

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Caracterización epidemiológica y clínica del Mieloma Múltiple en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga (HEJCA) y al Instituto del Cáncer (SOLCA) núcleo Cuenca en el período 2015-2021

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico


Autores:

Angel Vicente Vega García

Catherine Michelle Tacuri Camas

Director:

Enmanuel Isidoro Guerrero Quiroz

ORCID:  0000-0002-7976-1771

Cuenca, Ecuador

2023-10-25

Resumen

Antecedentes: en el año 2020, el mieloma múltiple (MM) ocupó el vigésimo puesto de las neoplasias más frecuentes y el decimoséptimo de mortalidad, registrando 274 nuevos casos y 210 defunciones (1). Sugiere ser una patología emergente que dentro de la población ecuatoriana debe ser más estudiada. Objetivo: caracterizar el perfil epidemiológico y clínico del MM en los pacientes del servicio de hematología del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga (HEJCA) y del Instituto de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), núcleo Cuenca, en el período 2015-2021. Metodología: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. El universo comprendió 119 pacientes con diagnóstico de MM proveniente del HEJCA y SOLCA Cuenca. La información fue procesada y analizada con el programa de cálculo estadístico Microsoft Excel 2021 y IBM SPSS Statistics Standar versión 22. Resultados: el grupo etario prevalente fueron hombres (56.30%) menores de 60 años. La media de la variable edad fue 62 años en hombres y 66 en mujeres. La prevalencia unificada de MM fue 5.38% en el periodo 2015 a 2021. El síntoma CRAB (*calcium, renal, anemia, bone*) más predominante fue el compromiso óseo con un 84.87%. El isotipo IgG kappa fue el subtipo más frecuente (28.57%). El estadio III se identificó en 43.70% de los casos. Conclusiones: el grupo etario de hombres menores a 60 años, junto al compromiso óseo, isotipo IgG y estado III fueron las características epidemiológicas y clínicas más frecuentes en pacientes con MM.

Palabras clave: mieloma múltiple, epidemiología, diagnóstico, estadificación de neoplasia, complicaciones



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: Data shows that in 2020 multiple myeloma (MM) was the 20th most common neoplasm and the 17th linked to mortality among people, after recording 274 new cases and 210 deaths (1). It is considered an emerging pathology that should be more carefully studied in regard to the Ecuadorian population. Objective: To characterize the epidemiological and clinical profile of MM in patients making use of hematology services at José Carrasco Arteaga (HEJCA) and the Cancer Institute Against Cancer (SOLCA) Cuenca, in 2015 – 2021. Methodology: This is an observational, descriptive and retrospective study. The universe featured 119 patients from HEJCA and (SOLCA) Cuenca, diagnosed with MM. The information was processed and analyzed using Microsoft Excel 2021 and IBM SPSS Statistics Standard 22. Results: The prevalent age group was men (56.30%) under 60 years old. Average age: 62 years in men and 66 in women. The prevalence rate of MM was 5.38% between 2015 to 2021. Bone involvement was the most common CRAB (calcium, renal, anemia, bone) symptom (84.87%). IgG kappa isotype was the most frequent subtype (28.57%) and 43.70% of the cases were diagnosed with stage III. Conclusions: Men, under 60 years old, bone involvement, IgG isotype, and stage III were the most frequent epidemiological and clinical characteristics of patients with MM.

Keywords: multiple myeloma, epidemiology diagnosis, staging of neoplasms, complication



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen.....	2
Dedicatoria	7
Agradecimiento.....	9
Capítulo I	11
1.1 Introducción.....	11
1.2 Planteamiento del problema	12
1.3 Justificación.....	14
Capítulo II	15
2.1 Definición.....	15
2.2 Epidemiología.....	15
2.3 Etiología	16
2.4 Factores de riesgo.....	16
2.5 Fisiopatología	16
2.6 Manifestaciones clínicas y complicaciones	17
2.7 Diagnóstico.....	19
2.8 Estadificación y pronóstico	22
2.9 Tratamiento	22
Capítulo III	25
Objetivos.....	25
3.1 Objetivo general	25
3.2 Objetivos específicos	25
Capítulo IV	26
Metodología	26
4.1 Tipo de estudio.....	26

4.2 Área de estudio	26
4.3 Universo y muestra.....	26
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	26
4.5 Operacionalización de variables	26
4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de datos	27
4.7 Tabulación y análisis	27
4.8 Aspectos éticos	27
Capítulo V	28
Cumplimiento del estudio	28
Resultados	28
Capítulo VI	32
Discusión	32
Capítulo VII	35
7.1 Conclusiones.....	35
7.2 Recomendaciones.....	36
Referencias	37
Anexos.....	45
Anexo A. Escala Durie-Salmon	45
Anexo B. Operacionalización de variables.....	46
Anexo C. Formulario de recolección de instrumentos.....	49

Índice de Tablas

Tabla 1. Escala ISS y R-ISS para Mieloma Múltiple	22
Tabla 2. Distribución del Mieloma Múltiple (MM) por sexo y año en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021	28
Tabla 3. Prevalencia del Mieloma Múltiple (MM) en pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 – 2021	29
Tabla 4. Distribución del Mieloma Múltiple (MM) por sexo y edad en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 – 2021	29
Tabla 5. Sintomatología CRAB según sexo en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021	30
Tabla 6. Sintomatología no CRAB en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021	30
Tabla 7. Tipos de Mieloma Múltiple (MM) en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021	31
Tabla 8. Clasificación del Mieloma Múltiple (MM) según etapa ISS y sexo en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021	31

Dedicatoria

Dedico este trabajo, sus horas invertidas, sus conflictos, deslices y sorpresas a mis padres y hermano. Sin ellos yo no hubiera estado donde me encontraba, no estuviera donde estoy y no llegaría a donde mis sueños me están llevando. Lo son todo. Les debo todo.

Angel Vega

Dedicatoria

A mis padres, Blanca y Wilson, por su amor inquebrantable, su apoyo constante y su creencia en mí en cada paso del camino. Este logro es un testimonio de su sacrificio y cariño. A mis hermanos Santiago y Sebastián, por ser mis mejores amigos de la vida, durante este viaje académico, pensé en ustedes y en la inspiración que son para mí. A mis tíos, Jorge y Carolina, porque, a pesar de la distancia, fueron mi soporte.

A los que se fueron y hoy no están aquí, mis abuelitos Carmelina y Manuel, mi Alex de mi alma y mi tía Zoila, por enseñarme que las metas y sueños se cumplen porque incluso en los momentos más difíciles sabía que me daban fuerza desde las estrellas y han cuidado cada paso que doy desde los colores más hermosos del atardecer.

Todo esto no solo es un reflejo de mi propio esfuerzo, sino también de la influencia positiva que he tenido en mi vida de todos y cada uno de ustedes.

Catherine Tacuri

Agradecimiento

Durante toda mi vida universitaria conocí a muchos compañeros interesantes, docentes asombrosos y personas en general que supieron aportar a su modo, mucho de lo que he tomado para formar lo que soy ahora, pero siento que, si los nombrase a todos, perdería bastante para con aquellos de acá abajo.

Agradezco estar bajo el ojo y ala de mis padres y hermano, que, a pesar de las malas noches, de la distancia y las limitaciones y de mis tantas quejas y refunfuños, nunca dejaron de demostrarme su cariño y apoyo, que era lo único que realmente hacía falta para volver insignificante lo más complejo.

A nuestro tutor, doctor Guerrero y mi compañera de tesis Cathy que no les podría estar más que completamente agradecido. Ha sido todo un viaje olímpico a su manera que sin duda lo repetiría.

Por último, a mi alma máter, Universidad de Cuenca, que, sin el apoyo del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga y el Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Angel Vega

Agradecimiento

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mis papás que ha sido mi fuerza durante mi educación, a mis hermanos por no dejarme sola. Su apoyo, sus consejos y aliento fueron fundamentales en cada etapa de este proceso.

A mis amigos, por ser mis acompañantes durante toda la vida universitaria, por escucharme y entenderme en los momentos más difíciles. A Angel, por ser mi compañero durante este trabajo de investigación, por su ayuda y compromiso.

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Cuenca, por ser el lugar donde aprendí que para ser un buen profesional de la salud es necesario una formación no solo académica sino personal. A cada uno de los docentes que fueron parte de mi formación y dejaron una huella para siempre por su dedicación y compromiso con los futuros médicos del Ecuador.

Al Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga y el Instituto del Cáncer de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer por ser nuestra base de investigación y permitirnos el uso de su información para este trabajo.

Al Dr. Enmanuel Guerrero por su orientación experta y dedicación incansable. Sus valiosos consejos y su paciencia me guiaron a lo largo de este camino contribuyendo al éxito de este trabajo.

Este logro no habría sido posible sin el apoyo de todos ustedes. Les estoy profundamente agradecida.

Catherine Tacuri

Capítulo I

1.1 Introducción

Ecuador es un país que posee una marcada variabilidad sociodemográfica, lo cual representa un punto de partida para establecer parámetros más exactos para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades como el Mieloma Múltiple (MM). La carencia de una data en la región, exigió profundizar un estudio que desglose las características epidemiológicas y clínicas de esta población, permitiendo así, un manejo oportuno para con los pacientes y grupos extrapolables. En este contexto, se aplicó la escala ISS por la facilidad del acceso a las variables que maneja, además del hecho evidente de que países en vías de desarrollo, el acceso a métodos diagnósticos como aquellos incluidos en el Revised International Staging System (R-ISS), es limitado.

De acuerdo a la Sociedad Americana Contra el Cáncer, el MM es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por una proliferación incontrolada de células plasmáticas, generando un componente M capaz de producir, inmunoglobulinas (2,3). Según el informe emitido en el año 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el MM registra una incidencia de 176.404 nuevos casos al año, una prevalencia de 5.8 casos por cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad anual de 1.5 por cada 100.000 casos (4). Representa del 1 al 1.8% de todos los tipos de cáncer y el 10% de las neoplasias hematológicas, siendo la segunda más frecuente luego del Linfoma No-Hodgkin (5–7). Tiende a desarrollarse más en hombres que en mujeres y dos veces más en afroamericanos frente a caucásicos (8).

Las principales manifestaciones clínicas se producen por la acumulación de inmunoglobulinas y la interacción de las células neoplásicas con células de la médula ósea comprometiendo la funcionalidad de diversos órganos que generan los síntomas CRAB (*calcium, renal, anemia, bone*): hipercalcemia, disfunción renal, anemia y lesión ósea, y otros inespecíficos (9,10). Su diagnóstico se basa en el análisis clínico, junto con exámenes complementarios para luego aplicar escalas pronósticas como la Durie-Salmon Staging (DSS) o el International Staging System (ISS). Mas recientemente, se han incorporado una escala unificada como la R-ISS que aporta con una tasa de supervivencia más exacta, pues une datos de extensión (ISS) y biológicos (anomalías citogénicas) (11,12). El tratamiento dependerá factores propios del huésped y de los recursos disponibles, además de una adecuada terapéutica de soporte (13,14).

1.2 Planteamiento del problema

Según el informe realizado por Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) en el año 2020, el MM fue el vigésimo primer cáncer más frecuente en el mundo con 176.404 nuevos casos, el décimo séptimo más letal con 117.077 muertes y tuvo una prevalencia en 5 años de 450.579 casos. La región asiática registró las cifras más altas de incidencia (36%), mortalidad (42.4%) y prevalencia en 5 años (33.3%), seguidas de Europa, Norteamérica, Latinoamérica, África y Oceanía (15).

De acuerdo al estudio de Curado et al, realizado en 17 países de América Latina, Cali (Colombia) y Quito (Ecuador) fueron las ciudades que registraron la tasa de incidencia más alta en pacientes mayores a 60 años durante el período 1990 a 2007, siendo de 14.2 por 100.000 habitantes en hombres y 12.8 en mujeres, junto con una tendencia creciente de nuevos casos en ambos sexos, además de una tasa de mortalidad mayor para hombres que mujeres entre 1995 y 2013 (16).

De acuerdo al estudio multicéntrico de la Red Iberoamericana para la Investigación del MM en 2013, Montesdeoca et al, abarcó a todo paciente diagnosticado de MM entre 1984 y 2013 que se haya hecho un estudio genético y se encontró una distribución de acuerdo a la DSS de 8% de pacientes en Etapa I, 21% en II y 71% en III. Determinó una supervivencia global de 42.6 meses y que la incidencia de MM en Ecuador es menor que a escala mundial (17).

El estudio de Martínez et al, en México analizó 93 casos en un periodo de 6 años y evidenció entre 12 a 18 casos por año de MM, principalmente en el género masculino (64.5%), siendo las personas de 54 a 73 años el grupo etario mayormente afectado con una edad media de 63.06 años +/- 10.3. Un 88.20% presentaron lesiones osteolíticas debido a la reabsorción ósea, con predominio en esqueleto axial, 75.3% tuvieron anemia. El 58.60% de los casos correspondieron al tipo IgG, seguido del no secretor con un 14.90%. Según la DSS, 45.70% de pacientes presentaron un estadio IIIA al momento del diagnóstico (18).

La investigación epidemiológica realizada en 2021 en México a cargo de Espinoza et al, encontró una prevalencia de 2.2 por 100.000 habitantes, mayoritariamente en hombres. El principal grupo etario identificado fue aquel mayor a 60 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron dolor óseo (78.70%) y anemia (50.90%). De acuerdo a su estadio, se distribuyeron de forma creciente según su evolución de la siguiente manera: estadio I (3.55%), estadio II (13.09%) y estadio III (83.36%) (19).

El estudio descriptivo de Ramón et al, en La Habana, Cuba, 2013, identificó una muestra de 88 pacientes con MM de los cuales hubo un predominio en el género masculino. La edad promedio

fue de 60.7 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron dolor óseo, astenia, palidez cutáneo-mucosa. El 64% de casos fueron isotipo IgG, seguido de 21.80% de IgA; siendo la más predominante la cadena ligera kappa en ambos casos (20).

El estudio observacional de Ordóñez et al, realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio de Pinar del Río, Cuba, que revisó 31 casos de MM concluyó que la enfermedad tiene es más frecuente en pacientes masculinos entre 70 y 79 años. La totalidad presentó anemia, seguido de insuficiencia renal con 92% y dolor óseo con 76% (21).

En base al reporte de SOLCA 2016, el MM se encuentra dentro de los veinticinco tipos de cánceres más frecuentes distribuidos en un 54% para hombres y 46% para mujeres (22). En Quito, entre 2011 y 2015, se reportaron 431 casos, de los cuales 244 fueron hombres y 187 mujeres (23). Para 2015, en Guayaquil se notificaron 60 casos, 35 hombres y 25 mujeres (24). De acuerdo al VII Informe de Incidencia del cáncer en el Cantón Cuenca, 2010 a 2014, la ciudad registró 56 casos en 5 años, 29 hombres y 26 mujeres (25).

Un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín en 2015 por Luján et al, sobre el estado clínico al momento del diagnóstico y sobrevida de 52 pacientes con MM, determinó que el 71% fueron hombres y la edad media fue de 61 años. Se evidenció que 29% de los pacientes desarrolló insuficiencia renal. Se aplicó la DSS que asoció el compromiso renal según el estadio: un 13% en etapa I, 25% en etapa II y 33% en etapa III. El isotipo IgG representó el 79% de todos los casos de MM. (26).

Una serie de casos en el Hospital General San Francisco, Ecuador, reportados por Pinza et al, en 2021, evidenció que la principal alteración clínica que presentan los pacientes con MM es dolor óseo por fracturas patológicas, además de diagnósticos atípicos al ingreso como: síndrome coronario agudo, pancreatitis aguda e insuficiencia cardiaca (27).

Según los datos descritos, se observa un gran impacto del MM en el campo de la salud pública, donde radica el interés por obtener datos propios y actuales de la región. Debido a que nos encontramos en un entorno con una carente literatura sobre la patología, una escasa data de casos y que la mayor parte de su investigación se realiza en países desarrollados, por lo que es de suma importancia un estudio que vincule al MM con dos de los centros médicos más relevantes de la región. En base a esta premisa, surge la pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas del MM en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca en el período 2015-2021?

1.3 Justificación

El campo de la oncología siempre debe considerarse como un pilar fundamental en el ámbito de la investigación por las dimensiones que envuelve, ya sean médicas, sociales, económicas o humanistas y el impacto global que representa con el pasar de los años. El MM es una neoplasia hematológica cuya edad media de aparición ronda los 60 a 65 años, con un predominio en el sexo masculino; posee un espectro de aparición que aumenta con la edad, siendo excepcional en aquellos menores a 30 años, de ahí la necesidad de comprender mejor su comportamiento (28).

Como ocurre con otros tipos de cáncer, existe una relación entre ciertos factores no modificables del paciente y su pronóstico, tales como: edad, sexo y estado funcional, pero no existe una asociación clara entre la presencia de factores de riesgo evitables y su prevención (29,30). La tendencia de que sus complicaciones se presenten con mayor frecuencia a medida que avanza el estadio alerta sobre la gravedad que conlleva el no intervenir tempranamente.

La oportunidad de caracterizar epidemiológica y clínicamente pacientes con MM permitirá la comprensión del desarrollo de esta patología que afecta a un grupo de la población de nuestro medio. De igual forma, brindará información para estudios futuros sobre temas relacionados en el país.

Este trabajo beneficiará no solo a la comunidad científica al arrojar una data de nuestro medio que contribuya al proceso diagnóstico y terapéutica más oportunos, logrando así, la reducción de complicaciones asociadas, la optimización de recursos sanitarios y fortalecimiento del sistema de salud; sino también a pacientes con MM y poblaciones extrapolables en quienes se pudieran implementar estrategias y módulos educativos enfocados en promoción y prevención de salud, donde una limitada conciencia pública puede representar un factor negativo para el manejo adecuado de su enfermedad.

La directriz de trabajo prioriza las líneas de investigación en salud 2013-2017 publicadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador, correspondiente al área 4 "Neoplasias - Hematológico" y a las de la Universidad de Cuenca "Neoplasias y Cuidados Paliativos".

La difusión de este escrito y sus resultados se dará por parte del Repositorio Institucional de la Universidad de Cuenca, además, se facilitará una copia autorizada al equipo de estadística del HEJCA y SOLCA.

Capítulo II

Fundamento teórico

2.1 Definición

El MM es un trastorno proliferativo de células plasmáticas clonales citogenéticamente heterogéneo de carácter multiorgánico (31). Se caracteriza por la producción de proteínas monoclonales, lesiones óseas, hipercalcemia e inmunodeficiencia (32,33). Pertenece del 1 al 1.8% de todas las neoplasias y alrededor del 10% de neoplasias hematológicas (34). Las células plasmáticas son células B maduras productoras de anticuerpos que residen en la médula ósea, siendo necesarias para mantener la inmunidad humoral. El desarrollo del MM en la médula ósea, se ve favorecido por la producción fisiológica de citoquinas de células estromales no malignas impidiendo su apoptosis (35).

2.2 Epidemiología

Entre 1990 a 2016, la incidencia del MM ha aumentado un 126%. Según GLOBOCAN, a nivel mundial se estimó una incidencia de 2 a 4 casos por 100.000 habitantes, para 2020 se reportaron 176.404 casos de MM en todo el mundo, lo que representó el 1.8% de todos los cánceres diagnosticados, siendo 98.000 hombres y 77.000 mujeres aproximadamente; mientras que, la prevalencia en 5 años reportada para 2020 fue de 450.579 casos en ambos sexos a nivel mundial, donde Latinoamérica y el Caribe representaron el 8.2% (36.867 casos) (15). En 2020, la incidencia en Ecuador fue de 0.94%, vigésimo cáncer más frecuente y una prevalencia en 5 años de 660 casos con una tasa de 3.74 por 100.000 habitantes (1). Un estudio realizado en diecisiete países de Latinoamérica en 2018 demostró que, para los hombres mayores a 60 años existió un aumento de la incidencia en siete países: Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Paraguay y Uruguay (16).

Para 2020, el MM causó el 20% de las muertes por neoplasias hematológicas y el 2% en todos los tipos de cáncer; cifra similar a la vista en 2017 en un estudio realizado por JAMA Oncology cuya mortalidad fue de 1.6% en hombres y 1.2% para mujeres (36). América del Sur registró 4.515 y 3.765 muertes en hombres y mujeres respectivamente; el ratio de mortalidad en Latinoamérica fue mayor en hombres que en mujeres (16).

2.3 Etiología

La causa del MM sigue siendo desconocida. Estudios sugieren que su desarrollo pudiera estar relacionado con la presencia de trastornos autoinmunes, infecciosos e inflamatorios (37). Se ha evidenciado que hasta el 90% de los pacientes con MM presentan compromiso en un componente citogenético de las células plasmáticas: alteración del oncogén MYC y deterioro temprano del cromosoma 17 (38).

2.4 Factores de riesgo

Edad: más del 60% de pacientes con MM son mayores a 65 años, apenas un 15% de los casos se identifican en menores de 55 años (35). La edad promedio al momento del diagnóstico es de 60 años en Latinoamérica (39). En Ecuador, la edad de aparición es de 75 a 79 años en hombres y 80 a 84 en mujeres; aunque se han reportado casos en un rango entre los 35 a 85 años. La edad media de defunción es de 75 años (40).

Etnia: existe una relación de 2:1 para el desarrollo de MM en la población afroamericana frente a la caucásica, siendo detectado más tempranamente en la primera (41). La incidencia en hispanos es ligeramente superior que en caucásicos (42).

Características celulares intrínsecas citogenéticas y moleculares: la anomalía citogenética más frecuente asociada con la presencia de MM es la hiperdiploidía, presente en el 55% de los pacientes (43). Las anomalías genéticas detectadas mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) se usan con el fin diagnóstico de biomarcador pronóstico. Los defectos detectados muestran hiperdiploidía y ganancia o pérdida focal o de brazo cromosómico. Además, translocaciones del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14 (44). Aparentemente, las trisomías 3 y 5 conllevan una mayor supervivencia global, al contrario de la trisomía 21, que es de pronóstico desfavorable. Otras alteraciones vistas son las translocaciones, de las cuales la t(11;14)(q13;q32) es la más frecuente (45).

2.5 Fisiopatología

La evolución del MM empieza en un estadio premaligno asintomático de proliferación clonal de células plasmáticas denominado Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS), la cual tiende a progresar a MM a razón de 1% al año. La MGUS se presenta en el 3% de personas

mayores a 50 años aproximadamente. Las células plasmáticas neoplásicas del MM tienen un rango de proliferación bajo, lo que sugiere la necesidad de células precursoras para iniciar el proceso de malignidad. Dichas células precursoras (células B) proceden de los ganglios linfáticos que migran a la médula ósea donde se genera un microambiente óptimo para que se diferencien a células plasmáticas terminales. La proteína monoclonal producida por células plasmáticas es una inmunoglobulina (IgG, IgM, IgA, o, raramente, IgE o IgD) o una proteína de cadena ligera (kappa o lambda) que, acumulada en diferentes tejidos, causa hiperviscosidad y daño orgánico. En los últimos estadios de la enfermedad, células plasmáticas malignas se pueden desarrollar fuera de la médula ósea causando disfunción de otros órganos (46).

Las mutaciones somáticas a las que se someten estas células demuestran la presión que enfrentan los linfocitos del centro germinal. Las anomalías resultantes a nivel del cariotipo en el gen MYC, KRAS, TP53, y la inactivación de CDKN2A provocan alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión en las células del MM afectando la interacción entre células neoplásicas y de la médula ósea. La relación entre las células patológicas en la médula ósea activa cascadas de señalización y median la quimiotaxis y adhesión de las células del mieloma a la médula ósea (47).

2.6 Manifestaciones clínicas y complicaciones

Al evolucionar de un estado asintomático, las manifestaciones clínicas del MM no llegan a ser siempre evidentes, de ahí que, la sospecha en hallazgos de laboratorio y pericia clínica juegan un rol fundamental en su diagnóstico. La clínica del MM se debe a la acumulación de células plasmáticas tumorales en médula ósea u órganos diana y puede manifestarse típicamente con aquella asociada al acrónimo CRAB, que forma parte de sus criterios diagnósticos, otros de presentación subaguda como náusea, vómito, malestar general, debilidad, infecciones recurrentes, pérdida de peso o anemia y aquellos asociados al compromiso sistémico (enfermedad ósea - compresión de cordón espinal o dolor por fractura, neuropatía periférica, parestesias, síndrome de hiperviscosidad, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, fiebre, efusión pleural y compromiso pulmonar difuso) (37). Las complicaciones asociadas a MM se relacionan directamente con el compromiso a órganos diana (48). En un estudio realizado en 2005 sobre la mortalidad temprana luego de su diagnóstico determinó una tasa del 10% donde las principales causas de muerte fueron infección bacteriana sobreañadida (50%) y falla renal (28%) (49).

Anemia: el clon de las células plasmáticas, al ocupar la médula ósea provoca a su vez su expansión, que se manifiesta como anemia, trombocitopenia y leucopenia. El 73% de pacientes presentará anemia de tipo normocítica normocrómica, resultado del déficit de eritropoyetina, invasión medular y hemodilución al momento de su diagnóstico y el 97% lo hará en algún momento de la enfermedad (50).

Enfermedad ósea: la lesión ósea es resultado de un desbalance en la vía RANK, su ligando RANKL y osteoprotegerina, pues detona la diferenciación y activación exagerada de osteoclastos. El MM incrementa 9 veces la probabilidad de desarrollar fracturas (sobre todo a nivel de vértebras y costillas) comprometiendo función pulmonar y postural (11).

Enfermedad renal: la mitad de los pacientes desarrollan insuficiencia renal, ya sea aguda o crónica, en algún punto de su evolución (20 a 50% de pacientes las presenta al momento de su diagnóstico) (41). El compromiso renal se da por: hipercalcemia, nefropatía por cilindros de cadena ligera (riñón del mieloma), Amiloidosis de cadenas ligeras (AL), daño por drogas o medios de contraste, enfermedad por depósito de cadenas ligeras e infección (51).

Hipercalcemia: producto de la desmineralización por infiltración del MM, pero no como tal de las células tumorales, sino por la activación de osteoclastos. Su presentación va desde estados asintomáticos hasta múltiples síntomas, como: náusea, vómito, anorexia, polidipsia, poliuria, estreñimiento, debilidad, estupor e insuficiencia renal. A pesar de presentar niveles de calcio sérico elevados, se puede no desarrollar clínica evidente (52).

Infecciones: considerada como la principal causa de muerte en pacientes con MM a raíz de la inmunodeficiencia producto del compromiso sistémico y tratamientos instaurados, condicionando una serie de recaídas y recuperaciones (53).

Hiperviscosidad: su frecuencia asociada a MM es rara (2 a 6%) (54). Se caracteriza por la presencia de sangrado oronasal y visión borrosa, aunque también se le atribuyen síntomas neurológicos y cardíacos como somnolencia e insuficiencia cardíaca (55).

Trombosis: pacientes con MM o MGUS presentan una incidencia mayor de tromboembolismo, ya sea venoso (VTE) como arterial (ATE) a causa de la propia neoplasia o tratamiento instaurado; sobre todo en aquellos que se usan drogas inmunomoduladores (IMiD) como talidomida, lenalidomida o pomalidomida (56).

Enfermedad neurológica, entre las cuales se mencionan:

- Radiculopatía: se considera como la principal manifestación clínica del MM en pacientes con compromiso del sistema nervioso y resultado de un efecto directo de la compresión de los nervios por la presencia de un plasmocitoma paravertebral o fracturas patológicas (57).
- Compresión del cordón espinal epidural (ESCC): fenómeno común que consiste en la invasión tumoral del espacio epidural y compresión del saco tecal, por la presencia de metástasis a nivel de los cuerpos vertebrales. Se expresa como dolor focalizado en espalda, alteraciones motoras y sensitivas, disfunción vesical e intestinal, ataxia y síndrome de cauda equina (58,59).
- Neuropatía periférica: manifestación poco frecuente asociado a la presencia de AL o Síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas monoclonales y cambios en la piel) donde es un requisito para su diagnóstico (60).
- Compromiso del Sistema Nervioso Central: se presenta con el desarrollo de plasmocitomas intracraneales verdaderos o mielomatosis leptomenígea y se asocia con citogenética de alto riesgo. Suele aparecer en un estadio avanzado de la enfermedad, lo que conlleva un mal pronóstico (3).
- Encefalopatía por amoníaco: el mecanismo de elevación en los niveles de amoníaco no está del todo descritos, aun así, tras estabilizar el cuadro, los valores y el estado de consciencia tienden a la normalidad; presenta una elevada mortalidad si no se instaura un tratamiento oportuno (61).

2.7 Diagnóstico

Una de las principales limitantes del MM es su diagnóstico tardío, pues en muchas ocasiones ya existe daño multiorgánico a su identificación. Su sintomatología tiende a ser inespecífica y en muchos casos, se presenta en un periodo indeterminado de tiempo; sin embargo, existen síntomas y signos generales que al asociarse alertan su presencia.

Evaluación Clínica

Usualmente se presenta como los síntomas CRAB u otros inespecíficos como náuseas, vómitos, malestar general, debilidad, infecciones recurrentes o pérdida de peso (62). La anemia está presente en casi todos los pacientes con MM en algún momento de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas asociadas al compromiso del sistema óseo son: dolor óseo,

plasmocitoma, compresión de la médula espinal, neuropatía periférica o hiperviscosidad enfermedad y osteoporosis (63).

Criterios diagnósticos

En 2014, el International Myeloma Working Group (IMWG) realizó una revisión de los criterios diagnósticos planteados hasta el momento para MM, en donde, además de los síntomas CRAB y criterios imagenológicos, se sugiere el estudio e inclusión de biomarcadores específicos para un diagnóstico más preciso (64).

El diagnóstico de MM requiere la presencia de al menos uno de los Eventos Definitorios de Mieloma (MDE), además de la evidencia de un 10% o más de células plasmáticas clonales en el examen de la médula ósea o de un plasmocitoma comprobado por biopsia. Los MDE consisten en características CRAB y biomarcadores que predicen un alto riesgo de desarrollo de daño multiorgánico: más de un 60% de células plasmáticas en la médula ósea, un ratio elevado de cadenas ligeras libres en suero y la presencia de lesiones óseas que se observan en la resonancia magnética nuclear (MRI), criterios SLiM (*Sixty, Light chain, MRI*). Según el IMWG, deben cumplirse los 2 criterios descritos a continuación (7,10,31,37):

1. Células plasmáticas clonales de la médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o extramedular comprobado por biopsia.
2. Uno o más de los siguientes MDE:
 - a. Evidencia de daño en el órgano final que pueda atribuirse al trastorno proliferativo subyacente de células plasmáticas, específicamente:
 - i. Hipercalemia (C): calcio sérico >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) superior al límite superior de normal o >2.75 mmol/L (>11 mg/dL).
 - ii. Insuficiencia renal (R): TFG <40 mL por minuto o creatinina sérica >177 μ mol/L (>2 mg/dL).
 - iii. Anemia (A): valor de hemoglobina de >2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad, o una hemoglobina <10 g/dL.
 - iv. Lesiones óseas (B): una o más lesiones osteolíticas en la radiografía del esqueleto, la Tomografía Computarizada (TC) o Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC).
 - b. Uno o más de los biomarcadores de malignidad:
 - i. Porcentaje de células plasmáticas de la médula ósea clonal $\geq 60\%$.

- ii. Involucrado: relación de cadenas ligeras libres (CLL) séricas no involucradas ≥ 100 mg/L.
- iii. >1 lesión focal en los estudios de MRI (de al menos 5 mm de tamaño).

Diagnóstico por laboratorio

Durante la evaluación inicial e integral del paciente es necesario realizar pruebas de laboratorio que ayuden al diagnóstico de MM. La importancia de esto radica en que los biomarcadores pueden predecir mejor la progresión y orientan un tratamiento más oportuno:

Exámenes en sangre (3,10):

- Recuento completo de células sanguíneas con diferencial y recuento de plaquetas en sangre periférica.
- Recuento químico completo: lactato deshidrogenasa (LDH) y $\beta 2$ -microglobulina.
- Electroforesis de proteínas séricas con cuantificación de proteína M e inmunofijación.
- Cadenas ligeras libres (CLL) en suero.

Exámenes en orina: presencia de proteinuria al momento del diagnóstico y durante el seguimiento, en caso de positividad se cuantificará en 24 horas. La proteinuria de Bence-Jones deberá evaluarse mediante densitometría, electroforesis e inmunofijación, pues aproximadamente 60% de pacientes con MM la presentan (65).

Exámenes en médula ósea: la aspiración o la biopsia de médula ósea diagnostica el 95% de los pacientes sintomáticos que presentan un recuento bajo de células plasmáticas en los frotis iniciales. Su adecuada cuantificación resulta de vital importancia debido al límite del 60% como biomarcador de malignidad (5).

Estudios de imagen: IMWG implementó estudios imagenológicos en el diagnóstico del MM y determinó la presencia de lesiones osteolíticas o alguna anomalía focal dentro de la médula ósea que indicase malignidad en pacientes asintomáticos bajo sospecha (66). Se prefiere el uso de estudios con cortes transversales como MRI, TAC o PET-CT, estableciendo que una lesión lítica observable de 5 mm de tamaño en médula ósea (MO) en MRI cumple como criterio de enfermedad (67).

2.8 Estadificación y pronóstico

En 2015, el IMWG concluía que la R-ISS era un sistema adecuado para la estadificación pronóstica, superior a la ISS o la DSS, ya que incorpora la citogenética del MM (riesgo) y biomarcadores séricos, como los niveles de LDH. Como resultado, se obtienen 3 estadios con una tasa de supervivencia promedio más aproximada (Tabla 1) (68).

Tabla 1. Escala ISS y R-ISS para Mieloma Múltiple

	ISS*	R-ISS*	SG* 5 años	SLE* 5 años
Estadio I	β2-microglobulina sérica <3.5 mg/L. Albúmina sérica ≥3.5g/dL.	ISS estadio I, más: riesgo estándar de anormalidades cromosómicas y LDH* normal.	82%	55%
Estadio II	No cumple criterios del estadio I ni III.	No cumple criterios del estadio I ni III.	62%	36%
Estadio III	β2-microglobulina sérica >5.5 mg/L.	ISS estadio III, más: LDH elevada o riesgo alto de anormalidades cromosómicas.	40%	24%

*R-ISS: Revised International Staging System; ISS: International Staging System; LDH: lactato deshidrogenasa. SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Adaptado de: Palumbo A, et al (68).

Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

Cabe mencionar que la DSS (con 3 estadios: I, II y III) es útil para subclasificar a pacientes con o sin compromiso renal (A: creatinina sérica <2.0 mg/dL o B: creatinina sérica >2.0 mg/dL) (69) (Ver Anexo A).

2.9 Tratamiento

El estudio del tratamiento del MM es crucial para prolongar la esperanza de vida de los pacientes desde el momento de su diagnóstico, donde las nuevas visiones terapéuticas y ensayos médicos aumentan cada vez más la expectativa de vida, incluso con miras del trasplante autólogo de células madre (ASCT) (70).

Si la enfermedad se encuentra en estados iniciales asintomáticos (MGUS y SMM), la principal recomendación recae en la observación y seguimiento periódico, pero al desarrollar un cuadro sintomático se sugiere iniciar tratamiento. Para determinar el tratamiento adecuado, una evaluación inicial y rigurosa que abarque la confirmación del diagnóstico, valoración clínica, estratificación del riesgo y elegibilidad para trasplante, son fundamentales. Pautar una terapéutica temprana es obligatorio, pues la mayoría de pacientes fallecen aproximadamente 6 meses tras su diagnóstico sino son tratados (13).

Tratamiento de inducción

No es curativo, busca el control de la enfermedad al prolongar la sobrevida y reducir la aparición de recidivas. Se clasifica según el riesgo y elegibilidad para trasplante autólogo (SCT) (71):

- Riesgo estándar y candidato a SCT: 4 ciclos de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), seguidos de una colección de células madre y luego decidir si empezar con un trasplante temprano o tardío.
- Riesgo estándar y no es candidato a SCT: si no es un paciente frágil, 8 a 12 ciclos de VRd; si está frágil, 9 ciclos de Rd, ambos seguidos de mantenimiento con lenalidomida.
- Alto riesgo y candidato a SCT: 4 ciclos de VRd, seguido de una colección de células madre y un ASCT, y luego mantenimiento basado en inhibidores del proteosoma.
- Alto riesgo y no es candidato a SCT: 8 a 12 ciclos de VRd, seguido de mantenimiento basado en bortezomib.

Trasplante de células hematopoyéticas autólogas

Actualmente solo el trasplante alogénico de células hematopoyéticas tiene alta probabilidad de curar el MM, aún así, su uso es muy limitado y se prefiere el autólogo (ASCT) por la falta de evidencia (72).

Tratamiento de consolidación y mantenimiento

Gran parte de pacientes se someten a terapias de consolidación/mantenimiento con el objetivo de prolongar la supervivencia libre de progresión (PFS) y progresión global (73). Por su parte, la terapia de mantenimiento busca efectos similares a los de la terapia de consolidación utilizando una única droga (lenalidomida o bortezomib) (74).

Tratamiento de MM refractario

UCUENCA

A pesar de presentar una adecuada respuesta al tratamiento inicial, muchos pacientes terminan recayendo, ya sea por la edad, presencia de comorbilidades, fármacos utilizados previamente o limitantes propias de la terapia del MM, pues no es curativa, por lo que es necesario establecer regímenes para las recidivas venideras (75).

Capítulo III

Objetivos

3.1 Objetivo general

Caracterizar el perfil epidemiológico y clínico del MM en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca en el período 2015-2021.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar la población en estudio de acuerdo a variables sociodemográficas.
- Determinar la prevalencia de MM en pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca.
- Describir las características clínicas en los pacientes con diagnóstico de MM del HEJCA y SOLCA Cuenca.
- Clasificar a los pacientes de acuerdo al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, según la escala clínica ISS.

Capítulo IV

Metodología

4.1 Tipo de estudio

Se trató de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que permitió definir el comportamiento epidemiológico y clínico del MM.

4.2 Área de estudio

La investigación se realizó en el área de Hematología de HEJCA y SOLCA Cuenca, Azuay - Ecuador.

4.3 Universo y muestra

El universo comprendió la totalidad de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, por ende, no se realizó cálculo muestral.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Fichas de pacientes mayores a 18 años con un diagnóstico compatible con MM de acuerdo a criterios ISS que hayan sido atendidos en el servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca en el período 2015 – 2021, que consten en la base de datos proporcionada.

Criterios de exclusión

- Fichas de pacientes con diagnóstico definitivo que no incluya MM (plasmocitoma solitario, MGUS, SMM); que no se clasificaron según la escala ISS y que no dispongan de los datos necesarios para el llenado del formulario de recolección de datos.

4.5 Operacionalización de variables

(Ver: Anexo B).

4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de datos

Método: estudio descriptivo en base a la revisión y procesamiento de una base de datos anonimizada proporcionada por el Departamento de Coordinación de Planificación y Estadísticas Hospital de Especialidades “José Carrasco Arteaga” y Departamento de Estadística SOLCA Cuenca.

Técnica: revisión de base de datos anonimizada y análisis documental.

Instrumento: la información se recolectó mediante un formulario que consta de explicativo, datos alfanuméricos para identificación y variables sociodemográficas y clínicas, creado por los autores: Vega García Angel Vicente y Tacuri Camas Catherine Michelle, en Google Formularios (Ver: Anexo C).

4.7 Tabulación y análisis

La información obtenida se procesó en el estadístico IBM SPSS Statistics Standar versión 22, mediante valores de frecuencia, porcentaje y medidas de tendencia central y dispersión. Los resultados fueron presentados en tablas mediante el aplicativo Microsoft Excel 2021.

4.8 Aspectos éticos

La presente investigación no representó riesgo a la privacidad e integridad de los pacientes involucrados, pues la base de datos utilizada se cifró de manera anonimizada con un código alfanumérico y contraseña, de manera que toda la información obtenida se manejó de la forma más estricta y responsable posible, respetando los principios de autonomía y confidencialidad. Únicamente los autores tuvieron acceso a la misma. La base de datos se mantendrá en custodia hasta la presentación y publicación del trabajo en el Repositorio Institucional de la Universidad de Cuenca.

El desarrollo de este trabajo de titulación fue autorizado por la Comisión de Trabajos de Titulación de la Universidad de Cuenca, el Departamento de Docencia del HEJCA y SOLCA Cuenca y el Comité de Investigación en Seres Humanos (CEISH) con número de autorización: UC-COBIAS-2022-366.

Los autores declaramos no tener conflicto de interés en esta investigación.

Capítulo V

Cumplimiento del estudio

Se estudiaron 119 casos distribuidos de la siguiente manera: 74 casos en el HEJCA y 45 en SOLCA Cuenca. Si bien ambos son centros médicos que desarrollan sus actividades en la ciudad de Cuenca, no es posible la unión de sus casos para el cálculo del parámetro estadístico prevalencia, pues las condiciones socioeconómicas bajo las que se rigen, son diferentes. Aun así, para obtener una visión más completa de la patología, se decidió el combinar las dos poblaciones y presentar los datos encontrados desglosados enfrentando al hospital e instituto.

Resultados

Del total de esta población, 56.30% fueron hombres y 43.7%, mujeres. Para el año 2017, se reportó el mayor porcentaje de casos de MM (21.01%), mientras que, en 2020, solo se identificaron 5 en ambos centros de salud, pudiendo deberse al desarrollo de la pandemia COVID-19, pues la priorización de recursos sanitarios se enfocó en el control de la enfermedad. En 2017, el HEJCA registró la cifra más alta de pacientes atendidos (15.96%), mientras que en SOLCA fue en el 2019 (12.61%) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución del Mieloma Múltiple (MM) por sexo y año en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021

Años	Hombres				Mujeres				Total	
	n*	n**	n	%	n*	n**	n	%	n	%
2015	12	3	15	12.61	2	1	3	2.52	18	15.13
2016	11	1	12	10.08	3	1	4	3.36	16	13.45
2017	9	3	12	10.08	10	3	13	10.92	25	21.01
2018	4	3	7	5.88	6	7	13	10.92	20	16.81
2019	5	9	14	11.76	2	6	8	6.72	22	18.49
2020	1	0	1	0.84	3	1	4	3.36	5	4.20
2021	3	3	6	5.04	3	4	7	5.88	13	10.92
Total	45	22	67	56.30	29	23	52	43.70	119	100

n*: HEJCA. n**: SOLCA Cuenca. n: total.

Fuente: base de datos realizada por los autores.
Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

Se estableció una prevalencia de 7.38% en el HEJCA, 3.56% en SOLCA Cuenca y 5.38% para la totalidad de la población en un periodo de 7 años (Tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia del Mieloma Múltiple (MM) en pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 – 2021

	Atendidos	Pacientes con MM	Prevalencia	%
HEJCA	945	74	0.0783	7.83
SOLCA Cuenca	1263	45	0.0356	3.56
Total	2208	119	0.0538	5.38

Fuente: base de datos adaptada por los autores.

Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

El principal grupo etario identificado fueron menores de 60 años para ambos sexos, con una relación de 3:2 en el HEJCA y SOLCA Cuenca respectivamente. Un 5.04% de casos se diagnostican en mayores de 80 años. La edad promedio en hombres fue de 62 +/- 9.65 años y 66 +/- 12 años en mujeres (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución del Mieloma Múltiple (MM) por sexo y edad en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 – 2021

Edad (años)	Hombres+				Mujeres++				Total	
	n*	n**	n	%	n*	n**	n	%	n	%
< a 60	17	9	26	21.85	7	7	14	11.76	40	33.61
60-65	11	4	15	12.61	6	3	9	7.56	24	20.17
66-70	12	4	16	13.45	4	4	8	6.72	24	20.17
71-75	4	2	6	5.04	5	1	6	5.04	12	10.08
76-80	0	2	2	1.68	4	7	11	9.24	13	10.92
81-85	0	1	1	0.84	2	0	2	1.68	3	2.52
> a 85	1	0	1	0.84	1	1	2	1.68	3	2.52
Total	45	22	67	56.30	29	23	52	43.70	119	100

n*: HEJCA. n**: SOLCA Cuenca. n: total. +: media de 62.36 +/- 9.65; máximo: 89 y mínimo 39 años. ++: media de 66.40 +/- 12.16; máximo: 88 y mínimo 35 años.

Fuente: base de datos adaptada por los autores.

Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

Tanto en los dos establecimientos como en ambos sexos, los principales rasgos CRAB identificados fueron el daño óseo (84.87%) y anemia (74.79%). Por otro lado, la población del HEJCA desarrollo hipercalcemia en menor medida (15 casos), mientras que los de SOLCA

Cuenca, daño renal (23 casos). Se evidenció una tendencia global de presentación de síntomas CRAB mayor en hombres que en mujeres (Tabla 5).

Tabla 5. Sintomatología CRAB según sexo en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021

Síntomas CRAB	Hombres				Mujeres				Total	%
	n*	n**	N	%	n*	n**	n	%		
Daño óseo	38	21	59	58.42	23	19	42	41.58	101	84.87
Anemia	35	14	49	55.06	22	18	40	44.94	89	74.79
Daño renal	20	8	28	52.83	10	15	25	47.17	53	44.54
Hipercalcemia	11	13	24	54.55	4	16	20	45.45	44	36.97

n*: HEJCA. n**: SOLCA Cuenca. n: total.

Fuente: base de datos adaptada por los autores.
Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

En este estudio, los principales rasgos no CRAB coinciden para ambas poblaciones: dolor óseo (82.35%) y debilidad generalizada (52.94%). Se evidencian discretas variaciones en la frecuencia del resto de sintomatología, que podrían explicarse por el fenómeno socioeconómico que envuelve a dichos pacientes (atendidos en SOLCA Cuenca tienden a presentar menor cantidad de síntomas) (Tabla 6).

Tabla 6. Sintomatología no CRAB en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021

Síntoma	n*	n**	n	%
Dolor óseo	64	34	98	82.35
Debilidad Generalizada	39	24	63	52.94
Pérdida de peso	26	8	34	28.57
Dificultad para deambulaci3n	10	7	17	14.29
Parestesias	10	7	17	14.29
Fractura patol3gica	8	5	13	10.92
Disnea	7	5	12	10.08
Fiebre	6	2	8	6.72
Cefalea	5	2	7	5.88
Diaforesis	4	0	4	3.36
Otros ^o	7	19	26	21.85

n*: HEJCA. n**: SOLCA Cuenca. n: total. ^o: epistaxis, hematuria, infecci3n, epilepsia, neuralgia, masa palpable, otras neoplasias.

Fuente: base de datos adaptada por los autores.
Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

El tipo de cadena ligera secretada más frecuente en los pacientes de ambas instituciones fue el tipo Kappa (49.58%), seguido de Lambda (39.50%) y el no secretor (10.92%). Aproximadamente 3 de cada 10 casos de MM fueron subtipo IgG Kappa (28.57%) (Tabla 7).

Tabla 7. Tipos de Mieloma Múltiple (MM) en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021

Cadena	IgG				IgA				Total	%
	n*	n**	n	%	n*	n**	n	%		
Kappa	21	13	34	28.57	15	10	25	21.01	59	49.58
Lambda	11	10	31	26.05	8	8	16	13.45	47	39.50
No secretor									13°	10.92
Total									119	100

n*: HEJCA. n**: SOLCA Cuenca. n: total. °: HEJCA: 7 casos, y SOLCA Cuenca: 4 casos.

Fuente: base de datos adaptada por los autores.
Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

Según la ISS aplicada al momento del diagnóstico tanto en pacientes del HEJCA como de SOLCA Cuenca, la etapa clínica de MM más común para ambos sexos fue la etapa III (global de 43.70%: 25.21% para hombres y 18.48% para mujeres).

Tabla 8. Clasificación del Mieloma Múltiple (MM) según etapa ISS y sexo en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca, 2015 - 2021

	Sexo	Etapa I		Etapa II		Etapa III		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
HEJCA	Hombres	15	12.61	8	6.72	22	18.49	45	37.82
	Mujeres	8	6.72	12	10.08	9	7.56	29	24.37
SOLCA Cuenca	Hombres	5	4.20	9	7.56	8	6.72	22	18.49
	Mujeres	3	2.52	7	5.88	13	10.92	23	19.33
Total		31	26.05	36	30.25	52	43.70	119	100

Fuente: base de datos adaptada por los autores.
Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

Capítulo VI

Discusión

El presente estudio definió el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con diagnóstico de MM durante el periodo 2015 a 2021 en el HJCA y SOLCA, donde se arrojaron los resultados expuestos en el Capítulo V, mismos que fueron comparados con literatura a nivel de la región y mundial. Se estudió un total de 119 casos entre las dos instituciones, donde se decidió, frente a una situación técnica de manejo y presentación de datos, unir ambas poblaciones; lo que, si bien presentaba una limitante al momento del cálculo de ciertos parámetros estadísticos, otorga una visión más cercana del MM en Cuenca, cumpliendo así con lo planteado en la metodología.

En este estudio, se evidenció a los hombres como el sexo más frecuente (relación de 1.28:1), valor compatible con investigaciones como la de Martínez et al, Espinoza et al, Ramón et al o Pinza et al, (18–20,27). La variable edad demostró una alta proporción de casos en menores a 60 años, lo cual contrasta información como la de Ordoñez et al, que establece una edad superior a los 65 años como la más frecuente al momento del diagnóstico; diferencia que pudiera deberse al sesgo de recolección y extracción de datos al recopilar aquellos provenientes de una fuente no representativa de la población real (21). Sin embargo, investigaciones como la de Luján et al, comparten una población de características similares a la nuestra, donde arrojan resultados afines (46% fueron menores a 60 años) (26). Por otro lado, se evidencia un porcentaje bajo de casos en el grupo etario a partir de los 81 años (5.04%), lo cual es un valor con tendencia al alza por la transición demográfica que se está desarrollando actualmente (76).

Identificamos una prevalencia global de 5.38% dentro del periodo 2015 a 2021, sin embargo, al desglosar las instituciones, se aprecia que, en el HJCA fue de 7.38% y en SOLCA Cuenca de 3.56%. Dentro del campo de las neoplasias hematológicas, presentan un valor menor comparado al 10% que refiere la literatura universal (34). Situación explicable por un sesgo de recolección de datos. Durante el año 2020, se observó una disminución en el número de casos reportados con respecto a previos, probablemente debido al desarrollo de la pandemia COVID-19, misma que llevó a la población a un confinamiento obligado, impidiendo su acceso al sistema de salud (77).

La principal manifestación clínica encontrada en los pacientes del HJCA y SOLCA fue el daño óseo asociado a dolor osteomuscular; características semejantes a lo estudiado por Ramón et al, y Pinza et al. El compromiso al sistema óseo puede verse explicado por la alta sensibilidad

que presentan las células involucradas con el mecanismo de producción ósea y su homeostasis, frente al estímulo de células del MM (20,27).

Se identificó que 74.79% de los pacientes de este estudio presentaron anemia, dato que se corrobora con la investigación de Martínez et al, quien identificó un porcentaje similar (75.30%) (18). El desarrollo de anemia de tipo normocítica-normocrómica en pacientes con MM es causado por déficit de eritropoyetina, hemodilución e invasión a la médula ósea (50,78).

En este trabajo, el 44.54% mostró un compromiso al sistema renal; lo cual es resultado de la presencia y actividad de inmunoglobulinas malignas en el tejido renal. En un estudio de 190 pacientes con diagnóstico de MM que se realizaron biopsia renal, se evidenció que 73% presentó lesiones monoclonales relacionadas con inmunoglobulinas. La razón de la diferencia radica en el paraclínico utilizado (análisis por biopsia frente a creatinina sérica) (79).

La IgG es el principal y primer anticuerpo que se crea al momento de un proceso inmunológico, teniendo como medio basal al torrente sanguíneo y la médula ósea, lo que explicaría porqué es el isotipo más frecuente en pacientes con MM. En este trabajo se presentaron valores de inmunoglobulinas similares a la literatura, con un 54.61% para IgG, seguido de 34.45% para IgA y el tipo no secretor con el 10.92%, lo que se corrobora con el estudio de Martínez et al, en 2020, donde se revisaron 93 casos y se encontraron valores con una proporción aproximada a la nuestra (58.60%, 26.40% y 14.90% respectivamente) (18). El MM no secretor se convierte en un reto diagnóstico para el médico, pues al no generar un pico monoclonal que oriente su sospecha, un alto criterio clínico es fundamental (80).

Al comparar los tres estadios de la enfermedad, se observó que la proporción se inclinaba por el estadio III. Estos resultados son similares a los reportados en Latinoamérica (39). Situaciones como el desarrollo de una clínica insidiosa hasta etapas tardías o la falta de acceso a métodos diagnósticos pudieran explicar la elevada tasa de diagnóstico en fase final de pacientes con MM. En un estadio III se ha demostrado una alta carga tumoral, mala adherencia al tratamiento y baja supervivencia a largo plazo (35).

Se debe considerar que toda la información obtenida puede no llegar a ser completamente representativa, debido a la naturaleza retrospectiva del trabajo y a que Ecuador es una región con una heterogeneidad sociodemográfica marcada. Sin embargo, frente a la escasa literatura existente sobre MM en el país, los resultados expuestos adquieren un papel de importancia al

UCUENCA

demostrar una situación en la que, identificar oportuna e integralmente a estos pacientes, es vital para mejorar su calidad de vida, reducir comorbilidades y priorizar recursos sanitarios.

Capítulo VII

7.1 Conclusiones

Se cumplieron los objetivos planteados concluyendo lo siguiente:

- De las variables sexo y grupo etario, los hombres y menores a 60 años fueron las características sociodemográficas más frecuentes.
- La prevalencia global de MM en la población fue del 5.38%, con el 7.38% en el HJCA y 3.56% en SOLCA Cuenca en el periodo 2015 a 2021, con la salvedad de que, a partir del año 2019, el número de casos diagnosticados se vio comprometido por el surgimiento y expansión de la pandemia de COVID-19.
- La característica clínica CRAB más frecuente en la población fue el daño óseo. El isotipo IgG fue el más común.
- Basado en la escala International Staging System (ISS), la etapa clínica III fue la más identificada al momento del diagnóstico de MM.

7.2 Recomendaciones

- Se recomienda que el Equipo de Atención Integral en Salud (EAIS) tome en cuenta a pacientes hombres menores de 60 años como grupo de riesgo al momento de acudir con sintomatología similar a CRAB para realizar un tamizaje y derivación más oportuna.
- Se recomienda que los departamentos encargados del registro epidemiológico y similares reporten de forma constante cualquier anomalía en el patrón estadístico esperable del MM.
- El médico especialista deberá enfatizar en pacientes que presenten una sintomatología insidiosa sugerente, pues en etapas tardías, es frecuente la presencia de dolor osteomuscular en el esqueleto axial junto con una clínica inespecífica.
- El médico especialista deberá clasificar a los pacientes con la escala R-ISS, por su mayor precisión pronóstica; sin embargo, frente a la dificultad para su acceso, se recomienda aplicar la escala ISS; considerando la proporción de casos diagnosticados en etapas tardías.

Referencias

1. The Global Cancer Observatory, World Health Organization. Cancer Today. 2022 [citado 9 de abril de 2022]. Cancer today - ECUADOR. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
2. American Cancer Society [Internet]. 2022 [citado 11 de marzo de 2022]. ¿Qué es el mieloma múltiple? Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/acerca/que-es-mieloma-multiple.html>
3. Laubach JP, Rajkumar SV, Connor RF. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. *Mult Myeloma*. 1:72.
4. The Global Cancer Observatory, World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 2022 [citado 11 de marzo de 2022]. Cancer today. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. marzo de 2021;32(3):309-22.
6. Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. *Acta Medica Acad*. 26 de junio de 2019;48(1):57.
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. mayo de 2020;95(5):548-67.
8. Fauci A, Harrison TR. Principios de Medicina Interna. Vigésima. cGraw Hill Education S.A de C.V; (Health Professions Division; vol. 21).
9. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. *Med J Aust*. mayo de 2019;210(8):375-80.
10. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. agosto de 2017;33(3):225-36.

11. Ramos-Peñafiel C, Madera-Maldonado C, Santoyo-Sánchez A, Rojas-González E, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, et al. Mieloma múltiple: consideraciones especiales sobre el diagnóstico. *Rev Colomb Cancerol.* junio de 2021;25(2):93-102.
12. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. 2016;6.
13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Overview of management. *Mult Myeloma.* :64.
14. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Ärztebl Int [Internet]*. 11 de julio de 2016 [citado 11 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0470>
15. The Global Cancer Observatory, World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 2022 [citado 15 de marzo de 2022]. MULTIPLE MYELOMA. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>
16. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* mayo de 2018;7(5):2101-8.
17. al LPE Montesdeoca Belén, Chiluzia Diana, Morales Iván, Sánchez María Eugenia, Buenaño María Elena, Cevallos Francisco, et. Datos de Ecuador en la red iberoamericanapara la investigación de mieloma múltiple [Internet]. [citado 23 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=110266>
18. Martínez-Cornejo TL, Nájera-Martínez J, Torres-Alarcón CG, Iván A, García-Castillo C, Campos-Cortés Á, et al. Prevalencia de mieloma múltiple en un hospital nacional de referencia de la Ciudad de México de 2011 a 2016. 2020;
19. Espinoza-Zamora JR, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio Y de la C, Espinoza-Zamora JR, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio Y de la C. La carga del mieloma múltiple en México: una investigación epidemiológica del Sistema Nacional de Salud. *Gac Mex Oncol.* diciembre de 2020;19(4):135-42.
20. Ramón Rodríguez LG, Rivera-Keeling C, Arencibia-Núñez A, Avila-Cabrera OM, Izquierdo-Cano L, Espinosa-Estrada E, et al. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* diciembre de 2013;29(4):382-97.

21. Ordoñez Alvarez LY, Díaz Alfonso H, Hernández Gálvez JC, Junco Labrador L, Hernández Castro JM, Ordoñez Alvarez LY, et al. Mieloma múltiple en pacientes hospitalizados en hospital provincial pinareño. Rev Cienc Médicas Pinar Río. febrero de 2020;24(1):37-44.
22. Leone P. Noticias de la Ciencia y la Tecnología (Amazings® / NCYT®). [citado 13 de marzo de 2022]. Estudios genéticos del mieloma múltiple en el Ecuador. Disponible en: <https://noticiasdelaciencia.com//art/19020/estudios-geneticos-del-mieloma-multiple-en-el-ecuador>
23. Cueva P, Yépez J, Tarupi W. Sociedad de Lucha contra el Cáncer. 2019 [citado 13 de marzo de 2022]. Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015 by SOLCA Quito - Issuu. Disponible en: https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiolog_a_del_c_ncer_en_quito_2011-2015
24. Campozano DJT, Feijoo ILJ, Briones DRQ, Real-Cotto JJ, Puga-Peña GR. REGISTRO DE TUMORES SOLCA - GUAYAQUIL. Dep Gest Inf Product Hosp SOLCA - Guayaquil. 2020;59.
25. Martínez-Reyes F, Abril Mogrovejo L, Castro Hugo C. VII Informe - Epidemiología del Cáncer en el cantón Cuenca by Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca - Issuu [Internet]. Cuenca: SOLCA; 2022 mar [citado 12 de marzo de 2022] p. 124. Report No.: 7. Disponible en: https://issuu.com/solcacuenca/docs/vii_informe_-_final_publicado
26. Luján MF, Salazar G, Páez J. Mieloma múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín, estado clínico al diagnóstico y sobrevida [Internet]. Revista Médica Científica Cambios; 2019. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/186>
27. Pinza LA, Aguirre GM, Leines NJ, Jara VA. Serie de casos: mieloma múltiple diferenciación clínica, diagnóstica y terapéuticas en tiempos de pandemia 2020. Rev Medica Vozandes. 6 de julio de 2021;32(1):s21-2.
28. Pesantez MFM, Carrillo HES, Vacacela EDD, Carpio JJH. Diagnóstico de mieloma múltiple. RECIMUNDO. 29 de marzo de 2022;6(2):133-42.
29. Laubach JP. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies. Mult Myeloma. :37.
30. American Cancer Society. American Cancer Society. 2022 [citado 17 de marzo de 2022]. Causas, factores de riesgo y prevención del mieloma múltiple. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/causas-riesgos-prevencion.html>

31. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* noviembre de 2014;15(12):e538-48.
32. Ángulo Segura MK, Llanos Oquendo ER, Cueto Barrera CJ, Culqui Sánchez MV. Mieloma Múltiple: Métodos de Diagnóstico. *J Am Health.* 17 de julio de 2020;3(2):21-31.
33. González-Calle V, Fonseca R. RETOS Y AVANCES HACIA LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. 4 de mayo de 2017;77(3):5.
34. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* junio de 2019;37(S1):62-5.
35. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci.* 20 de enero de 2021;9(1):3.
36. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 1 de diciembre de 2019;5(12):1749-68.
37. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mult Myeloma.* 2017;95(6):12.
38. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *The Lancet.* enero de 2021;397(10272):410-27.
39. On behalf of the International Myeloma Working Group Latin America, Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol.* enero de 2017;96(1):65-72.
40. Cancer Over Time [Internet]. 2022 [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/overtime>
41. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 16 de diciembre de 2010;116(25):5501-6.

42. Marinac CR, Ghobrial IM, Birmann BM, Soiffer J, Rebbeck TR. Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* febrero de 2020;10(2):19.
43. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood.* 7 de enero de 2021;137(1):16-9.
44. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 23 de septiembre de 2021;14(1):151.
45. Hemminki K, Försti A, Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer.* 2021;149(12):1980-96.
46. Das S, Juliana N, Yazit NAA, Azmani S, Abu IF. Multiple Myeloma: Challenges Encountered and Future Options for Better Treatment. *Int J Mol Sci.* 31 de enero de 2022;23(3):1649.
47. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 29 de septiembre de 2021;11(9):161.
48. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Treatment of complications.
49. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2005;23(36):9219-26.
50. Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. Multiple Myeloma. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 5 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>
51. Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, et al. Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus.* 14(2):e22585.
52. Horwitz MJ. Hypercalcemia of malignancy: Mechanisms. *Hypercalcemia Malig.* :16.
53. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma. :45.

54. Kanduri SR, LeDoux JR, Kovvuru K, Wu Q, Velez JC. Multiple Myeloma, Hyperviscosity, Hemodialysis Filter Clogging, and Antigen Excess Artifact: A Case Report. *Kidney Med.* julio de 2021;3(4):649-52.
55. Halaseh RM, Kaur S, Khanna R, Conkling P, Sarna N, Magee A. Hyperviscosity syndrome in IgA multiple myeloma. *QJM Int J Med.* 21 de enero de 2022;115(1):30-1.
56. Zonder J, Schiffer CA. Multiple myeloma: Prevention of venous thromboembolism in patients receiving immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide). *Mult Myeloma.* :27.
57. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* mayo de 2017;92(5):838-50.
58. Laufer I, Schiff D, Kelly HR, Bilsky M. Clinical features and diagnosis of neoplastic epidural spinal cord compression. :29.
59. Laufer I, Bilsky M, Schiff D, Brown P. Treatment and prognosis of neoplastic epidural spinal cord compression. :43.
60. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 23 de mayo de 2019;ajh.25495.
61. López-Blanco R, de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, González de la Aleja J, Martínez-Sánchez P, Ruiz-Morales J. Encefalopatía hiperamoniémica en relación con mieloma múltiple. *Neurología.* junio de 2017;32(5):339-41.
62. Nathwani N, Bell J, Cherepanov D, Sowell FG, Shah R, McCarrier K, et al. Patient perspectives on symptoms, health-related quality of life, and treatment experience associated with relapsed/refractory multiple myeloma. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* julio de 2022;30(7):5859-69.
63. Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. *Cells.* 27 de julio de 2022;11(15):2308.

64. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. noviembre de 2018;103(11):1772-84.
65. Ramakrishnan N, Jialal I. Bence-Jones Protein. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 5 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541035/>
66. Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer HP, Delorme S. Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. noviembre de 2019;191(11):998-1009.
67. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood*. 14 de febrero de 2019;133(7):644-51.
68. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2015;33(26):2863-9.
69. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. septiembre de 1975;36(3):842-54.
70. Alarcón-Payer C, Cano Domínguez S, Jiménez Morales A, Jurado Chacón M, Calleja Hernández MA, Alarcón-Payer C, et al. Estudio de terapia secuencial en mieloma múltiple en recaída. *Rev OFIL*. septiembre de 2022;32(3):283-90.
71. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Selection of initial chemotherapy for symptomatic disease. *Mult Myeloma*. :61.
72. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Use of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Mult Myeloma*. :16.
73. Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood Cancer J*. 6 de marzo de 2020;10(3):33.

74. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting 2018. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* julio de 2019;19(7):e324-36.
75. Laubach JP. Multiple myeloma: Treatment of first or second relapse. *Mult Myeloma.* :53.
76. Ochoa-Vázquez J, Cruz-Ortiz M. El envejecimiento: Una mirada a la transición demográfica y sus implicaciones para el cuidado de la salud. 2018;26(4):273-80.
77. del Cura-González I, Polentinos-Castro E, Fontán-Vela M, López-Rodríguez JA, Martín-Fernández J. ¿Qué hemos dejado de atender por la COVID-19? Diagnósticos perdidos y seguimientos demorados. Informe SESPAS 2022. *Gac Sanit.* 2022;36:S36-43.
78. Gupta M, Pal RAGK, Tikoo D. Multiple myeloma: the disease and its treatment. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2013;2(2):103-21.
79. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney Disease and Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 de noviembre de 2013;8(11):2007-17.
80. Ballano-Rodríguez-Solís J, Carmona-Zabala I, Nieto-Llanos S, Miguel-Criado J de. Mieloma no secretor. *Rev Esp Casos Clínicos En Med Interna.* 31 de diciembre de 2020;5(3):126-8.
81. <https://www.cun.es> [Internet]. [citado 9 de octubre de 2023]. Edad. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad>

Anexos

Anexo A. Escala Durie-Salmon

Estadio	Criterio
I	Todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina > 10g/dl - Calcio sérico normal - IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl - Proteína monoclonal en orina de < 4 g / 24h - Sin signos de lesión ósea o una lesión ósea
II	Entre estadio I y III
III	Uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ● Hemoglobina < 8,5 g/dl ● Calcio < 12 mg/dl ● IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl ● Proteína monoclonal en orina de > 12 g/24h ● Múltiples lesiones óseas o fracturas
Subclasificación	A: creatina sérica < 2 mg/dl B: creatina sérica ≥ 2 mg/dl

Adaptado de: Durie et al, (69).

Elaborado por: Vega A; Tacuri C.

Anexo B. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia (81).	Cronológica	Fecha de nacimiento	-Adulto joven: 20-39 años -Adulto: 40 -64 años -Adulto mayor: > 65 años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres (35)	Genotipo	Cédula de identidad	-Hombre -Mujer
Síntomas CRAB	Son síntomas típicos del proceso de daño orgánico del mieloma múltiple (31)	Clínica	Presencia o no de estos síntomas, registrados en la historia clínica	-Hipercalcemia: calcio sérico >0,25 mmol/L (>1 mg/dL) superior al límite superior de normal o >2,75 mmol/L (>11 mg/dL). -Insuficiencia renal: TFG <40 mL por minuto o creatinina sérica >177 µmol/L (>2 mg/dL). -Anemia: valor de hemoglobina de >2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad, o una hemoglobina valor <10 g/dL. -Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía del esqueleto, tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET-TC)

Síntomas no CRAB	Referencia subjetiva que da un individuo sobre su percepción que reconoce como anómala diferente a los síntomas CRAB (63)	Clínica	Presencia o ausencia de estos síntomas, registrados en la historia clínica	-Dolor óseo -Debilidad generalizada -Fiebre > 38° C -Pérdida de peso: pérdida inexplicable mayor al 10% del peso corporal durante los últimos seis meses o meno -Otros
Albúmina	La albúmina es cuantitativamente la proteína plasmática más importante (74)	Laboratorio	Valores de albúmina sérica	-< 3.5 mg/L -3.5-5.5 mg/L ->= 5.5 mg/L
β2-microglobulina sérica	Proteína no glicosilada de bajo peso molecular que es parte de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (78)	Laboratorio	Valores de β2-microglobulina sérica	-<3.5 mg/L. -3.5-5.5 mg/L -> 5.5 mg/L
Leucocitos totales	Condición caracterizada por el aumento de los niveles de leucocitos en la sangre (78).	Laboratorio	Valor absoluto de leucocitos	-Normal: 4.5 -11.5 x 10 ⁹ /L
% de infiltración de células plasmáticas en MO al diagnóstico	Crecimiento anormal de células plasmáticas dentro de la médula ósea (10)	Laboratorio	Valor relativo de células plasmáticas en médula ósea	Presencia de células plasmáticas >10% en médula ósea

<p>Etapa clínica según ISS</p>	<p>Estratificación de riesgo de mortalidad en pacientes con MM (31)</p>	<p>Clínica</p>	<p>Estadificar cada caso para la valoración del pronóstico de vida</p>	<p>-Estadio I: β2-microglobulina sérica <3.5 mg/L. Albúmina sérica \geq3.5g/dL. -Estadio II: No cumple criterios del estadio I ni III. -Estadio III: β2-microglobulina sérica >5.5 mg/L.</p>
--------------------------------	---	----------------	--	---

Anexo C. Formulario de recolección de instrumentos

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Caracterización epidemiológica y clínica del Mieloma Múltiple en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga (HEJCA) y al Instituto del Cáncer (SOLCA) núcleo Cuenca en el período 2015-2021

Objetivo general: Caracterizar el perfil epidemiológico y clínico del Mieloma Múltiple en los pacientes que acudieron al servicio de Hematología del HEJCA y SOLCA Cuenca en el período 2015-2021.

Formulario N°: _____

Código: _____

A. Edad en años cumplidos: _____

B. Sexo:

1. Hombre
2. Mujer

C. Síntomas CRAB

1. Calcio sérico _____
2. Creatinina sérica _____
3. Hemoglobina (Hb) _____
4. Lesión ósea _____

D. Síntomas y signos no relacionados a CRAB

1. Dolor óseo
2. Debilidad generalizada
3. Fiebre > 38° C
4. Pérdida de peso: pérdida inexplicable mayor al 10% del peso corporal durante los últimos seis meses o meno
5. Otros: _____

E. Albúmina sérica: _____

F. β 2-microglobulina sérica: _____

G. Leucocitos totales: _____

H. Porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico
>10%

1. Sí
2. No

I. Etapa clínica según ISS

1. Estadio I
2. Estadio II
3. Estadio III

J. Cadena de inmunoglobulina

1. Kappa
2. Lambda