<albúmina>>, <<beta 2 microglobulina>>, <<calcio>>, <<porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico>>, se aplicaron las siguientes medidas:

- Tendencia central: media, mediana

- Dispersión: desviación estándar

Para las variables cualitativas nominales <<género>>, <<etnia>>, <<procedencia>>, <<ocupación>>, <<síntomas al debut>>, <<examen físico al debut>>, <<lesiones óseas>>, <<cadenas ligeras>>, <<inmunoglobulina>>, <<cariotipo>>, <<estadio ISS>>, <<tratamiento de primera línea>>, <<respuesta al tratamiento inicial>>, <<tratamiento de segunda línea>>, <<inicio de tratamiento de segunda línea>>, <<respuesta al tratamiento de segunda línea>>, <<tratamiento de mantenimiento>>, <<infección con ingreso a hospitalización>>, <<terapia dialítica>>, <<radioterapia>>, <<neuropatía periférica asociada al tratamiento>>, <<TVP/TEP asociado al tratamiento>>, <<condición>>, <<trasplante de células progenitoras>>, se analizaron con:

- Frecuencia relativa y absoluta
- Porcentajes

Los resultados de las variables antes descritas se expresaron en tablas de contingencia personalizadas para caracterización de la muestra de estudio.

3.12.2. Estadística inferencia

- ***Análisis bivariados (diferencia de medias)***

Para el análisis de medias, se tomó como variable de agrupación a <<condición>>, en tanto que, las variables a contrastar fueron: <<leucocitos>>, <<hemoglobina>>, <<hematocrito>>, <<plaquetas>>, <<creatinina>>, <<albúmina>>, <<beta 2 microglobulina>>, <<calcio>>, <<porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico>>, para lo cual se aplicó:

- ***T de Student para muestras independientes***

En conjunto al test T de Student, se aplicó el estadístico de Levene, que permitió establecer la igualdad de varianzas. Se asumió un valor de $p < 0.05$, para establecer significancia estadística.

- ***Análisis bivariados (correlación)***

Se realizaron análisis de correlación, en función de la variable <<género>> y la variable <<condición>>, con las variables <<etnia>>, <<procedencia>>, <<ocupación>>, <<síntomas al debut>>, <<examen físico al debut>>, <<lesiones óseas>>, <<cadenas ligeras>>, <<inmunoglobulina>>, <<cariotipo>>, <<estadio ISS>>, <<tratamiento de primera línea>>, <<respuesta al tratamiento inicial>>, <<tratamiento de segunda línea>>, <<inicio de tratamiento de segunda línea>>, <<respuesta al tratamiento de segunda línea>>, <<tratamiento de mantenimiento>>, <<infección con ingreso a hospitalización>>, <<terapia dialítica>>, <<radioterapia>>, <<neuropatía periférica asociada al tratamiento>>, <<TVP/TEP asociado al tratamiento>>, <<trasplante de células progenitoras>>, por separado, en las cuales se aplicó el siguiente test estadístico:

- Test de Chi Cuadrado de Pearson

Para el análisis de este test, se consideró un valor de $p < 0.05$, para establecer correlación entre cada una de las variables.

- ***Análisis de discriminación de mortalidad por parámetros de laboratorio***

Para el análisis de discriminación de probabilidad de mortalidad en relación a los diversos parámetros de laboratorio, se obtuvo el valor de área bajo la curva (AUC), y se establecieron los puntos de corte, a través del diseño de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), para lo cual, se tomó como el evento a contrastar a la variable <<condición>>, y a los parámetros de evaluación a las variables <<leucocitos>>, <<hemoglobina>>, <<hematocrito>>, <<plaquetas>>, <<creatinina>>, <<albúmina>>, <<beta 2 microglobulina>>, <<calcio>>, <<porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico>>.

Tras la inclusión de los datos, el software arrojó las curvas ROC por cada uno de los parámetros a contrastar y la tabla con los cálculos definidos de AUC. Para determinar que el parámetro permite una discriminación o pronóstico efectivo de la mortalidad, se tomó un valor de corte de 0.6, para establecerlo como un parámetro válido.

Para el cálculo de los puntos de corte, se obtuvo las tablas de coordenadas de cada una de las curvas obtenidas por los diversos parámetros, y se procedió al cálculo del Índice Youden (J), mediante la siguiente expresión:

$$J = Especificidad + (Sensibilidad - 1)$$

El punto de corte, se tomó, mediante el análisis de la frecuencia o punto más elevado de las coordenadas obtenidas en el índice Youden, la cual, se ubicó en la tabla de coordenadas definidas en la curva ROC, y así establecer el valor exacto de punto de corte.

- ***Análisis de supervivencia***

Para el análisis de supervivencia, se decidió optar por la aplicación del método Kaplan-Meier, con la finalidad de obtener las tablas de supervivencia, y las curvas de supervivencia en relación a los factores de contrastar.

Para ejecutar el análisis Kaplan Meier, inicialmente se calculó el tiempo entre el diagnóstico y último seguimiento (o de fallecimiento), con el fin de obtener una variable cuantitativa continua en meses, que se determinó como "tiempo de evento". Tras esto, se definió como evento a la condición "muerto", definida en las variables categóricas anteriormente explicadas.

Los factores a considerar para definir las diversas funciones de supervivencia fueron: <<inmunoglobulina>>, <<cariotipo>>, <<estadio ISS>>, <<tratamiento de primera línea>>, <<respuesta al tratamiento inicial>>, <<tratamiento de segunda línea>>, <<infección con ingreso a hospitalización>>, <<radioterapia>>, <<neuropatía periférica asociada al tratamiento>>, <<TVP/TEP asociado al tratamiento>>, <<trasplante de células progenitoras>>, que fueron las variables con asociaciones significativas en el análisis de correlación previo al análisis de supervivencia.

Una vez determinados los factores, se procedió al diseño de las curvas de supervivencia, y al cálculo del test Log Rank (Mantel-Cox), con la finalidad de establecer una asociación en relación al tiempo de supervivencia y al factor asociado al evento de

mortalidad. Se asumió un valor de $p<0.05$, para establecer significancia estadística sobre la influencia de un factor en la supervivencia final.

- ***Análisis de factores asociados a mortalidad y/o evolución desfavorable***

Para el análisis de los factores relacionados a mortalidad y evolución clínica desfavorable, se diseñaron múltiples modelos de regresión logística binaria, cuya variable dependiente fue: <<condición>>, misma que fue analizada con las siguientes covariables: <<edad (agrupado)>>, <<cariotipo (hipodiploide)>>, <<estadio ISS (III)>>, <<inmunoglobulina (IgG positiva e IgA positiva)>>, <<hemoglobina (agrupado)>>, <<plaquetas (agrupado)>>, <<creatinina (agrupado)>>, <<calcio (agrupado)>>, <<albúmina (agrupado)>>, <<beta 2 microglobulina (agrupado)>>, <<células plasmáticas (agrupado)>>, <<radioterapia>>, <<tratamiento de primera línea>>, <<tratamiento de segunda línea>>, << trasplante de células progenitoras>>, <<respuesta al tratamiento inicial (progresión)>> y <<complicaciones>>.

Las covariables fueron ingresadas al modelo en forma nominal dicotómica en relación a las categorías de interés, las cuales fueron definidas previo a la ejecución del modelo. Se aplicó el test de Hosmer Lemeshow para distinguir diferencias entre las variables de interés, y se calculó el estadístico Wald para contraste de hipótesis.

Se obtuvo el valor del riesgo asociado, mismo que se expresó como Odds Ratio, con intervalos de confianza al 95%. Se asume un valor de $p<0.05$, para establecer significancia estadística y asociación entre el factor analizado y los resultados definidos como variables dependientes.

3.13. ASPECTOS BIOÉTICOS

Esta investigación no involucra ningún tipo de intervención experimental con los pacientes del estudio, de manera que no implica ningún riesgo para estos o la investigadora.

3.13.1. Propósito

Se busca determinar cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y de imagen, tipos, estadiaje y supervivencia de los pacientes con Mieloma

Múltiple del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo Enero 2015 – Enero 2019, con fines únicamente investigativos.

3.13.2. Procedimiento

Se recolectará la información de cada paciente, se usará una base de datos en formato Excel para el registro de los datos de cada sujeto incluido en el estudio, los mismos que serán manejados únicamente por la investigadora, posteriormente se ingresarán los datos obtenidos en el sistema estadístico SPSS versión 24.0. No implica procedimiento alguno con los pacientes, Se guardará la confidencialidad de la información

3.13.3. Confidencialidad

No se compartirá la identidad de aquellos pacientes que estén incluidos en la investigación, con el fin de proteger la confidencialidad de los pacientes, los nombres serán codificados, y se garantizará el resguardo de la información para evitar la violar de los derechos de cada paciente. Todos los datos serán manipulados únicamente por la autora.

3.13.4. Consentimiento informado

Al ser un estudio retrospectivo y los datos tomados del Sistema AS400, no se realizará consentimiento informado a los pacientes, se solicitará autorización del comité de ética del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y Pontificia Universidad Católica del Ecuador

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

En la Tabla 3, se exponen las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en este estudio, un total de 151, de los cuales 96 son del sexo masculino (63.6%) y 55 del sexo femenino (36.4%). La media de edad al diagnóstico fue de 63.87 años (DE±: 11.47).

En relación con el grupo étnico, el 89.4% de pacientes son mestizos. Al menos las tres cuartas partes provienen de la región sierra. La situación laboral de los pacientes fue principalmente la jubilación (32.5%), seguido de empleo en instituciones privadas en el 30.5%. La proporción de pacientes jubilados y empleo privado es significativamente mayor en hombres que en mujeres.

4.1. ANÁLISIS UNIVARIAL

Tabla 3.- Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019

Variable	Sexo				p*
	Masculino		Femenino		
	n	%	N	%	
Etnia					
Mestizo	83	86,5%	52	94,5%	0,304
Afroecuatoriana	5	5,2%	3	5,5%	
Indígena	2	2,1%	0	0,0%	
Montubio	3	3,1%	0	0,0%	
Blanco	3	3,1%	0	0,0%	
Otros	0	0,0%	0	0,0%	
Procedencia					
Costa	16	16,7%	4	7,3%	0,221
Sierra	73	76,0%	49	89,1%	
Oriente	5	5,2%	2	3,6%	
Insular	2	2,1%	0	0,0%	
Ocupación					
Empleado Público	15	15,6%	7	12,7%	0,001
Empleado Privado	35	36,5%	11	20,0%	
Jubilado	36	37,5%	13	23,6%	
Otros	10	10,4%	24	43,6%	

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En la tabla 4, se describen las principales características clínicas. El dolor óseo fue el síntoma más frecuentemente descrito, 61.6% de pacientes seguido de astenia, pérdida de peso, fiebre, alteraciones en la conciencia y otra sintomatología no especificada sin evidenciarse diferencias significativas en función del género.

Al examen físico, los hallazgos más frecuentes fueron: palidez en el 41.1% de pacientes, seguido de deformidad ósea y alteración de la conciencia. Otros signos se presentaron en el 42.4% de pacientes, la mitad de este grupo tuvo un examen físico normal y los demás presentaron varias alteraciones que incluyeron: masas de partes blandas, edema de miembros inferiores y paraparesia. No hubo diferencias en los hallazgos en el examen físico en función al género.

Tabla 4. - Características clínicas de pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019

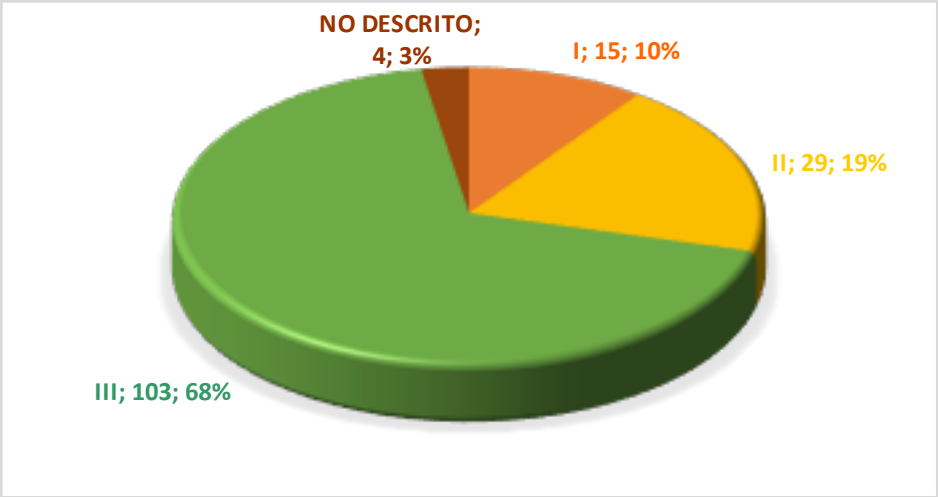
Síntomas					
Dolor Óseo	62	64,6%	31	56,4%	
Debilidad	4	4,2%	0	0,0%	
Fiebre	2	2,1%	2	3,6%	
Astenia	9	9,4%	9	16,4%	0,367
Pérdida de peso	4	4,2%	1	1,8%	
Alteraciones de la conciencia	3	3,1%	1	1,8%	
Otros	12	12,5%	11	20,0%	
Examen Físico					
Palidez	44	45,8%	18	32,7%	
Deformidad	7	7,3%	7	12,7%	
Fiebre	1	1,0%	0	0,0%	0,449
Alteración de la conciencia	6	6,3%	4	7,3%	
Otros	38	39,6%	26	47,3%	

**Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En el Gráfico 2 se observa la distribución de los pacientes de acuerdo al estadio ISS realizado al diagnóstico basados en la determinación de beta 2 microglobulina y albúmina.. Un 68% se encontró en estadio III. Seguidos de estadios tempranos y 3% en quienes no se pudo identificar el estadio inicial. No se dividió a la población en relación al sexo.

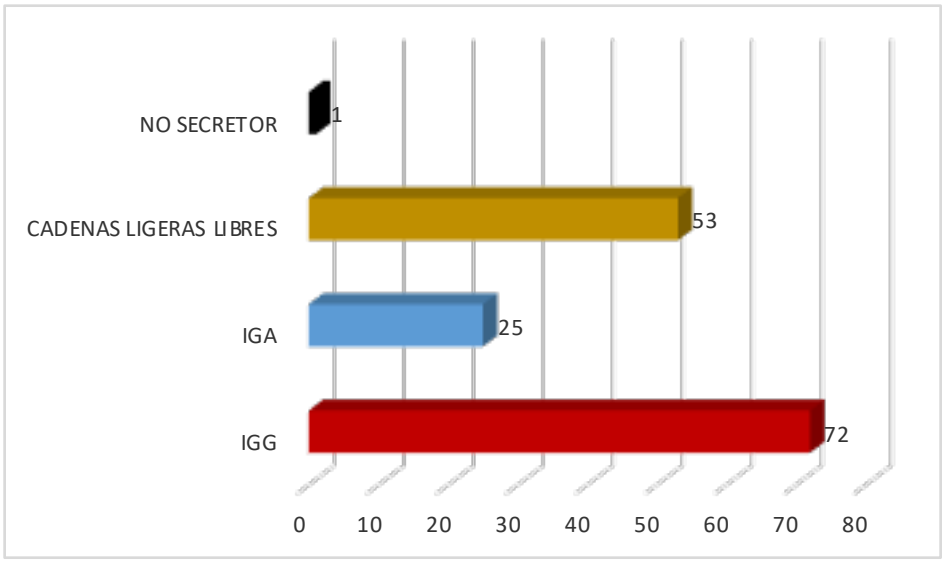
GRÁFICO 2. - Distribución de los pacientes de acuerdo con el estado ISS al diagnóstico



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En el Gráfico 3 se expone la presentación del componente M en los pacientes analizados. 47.6 % de pacientes tuvieron Mieloma Múltiple del tipo IgG, seguido de un 35% de cadenas ligeras, de las cuales el componente principal fue la cadena Kappa en un 78%. El siguiente tipo de proteína monoclonal fue la IgA y por último 1 caso de Mieloma múltiple no secretor.

GRÁFICO 3. - Distribución de los pacientes de acuerdo con el componente M.



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En la Tabla 5, se exponen las características relacionadas a la estadificación pronóstica y diagnóstica en pacientes con mieloma múltiple, en relación con la condición final durante el seguimiento. El estadio III, fue más frecuente tanto en los pacientes vivos como en los fallecidos en la muestra analizada.

En general, el hallazgo más frecuente en cariotipo fue la ausencia de metafases presente en la tercera parte de pacientes, seguido de cariotipo normal, hipodiploide e hiperdiploide. No hubo diferencias significativas en relación con la condición de vivo o muerto.

La presencia de inmunoglobulina G, fue significativamente la más frecuente (23.7%), tanto en pacientes vivos como en fallecidos tras el seguimiento. La presencia de cadenas ligeras fue notablemente mayor en fallecidos que en vivos (42.4% versus 30.4% respectivamente). En relación con las cadenas ligeras, la presencia del componente kappa fue la más prevalente tanto en pacientes vivos como en muertos.

El incremento de creatinina sobre 2 mg/dL, fue descrita en una tercera parte de los pacientes incluidos en este estudio, sin evidenciarse diferencias significativas en relación con esta condición durante el seguimiento.

4.2. ANÁLISIS BIVARIAL

Tabla 5. - Características de estadificación pronóstica y diagnóstico en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019

Variable	Condición				p**
	Vivo		Muerto		
	N	%	n	%	
Estadio ISS*					
Estadio I	11	12,0%	4	6,8%	0,630
Estadio II	16	17,4%	13	22,0%	
Estadio III	62	67,4%	41	69,5%	
No descrito	3	3,3%	1	1,7%	
Cariotipo					
Normal	31	33,7%	19	32,2%	0,539
Hipodiploide	9	9,8%	2	3,4%	
Hiperdiploide	3	3,3%	1	1,7%	
Ausencia de metafases	31	33,7%	25	42,4%	
No disponible	18	19,6%	12	20,3%	

Inmunoglobulinas					
IgG	52	56,5%	20	33,9%	0,030
IgA	11	12,0%	14	23,7%	
Cadena Ligera	28	30,4%	25	42,4%	
No Secretor	1	1,1%	0	0,0%	
Cadena Ligera					
Kappa	53	57,6%	25	42,4%	0,001
Lambda	35	38,0%	16	27,1%	
No determinado	4	4,4%	18	30,5%	
Creatinina (> 2 mg/dL)					
No	57	62,0%	35	59,3%	0,746
Si	35	38,0%	24	40,7%	

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En la Tabla 6, se muestran las características del tratamiento aplicado en pacientes con mieloma múltiple en relación con la condición clínica durante el seguimiento.

Tabla 6. - Características del tratamiento recibido por pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2015 a enero 2019

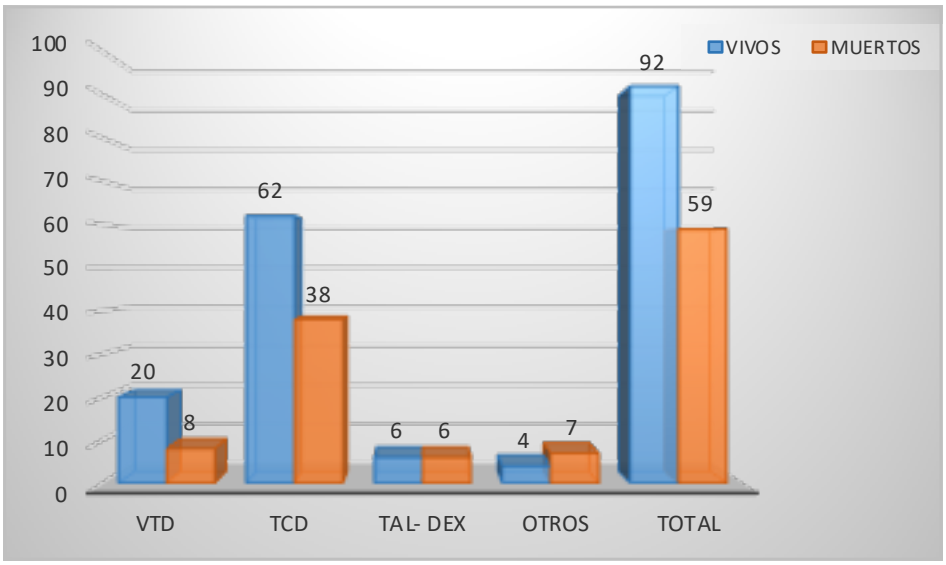
Variable	Condición				p***
	Vivo		Muerto		
	N	%	n	%	
Radioterapia					
No	75	81,5%	50	84,7%	0,609
Si	17	18,5%	9	15,3%	
Tratamiento Inicial					
TCD*	62	67,4%	38	64,4%	0,192
VTD*	20	21,7%	8	13,6%	
TAL-DEX*	6	6,5%	6	10,2%	
Otros	4	4,3%	7	11,9%	
Respuesta el Tratamiento Inicial					
Remisión Completa	34	37,0%	6	10,2%	0,001
Respuesta Parcial Muy Buena	7	7,6%	1	1,7%	
Remisión Parcial	37	40,2%	9	15,3%	
Progresión	5	5,4%	14	23,7%	
Pendiente Valoración	6	6,5%	0	0,0%	
No Valorable	3	3,3%	29	49,2%	
Uso de Tratamiento de Segunda Línea					
Si	43	46,7%	43	72,9%	0,002
No	49	53,3%	16	27,1%	
Tratamiento de Segunda Línea					
TCD	40	43,5%	42	71,2%	0,006
VTD	2	2,2%	3	5,1%	
TAL-DEX	30	32,6%	8	13,6%	

MPT**	1	1,1%	1	1,7%	
Otro	19	20,7%	5	8,5%	
Respuesta a tratamiento de segunda línea					
Remisión Completa	40	46,5%	42	71,2%	0,001
Respuesta Parcial Muy Buena	14	16,3%	0	0,0%	
Remisión Parcial	6	7,0%	0	0,0%	
Progresión	14	16,3%	4	6,8%	
Pendiente Valoración	7	8,1%	9	15,3%	
No Valorable	5	5,8%	4	6,8%	
Tratamiento de mantenimiento					
Ninguno	12	14,0%	45	76,3%	0,001
Talidomida	30	34,9%	10	16,9%	
Bortezomib	23	26,7%	1	1,7%	
Melfalán	19	22,1%	2	3,4%	
Otros	2	2,3%	1	1,7%	
Transplante de Células Madre					
No	79	91,9%	59	100,0%	0,025
Si	7	8,1%	0	0,0%	

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En el gráfico 4 se exponen los esquemas terapéuticos utilizados en primera linea. El esquema de tratamiento inicial más frecuentemente usado fue la combinación TCD, misma que se aplicó en el 66.2% de pacientes incluidos en el estudio, seguido del esquema VTD, TAL-DEX y otros esquemas. No hubo diferencias del esquema inicial en relación a la condición final durante el seguimiento.

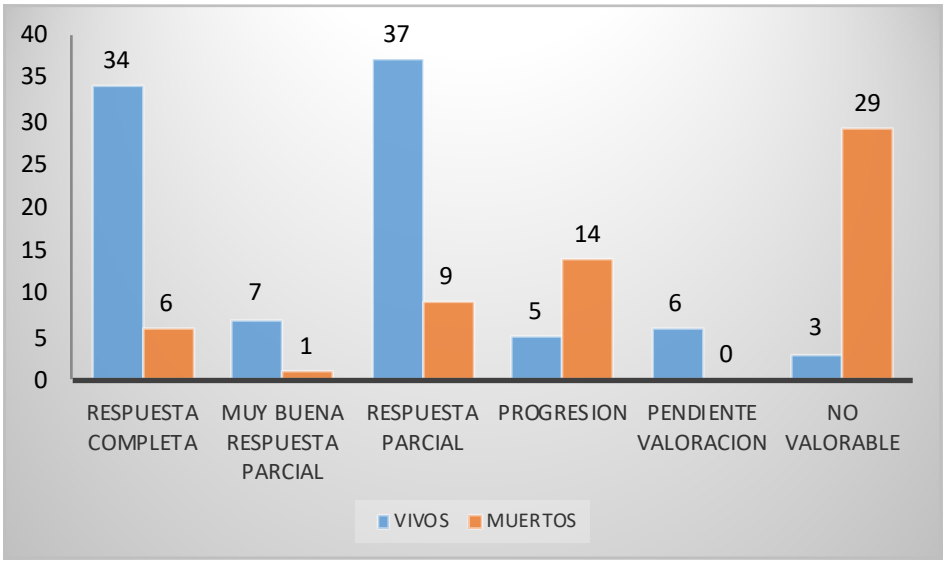
GRÁFICO 4. - Tratamientos utilizados en primera línea



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

EL gráfico 5 se muestra la respuesta al tratamiento de primera línea. Una tercera parte pacientes vivos durante el seguimiento fueron aquellos que alcanzaron respuesta completa, mientras solo un 10% de los que fallecieron tuvieron este tipo de respuesta. La respuesta parcial también fue más frecuente en el grupo de los pacientes vivos, mientras que la progresión se observó más en el grupo de los fallecidos en un 23.7%.

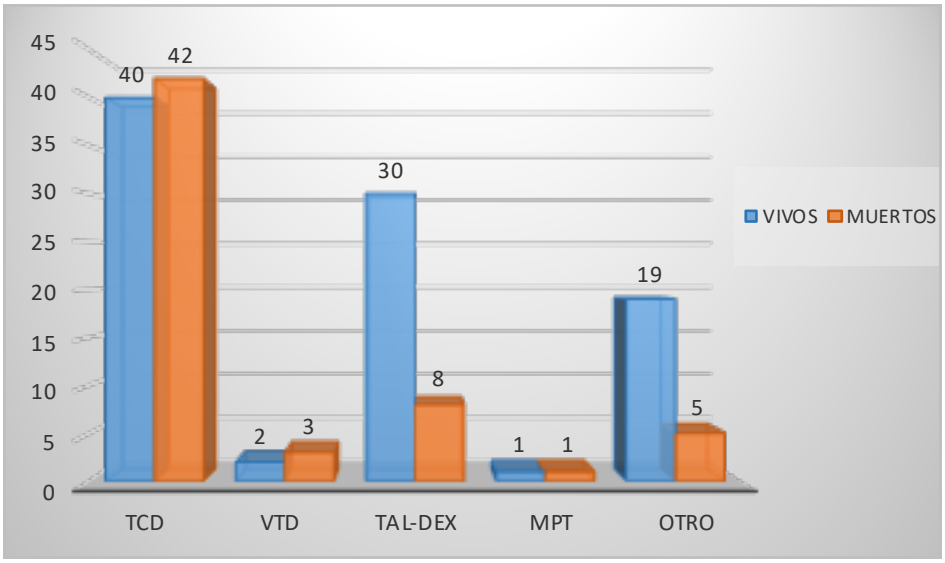
GRÁFICO 5. - Respuesta al tratamiento de primera línea



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En el GRÁFICO 6 se observa un 72.9% de pacientes que requirieron tratamiento de segunda línea, pertenecen al grupo de los fallecidos. El esquema más frecuentemente utilizado fue TCD, en la tercera parte de los casos. En el grupo que utilizó este protocolo como segunda línea, un 71.2% falleció. La mitad de los pacientes que utilizaron esquemas diferentes permaneció en el grupo de sobrevivientes. El uso de esquema MPT, no mostró diferencias entre grupos.

GRÁFICO 6. - Tratamiento de segunda línea

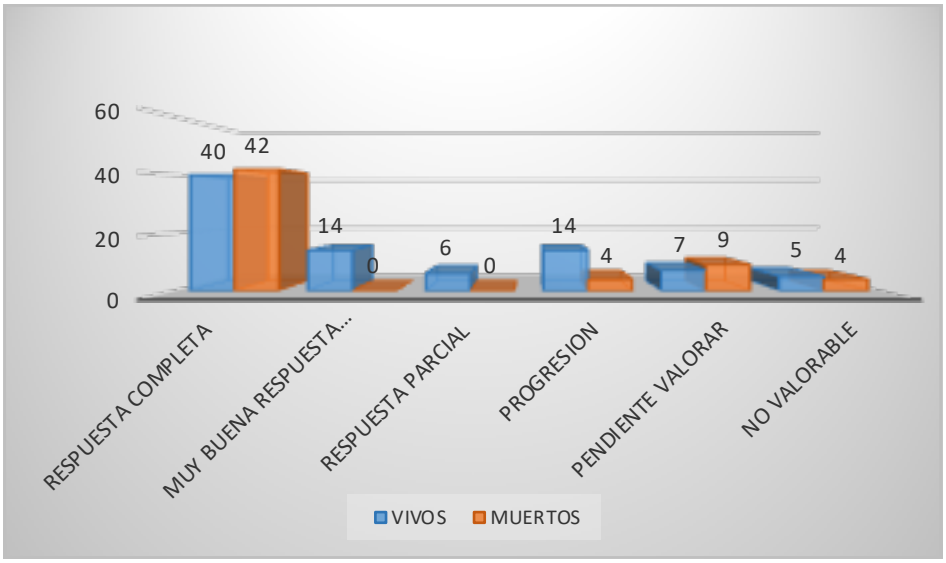


Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En el GRÁFICO 7 la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea, alcanzaron una respuesta completa, sin embargo 71% de fallecieron. Un 40% alcanzaron respuestas parciales y muy buenas respuesta parciales, este grupo de pacientes aún se mantiene con vida. 16% de pacientes tuvieron progresión de la enfermedad, tres cuartas partes de ellos están vivos.

El 58.2 % de pacientes recibió algún tipo de tratamiento de mantenimiento después de alcanzar la mejor respuesta terapéutica posible. Los fármacos utilizados fueron Talidomida, Bortezomib y Melfalán. El porcentaje de pacientes vivos que recibieron tratamiento oscila entre el 22 y el 34% dependiendo del agente utilizado.

GRÁFICO 7. - Respuesta al tratamiento de segunda línea



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

Solo 7 pacientes recibieron trasplante autólogo de células hematopoyéticas como tratamiento de consolidación, este procedimiento fue realizado fuera de la institución. Todos continúan con vida y han recibido tratamiento de mantenimiento con talidomida, bortezomib y 1 caso con lenalidomida. 26 pacientes recibieron radioterapia especialmente sobre plasmocitomas sintomáticos y fracturas patológicas.

4.2.2 Complicaciones en pacientes con mieloma múltiple

En la Tabla 7, se expone el perfil de complicaciones presentadas por los pacientes con mieloma múltiple analizados, en relación con la condición clínica durante el seguimiento.

Los eventos trombóticos y tromboembólicos secundarios al tratamiento se presentaron en el 4.6% de pacientes analizados (n=7), siendo relativamente más comunes en pacientes con vida durante el seguimiento. Las complicaciones infecciosas graves, fueron principalmente de causa respiratoria (hasta en el 45.09% de pacientes incluidos en el estudio), sin embargo, se evidenciaron diferencias significativas en relación con otros tipos infecciosos, en este caso, los pacientes que fallecieron durante el seguimiento presentaron infecciones urinarias con mayor frecuencia que en pacientes con vida, así como otro tipo de infecciones (incluso virales u oportunistas).

Neuropatía avanzada fue evidenciada en 22 pacientes ingresados al estudio, siendo significativamente más frecuente en pacientes vivos durante el seguimiento (19.6%), que en pacientes con que fallecieron en el seguimiento. No hubo diferencias significativas en relación con la presencia de enfermedad ósea, sin embargo, las lesiones líticas con fractura se presentaron en el menos el 56% de pacientes evaluados.

Tabla 7. - Complicaciones en pacientes con mieloma múltiple, atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2015 a enero 2019

Variable	Condición				p***
	Vivo		Muerto		
	n	%	N	%	
TVP/TEP secundario al tratamiento*					
No	86	93,5%	58	98,3%	0,169
Si	6	6,5%	1	1,7%	
Infección con ingreso a UCI**					
Sin infección	78	84,8	33	55,9	0,001
Infección Respiratoria	6	6,5%	17	28,8%	
Infección Urinaria	2	2,2%	1	1,7%	
Infección Gastrointestinal	2	2,2%	1	1,7%	
Bacteriemia	2	2,2%	1	1,7%	
Otras patologías infecciosas	2	2,2%	6	10,2%	
Neuropatía Grado III – IV					
No	74	80,4%	55	93,2%	0,030
Si	18	19,6%	4	6,8%	
Enfermedad Ósea					
Lesiones líticas con fractura	54	58,7%	31	52,5%	0,457
Lesiones líticas	38	41,3%	28	47,5%	
Osteopenia	0	0,0%	0	0,0%	

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

4.2.3 Parámetros de laboratorio obtenidos en pacientes con mieloma múltiple

En la Tabla 8, se describen los resultados de laboratorio obtenidos en pacientes con mieloma múltiple, en relación con la condición clínica final durante el seguimiento y periodo de estudio.

El rango de leucocitos fue de 1710 a 48490 con un promedio de 6870 células/ul. No se evidenciaron diferencias significativas en relación con las medias obtenidas en el conteo de leucocitos entre grupos, la media general del conteo de leucocitos fue de 6870 células/µL (DE±: 4515.82), con un valor máximo registrado de 48490 células/µL.

En cuanto a serie roja, el rango de hemoglobina fue de 5 a 18.1 con un promedio de 10.9 g/dl. Los niveles medio de hemoglobina fueron relativamente menores en pacientes fallecidos, con un valor de 9.81 g/dL (DE±: 2.23) en relación a los pacientes vivos durante el seguimiento 10.28 g/dL (DE±: 2.64), al igual que los valores medios de hematocrito medidos, siendo de 30.96% (DE±: 7.18) en pacientes vivos durante el seguimiento y de 29.75% (DE±: 6.56), en pacientes fallecidos.

El nivel de plaquetas fluctuó entre 10000 y 630000, con un promedio de 218000, el valor de plaquetas fue significativamente menor en pacientes fallecidos, cuya media es de 191440 células/mm^3 (DE±: 106118.07), frente a los pacientes que sobrevivieron durante el seguimiento cuya media fue de 236109.89 (DE±: 110787.93) (p=0.015). No se evidenciaron diferencias significativas entre grupos en relación con el porcentaje de células plasmáticas.

No se evidenciaron diferencias significativas en relación con el valor obtenido en calcio y creatinina, cuyo valor medio general fue de 10.72 mg/dL (DE±: 7.93) y 2.18 mg/dL (DE±: 2.22), respectivamente. En relación con la cuantificación de albúmina, se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo menor en el grupo de pacientes fallecidos.

Los valores de beta 2 microglobulina, fueron altos en ambos grupos, con una media general de 9631.02 ng/mL (DE±: 10594.57).

Tabla 8. - Parámetros de laboratorio obtenidos en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019

Parámetro	Condición	n	Media	DE*	F**	t***	p***
Leucocitos (células/uL)	Vivo	92	6631,85	3179,98	1,781	-0,811	0,419
	Muerto	59	7243,22	6053,27			
Hemoglobina (g/dL)	Vivo	92	10,28	2,64	2,336	1,121	0,264
	Muerto	59	9,81	2,23			
Hematocrito (%)	Vivo	92	30,96	7,18	1,403	1,042	0,299
	Muerto	59	29,75	6,56			
Plaquetas (células/mm3)	Vivo	91	236109,89	110787,93	0,130	2,452	0,015
	Muerto	59	191440,68	106118,07			
Creatinina (mg/dL)	Vivo	92	2,10	2,06	0,827	-0,563	0,574
	Muerto	59	2,31	2,46			

Calcio (mg/dL)	Vivo	82	11,20	10,07	0,982	0,852	0,396
	Muerto	54	10,01	2,15			
Albúmina (g/L)	Vivo	83	3,41	0,77	0,185	2,344	0,021
	Muerto	58	3,10	0,80			
Beta-2 Microglobulina (ng/mL)	Vivo	69	9050,78	9895,20	0,013	-0,696	0,488
	Muerto	51	10416,04	11527,60			
Porcentaje de Células Plasmáticas	Vivo	92	58,60	30,62	1,196	-1,423	0,157
	Muerto	59	65,59	27,61			

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M (2020)

En el Gráfico 8, se muestra el análisis por curva ROC (Receiver Operating Characteristics), en la cual, se puede evidenciar que el porcentaje de células plasmáticas (celeste), beta 2 microglobulina (gris), creatinina (amarillo) y calcio (rojo), muestran una mejor área bajo la curva y menor influencia de falsos positivos, para predecir mortalidad en los pacientes con mieloma múltiple.

4.2.4 Áreas bajo la curva y puntos de corte para discriminación de mortalidad en pacientes con mieloma múltiple

En la Tabla 9, se muestra los puntos de corte y áreas bajo la curva obtenidas del análisis ROC. En el caso de los puntos de corte establecido por hemoglobina, este se ajusta al corte establecido a nivel internacional menor a 10 g/dL, lo mismo ocurre con el corte de plaquetas, que es menor a 100000 células/mm^3.

El corte obtenido para células plasmáticas es 65%, siendo mayor a los cortes internacionales del 30 y 50%, al igual que los niveles de albúmina, cuyo corte establecido fue de 3.05 g/L.

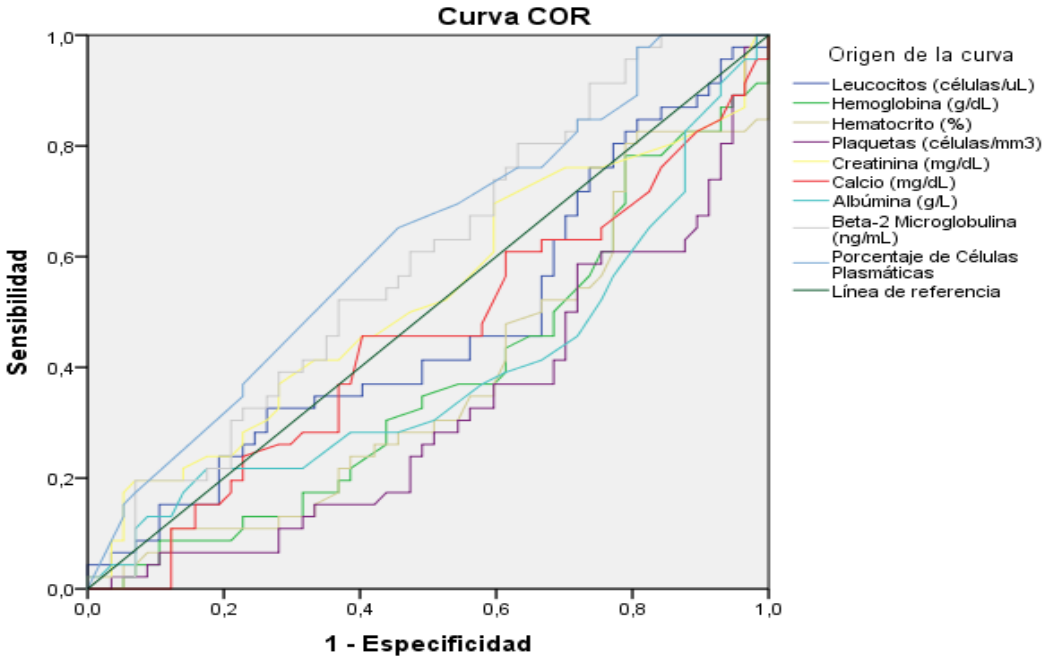
Tabla 9. - Áreas bajo la curva y puntos de corte para discriminación de mortalidad en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019

Parámetro	**Punto de Corte**	**AUC***	**IC 95%**	
			Inferior	**Superior**
Leucocitos (células/uL)	7530	,471	,357	,585
Hemoglobina (g/dL)	8,25	,379	,271	,488
Hematocrito (%)	24,3	,375	,266	,484
Plaquetas (células/mm3)	78500	,322	,218	,425

Creatinina (mg/dL)	4,35	,528	,413	,642
Calcio (mg/dL)	10	,449	,336	,561
Albúmina (g/L)	3,05	,390	,277	,503
Beta-2 Microglobulina (ng/mL)	3721	,592	,483	,702
Porcentaje de Células Plasmáticas	65	,623	,516	,731

Fuente: Base de datos del estudio
***Elaborado por**: Arellano M (2020)*

GRÁFICO 8. - Análisis ROC de parámetros de laboratorio en pacientes con mieloma múltiple



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M (2020)

4.2.5 Análisis de supervivencia en pacientes con mieloma múltiple:

En la Tabla 10, se muestra el análisis de supervivencia en función de los factores relacionados a estadificación, laboratorio, tratamiento y complicaciones en pacientes con mieloma múltiple. La media global de supervivencia fue de 27.7 meses.

En relación a la estadificación, la menor tasa de supervivencia se dio en aquellos pacientes cuya descripción no estuvo disponibles en los registros revisados (16.3 meses), en tanto que, la supervivencia en relación al estadio no muestra diferencias significativas, sin embargo, en la Gráfica 9, se puede establecer que hacia los 45 meses de seguimiento, la brecha de supervivencia es mayor en pacientes con Estadio I de la enfermedad (62.2% de

supervivencia acumulada), en relación, al Estadio II (43.2% de supervivencia acumulada) y el Estadio III (37.9% de supervivencia acumulada).

Los pacientes con cariotipo hipodiploide mostraron un menor tiempo de supervivencia frente a pacientes con cariotipo normal, hiperdiploide o con ausencia de metafases. En la Gráfica 10, se evidencia que apenas el 39.2% de los pacientes con cariotipo hipodiploide vivos hacia los 15 meses de seguimiento, a diferencia de los pacientes cuyo cariotipo muestra ausencia de metafases, donde al menos el 40% de pacientes han sobrevivido hacia los 50 meses de seguimiento.

Respecto a la presencia de diversos anticuerpos en los pacientes con mieloma múltiple, no parecen existir grandes brechas en relación con el tipo de inmunoglobulina o cadena presentada. En la Gráfica 11, se muestra un descenso de supervivencia similar en pacientes con IgG, IgA positivos o con presencia de cadenas ligeras, sin embargo, en esta última hay una reducción media de 5.4 meses de supervivencia en relación con los otros tipos de anticuerpos descritos.

De acuerdo con el tratamiento inicial, se evidenció diferencias significativas en la supervivencia final de los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes que fueron tratados de forma inicial con esquema TCD y VTD tuvieron un tiempo de supervivencia similar, sin embargo, los pacientes que recibieron TAL-DEX mostraron una media de supervivencia de 17.8 meses, siendo al menos 10 meses menor a los esquemas antes mencionados. También, aquellos pacientes que no recibieron los esquemas antes mencionados mostraron aún menores tasas de supervivencia (media de 11.84 meses). Las diferencias en la supervivencia se evidencian en el Gráfico 12.

Los pacientes que lograron remisión completa o parcial tuvieron mejor tiempo de supervivencia en relación con aquellos pacientes con progresión de la enfermedad, quienes tuvieron hasta 6 meses de diferencia con los antes mencionados. En el Gráfico 13, se muestra la brecha hacia los 14 meses de evolución, en la que, al menos el 75% de los pacientes con progresión de la enfermedad han fallecido, siendo esta diferencia respecto a los pacientes con remisión estadísticamente significativa.

En el análisis de supervivencia en pacientes que recibieron radioterapia (Gráfico 14), no se evidenciaron diferencias significativas en la tasa de supervivencia final, pero, en aquellos que recibieron trasplante de células hematopoyéticas, tuvieron una notable mejoría en la supervivencia hacia los 20 meses y 40 meses de seguimiento, en relación a aquellos que no recibieron este tratamiento, el 100% de pacientes con trasplante sobrevivieron luego de 20 meses de seguimiento frente al 23% de pacientes que no recibieron el tratamiento, en tanto que, hacia los 40 meses, al menos el 40% de pacientes beneficiados con trasplante sobrevivieron, en relación de apenas el 1.8% de pacientes que no lo recibieron (Gráfico 15).

Los pacientes en los que fue necesario la indicación de tratamiento de segunda línea mostraron menores tasas de supervivencia en relación con los pacientes que no requirieron este tratamiento. En la Gráfica 16, se evidencia una notable brecha de diferencia, donde, al menos el 60% de pacientes que no recibieron tratamiento de segunda línea sobrevivieron a los 50 meses de seguimiento, en tanto que, solamente el 38% de pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea, sobrevivieron hacia los 50 meses de seguimiento.

En cuanto a los pacientes con complicaciones infecciosas, se evidenciaron menores tasas de supervivencia en aquellos cuyo foco de infección fue urinario (13.9 meses), indeterminado o por causas múltiples (14.2 meses) y gastrointestinal (24 meses). En la Gráfica 17, se muestra la brecha entre las infecciones por otras causas y urinarias hacia los 8 meses de seguimiento, donde apenas el 50% de pacientes con las infecciones antes mencionadas sobrevivieron, en relación con aquellos con infección respiratoria, donde el 80% de pacientes sobrevivieron a los primeros 8 meses de seguidos.

Por otro lado, los pacientes con complicaciones neurológicas mostraron menores tasas de supervivencia hacia los 20 y 50 meses de seguimiento. En el Gráfico 18, se muestra la diferencia en los pacientes con neuropatía, donde solo el 46.1% de pacientes sobrevivieron hacia los 20 meses de seguimiento, frente al 65% de sobrevivientes sin neuropatía, en tanto que, hacia los 50 meses, solo el 40% de pacientes con neuropatía sobrevivieron, en tanto que, al menos el 50% de pacientes sin neuropatía sobrevivieron hacia los 50 meses de seguimiento.

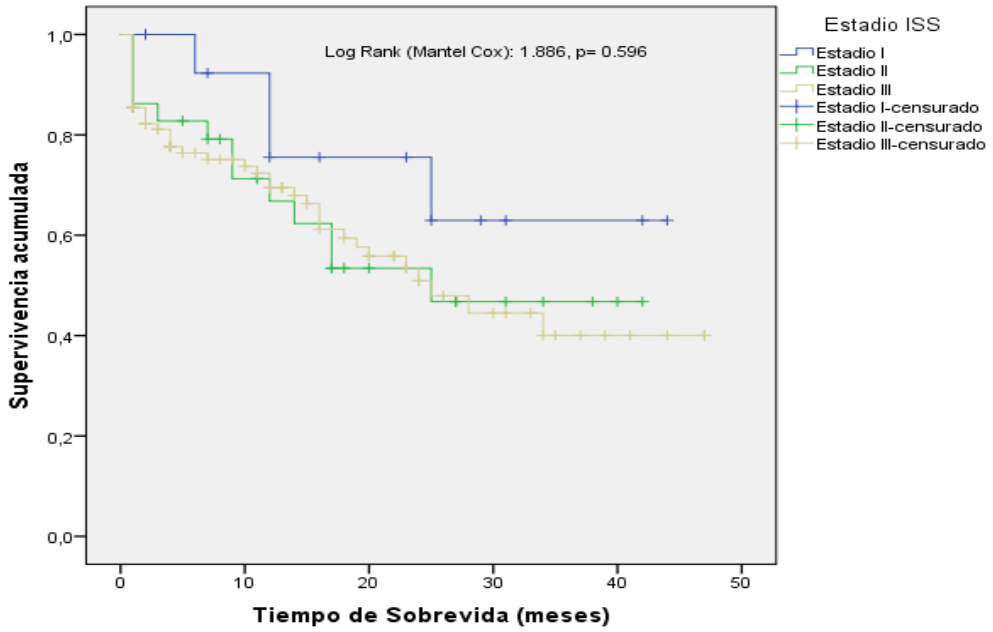
Tabla 10. – Análisis de supervivencia en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 a enero 2019

Factor Asociado	Análisis de Supervivencia (meses)		
	Media	IC 95%***	
		Inferior	Superior
Estadio ISS*			
Estadio I	33,315	24,742	41,887
Estadio II	25,184	18,580	31,787
Estadio III	26,665	22,231	31,100
No descrito	16,333	10,465	22,201
Cariotipo			
Normal	28,534	22,383	34,685
Hipodiploide	11,429	9,396	13,462
Hiperdiploide	19,000	14,842	23,158
Ausencia de metafases	26,739	21,154	32,323
Anticuerpos			
IgG	16,347	13,183	19,511
IgA	14,960	10,461	19,459
Cadena Ligera	11,453	8,408	14,498
No Secretor	22,000	22,000	22,000
Tratamiento Inicial *(continuación)*			
TCD**	28,985	24,723	33,248
VTD**	28,139	19,691	36,587
TAL-DEX**	17,828	9,088	26,568
Otros	11,841	7,322	16,360
Respuesta al tratamiento inicial			
Remisión Completa	18,625	14,120	23,130
Respuesta Parcial Muy Buena	18,750	10,791	26,709
Remisión Parcial	19,283	16,170	22,395
Progresión	13,368	8,334	18,403
Trasplante de Células Madre			
No	14,072	12,054	16,091
Si	32,857	26,407	39,307
Radioterapia			
No	26,774	22,726	30,823
Si	32,045	24,673	39,416
Uso de Tratamiento de Segunda Línea			
Si	21,900	17,015	26,785
No	35,184	30,565	39,804
Complicaciones Infecciosas			

Factor Asociado	Análisis de Supervivencia (meses)		
	Media	IC 95%***	
		Inferior	Superior
Infección Respiratoria	31,573	27,480	35,667
Infección Urinaria	13,929	7,075	20,784
Infección Gastrointestinal	24,000	24,000	24,000
Bacteriemia	32,000	22,298	41,702
Otras patologías infecciosas	14,195	6,601	21,789
Neuropatía Grado III – IV			
Si	26,537	22,692	30,382
No	33,847	25,891	41,803

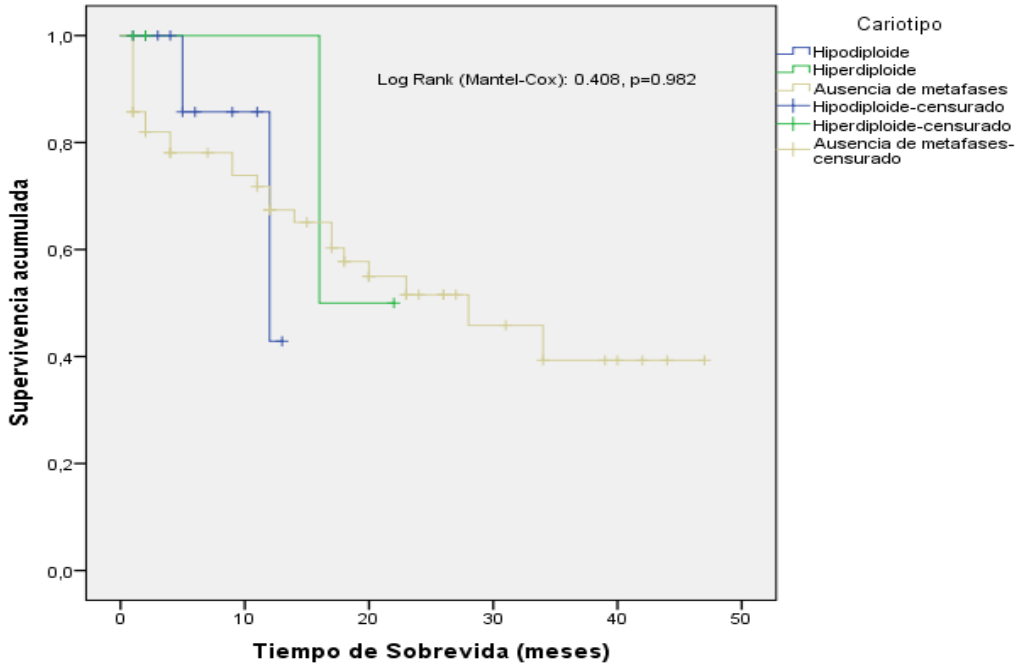
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M (2020)

GRÁFICO 9. - Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple según el estadio de la enfermedad



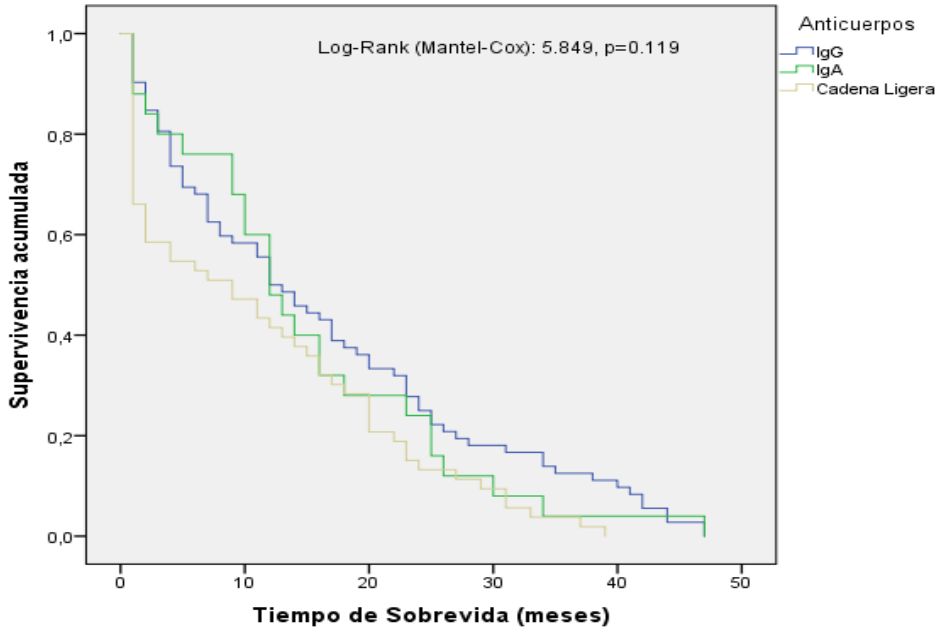
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 10. - Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple según cariotipo



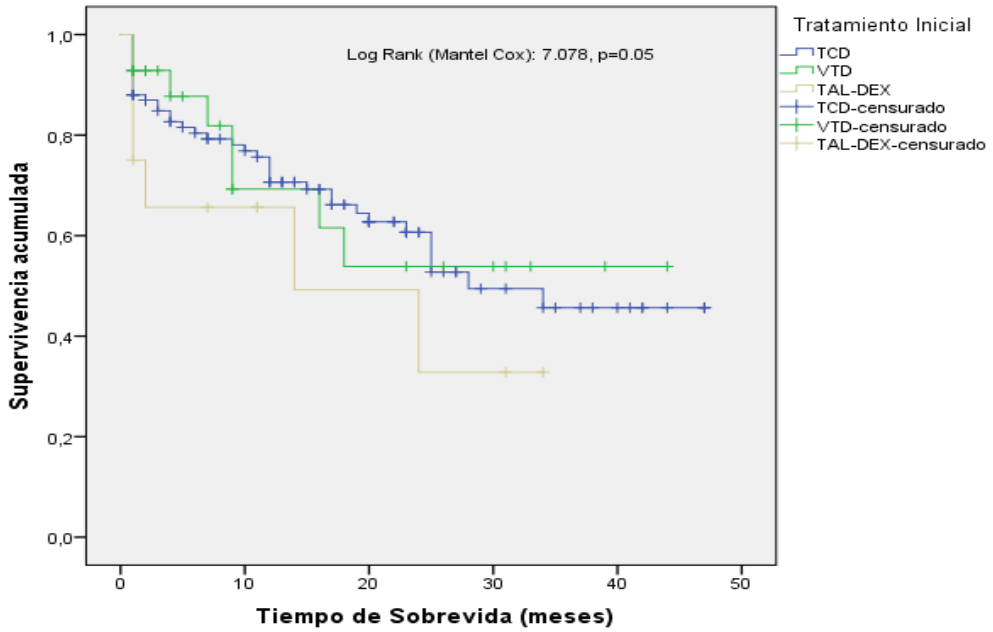
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 11. - Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple según anticuerpos



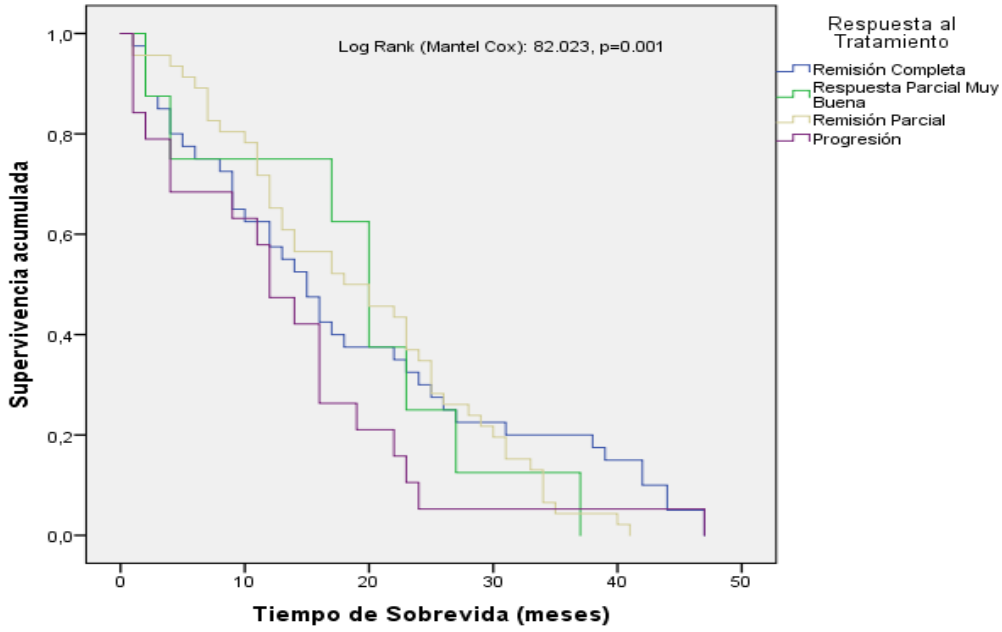
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 12.- Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple según tratamiento inicial



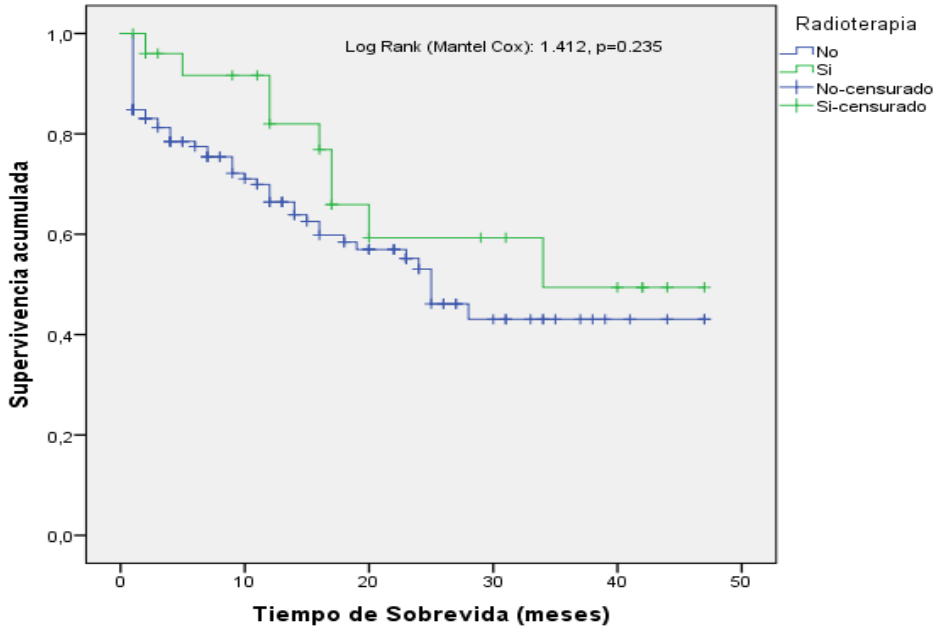
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 13.- Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple según respuesta a tratamiento inicial



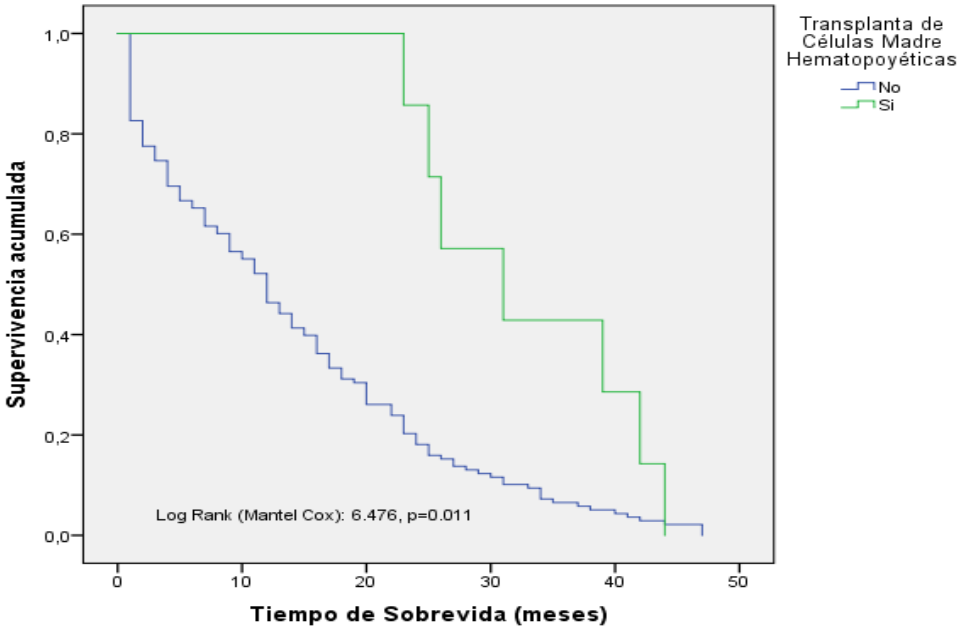
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 14.- Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron radioterapia



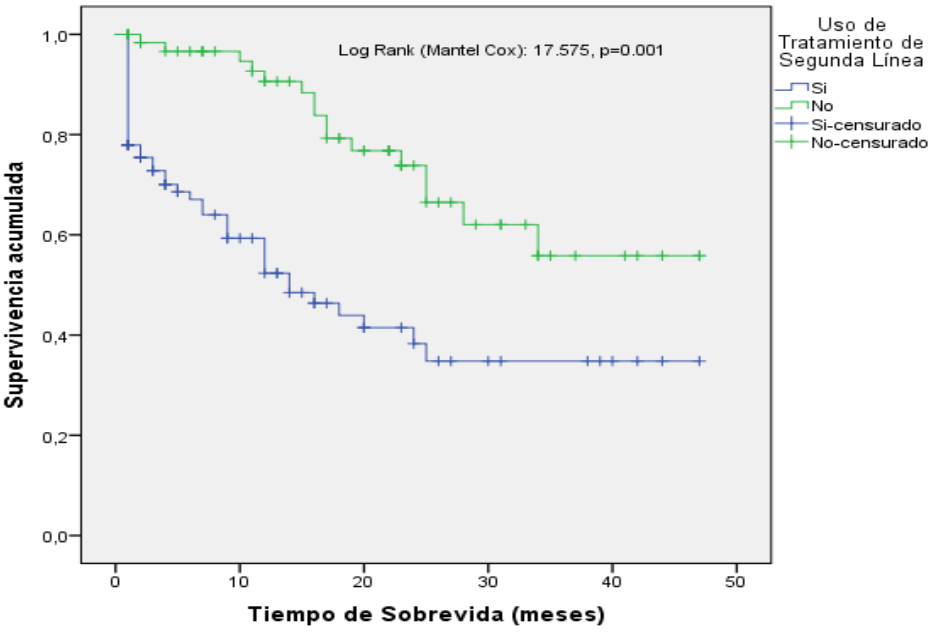
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 15.- Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron radioterapia



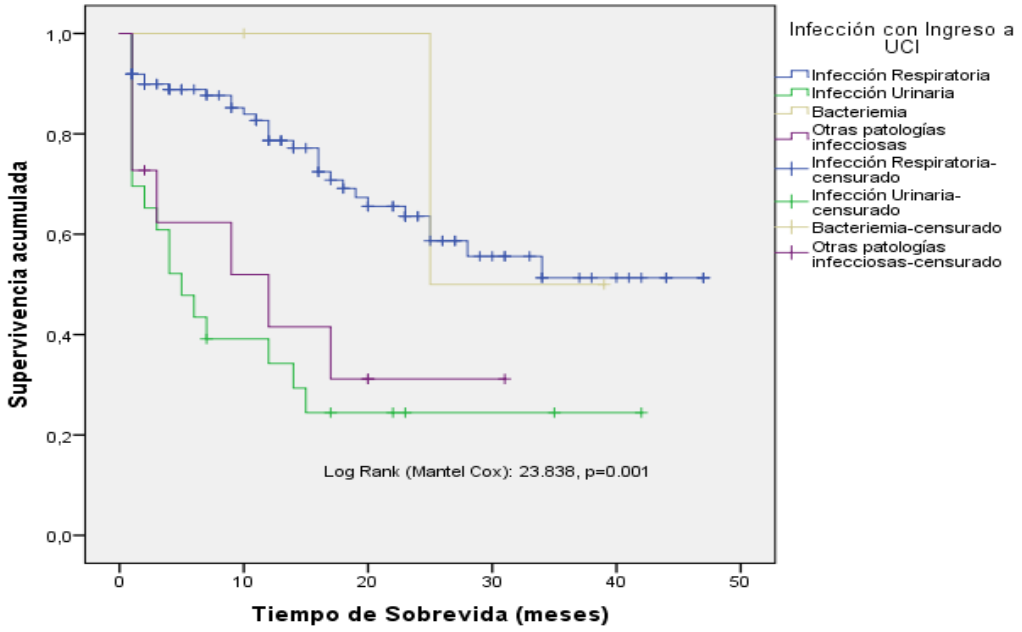
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 16.- Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de segunda línea



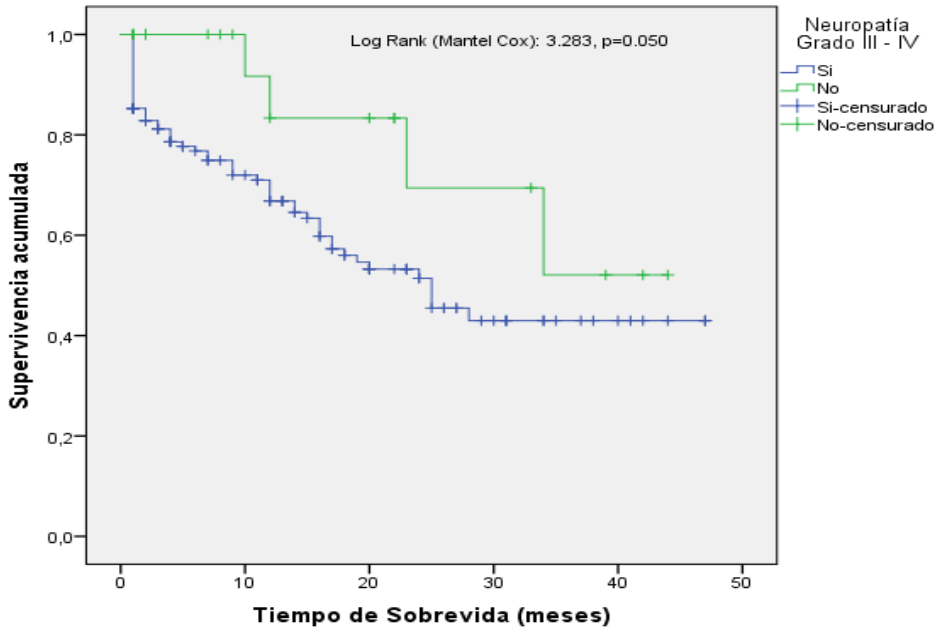
Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 17.- Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple y complicaciones infecciosas



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

GRÁFICO 18.- Análisis de Supervivencia (Kaplan – Meier) en pacientes con mieloma múltiple y neuropatía



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

En la Tabla 11, se exponen los factores asociados a mortalidad o evolución desfavorable en pacientes con mieloma múltiple.

Entre los factores sociodemográficos relevantes, se encuentra la edad mayor a 65 años, que significa un incremento del riesgo de mortalidad con un OR: 1.573 (IC95%: 0.815 – 3.039, p=0.047). Los pacientes con Estadio III de la enfermedad, tienen un incremento significativo de riesgo de mortalidad con un OR: 3.026 (IC95%: 0.499 – 7.109, p=0.044).

En cuanto parámetros de laboratorio, la inmunoglobulina G positiva, incrementa el riesgo de mortalidad con un OR: 2.352 (IC95%: 1.199 – 4.614, p=0.013), en tanto que, los valores de hemoglobina menores a 10 g/dL incrementan el riesgo con un OR: 1.635 (IC95%: 0.842 – 3.175, p=0.042), calcio mayor a 10 mg/dL tiene un OR: 1.610 (IC95%: 0.801 – 3.234, p=0.018), hipoalbuminemia OR: 2.541 (IC95%: 1.226 – 5.267, p=0.012), beta 2 microglobulina superior a 5500 ng/mL OR: 3.192 (IC95%: 0.571 – 9.490, p=0.040) y células plasmáticas con un corte mayor al 30%, tiene un OR: 1.371 (IC95%: 0.609 – 3.088, p=0.046).

El tratamiento inicial con TAL-DEX, incrementa el riesgo de mortalidad con un OR: 1.623 (IC95%: 0.497 – 5.292, p=0.042), además, en los pacientes en quienes fue necesario el uso de tratamiento de segunda línea, el riesgo se incrementa con un OR: 3.062 (IC95%: 1.513 – 6.199, p=0.002). La falla terapéutica, definido por progresión de la enfermedad, incrementa significativamente el riesgo de mortalidad con un OR: 14.973 (IC95%: 6.673 – 33.595, p=0.001).

Tabla 11.- Factores asociados a mortalidad o evolución desfavorable en pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2015 – enero 2019

Factor Asociado	OR***	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Factores sociodemográficos				
Edad > 65 años	1,573	0,815	3,039	0,047
Factores de estadificación y diagnóstico				
Cariotipo Hipodiploide	3,090	0,644	14,837	0,053
Estado ISS (III)*	3,026	0,499	7,109	0,044
IgG Positiva	2,352	1,199	4,614	0,013
IgA Positiva	2,291	0,960	5,467	0,062
Hemoglobina < 10 g/dL	1,635	0,842	3,175	0,042
Plaquetas < 100000 cel/mm3	2,045	0,892	4,689	0,091
Creatinina > 2 mg/dL	2,982	0,488	3,974	0,059
Calcio > 10 mg/dL	1,610	0,801	3,234	0,018
Albúmina < 3.5 g/dL	2,541	1,226	5,267	0,012
Beta 2 Microglobulina > 5500 ng/mL	3,192	0,571	9,490	0,040
Células plasmáticas > 30%	1,371	0,609	3,088	0,046
Factores relacionados a tratamiento				
Radioterapia	0,794	0,328	1,922	0,609
Terapia Dialítica	2,113	0,817	5,464	0,073
Esquema Inicial con TCD**	0,876	0,440	1,743	0,032
Esquema Inicial con VTD**	0,565	0,231	1,382	0,060
Esquema Inicial con TAL-DEX**	1,623	0,497	5,292	0,042
Uso de tratamiento de segunda línea	3,062	1,513	6,199	0,002
Recepción de TCHP	1,340	0,678	3,726	0,099
Factores relacionados al resultado terapéutico				
Progresión de la enfermedad	14,973	6,673	33,595	0,001
Complicaciones				
Lesiones Óseas	1,284	0,665	2,479	0,057
Otras Complicaciones	2,263	0,701	7,307	0,017

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Arellano M. (2020)

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Al menos el 64.3% de pacientes de este estudio son mayores de 60 años de edad al momento del diagnóstico, y la media general obtenida es de 63.87 años de edad, lo cual, es similar a lo encontrado en un estudio nigeriano dirigido por Madu, Ocheni, Nwagha, Ibegbulam, & Anike, 2014, con 32 pacientes con mieloma múltiple, quienes tuvieron una media de edad de 62 años al momento del diagnóstico, y cercano a lo encontrado en un estudio epidemiológico en pacientes con mieloma múltiple en países latinoamericanos y asiáticos con 3664 pacientes ejecutado por Hungria et al., 2017, donde la media de edad en latinoamericanos fue de 60.8 años y en asiáticos de 63 años.

El Mieloma Múltiple se ha descrito clásicamente como una enfermedad de ancianos. Se debe mencionar que la media de edad puede enmascarar la presencia de pacientes jóvenes (menores de 35 años) con Mieloma Múltiple reportados en este estudio, estos casos deben ser destacados ya que la presentación a nivel mundial en grupo de edad es rara.

Otro factor importante es que el Hospital Carlos Andrade Marín atiende a una gran cantidad de pacientes jubilados de la tercera edad.

De acuerdo al estudio de Hungria et al., 2017, no se evidenciaron diferencias significativas en la prevalencia de la enfermedad en pacientes latinoamericanos (48.5% fueron mujeres y 51.5% fueron hombres), lo cual, es notablemente diferente a lo encontrado en nuestro análisis, donde el 63.6% de pacientes son del sexo masculino y el 36.4% del sexo femenino.

No hay reportes que indiquen al sexo masculino como un factor de mal pronóstico en esta enfermedad. En la población rural este dato es de importancia ya que las tareas físicas usualmente son desempeñadas por los hombres, y en el diagnóstico diferencial debe incluirse a las lumbalgias que pueden atribuirse de forma errónea a trastornos osteo musculares.

En estos pacientes el síntoma más frecuentemente descrito es el dolor óseo, mismo que se presentó en el 61.6% de pacientes al diagnóstico de mieloma múltiple, lo cual, es menor al encontrado en el seguimiento realizado por Madu, Ocheni, Nwagha, Ibegbulam, & Anike, 2014, en quienes el dolor óseo se presentó en el 86.2% de pacientes con mieloma múltiple al momento del diagnóstico.

Es preocupante que el diagnóstico se realice cuando ya existen lesiones óseas sintomáticas, ya que en otros países se realizan estudios electroforéticos de cribado a la población de mayores de 65 años en búsqueda de gamapatías en etapas tempranas. El rol de la detección temprana de neoplasias debe ser asumido por los médicos de atención primaria y de familia por ello es importante que la educación médica continua aborde esta patología.

En estos pacientes, el estadio III de ISS fue el más común de la enfermedad en al menos el 68.2% de casos, siendo notablemente superior en frecuencia a lo encontrado por Hungria et al., 2017, en cohortes de pacientes asiáticos en donde el estadio III de la enfermedad fue encontrado en el 40.8%, y en cohortes latinoamericanas en quienes la frecuencia del estadio III de la enfermedad solamente se encontró en el 32.8%.

Se demostró que el diagnóstico tardío es el más frecuente habiendo una relación directa entre una alta carga tumoral con una mala respuesta al tratamiento y disminución en la supervivencia. Este dato refleja que esta patología aún está subdiagnosticada. Por otro lado, también existe la posibilidad de que se traten de presentaciones más agresivas en las que hay una gran carga de células plasmáticas con evolución rápida y que para el momento del diagnóstico ya exista afectación multiorgánica.

Las alteraciones a nivel de cariotipo fueron observadas en al menos el 47% de los pacientes incluidos en este estudio, siendo la ausencia de metafases, la alteración más común, esto es superior a lo encontrado en el estudio de An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, en pacientes mayores de 60 años, en quienes las alteraciones en cariotipo se observaron en una frecuencia del 33.3% y lo reportado por João et al., 2019, en un estudio portugués con 386 pacientes, donde las alteraciones en el cariotipo se evidenciaron en al menos el 22% de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

En el estudio la gran cantidad de muestras con ausencia de metafases podría atribuirse a la fragilidad de las células plasmáticas, las mismas que se destruyen rápidamente una vez extraídas de la médula ósea. Por lo tanto, deben procesarse de manera inmediata, condición que en ocasiones es difícil cumplir por la gran cantidad de muestras para estudio citogenético en el servicio de Hematología. En condiciones ideales, se debería contar con las sondas de FISH específicas para determinar el pronóstico, esta técnica se instauró desde finales del año 2019 en el Hospital Carlos Andrade Marín.

La presencia de componente monoclonal de inmunoglobulina G (proteína M), fue determinada en el 47.7% de los pacientes en este estudio, lo cual, es similar a lo encontrado por An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, donde esta inmunoglobulina se presentó en el 47.4% de los pacientes incluidos en dicho estudio. En el estudio antes mencionado se estableció que la presencia de inmunoglobulina A, se dio en el 31.6% de los pacientes con mieloma múltiple, siendo mayor a lo encontrado en este estudio, donde el isotipo inmunoglobulina A, fue encontrado en el 16.6% de pacientes.

No se encontraron tipos raros de componente M como IgD, IgM, IgE o mielomas con doble expresión de componente M. Cabe recalcar que el componente M fue medido en suero y mediante electroforesis de proteínas, pero también debería demostrarse la monoclonalidad mediante estudios de inmunofijación que no se disponían en la mayoría de los casos ya que no se cuenta con esta prueba en el laboratorio del hospital.

En el estudio de An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, se describe la presencia de Mieloma Múltiple de cadenas ligeras en al menos el 21.3% de pacientes, siendo las cadenas lambda las más frecuentes (10.6%). En estos pacientes, la presencia de Mieloma Múltiple de cadenas ligeras fue del 35.1%, siendo por tanto superior a lo encontrado por An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, además, en el estudio realizado el componente monoclonal kappa fue más frecuentemente encontradas (51.7%), que las cadenas lambda, mismas que se encontraron en el 33.8% de pacientes incluidos al estudio.

Se determinó la restricción de cadenas ligeras mediante inmunohistoquímica en la biopsia de médula, que es un método aceptado, sin embargo, también debería utilizarse la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero. Hubo casos donde no se pudieron obtener

muestras para biopsia de médula ósea y el diagnóstico se basó en el medulograma en el que no se puede realizar estudios para identificar el tipo de cadena. Esto llevo al número elevado de pacientes con cadena ligera no determinada.

En contraste, los hallazgos relativos a cadenas ligeras del estudio fueron más semejantes a los resultados presentados por Pérez et al., 2016, en el cual, al menos el 53% de pacientes presentaron cadenas ligeras kappa, en tanto que, el 39.3% de pacientes presentaron las variantes lambda, siendo similares a lo antes expuesto en nuestro estudio.

La mayoría de los pacientes tuvo expresión clonal de cadenas ligeras kappa, tanto en los casos con mielomas secretores de inmunoglobulinas completas como en aquellos de cadenas ligeras. En caso de haber tenido una mayor proporción de casos con expresión monoclonal de lambda, se hubiera esperado una mayor cantidad de pacientes con fallo renal por tubulopatía o con amiloidosis asociada a esta cadena.

En los pacientes incluidos en este estudio, al menos el 39.1% presentaron un nivel de creatinina superior a 2 mg/dL, cuya proporción es notablemente superior a los resultados presentados por An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, cuya proporción fue de 19.67%. La media cuantificada de creatinina en este estudio fue de 2.18 mg/dL (DE±: 2.20), que es superior a lo encontrado en pacientes con similares características según los hallazgos de Pérez et al., 2016, cuya media estimada de creatinina fue de 1.1 mg/dL.

La falla renal es una de las complicaciones más temidas del Mieloma Múltiple. Es importante tener una alta sospecha diagnóstica ante un paciente adulto mayor con elevación de azoados sin etiología definida. Cabe destacar que, si los pacientes son tratados oportunamente, la falla renal puede revertirse de forma rápida con el uso de Bortezomib y corticoides evitando así la pérdida definitiva de la función e incluso la necesidad de hemodiálisis.

En el estudio de Pérez et al., 2016, se describe una media de conteo de leucocitos de 6500 células/L, en tanto que, el contaje de plaquetas en dicha serie fue de 328000 células/L, lo cual, es relativamente similar a lo encontrado en este estudio, donde la media en el conteo

de leucocitos es de 6870.72 células/µL, en tanto que, el contaje de plaquetas tuvo una media de 218540 células/µL.

Algunos casos de leucemias de células plasmáticas con una presentación agresiva debutaron con leucocitosis, fue de suma importancia la realización del frotis de sangre periférica en la evaluación inicial para identificar a este grupo de alto riesgo. Un dato que llama la atención en la sangre periférica es que, a pesar de la gran infiltración tumoral en la médula ósea, el contaje plaquetario rara vez se vió alterado y pocos pacientes tuvieron trombocitopenia.

En relación a los valores de hemoglobina, en este estudio la media obtenida de este parámetro fue de 10.09 g/dL y 30.49% en hematocrito, siendo similar a los hallazgos descrito por Pérez et al., 2016, donde la media en el valor de hemoglobina fue de 10.1 g/dL. En este estudio, al menos el 53.6% de los pacientes presentaron anemia, dado por hemoglobina menor a 10 g/dL, siendo menor a lo encontrado por An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, cuya prevalencia fue del 78.7%.

La anemia sin duda es la citopenia más frecuentemente encontrada en el Mieloma Múltiple, por este motivo incluso es parte de los criterios diagnóstico de la enfermedad. El estudio de la anemia tanto en atención primaria como por el médico internista debe incluir obligatoriamente la determinación de proteínas totales y albúmina ya que la presencia de hiperproteinemia puede orientar fácilmente hacia el diagnóstico de una gammapatía monoclonal.

La presencia de hipercalcemia, definido por un incremento en el valor de calcio sobre 10 mg/dL, fue encontrado en el 35.9% de pacientes en este estudio, siendo considerablemente mayor a lo encontrado en el estudio de An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, donde la prevalencia de hipercalcemia, apenas fue del 6.6%. La media de calcio obtenida en nuestros pacientes fue de 10.72 mg/dL, siendo mayor a lo descrito por Pérez et al., 2016, cuya media fue de 9.5 mg/dL.

La hipercalcemia en ocasiones puede ser el motivo de ingreso de pacientes en estadíos avanzados y debe ser reconocida como una urgencia oncológica. Muchas veces es el primer

dato para sospechar en Mieloma Múltiple. Debe diferenciarse clínicamente de otras complicaciones del Mieloma múltiple como el síndrome de hiperviscosidad ya que ambos pueden cursar con alteraciones de la conciencia que pueden ir desde la somnolencia hasta el coma.

A nivel de cohortes latinoamericanas, se determinó una prevalencia de anemia por hemoglobina menor a 10 g/dL fue del 56%, según lo descrito por Hungria et al., 2019, que es similar a los hallazgos de este estudio. Además, en relación con hipercalcemia, la prevalencia en cohortes latinoamericanas es del 23.9%, menor a lo determinado en los pacientes de este estudio.

La presencia de anemia severa es una guía para orientar el diagnóstico hacia un origen tumoral. Muchos ancianos pueden presentar cuadros carenciales de micronutrientes que en ocasiones pueden estar sobre añadidos a la neoplasia hematológica y también deben investigarse. Un dato importante es que la mayoría de los pacientes con anemia secundaria a Mieloma múltiple tuvieron un volumen corpuscular medio VCM normal o ligeramente aumentado y con un contaje de reticulocitos bajo.

El valor medio de albúmina del estudio fue de 3.28 g/dL, siendo menor a lo encontrado por Pérez et al., 2016, cuya media fue de 3.6 g/dL. La prevalencia de hipoalbuminemia en los pacientes fue del 61.7%, siendo notablemente más alta que lo encontrado en cohortes similares según Hungria et al., 2019, cuya prevalencia descrita fue del 45.8%. Los niveles de beta 2 microglobulina del estudio fueron de 9631 µg/mL, equivalente a 9.6 mg/L, siendo notablemente superior a lo encontrado por Pérez et al., 2016, cuya media fue de 3.7 mg/L.

La beta 2 microglobulina y la albúmina son los dos únicos marcadores utilizados en el índice pronóstico internacional ISS, de ahí su importancia en la estadificación de la enfermedad ya que una mayor elevación de beta 2 microglobulina refleja una mayor carga tumoral, peor pronóstico y supervivencia. En presencia de falla renal el aumento de la beta 2 microglobulina es significativamente mayor reflejando ya el daño ocasionado por la actividad del Mieloma Múltiple.

La presencia de lesiones líticas o fracturas óseas, se presentó en al menos el 56.3% de pacientes en este estudio, siendo menor a lo encontrado por João et al., 2019, cuya prevalencia fue del 63%, y lo descrito por Hungria et al., 2019, donde se describe que la prevalencia en pacientes latinoamericanos fue del 86.4%.

La mayoría de las lesiones óseas se encontraron mediante estudios de rayos X convencionales. La radiografía simple de cráneo puede ser diagnóstica en muchos casos al encontrarse las características lesiones en "sal y pimienta", este signo fue muy frecuente y prácticamente patognomónico en este estudio. La resonancia magnética fue de mucha utilidad en la identificación de fracturas patológicas a nivel vertebral. En nuestro medio es dificultoso realizar otros estudios como TAC corporal total de baja intensidad o PET CT de rutina a todos los pacientes.

Respecto al porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico, la media obtenida en estos pacientes fue del 61.33%, siendo notablemente superior a lo descrito por An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, cuya media fue del 37.2%.

Estos datos lamentablemente nos recuerdan que, en nuestro medio, el diagnóstico se hace en etapas avanzadas de la enfermedad. Además del porcentaje de células plasmáticas encontradas debe tomarse en cuenta su morfología ya que un plasmocito patológico puede presentar varias características distintivas como la presencia de varios núcleos, nucléolos, y condensación de los anticuerpos en su citoplasma dando origen a fenómenos como las células de Mott.

El tratamiento de primera línea se realizó principalmente con la combinación de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona, esquema que se usó en el 66.2% de los pacientes, lo cual, difiere ampliamente con el estudio de João et al., 2019, donde los esquemas basados en talidomida se aplicó solamente en un 17% de pacientes, en tanto que, los esquemas basados en bortezomib se usaron en el 31% de pacientes, a diferencia de este estudio, donde los esquemas basados en bortezomib, se usaron apenas en el 18.5% de pacientes.

El tratamiento de elección del Mieloma Múltiple siempre debe incluir tripletes. En las guías internacionales se menciona el uso de un inhibidor del proteasoma, (Bortezomib o

Karfilzomib), un inmunomodulador (Lenalidomida o Talidomida) y un esteroide (dexametasona) Lamentablemente hasta la novena revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, no se había incluído a Bortezomib como tratamiento de primera línea y Lenalidomida no constaba en el documento.

En cuanto a la respuesta terapéutica al tratamiento inicial, el 30.5% de los pacientes del estudio alcanzó una remisión parcial, en tanto que, el 26.5% presentó remisión completa y solamente el 5.3% obtuvo una muy buena respuesta parcial. En el estudio de João et al., 2019, solamente el 20% de pacientes con esquema de talidomida alcanzaron una remisión parcial muy buena y el 11% remisión completa, por lo cual, esta proporción es mejor en estos paciente, que a diferencia de los del estudio, fueron tratados con más frecuencia con esquema basados en bortezomib. Tanto en el estudio de João et al., 2019, como en el nuestro las tasas de progresión de enfermedad en relación a los esquemas con talidomida fueron similares (11% y 12.6% respectivamente).

Las tasas de respuesta son inferiores en este estudio en comparación a los reportes internacionales, esto puede deberse a la falta de uso de bortezomib como primera línea de tratamiento. Al ser el Mieloma Múltiple una enfermedad incurable, los tratamientos de primera línea deberían incluir fármacos que induzcan la respuesta más profunda posible con el objetivo de evitar resistencia y adquisición de nuevas mutaciones en las células plasmáticas.

En relación a los eventos adversos relacionados al tratamiento, en este estudio al menos el 4.6% de pacientes con esquemas basados en talidomida, presentaron eventos trombóticos, siendo mayor a otras series como la de João et al., 2019, en la que no se presentaron estos eventos. La neuropatía periférica se presentó en el 14.5 % de los pacientes, cifra comparable al 16% de pacientes en la serie de João et al., 2019.

La presencia de neuropatía periférica puede en ocasiones ser incapacitante y obligar a disminuir dosis o suspender el tratamiento con Talidomida. En nuestro medio el uso de otros inmunomoduladores como Lenalidomida que produce un porcentaje menor de neuropatía es limitado debido su elevado costo. Dado el riesgo de trombosis, los pacientes que tomaron talidomida siempre recibieron trombrofilaxis con ácido acetilsalicílico y en caso

de presentar eventos de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, se utilizó anticoagulación con warfarina.

El tiempo general de supervivencia alcanzado en estos pacientes fue de 27.7 meses, siendo menor a lo estimado por estudios en cohortes latinoamericanas donde Hungria et al., 2019, establece una media de supervivencia de 65.2 meses, pero cercano a lo determinado por An, Li, Shen, Chen, & Huang, 2015, cuya media de supervivencia se encontró en un rango de 19 a 22 meses, y a lo determinado por Madu, Ocheni, Nwagha, Ibegbulam, & Anike, 2014, cuya media de supervivencia fue de 24 meses.

Cabe indicar que el cálculo de supervivencia se realizó calculando la mediana de supervivencia de los 151 pacientes tomando en cuenta el intervalo entre la fecha del diagnóstico y la última fecha de registro en el sistema AS 400 de cada paciente. No se calculó como una función de riesgo, es decir no se tomó un plazo fijo de tiempo para el grupo estudiado.

En relación a los factores asociados al incremento en el riesgo de mortalidad, el estudio de Hungria et al., 2019, determina que la edad superior a los 65 años, incrementa el riesgo de mortalidad con un HR: 1.02 (IC95%: 1.02 – 1.03, $p<0.001$), que se relaciona a lo determinado en este estudio, donde la edad sobre 65 años, incrementa el riesgo de muerte con un OR: 1.573 (IC95%: 0.815 – 3.039, $p=0.047$).

La presencia de comorbilidades, la poca tolerancia al tratamiento y la susceptibilidad a infecciones pueden influir en la mortalidad del adulto mayor. La incidencia de mortalidad general de todo el estudio se ve influenciada por este grupo ya que la mayor parte de pacientes incluidos fueron ancianos. Los pacientes menores de 65 años pueden ser aptos para recibir tratamientos más agresivos como el trasplante de progenitores hematopoyéticos que alargarían su tiempo de supervivencia.

Además de la edad, en el estudio de Hungria et al., 2019, establece que, el estadio III de la enfermedad, incrementa el riesgo de mortalidad con un HR: 1.71 (IC95%: 1.52 – 1.92, $p<0.001$), el cual, también se identificó en este estudio, cuyo incremento de riesgo de mortalidad tiene un OR: 3.026 (IC95%: 0.499 – 7.109, p=0,044).

Es notorio que, a una mayor carga tumoral, mayor probabilidad de muerte. En este estudio no se aplicó la estadificación de riesgo modificada que incluye la determinación de LDH y la presencia de alteraciones citogenéticas. Probablemente si se contaba con esos recursos, muchos pacientes catalogados como estadíos tempranos con riesgos bajos e intermedios serían reclasificados como pacientes que requieren un tratamiento más agresivo de forma inicial.

La presencia de anemia en este estudio, incrementa el riesgo de mortalidad con un OR: 1.635 (IC95%: 0.842 – 3.175, p=0,042), el cual, es equivalente a lo encontrado por Hungria et al., 2019, donde la presencia de anemia determinó un incremento en el riesgo de mortalidad con un HR: 1.25 (IC95%: 1.11 – 1.41, p<0.001).

La anemia puede traducir múltiples procesos fisiopatólogicos como infiltración medular, falla renal, hemorragias, liberación de citoquinas de la enfermedad crónica, que agravan la condición del paciente y que aumentan la probabilidad de muerte. Se pudo observar que aquellos pacientes que alcanzaron respuestas completas o muy buenas respuestas parciales superaron la anemia siendo este uno de los primeros signos de evolución favorable al tratamiento.

Por otro lado, la hipercalcemia según el estudio antes mencionado incrementa el riesgo de mortalidad con un HR: 1.65 (IC95%: 1.44 – 1.88, p<0.001), que es similar a lo encontrado en este estudio, donde la hipercalcemia incrementa el riesgo de mortalidad con un OR: 1.610 (IC95%: 0.801 – 3.234, p=0.018).

La hipercalcemia maligna representa una urgencia oncológica que en caso de no ser identificada oportunamente puede llevar a la muerte temprana del paciente con Mieloma Múltiple. Se disponen de tratamientos muy efectivos como los bifosfonatos, la hidratación agresiva y el uso de diuréticos que se utilizaron de forma eficaz en los pacientes que presentaron esta complicación, no se registró ninguna muerte asociada a hipercalcemia maligna.

CAPÍTULO VI

6.1. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de mieloma múltiple fue mayor en pacientes del género masculino en relación al género femenino en una relación 1.7:1.

2. La media de edad al diagnóstico de mieloma múltiple en los pacientes incluidos en el presente estudio es similar a lo descrito por la literatura internacional y en series de pacientes latinoamericanos.

3. El dolor óseo y la astenia fueron los síntomas más frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple incluidos en el presente estudio, lo cual, se relaciona a los hallazgos en grupos de pacientes similares a nivel internacional.

4. Los signos clínicos en los pacientes incluidos en el presente estudio fueron variables, siendo la presencia de palidez y fracturas óseas los más comunes, lo cual, no se relaciona de forma significativa a los hallazgos internacionales.

5. El estadio II y III según ISS, fueron los estadios de enfermedad más frecuentes en nuestros pacientes, que, en consecuencia, es similar a lo determinado en estudios con pacientes latinoamericanos.

6. Las alteraciones en el cariotipo se evidenciaron en al menos el 45% de los pacientes incluidos en el estudio, sin embargo, no se determinaron las alteraciones cromosómicas de alto riesgo según la literatura internacional. En al menos el 20% de pacientes, los análisis de cariotipo no estuvieron disponibles. No se utilizó la técnica de FISH para la búsqueda de alteraciones citogenéticas.

7. Al igual que en series internacionales, se encontró una frecuencia alta de componente monoclonal de inmunoglobulina G y cadenas ligeras en los pacientes con mieloma múltiple durante el tiempo de seguimiento.

8. La presencia de lesiones líticas con y sin fracturas se presentaron en la totalidad de los pacientes incluidos en este estudio, por lo cual, es el hallazgo patológico más frecuente en los pacientes observados con mieloma múltiple.

9. La presencia de alteraciones en la función renal se presentó en al menos el 39.1% de pacientes, de los cuales el 13.2% requirieron terapia dialítica.

10. Para el tratamiento de primera línea se utilizaron esquemas basados en talidomida en el 74.1% de pacientes, en tanto que, las combinaciones con bortezomib, fueron utilizadas en el 18.5% de pacientes, lo cual, difiere de los esquemas utilizados en series internacionales, donde los esquemas basados en bortezomib y lenalidomida son los de primera elección. Cabe recalcar que hasta la novena edición del cuadro nacional de medicamentos básicos vigente hasta el 2019 la utilización de Bortezomib no estaba indicada como tratamiento de 1ra línea

11. Los resultados de los esquemas de primera línea, fueron principalmente remisión parcial y completa en pacientes que sobrevivieron durante el periodo de seguimiento, en tanto que, la progresión de la enfermedad o casos con resultados terapéuticos no valorados, fueron más frecuentes en pacientes que fallecieron.

12. En los casos de progresión de enfermedad, se utilizaron esquemas de segunda línea que incluyeron nuevamente Talidomida en la mayoría de pacientes, a pesar de ya haberse utilizado este medicamento como primera elección. Se debe tomar en cuenta que en el cuadro nacional de medicamentos básicos vigente se incluye alternativas como Lenalidomida, aprobada para 3ra línea de tratamiento, lo que difiere con guías internacionales en la que es utilizada como elección de 1ra línea.

13. Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, el medicamento más frecuentemente usado fue talidomida, seguido de bortezomib y en menor frecuencia melfalán.

14. Se aplicó radioterapia al 17.2% de pacientes incluidos en el estudio, la misma q fue indicada en plasmocitomas, compresión medular o fracturas vertebrales sintomáticas.

en tanto que, apenas el 4.8% de pacientes fueron beneficiados o candidatos a trasplante de células hematopoyéticas.

15. Se evidenció una prevalencia elevada de procesos infecciosos, siendo las infecciones respiratorias y de origen urinario las más frecuentes.

16. La prevalencia de neuropatía avanzada fue del 19.6%, en los pacientes incluidos en este estudio, siendo similar a las descritas por series de pacientes similares a nuestro estudio.

17. La prevalencia de anemia, hipercalcemia e hipoalbuminemia establecidas en nuestro estudio, fueron similares a las encontradas a nivel internacional.

18. La media de supervivencia en nuestros pacientes fue de 27.7 meses, siendo relativamente cercana a lo encontrado en cohortes de pacientes con mieloma múltiple a nivel asiático.

6.2. RECOMENDACIONES

6.2.1 Diagnostico

1. Se recomienda motivar la capacitación constante de otras especialidades como Medicina Interna, Nefrología y Traumatología para la identificación de paciente en estadios más tempranos de la enfermedad.

6.2.2 Valoración genética y otros biomarcadores

1. Se sugiere determinar las alteraciones cromosómicas más frecuentes o con mayor implicación de riesgo de mortalidad, mediante técnicas de hibridación fluorescente (FISH), especialmente para los marcadores citogenéticos de alto riesgo t 4;14, t 14:16, t 14:20, del 17p.

2. Se recomienda realizar estudios de inmunofijación y determinación de cadenas ligeras libres en suero al diagnóstico para disminuir el número de casos en los que no se pudo identificar el tipo de componente monoclonal.

3. Se recomienda además la valoración de los niveles de lactato deshidrogenasa, para la evaluación integral de los biomarcadores relacionados a pronóstico al momento del establecimiento o seguimiento de pacientes con mieloma múltiple.

6.2.3 Evaluaciones relativas al tratamiento

1. Se sugiere dirigir un estudio de cohortes, en relación con el tipo de tratamiento o esquema aplicado, con la finalidad de establecer el tiempo estimado y número de ciclos necesarios hasta la remisión completa, parcial muy buena o parcial, en pacientes con mieloma.

2. Se recomienda dirigir estudios comparativos entre los diversos esquemas de tratamiento con el fin de establecer todo el perfil de eventos adversos relacionados a dicha terapia y su impacto sobre la mortalidad o pronóstico en los pacientes con mieloma múltiple.

3. Se aconseja establecer estudios de farmacoeconomía y farmacoepidemiología en conjunto con las autoridades sanitarias y reguladoras para establecer los motivos por los cuales se utilizan esquemas con talidomida y el motivo por el cual, no se utilizan de forma sistemática esquemas con bortezomib o lenalinomida en la primera línea de tratamiento.

4. Se recomienda realizar estudios de farmacoeconomía para implementar terapias de segunda línea que han demostrado eficacia como anticuerpos monoclonales e inhibidores de proteosoma de segunda generación.

5. Se recomienda implementar de manera prioritaria unidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos o su vez potenciar a los hospitales que cuenten con servicios de Hematología para aplicar este tratamiento como parte de manejo integral en pacientes con Mieloma Múltiple.

6.3. LIMITACIONES

- El Hospital Carlos Andrade Marín recibe una población proveniente en su mayor proporción de la región sierra norte y centro lo que limita el análisis a este grupo poblacional.

- No se cuenta con bases de datos permanentes y actualizadas de los pacientes con patologías hemato oncológicas lo que dificulta la recolección de datos para este tipo de investigaciones.

- La recolección de los datos completos se vio dificultada por la falta de protocolos diagnósticos y falla en los registros de la historia clínica que incluyan todas las variables incluidas en este análisis.

- En ocasiones el laboratorio no contaba con los reactivos indispensables para la clasificación y estadificación inicial de la enfermedad.

- El Hospital Carlos Andrade Marín no cuenta con algunas pruebas diagnósticas como la inmunofijación de inmunoglobulinas y determinación de cadenas ligeras libres en suero para evaluar de forma sistemática el estadío inicial y la respuesta al tratamiento.

- La valoración citogenética al diagnóstico queda inconclusa ya que hasta el año 2019 no se contaba con la técnica de FISH para determinar la presencia de anomalías reportadas como factores de riesgo en la literatura internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H. O., Cole, P., Mandel, J. S., Oken, M. M., & Trichopoulos, D. (2007). Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer*, *120*(SUPPL. 14), 40–61. https://doi.org/10.1002/ijc.22718

An, N., Li, X., Shen, M., Chen, S., & Huang, Z. (2015). Analysis of clinical features, treatment response, and prognosis among 61 elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A single-center report. *World Journal of Surgical Oncology*, *13*(1), 1–6. https://doi.org/10.1186/s12957-015-0649-8

Bergsagel, P. L. (2014). Where We Were, Where We Are, Where We Are Going: Progress in Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, *34*, 199–203. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2014.34.199

Blimark, C., Holmberg, E., Mellqvist, U. H., Landgren, O., Bjorkholm, M., Hultcrantz, M., … Kristinsson, S. Y. (2015). Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*, *100*(1), 107–113. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714

Brigle, K., & Rogers, B. (2017). Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, *33*(3), 225–236. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.05.012

Chen, J. H., Chung, C. H., Wang, Y. C., Hsu, S. N., Huang, W. Y., & Chien, W. C. (2016). Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan. *PLoS ONE*, *11*(12), 1–10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167227

Chng, W. J., Dispenzieri, A., Chim, C. S., Fonseca, R., Goldschmidt, H., Lentzsch, S., … Avet-Loiseau, H. (2014). IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, *28*(2), 269–277. https://doi.org/10.1038/leu.2013.247

Costa, L. J., Brill, I. K., Omel, J., Godby, K., Kumar, S. K., & Brown, E. E. (2017). Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Advances*, *1*(4), 282–287. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016002493

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

Curado, M. P., Oliveira, M. M., Silva, D. R. M., & Souza, D. L. B. (2018). Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Medicine*, *7*(5), 2101–2108. https://doi.org/10.1002/cam4.1347

Dimopoulos, M., & Terpos, E. (2010). Multiple myeloma. *Annals of Oncology*, *21*(7), 143–150. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70253-7_10

Goldschmidt, N., Zamir, L., Poperno, A., Pharm, B., Kahan, N., & Paltiel, O. (2017). Presenting Signs of Multiple Myeloma and the Effect of Diagnostic Delay on the Prognosis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, *30*(2), 265.2-265. https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.02.170017

Gregersen, H., Vangsted, A. J., Abildgaard, N., Andersen, N. F., Pedersen, R. S., Frølund, U. C., … Klausen, T. W. (2017). The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Medicine*, *6*(7), 1807–1816. https://doi.org/10.1002/cam4.1128

Hungria, V. T. M., Lee, J. H., Maiolino, A., de Queiroz Crusoe, E., Martinez, G., Bittencourt, R., … Durie, B. (2019). Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Annals of Hematology*, *98*(4), 941–949. https://doi.org/10.1007/s00277-019-03602-4

Hungria, V. T. M., Maiolino, A., Martinez, G., Duarte, G. O., Bittencourt, R., Peters, L., … Durie, B. G. M. (2017). Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Annals of Hematology*, *96*(1), 65–72. https://doi.org/10.1007/s00277-016-2866-9

João, C., Bergantim, R., Neves, M., Chacim, S., Afonso, C., Barradas, J., … Lúcio, P. (2019). Multiple myeloma in elderly patients—a Portuguese multicentric real-life study. *Annals of Hematology*, *98*(7), 1689–1701. https://doi.org/10.1007/s00277-019-03640-y

Kazandjian, D., & Branch, L. M. (2017). Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Seminars in Oncology*, *43*(6), 676–681. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.Multiple

Kumar, S., Rajkumar, V., Kyle, R., Van Dui, M., Sonneveld, P., Mateos, M., … Anderson, K. (2017). Multiple myeloma. *Nature Reviews*, *3*, 1–20. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70253-7_10

Madu, A. J., Ocheni, S., Nwagha, T. A., Ibegbulam, O. G., & Anike, U. S. (2014). Multiple myeloma in Nigeria: An insight to the clinical, laboratory features, and outcomes. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, *17*(2), 212–217. https://doi.org/10.4103/1119-3077.127561

Mainou, M., Madenidou, A. V., Liakos, A., Paschos, P., Karagiannis, T., Bekiari, E., … Tsapas, A. (2017). Association between response rates and survival outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma. A systematic review and meta-regression analysis. *European Journal of Haematology*, *98*(6), 563–568. https://doi.org/10.1111/ejh.12868

Michels, T. C., Petersen, K. E., & Army, M. (2017). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, *315*, 377–383.

Ooi, M. G. M., de Mel, S., & Chng, W. J. (2016). Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, *11*(2), 137–147. https://doi.org/10.1007/s11899-016-0307-4

Palumbo, A., & Cerrato, C. (2013). Diagnosis and therapy of multiple myeloma. *Korean Journal of Internal Medicine*, *28*(3), 263–273. https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.3.263

Pérez, R., Durán, M. S., Mayans, J., Soler, A., Castillo, I., Jurado, M., … Ramirez, G. (2016). Clinical features and survival of 338 multiple myeloma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation or conventional chemotherapy. *European Journal of Haematology*, *96*(4), 417–424. https://doi.org/10.1111/ejh.12611

Pratt, G., & Morris, T. C. (2017). Review of the NICE guidelines for multiple myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology*, *39*(1), 3–13. https://doi.org/10.1111/ijlh.12581

Pulte, D., Redaniel, M. T., Brenner, H., Jansen, L., & Jeffreys, M. (2014). Recent improvement in survival of patients with multiple myeloma: Variation by ethnicity.

Leukemia and Lymphoma, *55*(5), 1083–1089. https://doi.org/10.3109/10428194.2013.827188

Raab, M., Podar, K., Breitkreutz, I., Richardson, P., & Anderson, K. (2009). Multiple myeloma. *Lancet*, *374*, 324–339. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70253-7_10

Raju Mehta, G., Suhail, F., Haddad, R., Zalzaleh, G., & Lerma, E. (2014). Multiple myeloma. *Disease a Month*, *60*, 483–488. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70253-7_10

Ramsenthaler, C., Kane, P., Gao, W., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., Schey, S. A., & Higginson, I. J. (2016). Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Haematology*, *97*(5), 416–429. https://doi.org/10.1111/ejh.12790

Raza, S., Leng, S., & Lentzsch, S. (2017). The Critical Role of Imaging in the Management of Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, *12*(3), 168–175. https://doi.org/10.1007/s11899-017-0379-9

Sierra, M. S., Soerjomataram, I., Antoni, S., Laversanne, M., Piñeros, M., de Vries, E., & Forman, D. (2016). Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, *44*, S23–S42. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.013

Touzeau, C., & Moreau, P. (2013). Multiple myeloma imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*, *94*(2), 190–192. https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.12.003

Tuscano, J. (2008). Multiple Myeloma: Epidemiology and Therapeutic Options. *Managed Care*, *17*(7), 9–15.

Ziogas, D. C., Dimopoulos, M. A., & Kastritis, E. (2018). Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel therapies. *Expert Review of Hematology*, *11*(11), 863–879. https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1537776

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

CARACTERIZACIÓN Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO ENERO 2015 – ENERO 2019

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No.			

Sección 1. Datos Generales	
Fecha de recolección:	
Responsable:	

Sección 2. Datos Generales						
Edad en años						
Género	Masculino			Femenino		
Etnia	Mestizo			Afro descendiente		
	Indígena			Montubio		
	Blanco			Otros		
Procedencia	Costa		Sierra		Oriente	
Ocupación	Empleado público			Empleado privado		
	Jubilado			Otros		

Sección 3. Clínicos y Paraclínicos				
Síntomas al debut	Dolor óseo		Debilidad Generalizada	
	Fiebre		Astenia	
	Pérdida de peso		Otros	
	Alteración del estado de conciencia			
Examen físico al debut	Palidez		Deformidad Ósea	
	Alza térmica		Estado de conciencia	
	Otros			
Leucocitos				
Hemoglobina				

Hematocrito						
Plaquetas						
Creatinina						
Albúmina						
B2 Microglobulina						
Calcio						
Lesiones Oseas	Lesiones líticas		Fractura		Osteopenia	
% infiltración CP en MO al diagnostico						
Cadenas ligeras	Kappa		Lambda		Otros	
Inmunoglobulina	IgG			IgA		
	IgM			IgD		
	IgE			Otros		
Cariotipo	Hiperdiploide		Hipodiploide		Normal	
Estadio ISS	Estadio 1			Estadio 2		
	Estadio 3			Estadio 4		

Sección 4. Tratamientos				
Tratamiento de primera línea	TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona)		VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona)	
	TD (Talidomida, Dexametasona)		Otros	
Respuesta al tratamiento inicial	RC (Respuesta Completa)		MBRP (Muy buena respuesta completa)	
	RP (Respuesta Parcial)		Progresión	
Tratamiento de segunda línea	Si		No	
Inicio de tratamiento de segunda línea	TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona)		VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona)	
	TD (Talidomida, Dexametasona)		Otros	
Respuesta al tratamiento de segunda línea	RC (Respuesta Completa)		MBRC (Muy buena respuesta completa)	
	RP (Respuesta Parcial)		Progresión	
Terapia de mantenimiento	Talidomida		Bortezomib	
	Melfalan		Otros	
Radioterapia	Si		No	
Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	Si		No	

Sección 5. Complicaciones				
Infección con ingreso a hospitalización	Infección Respiratoria		Infección Urinaria	
	Infección Gastrointestinal		Bacteriemia	
	Otras			
Terapia Dialítica	Hemodiálisis		Diálisis Peritoneal	
Neuropatía periférica asociada al tratamiento	Si		No	
TVP/TEP Asociado Al Tratamiento	Si		No	

Sección 6. Datos complementarios				
Fecha al diagnóstico				
Fecha de última valoración				
Fecha de fallecimiento				
Condición	Vivo		Muerto	

ELABORADO POR: ARELLANO, M. (2019)

Anexo 2
FOTOGRAFÍAS



[Fotografía de M.D. C Arellano]. (Quito.2020). Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. Ecuador



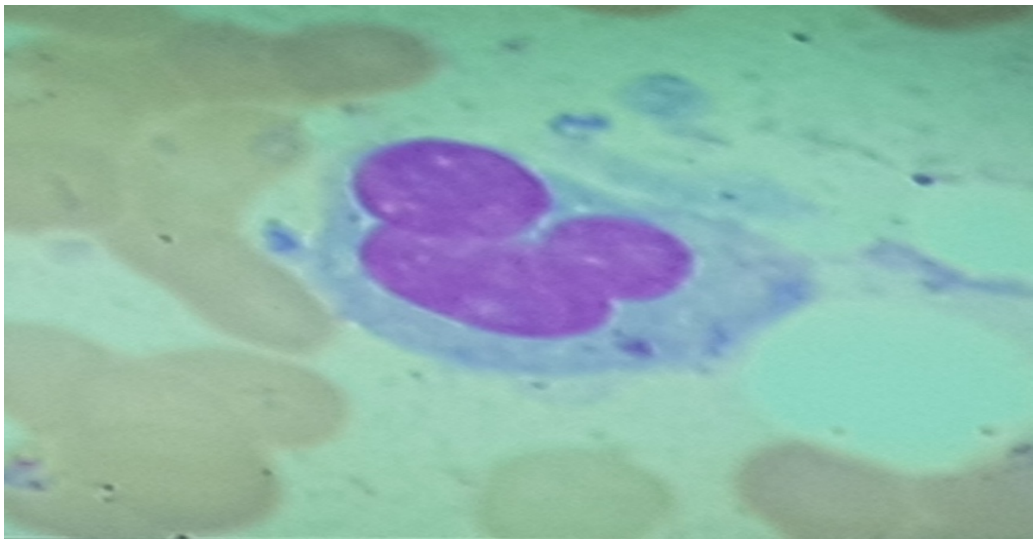
[Fotografía de M.D.C Arellano]. (Quito.2020) Revisión de morfología de médula ósea por el Dr. José Páez. Servicio de Hematología- HCAM, Quito. Ecuador



[Fotografía de M.D.C Arellano]. (Quito.2020). Discusión de casos
Servicio de Hematología- HCAM, Quito. Ecuador



[Fotografía de M.D.C Arellaano]. (Quito.2020).
Servicio de Hematología- HCAM, Quito. Ecuador



[Fotografía de M.D.C Arellaano]. (Quito.2020).

Célula plasmática patológica con tres núcleos.

Servicio de Hematología- HCAM, Quito. Ecuador