



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

TÍTULO:

INCIDENCIA Y MANEJO DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL MIELOMA

MULTIPLE ION SOLCA Dr. JUAN TANCA MARENGO 2006-2010

**TESIS PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

AUTOR:

DR. MANOLO ERNESTO ORTEGA GUTIÉRREZ.

TUTOR:

DRA. KATTY POSLIGUA LEÓN.

GUAYAQUIL- ECUADOR.

AÑO 2013.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS
TELEFAX: 042-288086
Guayaquil - Ecuador

Of. EG#173-PROY

Septiembre 2 del 2013

Doctor
Manolo Ernesto Ortega Gutiérrez
RESIDENTE ESPECIALIDAD
MEDICINA INTERNA INSTITUTO
ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA
Ciudad

Aprobado
10.01.2014

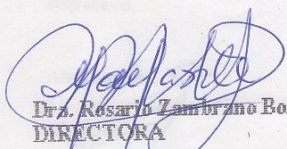
Por medio del presente oficio comunico a usted, que su ANTEPROYECTO de investigación titulado:

"INCIDENCIA Y MANEJO DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL MIELOMA MULTIPLE ION SOLCA DR. JUAN TANCA MARENGO 2006-2010".

Tutor de tesis: Dra. Katty Posligua León

Ha sido aprobado por el Dirección de esta Escuela de Graduados, el día 29 de agosto del 2013, por lo tanto puede continuar con la ejecución del Borrador final.
Revisor: Lcda. Ketty Piedra Chávez Msc.

Atentamente,


Dra. Rosario Zambrano Bonilla
DIRECTORA

C. archivo

Revisado y Aprobado	Dra. Rosario Zambrano B.
Elaborado	Nadia Guerrero V.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS
TELEFAX: 042-288086
Guayaquil - Ecuador

OIEG #150-DIR

Guayaquil, 10 de enero del 2014

8 de febrero del 2010

Doctor

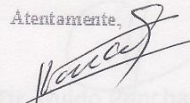
Manolo Emery Orrego Gutiérrez,
RESIDENTE DE ESPECIALIDAD
MEDICINA INTERNA INSTITUTO
NACIONAL ONCOLOGICO SOLCA
Ciudad

Por medio del presente oficio comunico a usted, que en TEMA de investigación
título:

"INCIDENCIA Y MANEJO DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL
MIELOMA MULTIPLE ION SOLCA DR. JUAN TANCA MARENGO 2006-2010."

Ha sido aprobado el 5 de febrero del 2010 por la Subdirección de esta Escuela de
Graduados, por lo tanto puede continuar con la ejecución del Anteproyecto
respectivo.

Atentamente,


Dr. Antonio Viteri Larreta
DIRECTOR ESCUELA DE GRADUADOS

C. archivo

C. copia



**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL**

de la Sociedad de Lucha Contra El Cáncer del Ecuador, SOLCA
Sede Nacional Guayaquil

Dr. Juan Tanca Marengo
Presidente Consejo Directivo Nacional

Guayaquil, 10 de enero del 2014

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Guido Panchana Eguéz, R/a del Departamento
de Docencia e Investigación, del Instituto Nacional "Dr.
Miguel Ángel de la Cruz", SOLCA, certifica:

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Guido Panchana Eguéz, Jefe del Departamento de Docencia
e Investigación de SOLCA, certifica que:

El Dr. Manolo Ortega ha revisado 87 historias clínicas para la realización de
la Tesis: "Incidencia y Manejo de las Principales Complicaciones del
Mieloma Múltiple ION SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo 2006 - 2010"; previa
la obtención del Título en la especialidad de Medicina Interna son del
Sistema Médico Informático de SOLCA Guayaquil.

Atentamente,

Dr. Guido Panchana Eguéz
Jefe Dpto. Docencia e Investigación



c.c.: Archivo

/Alexandra

Dirección Oficia
Av. Pedro Montalvo, Gilberto, Cda. Atacama
Código Postal 93023
Guayaquil - Ecuador
FAX: (593-4) 387-151

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION
INSTITUTO ONCOLOGICO NACIONAL**

"Dr. Juan Tanca Marengo"

de la Sociedad de Lucha Contra EL Cáncer del Ecuador, SOLCA
Sede Nacional Guayaquil

Dr. Juan Tanca Campozaño
Presidente, Consejo Directivo Nacional
Presidente, Consejo Hospitalario
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 2-281-744

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Guido Panchana Eguez, Jefe del departamento de Docencia e Investigación, del Instituto Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", S.O.L.C.A., certifica:

Que el Dr. Manolo Ortega ha terminado la tesis "Incidencia y Manejo de las Principales Complicaciones del Mieloma Múltiple ION SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo 2006 - 2010", previa la obtención del título de especialista en Medicina Interna.

Dr. Carlos Marengo Baquerizo
Director Médico ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 123 - 124

Dr. Gonzalo Puga Peña
Gerente del Instituto ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 137 - 138

Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación
ION-SOLCA Sede Nacional
(593-4) 2-288-088 Ext. 281

Atentamente,



Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. de Docencia e Investigación



Guayaquil, 27 de enero del 2014

c.c.: Archivo



Dirección Ofic:
Av. Pedro Menéndez Gilberth, Cdla. Atarazana
Casilla Postal # 3623
Guayaquil - Ecuador
FAX: (593-4) 287-151



SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR GUAYAQUIL

GUAYAQUIL 6 DE ENERO DEL 2014.

Dra. Katty Posligua León.
Jefa del departamento de Hematología de SOLCA

CERTIFICA: Que el Dr. Manolo Ortega Gutiérrez. Ha realizado la investigación para su Tesis "Incidencia tratamiento y complicaciones del mieloma múltiple en SOLCA 2006-2010." He revisado sus resultados conclusiones y recomendaciones y considero que ha culminado su investigación.
En mi calidad de Tutora de tesis.

Es todo cuanto puedo informar y faculto al Doctor mencionado para que haga uso del presente certificado en lo que fuera correspondiente.

ATENTAMENTE:

Dra. Katty Posligua León
Jefa del departamento de Hematología de SOLCA.

Dra. Katty Posligua León

Jefe del Serv. Hematología

SOLCA



SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR GUAYAQUIL

Guayaquil 27 de Enero del 2014.

Dr. Rafael Caputi.

Director del Postgrado de Medicina Interna del ION SOLCA Guayaquil.

CERTIFICA: Que el DR MANOLO ORTEGA GUTIÉRREZ, ha culminado su trabajo de investigación para su tesis denominado **"Incidencia manejo y complicaciones del mieloma múltiple ION SOLCA 2006 2010"**.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad, y autorizo al mencionado doctor hacer uso del mismo en lo correspondiente a su trámite universitario de graduación.

ATENTAMENTE

Dr. Rafael Caputi.

Director del Postgrado de Medicina Interna del ION SOLCA Guayaquil.

Dr. Rafael Caputi Oyague
Director Curso Post-Grado
MEDICINA INTERNA
SOLCA

RESUMEN

El mieloma múltiple es una enfermedad producida por una clona maligna de células plasmáticas derivadas de los linfocitos B las que invaden la medula ósea, producen exceso de proteína M, la misma que lesiona a múltiples órganos y da complicaciones como trastornos hematológicos, síndrome compresivo medular, hipercalcemia, insuficiencia renal, dolor lumbar y parálisis constituyéndose en una enfermedad incapacitante. El objetivo de este trabajo es determinar principales complicaciones presentadas, conocer su incidencia y diferenciarlas con la toxicidad del tratamiento o curso de la enfermedad relacionándolas con la mortalidad presentada en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil “Dr. Juan Tanca Marengo” en el periodo 2006- 2010, el presente estudio servirá para realizar más investigaciones sobre este tema a nivel nacional, revisar las opciones de tratamiento efectuadas a los pacientes. La metodología a utilizar es de tipo descriptivo, diseño no experimental transversal retrospectivo, para lo cual se tomaran los datos que constan en las historias clínicas de los pacientes, el análisis de los datos se lo realizara mediante el sistema estadístico IBM SPSS 20.0 y se interpretara los resultados para demostrar si la incidencia de las complicaciones de esta enfermedad son significativas y reconocer si las principales complicaciones clínicas son la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple, células plasmáticas, quimioterapia, enfermedad incapacitante, mortalidad, complicaciones.

SUMMARY

Multiple myeloma is a disease caused by a malignant clone of plasma cells derived from B lymphocytes which invade the bone marrow to produce excess of the M protein that damages the same multiple organs causing complications such as blood disorders, spinal cord compression syndrome, hypocalcaemia, lumbar pain, renal failure,, constituting a disabling disease. The aim of this study is to determine the incidence identify major complications of multiple myeloma in SOLCA National Cancer Institute “ Dr, Juan Tanca Marengo of Guayaquil in the period from 2006 to 2010, and, and review treatment options effective. The methodology used is descriptive no experimental transversal retrospective. Which were taken for the information contained in the medical records of patients, analysis of the data was performed using the system as IBM SPSS. 20.0 and the results were interpreted to show whether the incidence the main clinical complications is the main cause of death in this group of patients.

KEY WORDS

Multiple myeloma, plasma cells, disabling disease, mortality, complications.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

TÍTULO:

INCIDENCIA Y MANEJO DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL MIELOMA

MÚLTIPLE ION SOLCA Dr. JUAN TANCA MARENGO 2006-2010

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR LA

ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

AUTOR:

DR. MANOLO ERNESTO ORTEGA GUTIÉRREZ.

TUTOR:

DRA. KATTY POSLIGUA LEON.

AÑO: 2013

GUAYAQUIL- ECUADOR

ÍNDICE

Portada.....	I
Resumen.....	II
Abstrac.....	III
Índice.....	IV
Introducción.....	1
Objetivos.....	2
Hipótesis.....	3
Marco teórico.....	4
Enfermedad de Células plasmáticas.....	10
Biología de las enfermedades de células plasmáticas.....	11
Mieloma múltiple definición.....	12
Etiología del mieloma múltiple.....	13
Incidencia y prevalencia del mieloma múltiple.....	14
Patogenia y manifestaciones clínicas.....	14
Criterios diagnósticos.....	19
Criterios de diagnostico según IWG.....	20
Sistema de Clasificación según Durie y Salmon.....	24
Clasificación pronóstica según ISS.....	25
Estratificación de riesgo según marcadores genéticos.....	27
Tratamiento.....	28
Materiales y métodos.....	38
Plan para el procesamiento de datos estadísticos.....	41
Análisis y Discusión de Resultados	42
Conclusiones.....	49

Recomendaciones.....	50
Bibliografía.....	51
Anexos.....	55

DEDICATORIA:

El presente trabajo es el fruto de un gran esfuerzo y dedicación el mismo complementa mi crecimiento profesional, va dedicado principalmente a mis queridos y amados Padres: Ángel Ortega Cuenca, Vicenta Gutiérrez Luna. Sin su ayuda, entrega y apoyo incondicional no estaría terminando esta etapa de mi vida, a mis dos hijos adorados Cristina y Santiago motor principal de mis anhelos de superación continua...

AGRADECIMIENTOS:

Sin duda me faltará espacio para agradecer a todas las personas que de alguna u otra forma colaboraron con la realización de mi Tesis de grado en especial a mi querida Tutora, Dra. Katty Posligua León. Jefa del servicio de Hematología, Dr. Guillermo Paulson Jefe del de Oncología Clínica, Dr. Guido Panchana. Jefe el departamento de Docencia e Investigación, Dr. Rafael Caputti. Director del Postgrado de Medicina Interna de SOLCA, Dra. Bella Maldonado. Jefa del departamento de Trasplantes, Dra. Katterin García Oncohematóloga tratante mi asesora - revisora y a todos aquellos que no he podido mencionar en estas líneas mis sinceros agradecimientos...

INTRODUCCIÓN

El Mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica diseminada, se origina a partir de un clon de células plasmáticas que prolifera de una manera descontrolada en la medula ósea, altera sus funciones e invade el hueso adyacente. Se caracteriza anemia, dolor, hipercalcemia, destrucción ósea, compresión medular, daño renal e inmunosupresión.

Datos que sugieren predisposición genética con alteraciones en el cromosoma 13, estas hacen al mieloma resistente a los tratamientos.

El Mieloma múltiple, es el segundo cáncer hematológico más común se contabiliza el 1% de todos los tipos de cáncer, debido a que se trata de una enfermedad oncológica poco estudiada en el Ecuador, por lo cual el propósito de esta investigación es obtener datos a partir del 2006 al 2010 sobre mieloma múltiple a nivel local y así conocer la incidencia de sus principales complicaciones en Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo SOLCA Guayaquil.

Las estimaciones de la European Network of Cancer Registries en el 2010 indican que hay unos 21.420 nuevos casos de mieloma múltiple en Europa cada año, y en torno a unos 15.000 fallecimientos a causa de esta enfermedad. Se estima que unas 60.000 personas en Europa padecen de mieloma múltiple y se ha asociado a un pobre pronóstico, una supervivencia media de entre 3 y 5 años desde la diagnosis. Smith A et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. British Journal of Haematology 2010 pag.132:410.

La Sociedad Americana del Cáncer en el 2010 indica que en los Estados Unidos se reportó. 20,180 casos nuevos de mieloma 11,170 casos en hombres y 9,010 en mujeres. Jesús San

Miguel, Director del Departamento de Hematología de la Universidad de Salamanca, Mayo Clinic Scottsdale 2010.

En el Ecuador en el hospital de SOLCA Guayaquil Dr. Juan Tanca Marengo. Desde el año 2006 al 2010 se han reportado 90 casos con enfermedad de células plasmáticas de los cuales 87 pacientes son diagnosticados de mieloma múltiple con una edad promedio de 64 años.

La Metodología de la investigación es de tipo descriptivo, diseño no experimental longitudinal retrospectivo en el que se analizó los casos de Mieloma múltiple presentados en el año 2006 al 2010 y tratados en el Instituto oncológico Nacional SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo”. Revisando los datos que constan en las historias clínicas físicas y electrónicas de nuestros pacientes.

Se obtiene resultados de incidencia de las complicaciones, las características de presentación de la enfermedad, supervivencia, tasa de sobrevida global tasa de sobrevida libre de enfermedad, porcentaje de casos con remisión de la enfermedad medular, se analizó las principales complicaciones y causas de muerte temprana de este tipo de pacientes.

La interpretación de los resultados se realiza a través del sistema estadístico IBM SPSS V 20.0, aportando datos actualizados dado que hasta la fecha no se han publicado a nivel nacional, estudios similares y específicos sobre el tema.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

- Caracterizar desde la perspectiva clínica y epidemiológica a pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple tratados en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA “DR JUAN TANCA MARENGO”.

1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el perfil epidemiológico y clínico del Mieloma Múltiple en el ION SOLCA.
- Reconocer los factores de mal pronóstico de los pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple.
- Identificar las principales complicaciones y causa de mortalidad de los pacientes tratados con Mieloma múltiple.

2. HIPOTESIS

“La principal causa de mortalidad de los pacientes con mieloma múltiple son las complicaciones propias de la enfermedad o la toxicidad atribuida a la quimioterapia en los pacientes con Mieloma múltiple tratados en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo”

3. VARIABLES DE LA INVESTIGACION.

*** Variable Independiente:**

- Quimioterapia.

*** Variable Dependiente:**

- Mieloma múltiple estadios I, II, III.
- Supervivencia
- Complicaciones

*** Variables Intervinientes:**

- Edad.
- Sexo.
- Porcentaje de células plasmáticas en medula ósea.
- Nivel de B2 microglobulina.
- Nivel de albúmina sérica.
- Estadío clínico al momento del diagnóstico.

- Tipo de remisión
- Índice de Karnofsky.
- Estado actual del paciente vivo o fallecido.

3.1 Operacionalización de las variables.

Variable Independiente	Indicador	Escala/categoría
*Quimioterapia.	1.VAD. (vincristina, adriamicina, dexametasona)	* N° de ciclos.
	2.CVAD.(ciclofosfamida +VAD)	* N° de ciclos
	3.CVAMp. (ciclofosfamida, Vincristina, ,Adria,+ Metilprednisona)	* N° de ciclos
	4.Bortezomib+Dx.	* N° de ciclos
	5.Talidomida*Dx.	* N° de ciclos

Variables. Dependientes	Indicador.	Escala/categoría.
*Mieloma Múltiple (Sistema Durie y Salmon 1975).	(nivel B2 e IR, % de células p, afectación ósea masa tumoral anemia etc.)	Estadío I Estadío II Estadío III
*Supervivencia	Sobrevida a la enfermedad.	Tasa de sobrevida global. Tasa libre de enfermedad.
*Complicaciones propias de la enfermedad:	*Anemia. *Insuficiencia renal. * SCM Síndrome de compresión medular. *SLT Síndrome de lisis tumoral. *Fracturas óseas *Dolor *Sepsis *Hipercalcemia	Hb <8,5g/dl. o Hto <29%. Creatinina sérica >1,2mg/dl. Clínico, TC o RMN que demuestre compromiso medular tumoral. Clínica, LDH, Acidosis, Hiperviscosidad. Del raquis o de huesos largos. Escala visual de 0-10puntos. Foco origen: (sistemas). Nivel de calcio >12mg/dl

Variables	Indicador	Escala/categoría.
*Complicaciones por toxicidad a la quimioterapia.	* Hematológica. *Cardiaca. *Pulmonar. *Gastroentérica. *Neurológica.	Neutropenia o Pancitopenia. ICC. por antraciclina. Fibrosis pulmonar. Diarrea no infecciosa. Neuropatía
*Edad	*Grupo Etario Rango de 10 años.	30 – 39 años 40 – 49 años 50 – 59 años 60 – 69 años 70 – 79 años > 80 años
*Género	*Sexo	Femenino. Masculino.

Variables	Indicador	Escala/categoría
*Nivel de B2 Microglobulina.	*ISS Sistema internacional (B2 y nivel de albumina)	I <3.5mg/l, II 3.5-5.5mg/l III >3.5mg/l.
*Biopsia de médula ósea	*Número de células plasmáticas en m ósea.	Positivo si el porcentaje de células plasmáticas >10%.
*Remisión de la enfermedad	*Tipo de Remisión luego del tratamiento de quimioterapia.	Remisión completa: <5% células plasmáticas. Remisión parcial: disminución de un 50% de células plasmáticas inicial. Sin remisión: cel plasmáticas >10%.
*Estado actual del paciente	*Vivo (Índice Karnofsky) *Fallecido (causa)	IK 90-100%,IK70-80%IK50-60% IK<40% Enfermedad o Toxicidad

4.2 Definición conceptual de términos.

- **Mieloma múltiple.-** Enfermedad oncológica en la cual clonas de células plasmáticas invaden la medula ósea produciendo mal funcionamiento del sistema hematopoyético y producción excesiva de proteína M la misma que produce múltiples complicaciones.
- **Quimioterapia.-** Es el tratamiento que se administra a base de medicamentos citotóxicos y biológicos en conjunto a la administración de corticoides a fin de evitar avance de la enfermedad prevenir metástasis y disminuir el porcentaje de células plasmáticas en medula ósea incluso de eliminarlas y aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global.
- **Complicaciones.-** Se consideran complicaciones de los pacientes con Mieloma múltiple:
 - Anemia,
 - Insuficiencia renal.
 - Fracturas, Dolor.
 - Hipercalcemia,
 - Síndrome compresivo medular,
 - Síndrome de lisis tumoral.
 - Infecciones y sepsis
- **Tasa de sobrevida global (SG).-** Es el porcentaje de pacientes vivos al término del período de observación, con o sin enfermedad.

- **Tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE).**- Es el porcentaje de pacientes vivos sin enfermedad, y refleja el éxito del tratamiento.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 ENFERMEDADES DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Las células plasmáticas son por completo diferenciadas pertenecientes al linaje de los linfocitos B. se consideran fábricas celulares y su energía total y capacidad sintética se emplean en la producción de una sola proteína de anticuerpo. En condiciones normales son incapaces de dividirse y se cree q tienen una vida media relativamente corta, tal vez de algunas semanas. Estas son abundantes en los linfáticos, donde se encuentran de manera predominante en los cordones medulares y la medula. Poseen una morfología distintiva, y son fáciles de diagnosticar en la medula ósea.

El cáncer más frecuente que afecta a las células plasmáticas es el mieloma múltiple. Desde su fisiopatología y diagnóstico se trata de una enfermedad interesante e instructiva, pero en su tratamiento es uno de las afecciones hematológicas más difíciles.

5.2 Células plasmáticas monoclonales

Estas pueden reconocerse en el aspirado medular o en biopsia medular por su número incrementado, incluso al punto de la infiltración completa y la pérdida de elementos celulares normales. Las anomalías morfológicas, como núcleos múltiples y los glóbulos o cristales de Ig en el citoplasma, son también índice de células del mieloma múltiple. Al mismo tiempo, la distribución de células plasmáticas clonales en toda la medula ósea no es uniforme, por ello el cálculo del porcentaje de células plasmáticas en cualquier es un aproximado de la carga tumoral.

5.3 Biología de las enfermedades de células plasmáticas.

Después de la estimulación por un antígeno específico, las células B del centro germinativo se diferencian para formar células B de memoria de larga duración, por un lado y células plasmáticas por el otro. Luego de pasar a la médula ósea, la célula detiene su proliferación y elabora grandes cantidades del mismo anticuerpo (1 ng. o más por célula) del mismo anticuerpo que de modo inicial se presentó en la superficie de la célula B. La misma vive solo unas cuantas semanas o meses. Por esta razón es necesario formar nuevas células a partir de las células de linaje B precursoras programadas.

La aparición de un cáncer de células plasmáticas incluye la acumulación de una clona de células plasmáticas la notoria sobreproducción de anticuerpo único que aparece en el plasma como componente M (proteína M o monoclonal). Otras dos sustancias han mostrado participación en la regulación de la apoptosis de las células plasmáticas, se trata de la familia bcl-2 de proteínas mitocondriales (bcl-2, bcl-XL y mcl-1) e IL-6. El grado de expresión de la bcl-2 y mcl-1 en la membrana mitocondrial determina la respuesta de las células plasmáticas a estímulos apoptóticos, en tanto IL-6 es un regulador importante de la actividad de bcl-2.

El mieloma múltiple es un claro ejemplo de un trastorno maligno consecuencia del fracaso de las células maduras a responder a estímulos de apoptosis y morir, no tanto en la producción excesiva de las células precursoras. Al mismo tiempo se requiere acumular casi 1000 millones de células (10⁹) a la nueve antes de producción suficiente proteína M para que sea clínicamente detectable. Tienen lugar mutaciones secundarias en etapas posteriores de la enfermedad y se relacionan con la resistencia a la quimioterapia y crecimiento del

tumor independientemente de IL-6. Las más importantes son las mutaciones del oncogén *ras* en el cromosoma 13 y del p53.

Conclusión del Bloque. Las enfermedades de células plasmáticas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por un aumento de exagerado de su reproducción estas pierden la facultad de apoptosis constituyéndose clonas malignas de plasmocitos, la variante maligna más frecuente de este tipo de patologías se denomina mieloma múltiple.

5.4. MIELOMA MÚLTIPLE

54.1. Definición de mieloma múltiple

El mieloma múltiple es una enfermedad del grupo de las gammopatías monoclonales que produce daños en distintos órganos determinado por el exceso en la producción de proteína M por parte de las células plasmáticas. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos Y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

5.4.2 Etiología

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos que estuvieron expuestos a la radiación. Se han detectado diversas alteraciones cromosómicas; predominan las deleciones 13q14; 17p13 y las anomalías en 11q. La translocación más frecuente es t(11;14) (q13;q32) y existen pruebas de que los errores de recombinación participan en el mecanismo de transformación. En algunos casos se ha visto una sobreexpresión de los genes *myc* o *ras*. También se han descrito mutaciones en p53 y Rb-l, pero todavía no se ha formulado una patogenia molecular común.

Se han observado mielomas con mayor frecuencia en granjeros, madereros, curtidores y personas expuestas a los derivados del petróleo. El fenómeno de la transformación neoplásica puede ocurrir durante la diferenciación de las células B, antes de que se formen las células plasmáticas. En los pacientes las células B circulantes poseen inmunoglobulinas en su superficie que comparten el idiotipo del componente M. La interleucina (IL) 6 puede influir en la proliferación de las células del mieloma.

El mielograma muestra las características morfológicas típicas de las células plasmáticas, que son células redondas u ovales con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina bastante agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona peri nuclear clara que contiene el aparato de Golgi. Se observan células plasmáticas malignas binucleadas y multinucleadas.

Conclusión de Bloque: La etiología del mieloma no es conocida del todo los individuos afectados están relacionados con exposición a radiaciones, madereros curtidores de cuero y personas expuestas a derivados de petróleo, en la mayoría de los afectados existen alteraciones de los cromosomas como deleciones, 13q14 y 17q13 y translocación 11q13;14q32.

5.4.3 Incidencia y prevalencia

Afecta algo más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que de raza blanca. Por encima de los 35 años, la incidencia es de 30 por 100 000. El mieloma representa alrededor de 1% de todas las neoplasias en la raza blanca y de 2% en la raza negra, 13% de todos los cánceres hematológicos en personas de raza blanca y 33% en personas de raza negra.

5.4.4 Patogenia y manifestaciones clínicas

Los dolores óseos son el síntoma más frecuente del mieloma, y aparecen en casi 70% de los pacientes. En general se trata de dolores en la espalda y las costillas y, a diferencia de los dolores de las metástasis carcinomatosas, que suelen empeorar por la noche, el dolor del mieloma está desencadenado por los movimientos. Un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica. Las lesiones óseas del mieloma están causadas por la proliferación de las células tumorales y por la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso.

Los osteoclastos reaccionan a los llamados factores activadores de osteoclastos (OAF) que son sintetizados por las células de mieloma (la actividad de dichos factores puede ser mediada por algunas citocinas, como IL-1, linfoxina, factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], ligando del activador del receptor de NF-B, factor inhibidor macrofágico MIP-1 y factor de necrosis tumoral, TNF, la elaboración de estos factores se interrumpe tras la administración de glucocorticoides o interferón (IFN) alfa.

Las lesiones óseas son de carácter lítico y rara vez se asocian a formación osteoblástica de hueso nuevo; por ello, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que las radiografías simples. La osteólisis provoca una cuantiosa movilización del calcio óseo, y el cuadro clínico puede estar dominado por las graves complicaciones de la hipercalcemia aguda y crónica. Las lesiones óseas localizadas, especialmente en el cráneo en sacabocados características del mieloma múltiple, las clavículas y el esternón; los colapsos vertebrales pueden causar síntomas de compresión de la médula espinal y parálisis.

El siguiente problema clínico que se observa con más frecuencia en los pacientes con mieloma es la predisposición a las infecciones bacterianas. Las más corrientes son la neumonía y la pielonefritis, y los más habituales son *Streptococo pneumoniae*, *Estafilococo áureos* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones, *Escherichia coli* y otras bacterias gramnegativas en el aparato urinario.

En 25% de los pacientes, las manifestaciones de comienzo son las infecciones recidivantes, y más de 75% de los sujetos padece una infección grave en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los factores que favorecen la predisposición a las infecciones son diversos: en primer lugar, los pacientes con mieloma tienen hipogammaglobulinemia difusa. La hipogammaglobulinemia está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de los anticuerpos normales.

Algunos pacientes generan una población de células reguladoras circulantes en respuesta al mieloma que son capaces de suprimir la síntesis de los anticuerpos normales. En el caso del mieloma, los anticuerpos Inmunoglobulina (IgG) normales se destruyen más rápidamente de lo normal porque el catabolismo de los anticuerpos IgG varía con su concentración en el suero.

El componente M da lugar a tasas catabólicas fraccionadas de 8 a 16% en lugar de 2% normal, los anticuerpos insuficientes frente a los antígenos de tipo polisacárido, como los de las paredes de las células bacterianas. Los granulocitos tienen poca lisozima, y la emigración leucocitaria es más lenta de lo normal en los pacientes con mieloma. También hay varias alteraciones en las funciones del complemento en los pacientes con mieloma. Todos estos factores contribuyen a la deficiencia inmunitaria de estos enfermos.

Aparece insuficiencia renal en 25% de los pacientes con mieloma, y en más de la mitad se descubre alguna afectación renal. Existen factores que la favorecen. La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. También son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras.

Si la oferta de cadenas ligeras a los túbulos aumenta, la sobrecarga de estas proteínas produce lesiones de las células tubulares, por acción tóxica directa de las cadenas ligeras o indirectamente por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La manifestación más precoz de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi del adulto (una acidosis tubular proximal renal de tipo 2) con pérdidas urinarias de glucosa y aminoácidos, más un defecto de la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina. La proteinuria no se acompaña de hipertensión, y casi todas las proteínas son cadenas ligeras.

En general, la orina no contiene albúmina. Cuando hay lesiones glomerulares, la proteinuria no es selectiva. Los pacientes con mieloma tienen también un hiato aniónico disminuido porque el componente M es catiónico e induce la retención de cloruro. Esto se puede acompañarse de una hiponatremia que se considera de naturaleza artificial (seudohiponatremia) porque cada volumen de suero contiene menos agua como consecuencia de la mayor cantidad de proteínas.

La anemia aparece en alrededor de 80% de los pacientes con mieloma. Suele ser normocítica y normocrómica y está relacionada con la sustitución de los elementos de la médula ósea por las células tumorales en expansión y con la inhibición de la hematopoyesis

secundaria a los productos elaborados por el tumor. Además, puede existir una ligera hemólisis que contribuye a la anemia.

Un porcentaje de pacientes mayor del esperado tiene anemia megaloblástica por déficit de folatos o por déficit de vitamina B12. Pueden verse trastornos de la coagulación por falta de funcionamiento correcto de las plaquetas recubiertas de anticuerpos o por la interacción del componente M con los factores de la coagulación I, II, V, VII u VIII. Si el componente M forma crioglobulinas pueden aparecer alteraciones circulatorias y el fenómeno de Reynaud pueden aparecer síndromes de hiperviscosidad.

El síndrome de hiperviscosidad y los síntomas aparecen cuando esa cifra llega a cinco o seis, algo que suele ocurrir cuando las concentraciones de paraproteínas son de alrededor de 40 g/L (4 g/100 ml) para la IgM. de 50 g/L (5g/100 ml) para la IgG. y de 70 g/L (7 g/100 ml) para la inmunoglobulina A.

La hipercalcemia produce letargo, debilidad, depresión y confusión mental. La hiperviscosidad puede originar cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía. Las lesiones y colapsos óseos producen a veces compresión de la médula espinal, dolores radiculares y pérdida del control esfinteriano del ano y la vejiga. La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar el síndrome del túnel del carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivo-motoras.

Gran parte de las manifestaciones clínicas del mieloma, como la compresión medular, las fracturas patológicas, la hiperviscosidad, sepsis y la hipercalcemia, pueden dar lugar a cuadros de urgencia médica. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión del tumor predomina en el hueso y la médula ósea y por razones

desconocidas, raras veces causa un aumento de tamaño del tejido linfático del bazo, los ganglios linfáticos y el intestino.

Conclusión del bloque: El Mieloma múltiple es una enfermedad oncológica caracterizada por la acumulación de plasmocitos y exceso de proteína M en sangre lo que produce diversos trastornos en el organismo.

Es más común en pacientes de raza negra y se presenta entre los 50 y 70 años, los principales síntomas son dolor óseo por lesiones líticas en las vertebrae, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal e inmunodepresión.

5.4.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Daño orgánico, **Calcio** sérico >10mg/dl (0.25mmol/L) por encima de lo normal o cifra absoluta de Ca >10mg/dl (2,75mmol/L); y/o **Insuficiencia renal** (Creatinina >2mg/dl o 173mmol/L), **Anemia** con reducción de la Hb. de al menos 2g/dl respecto al nivel habitual o nivel de Hb.<10g/dl; y/o Lesiones óseas líticas u osteoporosis con fracturas óseas compresivas no atribuibles a otra causa, B2 microglobulina, Proteína M (proteína de Bencen -Jones). Otras menos frecuentes:

- hiperviscosidad sintomática
- amiloidosis
- infecciones bacterianas recurrentes (>2 episodios graves -con ingreso- en 12meses)
- neuropatía
- encefalopatía

5.4.7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

	GMSI	MM Quiescente	MM sintomático
Componente M	<30g/L en suero	$\geq 30\text{g/L}$ en suero y/o presente en orina	Presente
Plasmocitosis medular	Y <10%	O $\geq 10\%$	O $\geq 10\%$
Daño orgánico¹	Y Ausente	Y Ausente	Y Presente

Internacional Working Group (BJH 2008; 121: 749)

No es necesario un nivel mínimo de células plasmáticas o de infiltración de MO siempre y cuando estas 2 circunstancias se den de forma coincidente con afectación orgánica.

5.4.8 FORMAS ESPECIALES DE MIELOMA

Mielomas no secretores: 2 tipos:

- a) Productores No secretores (85%), es posible detectar Ig's monoclonales en los plasmocitos medulares (IF -21%-y CLLs -68%-)

- b) No productores Verdaderos (15%), no se pueden observar Ig's monoclonales ni en suero ni en células plasmáticas.

Leucemia de células plasmáticas:

- Características clínicas muy agresivas: pancitopenia, LDH ↑, enfermedad ósea avanzada, hipercalcemia e insuficiencia renal
- Inmunofenotipo peculiar: CD138+, CD38+, CD20+, CD56-
- Citogenética: 13q-, t(4;14), 1q+, 16q-

Hay dos variantes importantes del mieloma, el plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extra medular. Ambas se acompañan de un componente M en menos de 30% de los casos, pueden afectar a individuos más jóvenes y tienen una mediana de supervivencia de 10 o más años. Ambas formas del tumor son muy sensibles a la radioterapia local. Si existe un componente M, debe desaparecer después del tratamiento. Los plasmocitomas óseos solitarios pueden recidivar en otros puntos del esqueleto o evolucionar hacia un mieloma. Los plasmocitomas extra medulares no progresan a mieloma.

El problema de diagnóstico diferencial más difícil con los individuos que padecen las llamadas gammopatías monoclonales benignas o de significado incierto (monoclonal gammopathies of uncertain significance MGUS). Las MGUS son muchísimo más frecuentes que el mieloma, apareciendo en 1% de la población de más de 50 años y en 10% de las personas mayores de 75 años. Suelen tener <10% de células plasmáticas en la médula ósea; <30 g/L (3 g/100 ml) de componente M; ausencia de proteína de Bence-

Jones en la orina; y ausencia de anemia, insuficiencia renal, lesiones osteolíticas e hipercalcemia.

Normalmente, los pacientes con MGUS no requieren tratamiento. Su supervivencia es de unos dos años menos que la de los controles de la misma edad sin gammopatías monoclonales benignas o de significado incierto.

Conclusión de Bloque: El mieloma múltiple no es difícil de diagnosticar debemos fijarnos en la clínica y la triada clásica para el diagnóstico que es la presencia de células plasmáticas en un 10% en medula ósea, lesiones osteolíticas en calota y mas huesos, proteína M en sangre u orina y puede acompañarse de anemia insuficiencia renal e hipercalcemia.

5.4.9 Estadificación de Mieloma múltiple:

Es de tipo funcional que trata de pronosticar la supervivencia y se basa en una serie de datos clínicos y de laboratorio, a diferencia de los sistemas anatómicos de estadificación que se usan en los tumores sólidos. Según la Hemoglobina, el Calcio, el componente M y el grado de afectación esquelética, se calcula si la masa tumoral de todo el cuerpo es:

-**Baja** (Estadio I, $<0.6 \times (10)^{12}$ células/ m²),

-**Intermedia** (Estadio II, 0.6 a $1.2 \times (10)^{12}$ células/m²)

-**Alta** (Estadio III, $>1.2 \times 10^{12}$ células/m²).

La función renal también es tomada en cuenta

A continuación se clasifican los estadios según el estado de la función renal:

- **A**, si la creatinina sérica <177 mol/L (<2 mg/100 ml);
- **B**, si es >177 mol/L (>2 mg/100 ml)].

Los pacientes en estadio IA tienen una mediana de supervivencia superior a cinco años y los del estadio IIIB de unos 15 meses.

La B2-microglobulina es una proteína de peso molecular de 11000kd que tiene homología con la región constante de las inmunoglobulinas y que representa a la cadena ligera de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) que se encuentran en la superficie de todas las células.

La B2-microglobulina sérica es el índice más valioso para pronosticar la supervivencia y puede sustituir a la estadificación. Los pacientes con concentraciones de B2-microglobulina menores de 0.004 g/L tienen una mediana de supervivencia de 43 meses y los que tienen concentraciones mayores de esta cifra sólo viven 12 meses. También se cree que una vez confirmado el diagnóstico de mieloma, los rasgos de atipia histológica influyen en el pronóstico.

La IL-6 puede ser un factor de crecimiento autócrino, parácrino, o de ambos tipos, para las células del mieloma; la elevación de sus niveles se asocia a una forma más agresiva de la enfermedad. También se asocian a peor pronóstico un elevado índice de marcado celular con timidina y unos niveles elevados de lactato deshidrogenasa y de timidincinasa.

Otros factores que a veces influyen en el pronóstico son el número de anormalidades citogenéticas, como delección del cromosoma 13q, porcentaje de plasmocitos en la médula y de plasmacitos circulantes, estado funcional general y niveles séricos de IL-6, receptores solubles de IL-6, proteína C-reactiva, factor de crecimiento de hepatocitos, telopéptido con enlace cruzado en la terminación C de colágena I, TGF- y sindecán-1.

Conclusión de Bloque: El pronóstico de la enfermedad esta íntima mente ligado con los factores pronósticos y el estadio de la enfermedad a mayor grado de estadiaje menor supervivencia.

5.5 Sistemas de Estadificación del Mieloma

La forma clásica de estadificación del mieloma múltiple la dio Durie y Salmon en 1975 toma en cuenta el nivel de hemoglobina, el calcio sérico, función renal, las lesiones radiológicas y el nivel de las inmunoglobulinas en sangre.

Lesiones líticas en 4 o más regiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

Se definen seis regiones óseas: cráneo, columna, extremidades superiores e inferiores, pelvis y caja torácica (cintura escapular y costillas)

Anteriormente esta clasificación tenía valor pronóstico (tratamiento con QT convencional), que se ha perdido con la introducción de nuevos fármacos para el mieloma.

5.6 FACTORES PRONÓSTICOS International Staging System (ISS).

Estadio	Definición	Supervivencia media
I	$\beta 2\text{-m} < 3,5 \text{ mg/l}$ $\text{Albúmina} \geq 3,5 \text{ g/dl}$	62 meses
II	$\beta 2\text{-m} < 3,5 \text{ mg/l}$ $\text{Albúmina} < 3,5 \text{ g/dl}$ o $\beta 2\text{-m} 3,5 - 5,5 \text{ mg/l}$	44 meses
III	$\beta 2\text{-m} \geq 5,5 \text{ mg/l}$	29 meses

Greipp et al. JCO 2005; 23:3312

2. Estratificación pronóstica según genética

Alto riesgo

Aproximado

(25% pacientes)

- del 17p por FISH
- t(4;14) por FISH
- t(14;16) por FISH
- del13q por citogenética
- Amplificación del cr1
- Aneuploidia
- índice de marcaje $\geq 3\%$

(Dispenzieri A, t al. Mayo Clínica Proc 2007; 82:323-41)

Riesgo estándar

(Aproximado 75% paciente)

- Poliploidia
- t(11;14) por FISH
- t(6;14) por FISH

- Ausencia de significación pronóstica de la delección del cromosoma 13 como anomalía única.

(Avet-Loiseau H, et al, Blood 2007; 109:3489. Gutiérrez et al, Leukimia 2007; 21: 143

5.7 Tratamiento:

Alrededor de 10% de los pacientes con mieloma tiene una enfermedad de curso indolente que progresa de forma muy lenta a lo largo de muchos años. Estos pacientes sólo requieren tratamiento antitumoral cuando la concentración sérica de la proteína M de mieloma supera los 50 g/L (5 mg/100 ml) o cuando aparecen lesiones óseas progresivas. En los pacientes con mieloma solitario o plasmocitomas extra medulares cabe esperar que disfruten de una supervivencia prolongada libre de enfermedad después de una radioterapia local con unos 40 Gy.

Todos los pacientes pertenecientes a los estadios II o III, y los del estadio I que tienen proteinuria de Bence - Jones, lesiones osteolíticas progresivas, fracturas por compresión vertebral, infecciones repetidas o un componente M que se eleva en el suero, deben tratarse con quimioterapia de combinación.

El tratamiento puede prolongar y mejorar la calidad de la vida de los pacientes con mieloma. El tratamiento convencional ha consistido en pulsos intermitentes de un fármaco anquilante mostaza de L-fenilalanina (–L-phenylalanine mustard, L-PAM – melfalán), ciclofosfamida o clorambucilo y prednisona administrados durante cuatro a siete días cada cuatro a seis semanas.

Las dosis habituales son las siguientes: melfalán, 8 mg/m² de superficie corporal al día; ciclofosfamida, 200 mg/m²/día; clorambucilo, 8 mg/m²/día; prednisona, 25- 60 mg/m²/d.

Puede ser preciso ajustar las dosis según la tolerancia de la médula ósea. Por otra parte, hay pocas limitaciones a las dosis de esteroides en forma de emboladas, y parece que las dosis altas son mejores. Generalmente, los pacientes que responden al tratamiento tienen una disminución rápida y satisfactoria de los dolores óseos, la hipercalcemia y la anemia y, a menudo, sufren menos infecciones.

El descenso del componente sérico M se retrasa bastante más que la mejoría de los síntomas, con frecuencia unas cuatro a seis semanas. Ese descenso depende de la velocidad de destrucción del tumor y de la tasa catabólica fraccionada de las inmunoglobulinas, lo que a su vez depende de sus niveles séricos (en el caso de la IgG). La excreción de cadenas ligeras, cuya semivida funcional es de unas 6 h, puede disminuir en la primera semana del tratamiento.

El cálculo de la destrucción del tumor se efectúa extrapolando la concentración del componente M del suero y se basa principalmente en la suposición de que todas las células tumorales producen inmunoglobulinas a una velocidad constante. Alrededor de 60% de los pacientes consiguen al menos una reducción de 75% de la concentración del componente M en el suero y de la masa de células tumorales en respuesta a la administración de un alquilante más prednisona.

Las respuestas completas son raras (<10%) con el tratamiento convencional.

Todavía no se dispone de datos sobre el seguimiento a largo plazo. Los trasplantes Alogénico también pueden conseguir elevadas tasas de respuesta, pero la mortalidad asociada al tratamiento puede ser de hasta 40%. Está en fase de valoración el trasplante Alogénico no mieloablativo, para disminuir las reacciones tóxicas y al mismo tiempo permitir un efecto de "injerto" inmunitario contra el tumor.

Si el tratamiento se interrumpe se produce una recidiva, generalmente en el mismo año. Al reanudarlo se obtienen respuestas hasta en 80% de los pacientes. El tratamiento de mantenimiento (con IFN-) puede prolongar la duración de la respuesta, pero esta pauta se acompaña de efectos tóxicos y no suele prolongar la supervivencia. La prednisona por vía oral como fármaco de sostén parece prolongar la duración de la respuesta y la supervivencia.

La velocidad con que vuelve a crecer el tumor durante la recidiva se acelera con cada una de ellas. Esta observación sugiere que la resistencia cinética al tratamiento (es decir, el aumento del número de células que se dividen) es quizá más importante que la resistencia a los fármacos controlada por la expresión de *mdr-1*. Con frecuencia, los pacientes mejoran con el tratamiento, pero la duración de la respuesta disminuye progresivamente.

Los pacientes que muestran resistencia primaria al tratamiento inicial tienen una mediana de supervivencia de menos de un año. En estos pacientes se pueden conseguir resultados paliativos administrando aisladamente pulsos de esteroides en dosis altas (200 mg de prednisona en días alternos, o 1 g/ m²/día de metilprednisolona durante cinco días) o la quimioterapia combinada con VAD (vincristina, 0.4 mg/día en goteo continuo de cuatro días; doxorubicina, 9 mg/m²/día en goteo continuo de cuatro días; dexametasona, 40 mg/día durante cuatro días por semana, durante tres semanas).

El melfalán en dosis elevadas tiene actividad en los pacientes con enfermedad resistente. La talidomida, que inhibe la angiogénesis, también consigue respuestas en los casos rebeldes, pero con dosis que pueden causar somnolencia. Los agentes nuevos, como los derivados inmunomoduladores de talidomida (IMiD) y el inhibidor de proteasoma PS-341, no sólo se

fijan en la célula tumoral sino que también dirigen su acción a la interacción entre célula neoplásica y médula ósea.

Alrededor de 15% de los pacientes fallecen en los tres primeros meses que siguen al diagnóstico; mueren 15% más cada año. La enfermedad sigue habitualmente un curso crónico durante dos a cinco años antes de que aparezca la fase terminal, marcada generalmente por el desarrollo de pancitopenia y una médula ósea resistente al tratamiento. Se observa entonces infiltración extensa de los órganos por las células del mieloma y una supervivencia inferior a los seis meses.

Alrededor de 46% de los pacientes mueren en la fase crónica de la enfermedad debida al mieloma progresivo (16%) y a insuficiencia renal (10%), a sepsis (14%), o a ambas (6%). La muerte en la fase terminal aguda (26%) se debe principalmente al mieloma progresivo (13%) y a sepsis (9%). Hasta 5% de pacientes mueren por leucemia aguda, mieloblástica o monocítica y, aunque se ha discutido si esto tiene relación con la enfermedad primaria, parece más probable que sea una consecuencia del tratamiento prolongado con anquilantes.

Los cuidados de sostén dirigidos a combatir las complicaciones previsibles de la enfermedad pueden ser tan importantes como las medidas antitumorales. La hipercalcemia responde generalmente a los glucocorticoides, la hidratación y la natriuresis. La calcitonina puede sumarse al efecto inhibitor de los esteroides sobre la resorción ósea. Los bisfosfonatos (pamidronato, 90 mg o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de la vida del paciente; también es posible que ejerzan un efecto antitumoral.

La plasmaféresis puede ser el tratamiento de elección de los síndromes de hiperviscosidad. Aunque el neumococo es un agente temible en los pacientes con mieloma, las vacunas de polisacáridos del neumococo no desencadenan a veces la formación de anticuerpos. En las infecciones graves y recurrentes se utilizan con fines profilácticos los preparados de gammaglobulina intravenosa.

Quizá no se justifique la administración a largo plazo de antibióticos orales con fines profilácticos. Los pacientes que terminan por mostrar síntomas neurológicos en extremidades pélvicas, dorsalgia intensa y localizada o problemas de control del recto y la vejiga (incontinencia) necesitan a veces mielografía de urgencia y radioterapia con fines paliativos. Casi todas las lesiones óseas mejoran con los analgésicos y quimioterapéuticos, pero algunas de las dolorosas pueden reaccionar más rápidamente a la radiación bien delimitada.

5.7.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Está indicado iniciar tratamiento a los pacientes con **MM sintomático**.

Clasificar en función de la edad si son candidatos a trasplante:

- ≤ 65 años: candidatos a TASPE, siempre que no presenten comorbilidad asociada (ECOG ≥ 3 , patología cardíaca, respiratoria,...).
- > 65 años: no candidatos a TASPE (aunque entre 65-70 años puede reconsiderarse si el estado general es excelente).

5.7.2 CANDIDATOS A TMO

1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN:

Elegir aquel que consiga la mayor tasa de remisiones sin toxicidad para las células progenitoras. Utilizando esquemas como VAD o VBCMP/VBAD, que carecen de melfalán o llevan dosis bajas; con estos esquemas se consiguen tasas de remisión en torno al 70-80% (20% completas).

Con la aparición de los nuevos fármacos, se están llevando a cabo numerosos estudios con distintas combinaciones, obteniendo mayores tasas de respuesta y con mayor rapidez, previas a TASPE. Si bien la tasa de respuestas completas post-TASPE es similar a los esquemas de QT convencional, en torno a un 40%.

No disponemos en el momento actual de ninguno de ellos aprobado para esta indicación, salvo Bortezomib.

2. TRASPLANTE

2.1 Trasplante Autólogo

Mejora la respuesta completa y prolongan la mediana la supervivencia total aproximadamente en 12 meses. El índice de mortalidad es el 1 % al 2 %.

Régimen de acondicionamiento: Melfalán 200mg/m²

Otros regímenes de acondicionamiento: Busulfán/Melfalán ó Melfalán/Bortezomib

2.2 Trasplante Autólogo en tándem:

Se beneficiarían aquellos pacientes que responden al primero pero no alcanzan RC o VGPR tras el mismo.

Con la utilización de nuevos fármacos en el tratamiento de mantenimiento, que son capaces de convertir RP postTASPE en RC, su realización está disminuyendo.

Debería reservarse para recaídas tardías post-TASPE (> 3 años).

2.3 Trasplante Alogénico:

Debería realizarse siempre en el contexto de ensayos clínicos y en pacientes con factores de muy mal pronóstico y/o tras respuestas subóptimas después del tratamiento de inducción.

El acondicionamiento mieloablativo condiciona una elevada mortalidad relacionada con el procedimiento. El uso de acondicionamientos de intensidad reducida, reduce la mortalidad precoz, siendo la mortalidad acumulada a largo plazo similar por la EICH; además conlleva mayor riesgo de recaídas a largo plazo.

La realización de un procedimiento en tándem, trasplante Autólogo seguido de mínialo, mejora el estado de la enfermedad antes del Alogénico, optimizando los resultados, con similares resultados en supervivencia global y SLP a la realización de doble auto.

5.7.3 No candidatos a Trasplante de Medula Ósea.

Los pacientes no candidatos a trasplante son tratados con esquemas basados en fármacos alquilantes. Melfalán/Prednisona (MP) es el tratamiento estándar, respondiendo la mitad de los pacientes con RCs escasas (<2%). La incorporación de los nuevos fármacos está modificando el tratamiento de estos pacientes, ya que son más eficaces.

La combinación de estos con Melfalán/Prednisona, ha resultado ser superior al tratamiento estándar con mayores tasas de respuesta completas (14-35%), con datos consolidados de

las combinaciones de MP/Talidomida (Palumbo, Lancet 2006; Fancon, Lancet 2007; Hulin, Blood 2007) y MP/Bortezomib (Mateos, Blood 2006; San Miguel, Blood 2007)

En el momento actual muchos de ellos no están aprobados en esta indicación (salvo Bortezomib) y, por lo tanto, deben ser utilizados en el contexto de ensayos clínicos.

Otros posibles esquemas a utilizar serían:

- Melfalán, prednisona, lenalidomida (MPR).
- TaCyDex
- Lenalidomida, dexametasona

En pacientes mayores de 75 años, valorar disminuir dosis de los nuevos fármacos:

Talidomida 100mg/d; Lenalidomida 10mg/día; Bortezomib 1mg/m² a dosis semanal.

5.7.4 Tratamiento de mantenimiento

Una vez obtenida una respuesta y cuando el CM ha desaparecido o permanece estable, el tratamiento continuado con quimioterapia no aporta ninguna ventaja, por lo que debe dejar paso a estrategias inmunomoduladoras, aunque la observación es todavía el estándar después de la terapia inicial

- IFN α : permite prolongar la duración de la respuesta y mejorar la supervivencia con una media de 6 meses de ganancia, aunque a costa de una toxicidad muchas veces inaceptable (meta análisis del Myeloma Trialists' Collaborative Group)
- Talidomida+esteroides: es capaz de convertir RP en RC, aportando además ventaja en términos de SLP y SG. No obstante, el tratamiento continuado con Talido como

mantenimiento podría inducir recaídas más resistentes y, por lo tanto, no debería utilizarse más allá de 1-2 años después de finalizado el tratamiento de primera línea.

5.7.5. Criterios de respuesta al tratamiento

Las respuestas requieren 2 evaluaciones consecutivas, previa a la instauración de cualquier otra terapia, sin evidencia de progresión.

Respuesta completa severa: proporción de cadenas ligeras normal, ausencia de células clonales en medula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

Respuesta completa: Inmunofijación en suero y en orina negativa, desaparición de plasmocitoma en tejidos blandos y $\leq 5\%$ de células plasmáticas en M.O.

Muy buena respuesta parcial: Detección de proteína M en suero y en orina por inmunofijación pero no por electroforesis o reducción del 90% o más de proteína M, más reducción $< 100\text{mg}/24\text{h}$ de proteína M en orina.

Respuesta parcial: Reducción de proteína M sérica $\geq 50\%$ en suero, y en orina $\geq 90\%$ o $< 200\text{mg}/24\text{h}$. Reducción $\geq 50\%$ del plasmocitoma de tejidos blandos

Enfermedad estable: No cumple con los criterios previos, ni los de progresión

Progresión de la enfermedad: Aumento $\geq 25\%$ de la basal: componente M en suero y en orina, células plasmáticas en MO $\geq 10\%$. Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas en tejidos blandos o aumento de tamaño de los mismos, hipercalcemia.

5.7.6 Evaluación de respuesta al tratamiento

Cada 4 ciclos se deben reevaluar los criterios de respuesta.

Seguimiento

Laboratorios de sangre, electroforesis en suero y en orina, determinación en orina de las cadenas ligeras, calcio y creatinina (cada 4 meses).

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Materiales:

6.1.1 Lugar de la investigación.

Servicio de Oncología y hematología Clínica. Instituto Oncológico Nacional SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo” Guayaquil Ecuador.

6.1.2 Período de la Investigación

El periodo es de 5 años: Enero 2006 a Diciembre 2010.

6.1.3 Universo, Población y Muestra.

Para el desarrollo de este estudio se seleccionaron los pacientes con Mieloma múltiple que han recibido quimioterapia adyuvante durante el año 2006 al 2010 existe una población total de 87 pacientes fueron excluidos los pacientes de plasmocitoma solitario, plasmocitoma extramedular.

En esta investigación el universo es igual a la población con un total de 87 pacientes.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico bioquímico y medular de mieloma múltiple.
- Cualquier edad y sexo.
- Estadío clínico I-II-III.
- Que hayan recibido tratamiento.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de plasmocitoma solitario y extramedular.
- Pacientes no tratados en SOLCA.

- Instrumentos para la investigación.

La base de datos fue solicitada y obtenida del departamento de estadística de SOLCA y el Registro de Tumores institucional.

La hoja de recolección de datos se llenó con la información obtenida de:

- Historias clínicas físicas solicitadas al departamento de estadística.
- Historias clínicas digitales intranet de SOLCA.

6.1.4 Recursos utilizados.

Recursos Humanos:

Tutor,

Asesor,

Autor,

Equipo de oficina.

Equipo de computación.

Software estadístico: IBM, SPSS V20.0

6.2 Métodos.

6.2.1 Tipo de investigación :Descriptivo

6.2.2 Diseño de investigación:

No experimental, transversal, retrospectivo.

6.2.3 Lugar de la investigación.

El Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil Dr. Juan Tanca Marengo

Es una institución privada sin fines de lucro encargada del diagnóstico y manejo de los pacientes Oncológicos por resolución estatal, es el primer instituto a nivel nacional y de este se derivan todos los núcleos provinciales que están en el país con administraciones independientes, maneja normas y estándares internacionales para el manejo del Cáncer y se esfuerza por estar a nivel de los últimos avances a nivel tecnológico para su funcionamiento demostrado últimamente con la adquisición del PET-SCAN (tomografía por emisión de positrones) uno de los primeros equipos instalados a nivel de Latinoamérica instrumento indispensable para el manejo de múltiples tumores, el Hospital cuenta con área de: Pre admisión, Urgencias oncológicas, Consulta externa clínica y quirúrgica, quimioterapia ambulatoria, Cuidados paliativos, Radioterapia. Área de hospitalización con un piso asignado para cada especialidad pediatría, cirugía y quirófanos, clínica y un área privada de pensionado, Laboratorios de bioquímica, patología integral, laboratorios especializados citología, citogenética, biología molecular, y citometría de flujo, posee por tanto una alta calidad de servicio para sus usuarios, contando con profesionales altamente calificados en todas las especialidades requeridas, el servicio de hospitalización de clínica adultos posee 36 camas hospitalarias con una tasa de ocupación del 100%.

Es sin duda una institución con necesidad de expandirse por la gran demanda, de alto prestigio y valor para el Ecuador.

6.2.3 Instrumentos y técnicas de recolección de datos.

Para el efecto el autor quien es un médico residente en formación de la especialidad de Medicina Interna, solicitará al Servicio de Estadísticas y Registro Nacional de Tumores del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de MIELOMA MULTIPLE de los años 2006 al 2010.

Posteriormente, se revisaron las historias clínicas y se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, que hayan recibido tratamiento con quimioterapia.

Se utilizó el programa de IBM SPSS 20.0 statistics Data editor, para Microsoft Silverlight luego de la recolección de datos, donde se organizó y se procesa la información con mayor facilidad.

Posteriormente se realizó un plan para el análisis de los datos y se interpretaron los resultados obtenidos

7. PLAN PARA EL PROCESAMIENTO DE DATOS

7.1 Análisis y presentación de la información.

Las características de la población y los hallazgos del estudio se presentarán (pasado) empleando gráficos de barras, de sectores, estadígrafos, histogramas, frecuencias y porcentajes, considerando una dispersión de 0.05 DE. La supervivencia será analizada con el modelo de Kaplan Meier.

La el procesamiento de la base de datos y el análisis de datos.

Se realizó con el programa:

IBM SPSS 20.0 statistics data editor, para Microsoft Silverlight.

RESULTADOS

Se analizaron 87 casos dentro del periodo estudiado con diagnóstico de mieloma múltiple presento una mediana de edad de 62 con 13 pacientes menores de 50 años y 2 pacientes mayores de 80 años, la relación mujeres hombres fue de 1/0.7 entre las características clínicas de los pacientes al momento del diagnostico fueron los que se presentaron con mayor frecuencia son: el 64.2 % con sepsis de diferentes orígenes indicado en la figura número 12 (sepsis), las alteraciones del calcio tuvimos 40.23% que presentaron hipercalcemia , en la figura número 11 se encuentran las otras complicaciones como anemia 43.7 % e Insuficiencia renal 35.6%. la caracterización del tipo de inmunoglobulina solo se hizo en 50 pacientes de los cuales la inmunofijación de Ig monoclonal revelo q la mayoría de los casos fue IgG 86%, y las de menos frecuencia son IgA 6% y de cadenas livianas IgM 8%. Del total de pacientes según la clasificación de Durie y Salmon el 36.8% estaban en etapa II, el 33.3% en etapa III y 29,9% en etapa I, la supervivencia se analizara con la curva de Kaplan Meier en la figura número 10.

Figura 1. Distribución de la enfermedad de acuerdo al sexo.

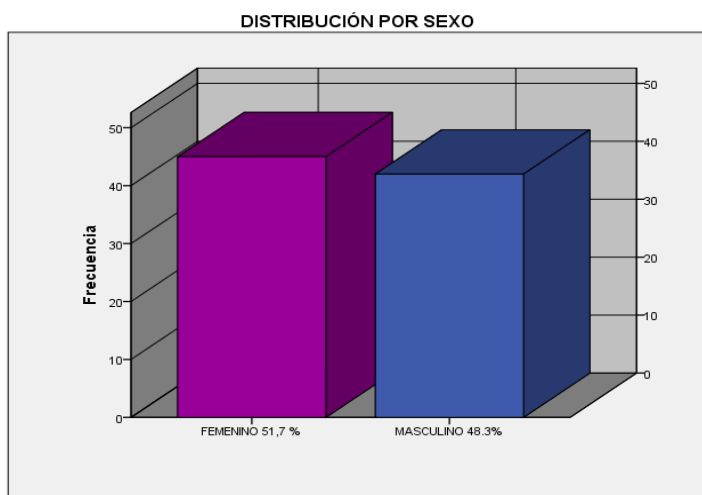
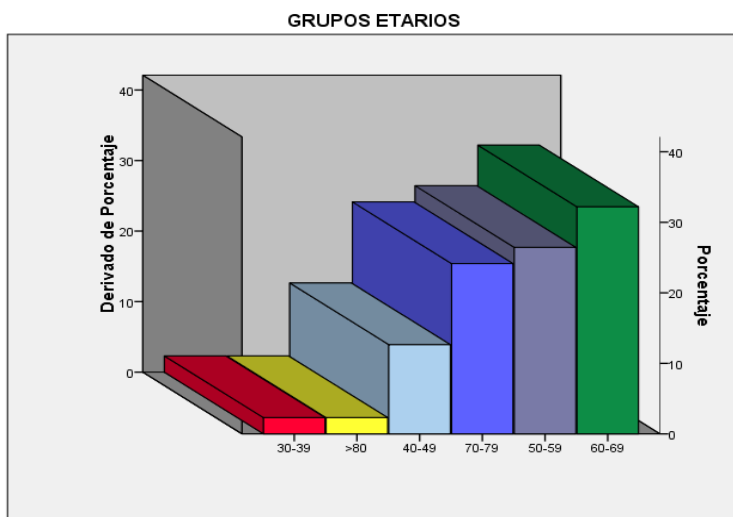


Figura2. Distribución por edad: La media de edad es 61.3.



La mayor incidencia esta en el grupo de 60 a 69 años con el 32.2% igual a lo que se indica en la literatura internacional

Figura3. Diagnóstico:

Fig 3.1 Estudio medular ABMO.

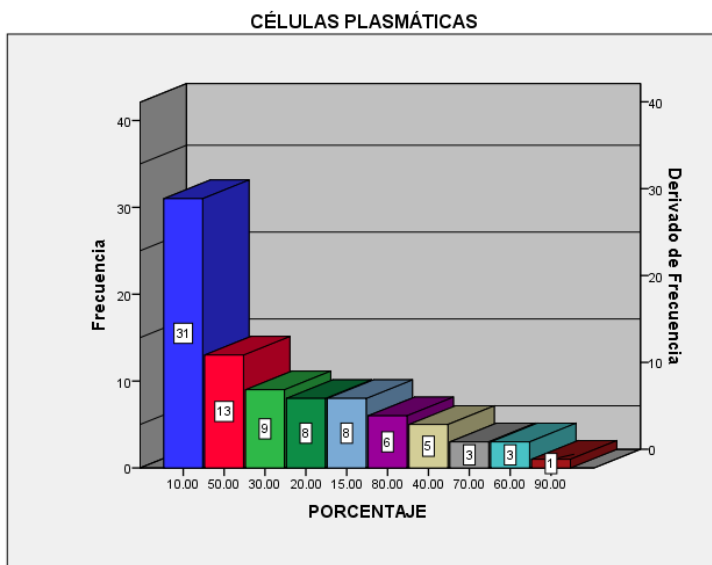


Fig 3.2 Presencia de B2 microglobulina.

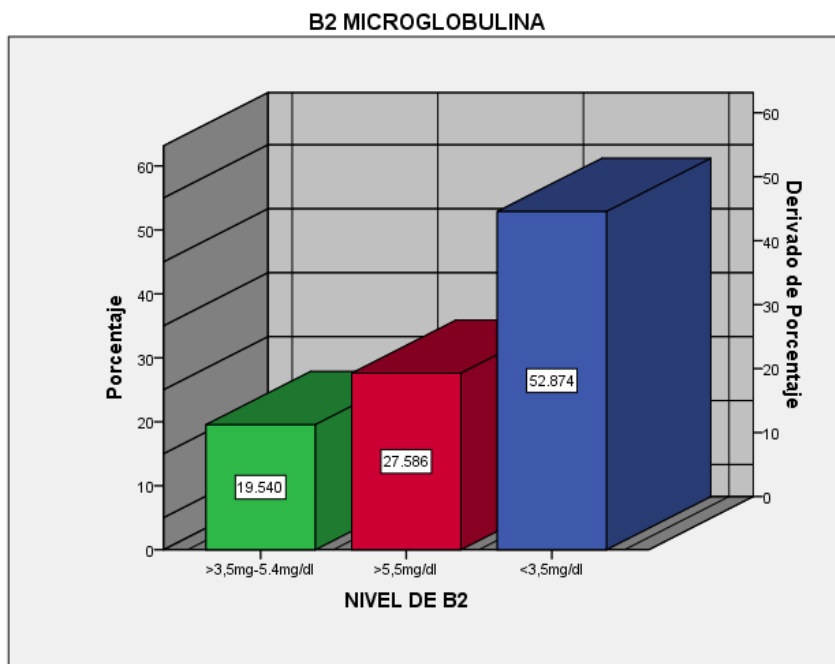


Fig 3.3 Nivel de Albumina

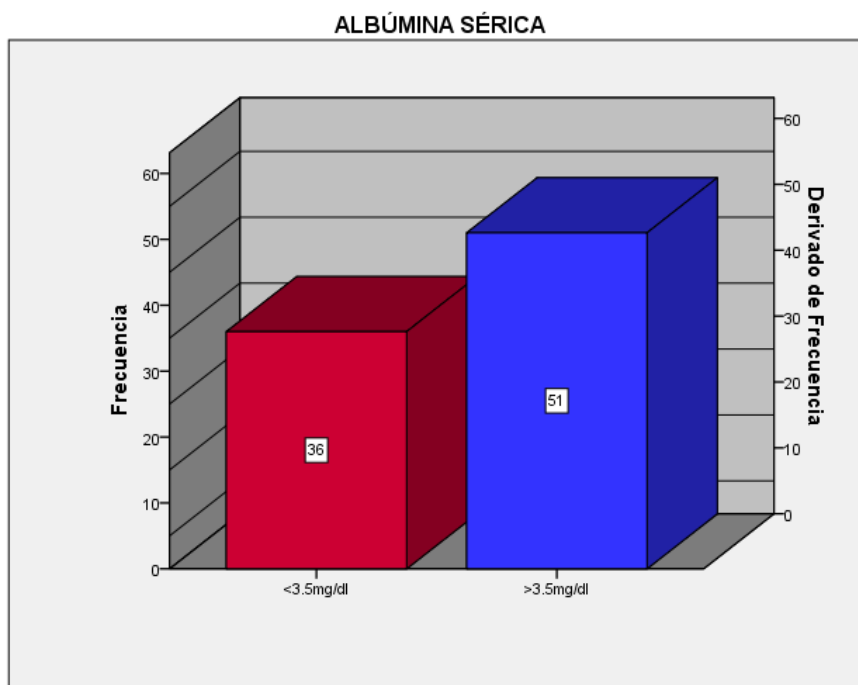


Figura 4 Estadio clínico según el ISS

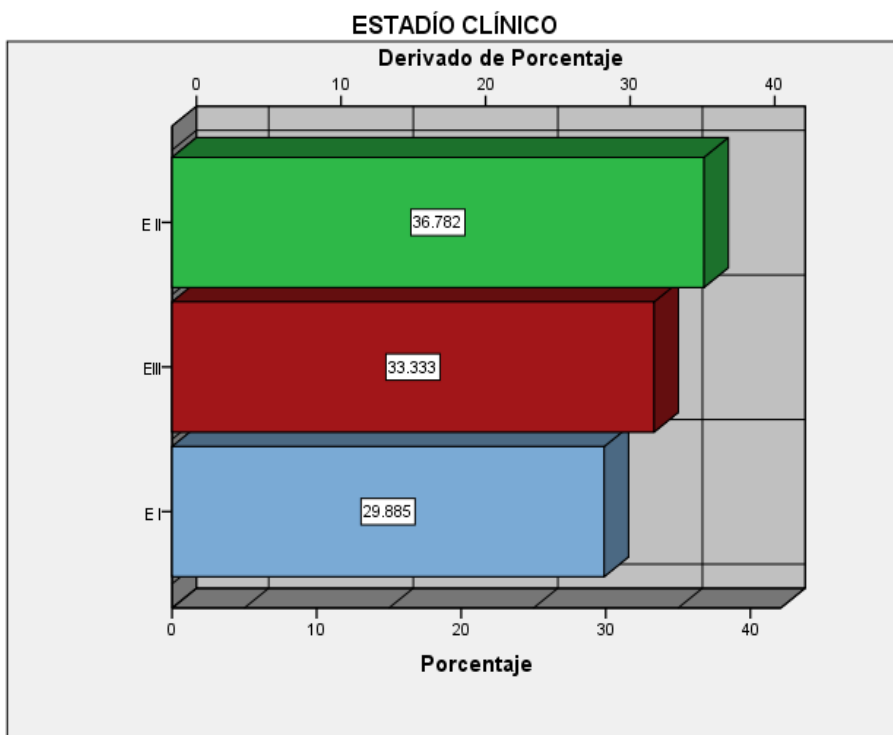


Figura 5. Proteína M.

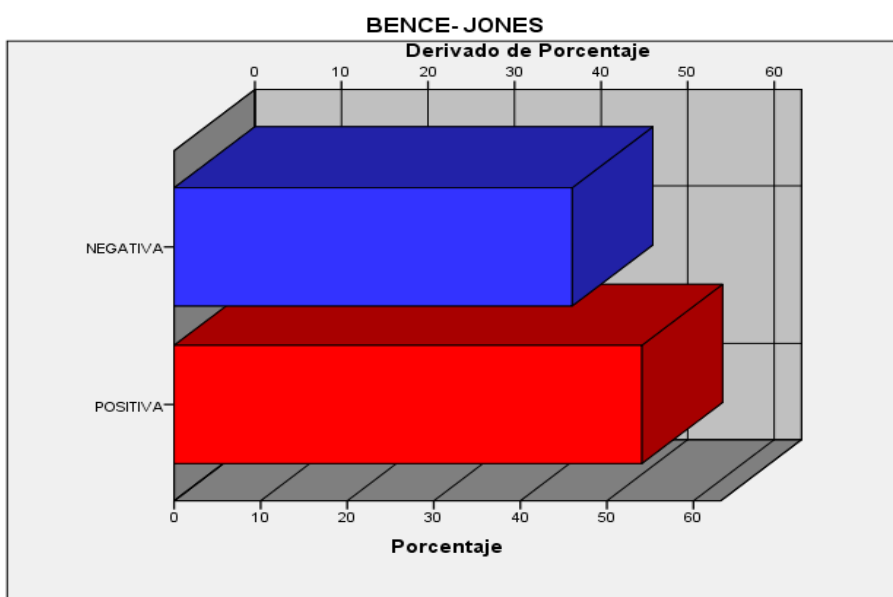


Figura6. Tipo de quimioterapia recibida VAD 69%.

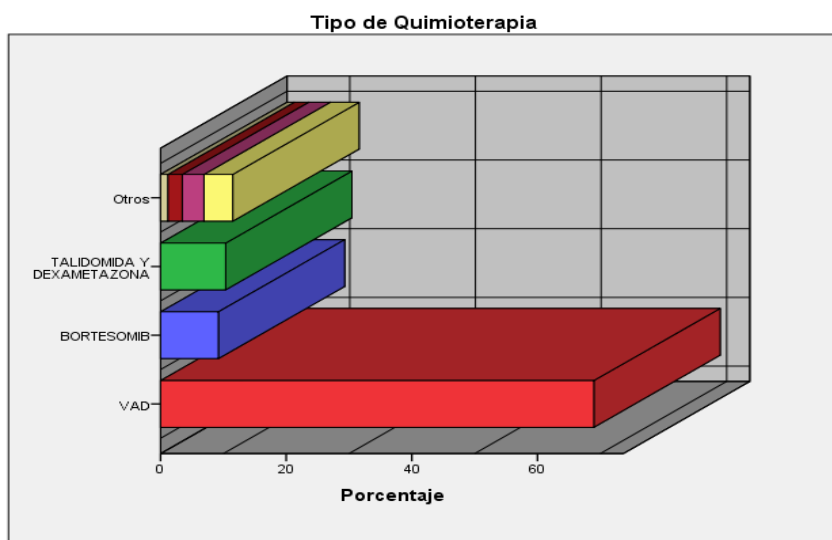


Figura 7. Respuesta luego del primer ciclo de quimioterapia.

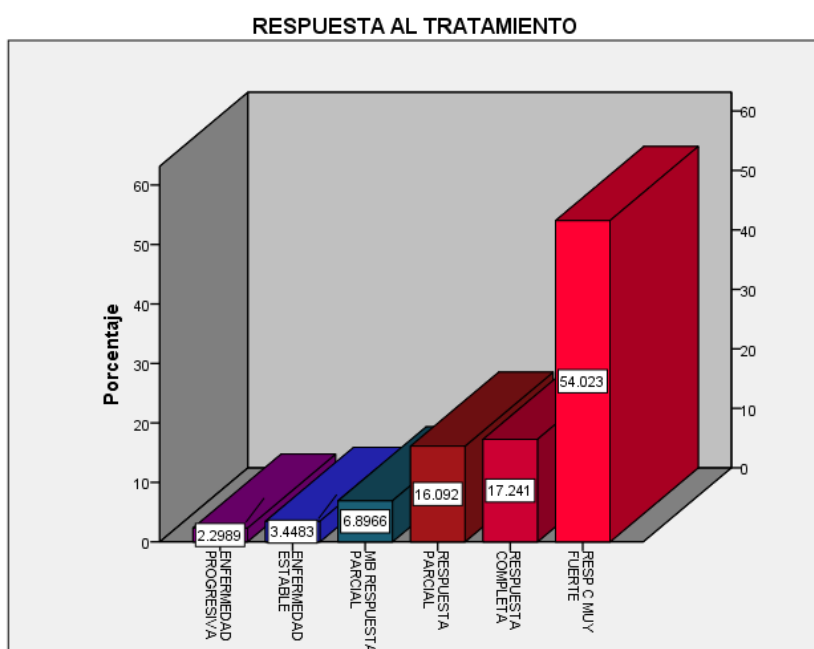
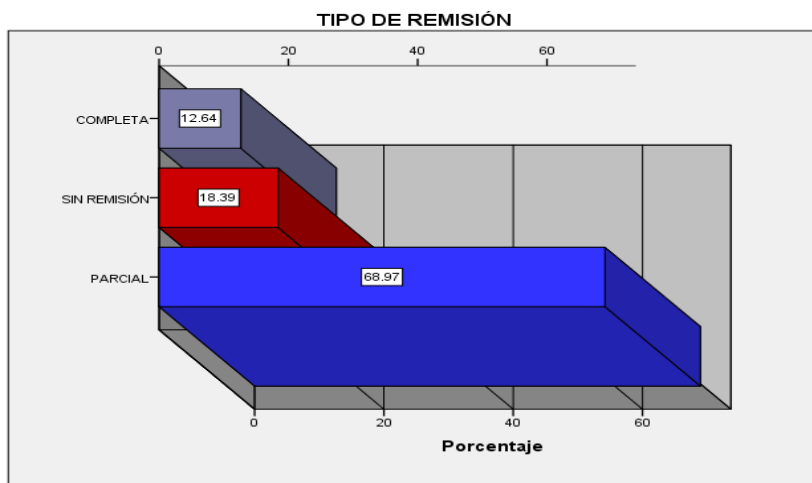


Figura 8. Remisión de la enfermedad.



Remisión de la enfermedad evalúa el real estado del paciente luego de terminado tratamiento de primera línea y los controles venideros.

Figura 9. Porcentaje de fallecidos 69%.

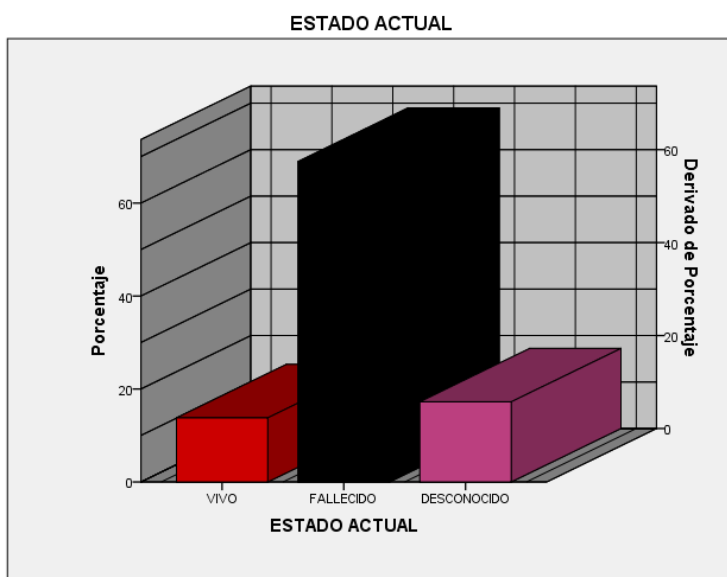


Figura 10. Curva de supervivencia KAPLAN MEIER

Sobrevida en meses.

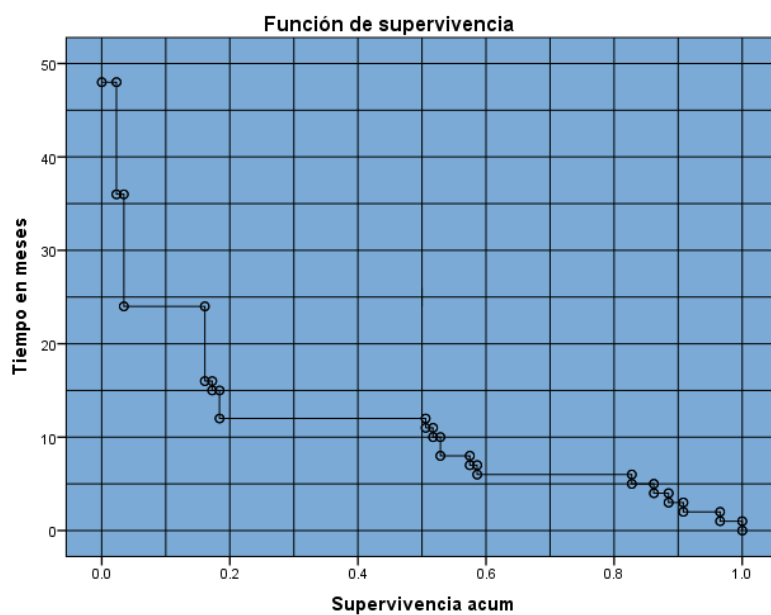


Figura 11 Sobrevida en meses

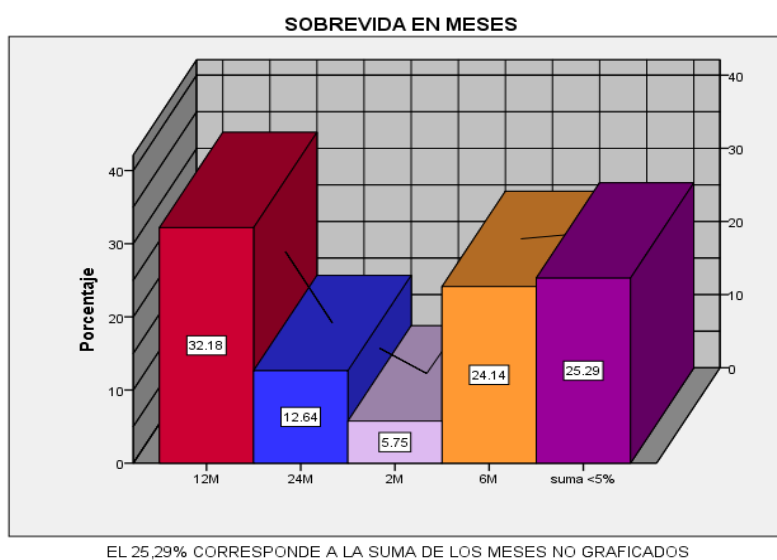


Figura 11. Complicaciones.

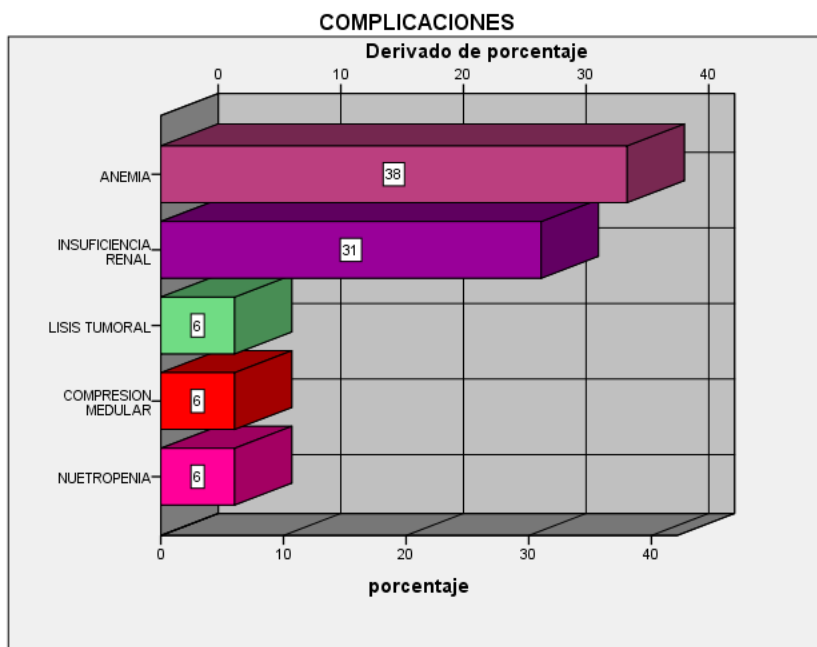
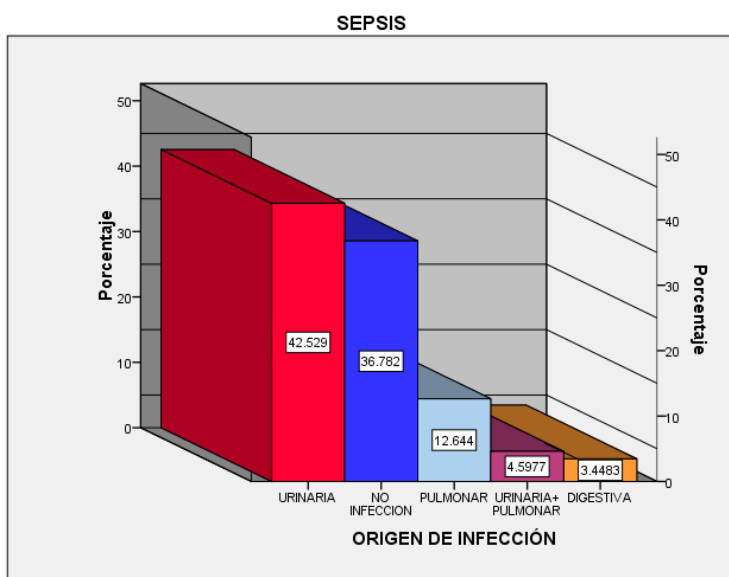


Figura 12. Sepsis (Proceso infeccioso detectado a su ingreso).



Nota: El 64% es la suma de todas las causas de infección el restante 36 % no se detectó ningún proceso infeccioso comprobado.

TABLAS

TABLA Nro. 1

RELACIÓN ENTRE LA COMPLICACIÓN PRESENTADA Y LA MORTALIDAD.

Tabla de contingencia COMPLICACIONES * ESTADO ACTUAL

COMPLICACIONES	ESTADO ACTUAL			Total
	VIVO	FALLECIDO	DESCONOCIDO	
ANEMIA	5	25	8	38
NUETROPENIA	0	4	2	6
INSUFICIENCIA RENAL	6	22	3	31
COMPRESION MEDULAR	1	4	1	6
LISIS TUMORAL	0	5	1	6
Total	12	60	15	87

TABLA Nro. 2

RELACION ENTRE PROTEINA DE BENICE-JONS Y MORTALIDAD

Tabla de contingencia BENICE- JONES * ESTADO ACTUAL

BENICE- JONES		ESTADO ACTUAL			Total
		VIVO	FALLECIDO	DESCONOCIDO	
POSITIVA	Recuento	5	33	9	47
	% BENICE- JONES	10.6%	70.2%	19.1%	100.0%
NEGATIVA	Recuento	7	27	6	40
	% BENICE- JONES	17.5%	67.5%	15.0%	100.0%

TABLA Nro. 3

RELACION DENTRE EL ESTADIO Y MORTALIDAD

Tabla de contingencia ESTADIO CLÍNICO INICIAL * ESTADO ACTUAL

ESTADIO CLÍNICO INICIAL	ESTADO ACTUAL			Total
	VIVO	FALLECIDO	DESCONOCIDO	
E I Recuento	5	15	6	26
% ESTADIO CLINICO INICIAL	19.2%	57.7%	23.1%	100.0 %
E II Recuento	3	21	8	32
% ESTADIO CLINICO INICIAL	9.4%	65.6%	25.0%	100.0 %
EIII Recuento	4	24	1	29
% ESTADIO CLINICO INICIAL	13.8%	82.8%	3.4%	100.0 %
Total Recuento	12	60	15	87

Tabla Nro. 4**RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE B2 MICROGLOBULINA Y LA MORTALIDAD****Tabla de contingencia B2 MICROG * ESTADO ACTUAL**

B2 MICROGLOBULINA ISS		ESTADO ACTUAL			Total
		VIVO	FALLECIDO	DESCONOCIDO	
I <3,5mg/dl	Recuento	6	28	12	46
	B2 MICROG	13.0%	60.9%	26.1%	100.0%
II >3,5mg-5.4mg/dl	Recuento	2	13	2	17
	B2 MICROG	11.8%	76.5%	11.8%	100.0%
III >5,5mg/dl	Recuento	4	19	1	24
	B2 MICROG	16.7%	79.2%	4.2%	100.0%
Total Recuento		12	60	15	87

DISCUSIÓN

En el Ecuador los únicos datos estadísticos publicados sobre incidencia son los del registro nacional de tumores, manejado por SOLCA. Donde se indica una alta tasa de mortalidad de en promedio 2.2×100.000 habitantes año e incremento en su incidencia esto se debe a que al momento existen mejores métodos de diagnóstico y ya la comunidad médica conoce más de esta enfermedad mejorando el diagnóstico más temprano de la misma, esto también se refleja ya que en nuestro estudio notamos un 11% de pacientes menores de 50 años lo que discrepa con los datos publicados internacionalmente que hablan de menos de un 7,5% pero concuerda con las últimas publicaciones de la clínica Mayo y una mediana de edad similar a la de nuestro estudio que es de años esto se justifica por el sesgo presentado en nuestro estudio ya que es hecho en población de hospital de referencia y no en la población en general. Pero no existe un estudio que demuestre que la incidencia de la enfermedad este aumentando en pacientes jóvenes.

La literatura internacional indica una relación hombre mujer de 1.4/1.9 en nuestro trabajo es diferente de 1/0, diferencia que puede surgir por un sesgo en nuestra población estudiada.

En relaciona los hallazgos de laboratorio la anemia fue la más frecuente con un 38% de frecuencia y la insuficiencia renal en un 31% de los pacientes lo cual está asociado a las características propias de la enfermedad y concuerda con otros estudios publicados. En lo que respecta a la tabla de la inmunoglobulina mas frecuente involucrada en la gammapatia es la IgG dato que también concuerda con los publicados a nivel internacional.

Este estudio revela que existe un grupo importante de pacientes que fallecen precozmente esto es el 55,% entre 2 y 6 meses del diagnóstico situación también presentado e estudios clínicos sobre

mieloma descrita en un análisis combinado de varias series de ensayos clínicos por Agustson et al. Y por Phekoo et al en un estudio hecho en población inglesa. Los factores como la edad avanzada media de 61.3, las comorbilidades como DM, e insuficiencia renal y los efectos adversos del tratamiento neutropenia y sepsis están asociados a esta mortalidad precoz, la mayor susceptibilidad a los procesos infecciosos es multifactorial en los pacientes con mieloma múltiple como la producción insuficiente de inmunoglobulinas funcionales, la adición de glucocorticoides al tratamiento, y la neutropenia post quimioterapia Agustson et al. indica incluso que a pesar de los avances en el tratamiento actual no se ha logrado disminuir la mortalidad precoz. Y también relaciona la mortalidad con la edad avanzada y valores elevados de b2 microglobulina.

Otras variables que también contribuyen con la mortalidad precoz evidenciadas en nuestro estudio de acuerdo al análisis es: la anemia, la insuficiencia renal, la hipercalcemia, la hipoalbuminemia, la carga elevada de plasmocitos, la alta concentración de b2 microglobulina en suero y la proteína de Bence Jones. Aunque ninguna variable tiene un valor predictivo por sí sola, la combinación de factores de mal pronóstico y riesgo elevado se asocia a la mayor mortalidad reflejado en la figura Nro 9 con el 69%. El valor pronóstico publicado por el ISS(*International Staging System for Multiple Myeloma*) si toma en cuenta los valores de beta2 microglobulina e hipoalbuminemia como factores de pronóstico de supervivencia de los pacientes de MM estudio que se realizó en 10750 pacientes. En nuestro estudio nos sirvió para clasificarlos y sus datos concuerdan con nuestros resultados en la tabla Nro. 3 en la cual los pacientes con un estadio III según el ISS tienen una mortalidad del 82%.

Las limitaciones en este estudio son el carácter retrospectivo, la falta de datos o llenado incompleto en las fichas médicas, que el estudio se lo realiza en un centro de referencia oncológica. Esto nos lleva a la necesidad de realizar un estudio prospectivo epidemiológico y considerar estos resultados como un primer esfuerzo en obtener datos reales de nuestros pacientes que padecen de mieloma múltiple.

CONCLUSIONES

1. El mieloma múltiple en el ION SOLCA es una patología con alta mortalidad y esta depende en un gran porcentaje de las complicaciones propias de la enfermedad.
2. Existe un alto porcentaje de ausentismo en los controles posteriores a su tratamiento de Quimioterapia por lo cual pocos pacientes continúan su tratamiento de mantenimiento.
3. Hay un porcentaje considerable de pacientes en los cuales no se puede determinar la causa de su mortalidad debido a la ausencia de datos en las historias clínicas escritas como digitales.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar en el momento del diagnostico todos los exámenes complementarios indicados en el protocolo de manejo hospitalario para mieloma múltiple.
2. Debería instruirse más al personal médico y paramédico no vinculado a SOLCA para realizar diagnostico lo más temprano posible de la patología y ser remitido de manera temprana al hospital de referencia.
3. Se necesita implementar el diagnostico cito genético por técnica de FISH de las principales deleciones y aberraciones cromosómicas a todos nuestros pacientes ya que constituyen un orientativo para el oncólogo u hematólogo sobre el pronóstico del paciente enfermo de mieloma múltiple.
4. Ampliar la investigación hasta el 2015 como un nuevo trabajo de investigación interesante desde el punto de vista de establecer una comparación de eficacia entre los tratamientos clásicos de quimioterapia vs los tratamientos de última generación que se imparten desde el 2010 a los pacientes de convenios interinstitucionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, A. 2010. Guide to Cancer therapeutic Regimens 2010. New York-USA. Editorial de MSD Oncology: paginas 36-45.
2. Avet-Loiseau H, et al, 2007 Blood características del mieloma multiple. Revista editorial Blood. paginas :109-134.
3. Bataille R, Harousseau JL. 2007 Multiple myeloma. New york-USA. New England Journal editorial Medic .paginas 57-64.
4. Berenson J. 2008. Biology and management of multiple myeloma. California -USA. Editorial of Cáncer & Chemotherapy , Reviews Human Press. Páginas 1-16.
5. Durie B, et al 1975 review (2008) Hematology Myeloma management guidelines: a consensus report from de scientific advisors of the International Myeloma Foundation. 374:379
6. Gutiérrez et al, Leukimia 2007 plasmocitoma –mieloma múltiple. California-USA revista médica editorial leukimia 21.Pag 143- 146
7. Halabe Ramiro et al, 2008. El Internista cap. Mieloma múltiple. México DF: Editorial McGraw-Hill, paginas 1304-1307.
8. DeVita, V. 2012.Principios y Prácticas de Oncología. Madrid-España. Editorial Panamericana. P 1144-1183.
9. Díaz-Maqueo JC, 2009.Historia del mieloma múltiple. editorial Biomed, paginas 225-228.
10. Harrison et al, 2007, capitulo 66 mieloma múltiple y gammopatias monoclonales. Editorial McGraw-Hill Edition 17, paginas 1021-1029.
11. Harousseau D. 2010. Múltiple mieloma EN LA ESMO

12. Instituto Nacional de Cancerología. 2010. Manual de Oncología. México DF-México. McGraw-Hill. P 398-410.
13. Labardini M, et al 2010. ONCOGUIA 6, mieloma múltiple En el Instituto nacional de cancerología San Fernando. Tlapán México D.F paginas: 121-124.
14. Medina SFA, Cedillo SJL, Vázquez MCA. 2008 Experiencia clínica del mieloma múltiple en un hospital de especialidades del IMSS. Revista Salud Pública y Nutrición. Madrid- España paginas: 41-60.
15. Malphas J. 2008. Myeloma: Biology and Management. 3rd Edition. Philadelphia-USA. Editorial Saunders, páginas 104-105.
16. Palumbo, et al. Lancet 2007; , Blood editorial revista lancet Dallas USA. Pag 25-46.
17. Salamanca-Gómez F.2007 Alteraciones cromosómicas en el cáncer humano. Salud Pública México DF. páginas 162-170.
18. Swerdlow S. 2008. WHO classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Edition páginas 200-213.
19. Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador.2011. Cáncer en Guayaquil. Registro de tumores. Guayaquil-Ecuador. Editorial EDUQUIL.P440-443.
20. Revista médica de Chile 2008.Resultados de la quimioterapia en mieloma en Chile Cir. Vol 60. Santiago- Chile paginas 405-409.

Referencias de internet:

1. American Society of Clinical Oncology mieloma multiple y factores de riesgos. Journal of Clinical Oncology 2010 Dic.20. Disponible en: <http://www.cancer.net/patient/>. Consultado Marzo. 2012.
2. Instituto Oncológico Nacional. 2007. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del mieloma y gammopatías. Disponible en: <http://www.solca.med.ec>. Consultado Nov 2012.
3. Mieloma e incidencia. Buenos Aires-Argentina. GERNECE. P.1-2 Disponible en: <http://www.aaed.org.as>. Consultado Dic. 2012.
4. Tratamientos actuales en mieloma múltiple Disponible en: <http://www.medicineclinica.org>. Consultado febrero 2012.
5. Estudio sobre enfermedad de kehler. Características bioquímicas de 37 pacientes con mieloma en el lapso de tratamiento La Habana-Cuba. Servicio de oncología del HHA. Disponible en: <http://www.hospitalameijeinassld.cubana/> Consultado Dic 2012.
6. Sociedad Americana de Cáncer.2009. mieloma y Guías de Tratamiento. Disponible en: <http://www.ligacancer.org.pe/> Consultado Nov 2012.
7. Registro histopatológico de neoplasias malignas de la Secretaría de Salud. Principales Causas de Mortalidad en México 2009. Dirección URL: <<http://www.uni2.com.mx/mednews.html>>. Consultado Sep 2012
8. Programa de la fundación mieloma múltiple argentina. . Disponible en: <http://www.mielomaargentina.ar> Consultado Nov 2012.

9. Labardini. M Juan. et all Instituto nacional de cancerología Oncoguia mieloma múltiple versión digital 2011 DF México paginas 121-124 labardini_juan@yahoo.com.mx.
10. International Myeloma Foundation Summaries of Multiple Myeloma Presentations from the 54 th. Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH) held in Atlanta, Georgia. December 8–11, 2012 disponible en www.myeloma.org

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS TESIS MM 2006-2010

NRO HCL

EDAD

SEXO

PROCEDENCIA

SIGNOS Y SINTOMAS INICIALES:

PERDIDA DE PESO

DOLOR

DEBILIDAD MUSCULAR

FRACTURAS

DETERIORO NEUROLOGICO

PARALISIS

INFECCION

DISNEA

DATOS DE LABORATORIO:

BIOMETRIA HEMATICA

B2 MICROGLOBULINA

CREATININA

PROT DE BENCEN JONS

HEMOGLOBINA

CALCIO SERICO

PROTEINOGRAMA

ELECTROFORESIS DE PROTEINAS

NIVEL DE INMUNOGLOBULINAS

ESTADIO CLINICO ISS

RADIOLOGIA: RX TC RMN: FRACTURA ÓSEA

LESIONES OSEAS EN CALOTA VERTEBRAS HUESOS LARGOS.

MIELOGRAMA: PORCENTAJE DE CELULAS PLASMATICAS PRE Y POST QT.

BH POSTERIOR AL TTO DE QT.

TIPO DE QT Y FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO

COMPLICACIÓN. ESPECIFICAR:

ESTADO ACTUAL: VIVO INDICE KARNOFSKI

FALLECIDO CAUSA:

ANEXO 2

Sistema Durie y Salmon.

Estadio I: Todos los puntos deben cumplirse	
Nivel Hb.:	> 10 g/dl
Nivel de calcio en suero:	normal o menos de 2.60 mmol/l
Radiología:	Estructura ósea normal
Tasa de producción de la paraproteína - IgG menos de 5 g/100ml - IgA menos de 3 g/100ml	
Cadena ligera de la paraproteína en la orina:	Electroforesis menos de 4 g / 24 h
Estadio II: no se verifica el estadio I ni el estadio III	
Estadio III: uno o más puntos se cumplen	
Nivel Hb.:	< 8,5 g/dl
Nivel de calcio en suero:	Más de 3.00 mmol/l o 10mg7dl

Radiología:	Lesiones óseas avanzadas (escala 3)
Tasa de producción de la paraproteína: - IgG mas de 7 g/100ml - IgA más de 5 g/100ml	
Cadena ligera de la paraproteína en la orina:	Electroforesis Más de 12 g / 24 h
Subclasificación	
A	Función renal relativamente normal, valor de creatinina en suero menor que 2 mg/dl (170 µmol/l)
B	Función renal reducida, valor de creatinina en suero superior a 2 mg/dl (170 µmol/l)

Sistema Durie y Salmon 1975 revisada en el 2008

TABLAS

1. FRECUENCIA POR SEXO

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO	45	51.7
MASCULINO	42	48.3
Total	87	100.0

2. GRUPOS ETARIOS

Intervalos	Frecuencia	Porcentaje
30-39	2	2.3
40-49	11	12.6
50-59	23	26.4
60-69	28	32.2
70-79	21	24.1
>80	2	2.3
Total	87	100.0

3. TIPO DE REMISIÓN CLÍNICA

REMISIÓN	Frecuencia	Porcentaje
COMPLETA	11	12.6
PARCIAL	60	69.0
SIN REMISIÓN	16	18.4
Total	87	100.0

4. COMPLICACIONES

Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ANEMIA	38	43.7
NUETROPENIA	6	6.9
INSUFICIENCIA RENAL	31	35.6
COMPRESION MEDULAR	6	6.9
LISIS TUMORAL	6	6.9
Total	87	100.0

Figura de pacientes con hipercalcemia.

5. TIPO DE INMUNOGLOBULINA ALTERADA.

Tipo	Frecuencia	Porcentaje
IGG	43	49.4
IGM	4	4.6
IGA	3	3.4
Total	50	57.5
-----	37	42.5
Total	87	100.0

Nota: 37 casos que no tienen la información sobre la Ig. Implicada.