



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**TESIS**

**CARACTERIZACIÓN Y RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON  
MIELOMA MÚLTIPLE EN UN HOSPITAL DE LA  
COSTA NORTE DEL PERÚ**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**Autor**

**Bach. Lozano Alarcon Roberto Manuel**

**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4337-2843>**

**Asesor(a)**

**Dr. Morales Ramos Jorge Guillermo**

**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0012-1817>**

**Línea de Investigación**

**Calidad de vida, promoción de la salud del individuo y la comunidad para  
el desarrollo de la sociedad**

**Sublínea de Investigación**

**Nuevas alternativas de prevención y el manejo de enfermedades crónicas  
y/o no transmisibles**

**Pimentel – Perú**

**2023**

**CARACTERIZACIÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES  
CON MIELOMA MÚLTIPLE EN UN HOSPITAL DE LA COSTA NORTE DEL PERÚ**

**Aprobación del jurado**



-----  
**DR. CALDERÓN ESPIL MARCO ANTONIO**

**Presidente del Jurado de Tesis**



-----  
**Mg. MANAYALLE MANAY JORGE LUIS**

**Secretario del Jurado de Tesis**



-----  
**DR. MORALES RAMOS JORGE GUILLERMO**


**Vocal del Jurado de Tesis**

## DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo Roberto Manuel Lozano Alarcón, quien suscribe la DECLARACIÓN JURADA, soy egresado del Programa de Estudios de Medicina Humana de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, declaro bajo juramento que soy autor del trabajo titulado:

### “CARACTERIZACIÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN UN HOSPITAL DE LA COSTA NORTE DEL PERÚ”

El texto de mi trabajo de investigación responde y respeta lo indicado en el Código de Ética del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Señor de Sipán (CIEI USS) conforme a los principios y lineamientos detallados en dicho documento, en relación con las citas y referencias bibliográficas, respetando al derecho de propiedad intelectual, por lo cual informo que la investigación cumple con ser inédito, original y autentico. En virtud de lo antes mencionado, firmo:

Roberto Manuel Lozano Alarcón.	DNI: 72693577	
--------------------------------	---------------	---

15 de setiembre del 2023

\* Porcentaje de similitud turnitin:12%

#### Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO	AUTOR
ROBERTO LOZANO ALARCON.docx	Roberto Manuel LOZANO ALARCON
RECuento DE PALABRAS	RECuento DE CARACTERES
9113 Words	49499 Characters
RECuento DE PÁGINAS	TAMAÑO DEL ARCHIVO
39 Pages	86.4KB
FECHA DE ENTREGA	FECHA DEL INFORME
Oct 19, 2023 12:04 PM GMT-5	Oct 19, 2023 12:05 PM GMT-5

#### ● 12% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base c

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

#### ● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material citado

## **DEDICATORIA**

Dedico el presente trabajo a mi familia, quienes han sido mi motivación durante toda mi vida académica y personal; mi madre (Lucy) por ser mi guía sin la cual no hubiera sido posible obtener mis logros durante estos años de mi carrera; mi padre (Manuel) que desde el cielo sigue siendo mi guía en cada paso que doy aprendiendo a ser mejor cada día gracias a sus enseñanzas; hermanos (Daniel, Carlos, Claudia) que siempre han estado conmigo siendo mi apoyo desde pequeños y siempre confiaron en mí.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por darme la oportunidad de llegar hasta este momento, superando las dificultades que se me han presentado, sin él nada sería posible, a mi asesor el Dr. Jorge Morales por el apoyo brindado en la realización de esta tesis y especialmente un agradecimiento a una persona que siempre me ha brindado su apoyo y amor incondicional, lo cual ha sido mi fortaleza durante más de la mitad de mi carrera y tengo el honor de gozar de su compañía (Martha)

# CARACTERIZACIÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN UN HOSPITAL DE LA COSTA NORTE DEL PERÚ

## RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna hematológica de células plasmáticas residente en la médula ósea, representa el 10% de las neoplasias hematológicas; la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR) en el 2021 reportó 569 casos en Perú. A pesar de los avances recientes en tratamiento y detección precoz de esta patología; sin embargo, para el contexto epidemiológico es indispensable la caracterización de este grupo poblacional. El presente estudio tuvo como objetivo describir la caracterización y la respuesta al tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021. El tipo de investigación es observacional descriptivo con diseño cuantitativo, no experimental de corte longitudinal y retrospectivo, en el cual se incluyeron 51 historias clínicas de pacientes diagnosticados de MM. Para la recolección de datos se empleó una ficha de recolección de datos; se encontró como resultados el grupo etario más frecuente con un 45.1% está comprendido entre los 61 a 70 años, 51% fueron de sexo masculino, 80.4% procedieron de la región costa. Respecto a las características clínicas, los síntomas del debut que predominaron fue dolor óseo en un 100%, palidez un 86.3%, y deformidad ósea un 70.6%. En cuanto a características laboratoriales lo más común fue encontrar anemia e hipoalbuminemia; una  $\beta_2$  microglobulina de 3.8, creatinina de 1.2 y calcio de 10.45; respecto al tipo de inmunoglobulina predominó la IgG tipo lambda e imagenológicamente lo más común en encontrar fueron lesiones líticas en un 90% de los pacientes. Se concluyó que a la mayoría de los pacientes no se pudo estadificar y el esquema de tratamiento más común utilizado fue TCD (talidomida, ciclofosfamida y dexametasona) teniendo la mayoría una respuesta parcial a la primera línea.

**Palabras Clave:** Mieloma múltiple, epidemiología, manifestaciones clínicas, tratamiento

## **Abstract**

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy of plasma cells residing in the bone marrow, it represents 10% of hematological malignancies; The International Association of Cancer Registries (IACR) in 2021 reported 569 cases in Peru. Despite recent advances in treatment and early detection of this pathology; However, for the epidemiological context, the characterization of this population group is essential. The objective of this study was to describe the characterization and response to treatment of patients with Multiple Myeloma at the Lambayeque Regional Hospital - Peru 2019-2021. The type of research is descriptive observational with a quantitative, non-experimental longitudinal and retrospective design, in which included 51 medical records of patients diagnosed with MM. A data collection form was used to collect data; As results, the most frequent age group with 45.1% was between 61 and 70 years old, 51% were male, 80.4% came from the coastal region. Regarding the clinical characteristics, the predominant debut symptoms were bone pain in 100%, paleness in 86.3%, and bone deformity in 70.6%. Regarding laboratory characteristics, the most common finding was anemia and hypoalbuminemia; a  $\beta$ 2 microglobulin of 3.8, creatinine of 1.2 and calcium of 10.45; Regarding the type of immunoglobulin, lambda-type IgG predominated and imaging the most common thing to find were lytic lesions in 90% of the patients. It was concluded that the majority of patients could not be staged and the most common treatment regimen used was TCD (thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone), with the majority having a partial response to the first line.

**Keywords:** Multiple myeloma, epidemiology, clinical manifestations, treatment

# ÍNDICE

DEDICATORIA .....	iv
AGRADECIMIENTO .....	v
RESUMEN.....	vi
Abstract .....	vii
I. INTRODUCCIÓN .....	11
1.2. Trabajos previos. ....	13
1.2.1. Internacionales .....	13
1.2.2. Nacionales.....	14
1.2.3. Locales .....	14
1.3. Teorías relacionadas al tema. ....	15
1.3.1. Definición.....	15
1.3.2. Caracterización del Mieloma múltiple.....	15
1.3.3. Respuesta al Tratamiento.....	19
1.3.4. Definiciones teóricas.....	22
1.4. Formulación del problema.....	23
1.5. Justificación e importancia del estudio .....	23
1.6. Hipótesis .....	24
1.7. Objetivos.....	24
1.7.1. Objetivo general.....	24
1.7.2. Objetivos específicos.....	24
II. MATERIALES Y MÉTODO .....	25
2.1. Tipo de Investigación.....	25
2.2. Diseño de investigación .....	25
2.3. Población y muestra.....	25



2.3.1. Población.....	25
2.3.2. Muestra .....	25
Muestreo .....	25
2.4. Variables, Operacionalización.....	26
2.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad.....	33
2.6. Procedimientos de análisis de datos. ....	34
2.7. Aspectos éticos.....	34
2.8. Criterios de Rigor Científico. ....	34
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
3.1. Resultados en tablas y figuras .....	36
3.2 Discusión .....	41
IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	45
4.1 Conclusiones .....	45
4.2 Recomendaciones .....	46
REFERENCIAS .....	47
ANEXOS .....	55
ANEXO 1: Instrumento de recolección de datos .....	55
ANEXO 2: Evidencias de recolección de datos.....	59

## Indice de Tablas

Tabla1	Operacionalización de variables de estudio.....	27
Tabla2	Características Sociodemográficas de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.....	36
Tabla3	Porcentaje de fallecidos y tiempo en que se produjo la muerte de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.	37
Tabla4	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el término del tratamiento de primera línea de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021. ....	37
Tabla5	Características clínicas de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.....	38
Tabla6	Características laboratoriales de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.....	39
Tabla7	Características Imagenológicas de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.....	40
Tabla8	Tratamiento de primera y segunda línea de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021. ....	40
Tabla9	Respuesta al tratamiento de primera y segunda línea de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.	

## I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de Salud (OMS), el mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna hematológica de células plasmáticas residente en la médula ósea, representa el 1% de todas las neoplasias malignas y alrededor del 10% de las neoplasias hematológicas.<sup>1</sup> Las últimas estadísticas del Observatorio Mundial del Cáncer (GLOBOCAN) 2020, estiman que hubo 176404 casos de MM en todo el mundo, 98 613 de esos casos fueron hombres y 77 791 mujeres, con 117 077 fallecimientos. En Asia se registraron 36% de los casos, en Europa, 20% América del Norte y América Latina un 8,6% de casos.<sup>2</sup>

El Mieloma múltiple se caracteriza clínicamente por anemia, mielosupresión y destrucción ósea, así como consecuencias clínicas de la paraproteinemia sobre la función renal y otros sistemas de órganos.<sup>3</sup> Las características sociodemográficas determinan que las personas de raza negra (68.3%) se ven afectadas con el doble de frecuencia que las personas de raza blanca (31,7%). El riesgo acumulativo de ser diagnosticado desde el nacimiento hasta los 74 años es del 0,24 % entre los hombres y del 0,17 % entre las mujeres, lo que hace que la enfermedad sea 1,5 veces más probable en los hombres.<sup>4</sup>

El diagnóstico incluye electroforesis en suero u orina y análisis de cadenas ligeras libres, pero requiere una biopsia de médula ósea. La estadificación del sistema internacional de estadificación involucra los niveles de microglobulina beta 2 y albúmina. La supervivencia depende en cierta medida del estadio en el momento del diagnóstico, con una supervivencia a 5 años del 74,8 % para aquellos con enfermedad localizada (representa el 5 % de los casos) y un 52,9 % para el MM sistémico (el 95 % restante de los diagnósticos).<sup>5</sup>

La incidencia va en incremento en el mundo desarrollado, siendo más alta en Australia, Europa Occidental y los EE. UU, donde se estima que se diagnosticaron 32 000 casos en 2020, lo que representa el 1,8 % de todos los diagnósticos de cáncer. Esto hace que el mieloma múltiple sea la décimo cuarta neoplasia más común.<sup>6</sup> En Latinoamérica, se encontraron tasas variables de MM. En Centroamérica, la tasa de incidencia es de 11-21 casos por cada cien mil individuos; Cuba y Belice presentaron frecuencia de casos mayores<sup>7</sup>. En Sudamérica Ecuador, Paraguay y Colombia son los países con más casos de MM, presentando una tasa de incidencia de 13-17 casos por cada cien mil individuos<sup>8</sup>.

Respecto a la incidencia en Perú, la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR) en el 2021 se presentaron 569 casos en Perú, siendo los varones (318 casos) los de mayor incidencia<sup>9</sup>. Esta neoplasia fue más común entre adultos mayores, hombres y se ha demostrado que tiene un componente hereditario de riesgo<sup>10</sup>. Más del 60% de los diagnósticos son mayores de 65 años, y menos del 15% de los diagnósticos son menores de 55. La mediana de edad de muerte es de 75 años, con aproximadamente el 80% de las muertes en personas mayores de 65<sup>11</sup>.

A nivel regional, las neoplasias encontradas en la Red Asistencial de Lambayeque en el año 2016, 4.1% corresponde a leucemias y mieloma múltiple, con 27 defunciones por MM; además los años perdidos de muerte prematura por esta neoplasia fue de 32,26 %<sup>12</sup>. Respecto al tratamiento, el Hospital Alanzor Aguinaga es el único nosocomio que cuenta con trasplante de médula ósea y en el año 2019 reportaron trasplante exitoso de médula ósea en dos pacientes con MM<sup>13</sup>.

Aproximadamente del 1 al 2 % de los pacientes con MM tienen enfermedad extramedular (EMD) en el momento del diagnóstico inicial, mientras que el 8 % desarrollan EMD más adelante en el curso de la enfermedad. Hasta la fecha, la elección del tratamiento para un paciente individual con mieloma múltiple se ha basado en factores clínicos como las comorbilidades y la edad<sup>14</sup>. No existe una cura conocida para el mieloma, pero en los últimos años los tratamientos han mejorado drásticamente. El 18% pacientes ahora pueden lograr una remisión estable, que dura varios años, a través de una combinación de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre<sup>15</sup>.

El manejo de primera línea incluye trasplante de células hematopoyéticas para aquellos que son elegibles, regímenes triples de inducción y terapia de mantenimiento, junto con bisfosfonatos o agentes estimulantes de los huesos, para la prevención de eventos esqueléticos. El tratamiento para la enfermedad recidivante incluye anticuerpos monoclonales como el daratumumab dirigido a CD38, inhibidores del proteasoma y agentes inmunomoduladores<sup>16</sup>.

Además, con el avance en las opciones de tratamiento, el mieloma múltiple se parece más a una enfermedad crónica y el objetivo de la terapia es prevenir el daño de los órganos diana y lograr una supervivencia sin enfermedad, por consiguiente, junto con una mejor atención de apoyo, estos nuevos regímenes prolongan la supervivencia de pacientes jóvenes y mayores<sup>17</sup>. Finalmente, no hay estudios que caractericen y describan la respuesta al tratamiento de los pacientes con MM en nuestra región.

## 1.2. Trabajos previos.

### 1.2.1. Internacionales

Okello C, et al, en el año 2021, realizaron un estudio retrospectivo en 217 pacientes con MM en la UCI de Uganda, para determinar las características clínicas, resultados del tratamiento, supervivencia global a los 5 años y los predictores de supervivencia. Se encontró que el 54,8% eran varones; edad media 59 años; el 84,3% presentaron dolor óseo y el 61,9% patología esquelética; 70% tenían estadio III de Durie-Salmon y la mediana de supervivencia global fue de 2,5 años. Se concluyó que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados a una edad joven, en etapa tardía, con tiempo de supervivencia corto. El estadio III de Durie-Salmon y la LDH > 225 U/L, se asociaron a mal pronóstico<sup>18</sup>.

Pál I et al, en el año 2020, realizaron un estudio retrospectivo para describir las características de presentación y los resultados de los pacientes con MM ≤40 años y comparar sus datos de supervivencia con la población mayor con MM. Se encontró que el 5,1% (de 312 pacientes con MM) tenían 40 años o menos. Sus características, incluido el tipo de proteína M, las alteraciones genéticas, los síntomas clínicos y el estadio de la enfermedad, eran variadas como las de la población de mayor edad. Se concluyó que la supervivencia global a 5 años fue del 48 % (≤ 40 años) y del 35 % (> 40 años). El 70% de los pacientes jóvenes recibieron terapia de mantenimiento o consolidación después del tratamiento inicial<sup>19</sup>.

Arellano M, en el año 2020, ejecutó un estudio retrospectivo para determinar las características epidemiológicas, clínicas, de diagnóstico de imagen y laboratorio y supervivencia en pacientes con MM en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Se encontró 39.1% de mortalidad, 27.7 meses, la media de supervivencia, el 73.1% recibió tratamiento con Talidomida; 18.5% usó Bortezomib. EL 30.5% de pacientes presentaron remisión parcial; 4.8% recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se concluyó que un cariotipo hipodiploide, edad, Estadio III, hipercalcemia, componente M tipo IgG, aumento de β2M e hipoalbuminemia aumentan la mortalidad<sup>20</sup>.

Xu L et al, en el año 2019, ejecutó un estudio de tipo cuantitativo, retrospectivo para estudiar los efectos de las características clínico-patológicas, los parámetros de laboratorio y los regímenes de tratamiento en el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple. Se encontró que el 29,9% lograron una remisión parcial, fallecieron el 19,59% y las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años fueron del 80,41%, 71,13% y 37,11%

respectivamente. Los resultados del análisis de factor único mostraron que la edad, la hipoproteinemia, la anemia grave, la paraplejía, la lesión renal, la amiloidosis, el cariotipo complejo, la remisión completa y la terapia de mantenimiento con talidomida fueron los factores que afectaron el pronóstico de los pacientes (todos  $P < 0,05$ )<sup>21</sup>.

### **1.2.2. Nacionales**

Paredes B, en el año 2019, realizaron un estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron a 97 pacientes con MM, de los cuales se dividieron en pacientes expuestos a terapia con nuevos agentes (TNA) o terapia convencional (TC) para determinar el porcentaje de supervivencia a 4 años en pacientes con MM con TC o TNA. Se encontró una frecuencia de supervivencia a los 4 años y la función de supervivencia global significativamente mayor en el grupo expuesto al TNA respecto al grupo expuesto a TC. Se concluyó que el uso de TC, ser mujer y la edad son factores asociados a supervivencia global a los 4 años, siendo significativamente mayor en el grupo expuesto al TNA<sup>22</sup>.

Vengoa R, en el año 2017, realizó un estudio analítico retrospectivo en 125 pacientes diagnosticados de MM con el objetivo de identificar y conocer la evolución de las características clínicas, laboratoriales, sociodemográficas, estadio estratificación internacional, pronóstico supervivencia y respuesta al tratamiento en pacientes con MM del hospital Alberto Sabogal Sologuren. Se encontró 66 años como edad diagnóstica, eran varones el 64,8%, presentaron anemia el 80,4%, alteración renal un 24%, 43,2% proteinuria, fractura patológica 17,6%, la más frecuente con 52,8% fue la paraproteína G<sup>23</sup>.

La comorbilidad más común fue la cardíaca. Además, presentaron un ISS estadio clínico III, de los pacientes el 40%, 74 pacientes tuvieron pronóstico desfavorable y 10 pacientes presentaron neoplasia secundaria. Se concluyó que recibió terapia un 41,8% con ciclofosfamida, talidomida, y Dexametasona; 33,6%, fueron tributarios de radioterapia, logró remisión completa 37% de los pacientes y tuvo terapia de mantenimiento un 66,3% y 25,7 meses fue la supervivencia promedio, 68 defunciones, de los cuales tuvieron una supervivencia < 6 meses un 21,4%<sup>23</sup>.

### **1.2.3. Locales**

No se encontraron antecedentes locales con las variables de estudio.

### **1.3. Teorías relacionadas al tema.**

#### **1.3.1. Definición**

Según la OMS, el MM, es una neoplasia multifocal de células plasmáticas que genera afección en la MO y se relaciona a la producción de una proteína monoclonal sérica y/o urinaria. Se identifica fundamentalmente por hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y lesiones óseas.<sup>24</sup>

Por otro lado, Cowan A, et al mencionan que el MM se identifican por el acúmulo de células malignas plasmáticas clonales en la MO. No se conoce con exactitud la etiología del MM. Sin embargo, la radiación se ha visto implicada como factor en ciertos casos (aunque no existe asociación con la radiación terapéutica). También se ha considerado la exposición a virus industriales, agrícolas y toxinas, pero faltan pruebas.<sup>24</sup>

Se han identificado anomalías cromosómicas, más comúnmente relacionadas con la región de cambio de cadena pesada de Ig (en el cromosoma 14, brazo largo), aunque estas no desencadenan por si solas el MM.<sup>25</sup> Las células tumorales dentro de la MO cuentan con el apoyo de células estromales no malignas generadoras de citocinas (p. ej., interleucina-6) las cuales benefician el crecimiento de las células del mieloma y previenen la muerte celular.<sup>26</sup>

#### **1.3.2. Caracterización del Mieloma múltiple**

La caracterización del MM hace referencia a las características sociodemográficas, epidemiológicas, manifestaciones clínicas, diagnóstico laboratorial e imagenológico en pacientes con MM:

##### **Factores de riesgo**

El factor edad, el MM es una neoplasia de adultos mayores con una mediana de edad durante el diagnóstico de 69 años. Más del 60% de los diagnósticos se dan en > 65 años, y menos del 15% de los diagnósticos se realizan en menores de 55. La mediana de edad de muerte es de 75 años, con aproximadamente el 80% de las muertes en personas mayores de 65.<sup>27</sup>

La acumulación de mutaciones que culmina en MM probablemente requiera décadas, lo que hace que la enfermedad solo sea clínicamente visible entre los adultos mayores, en ausencia de otros factores de riesgo predisponentes o mutaciones.<sup>28</sup>

Factor sexo, prevalece en varones que mujeres. Los factores subyacentes sugeridos incluyen discrepancias en los comportamientos de riesgo para la salud, como tabaquismo y alcoholismo, y tasas más altas de obesidad entre los hombres, aunque ninguno de estos factores de riesgo ha sido probado en MM.<sup>29</sup>

Factor raza, es más del doble de común entre los afroamericanos con una incidencia de 16,5/100 000 entre los hombres afroamericanos y 12,0/100 000 entre las mujeres afroamericanas (en comparación con 8,2 y 5,0, respectivamente, para los caucásicos). Esta discrepancia es más de 3 veces entre los menores de 50 años, lo que demuestra que los afroamericanos tienen un inicio más joven de la enfermedad, en promedio.<sup>30</sup>

Los asiáticos y los isleños del Pacífico tenían un riesgo menor, de 5,0 y 3,2 para hombres y mujeres, respectivamente. Los afroamericanos tenían un riesgo proporcionalmente mayor de muerte por MM con 7,5 y 5,3/100 000 muertes entre hombres y mujeres afroamericanos, respectivamente, en comparación con 3,9 y 2,4 entre los caucásicos.<sup>31</sup> Los estudios retrospectivos de instituciones individuales, así como del South West Oncology Group (SWOG), no encontraron diferencias en la supervivencia según la raza.<sup>32</sup>

Historia familiar, si bien se han descrito grupos familiares de MM, aún no se han caracterizado las mutaciones subyacentes predisponentes de la línea germinal. Los resultados retrospectivos del Multiple Myeloma Consortium encontraron que la razón de posibilidades (OR) para MM entre los familiares de primer grado fue de 1,90 con una asociación especialmente fuerte entre los hombres y afroamericanos.<sup>33</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Los signos de MM incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento, confusión mental, pérdida de apetito, fatiga, sensación de cansancio, infecciones frecuentes, debilidad en las extremidades inferiores y sensación de sed excesiva. Otros signos y síntomas incluyen infección, sangrado, insuficiencia renal, lesiones en los huesos, fracturas, fatiga debido a la anemia y disfunción del sistema inmune.<sup>34</sup>

El dolor óseo se puede sentir en la espalda (parte inferior) y, a menudo, se observan fracturas patológicas en la región lumbar o pélvica inferior. Las fracturas debidas a lesiones líticas focales, pérdida generalizada de hueso o recambio óseo elevado debido a la producción excesiva de citocinas se observan con frecuencia en pacientes con MM.<sup>35</sup>

### **Diagnóstico por laboratorio**



En el MM, las células plasmáticas monoclonales se infiltran en la MO y hay secreción de inmunoglobulina monoclonal, que se detecta en orina o sangre. Para el diagnóstico de MM se utilizan los criterios CRAB. El daño orgánico generalmente se identifica con el acrónimo CRAB, y esto incluye.<sup>36</sup>

- C: Elevación de calcio (> 11,5 mg/dl),
- R: disfunción renal (creatinina > 2 mg/dl)
- A: anemia (hemoglobina < 10 g/dl).
- B: Las radiografías de estudio esquelético pueden demostrar lesiones líticas.<sup>37</sup>

Es necesario investigar las proteínas monoclonales en sangre y orina. Si hay presencia de proteína M en la sangre, también se recomiendan análisis de sangre adicionales para calcio, ácido úrico, creatinina y beta2 microglobulina. Se necesita una biopsia de médula ósea.<sup>38</sup>

### **Diagnóstico por imágenes**

El diagnóstico por imágenes del mieloma a menudo se realiza cuando ocurren complicaciones que pueden revelar la enfermedad. Dado que la proliferación de células plasmáticas malignas característica de esta enfermedad puede afectar a todo el esqueleto óseo en diversos grados, el examen de los huesos debe ser lo más completo posible. Las imágenes radiográficas deben ser estudiadas en busca de lesiones líticas o signos de osteopenia difusa, así como de complicaciones de fracturas como la compresión vertebral.<sup>39</sup>

Las imágenes de corte tienen la ventaja de ser más sensibles y mostrar bien la extensión extraósea. Con una TAC y una resonancia magnética, se puede detectar la compresión espinal o planificar un procedimiento quirúrgico, mientras que una RM se pueden emplear para evaluar la extensión del MM y la respuesta al tratamiento.<sup>40</sup>

### **Radiología convencional**

Puede ser necesario un examen completo una vez que se haya diagnosticado el mieloma sintomático. Consiste en imágenes frontales y laterales del cráneo y de la columna cervical, dorsal y lumbar, vistas frontales de la pelvis, imágenes de la caja torácica y huesos largos (solo húmero y fémur). Las lesiones líticas en la radiografía convencional son lesiones típicamente circulares en sacabocados, sin reconstrucción, claramente visibles en la bóveda craneal, el hueso ilíaco o en los huesos largos, fundamentalmente el fémur y el

húmero. La compresión vertebral es común, ya que es una apariencia de osteopenia difusa.<sup>41</sup>

### **Tomografía computarizada (TC)**

La TC puede detectar pequeñas lesiones osteolíticas en el mieloma, que no se ven en las radiografías estándar; es más rápida que la radiología convencional y permite una excelente reconstrucción de imágenes en tres dimensiones. Además, pueden mostrar con precisión la extensión de las lesiones extraóseas y se pueden tomar biopsias con aguja fina para obtener evidencia histológica de la naturaleza de estas lesiones. Tiene las siguientes ventajas sobre la radiología convencional<sup>42</sup>:

- El examen es rápido en relación con las radiografías estándar
- Se pueden evaluar rápidamente varias lesiones de una sola vez, sin tener que cambiar la posición del paciente, especialmente si tiene dolor
- Una tomografía computarizada es más sensible que una radiografía estándar.
- Ayuda a planificar la radioterapia o un procedimiento quirúrgico.
- El examen por TC revela más lesiones, particularmente en áreas mal visualizadas por la radiología estándar, como los hombros, las costillas o el esternón

### **Resonancia magnética (RM)**

Las ventajas de la RM en comparación con las imágenes de rayos X convencionales son una mayor sensibilidad, imágenes extremadamente precisas del esqueleto axial, discriminación entre médula ósea normal e invadida, diagnóstico muy preciso cuando se piensa en una medula espinal comprimida o neurológica, con muy buena visualización de extramedular masas, visualización de otras condiciones asociadas al mieloma como la amiloidosis cardíaca, y también un importante valor añadido en cuanto a la evaluación de la respuesta terapéutica, incluso si las lesiones pueden persistir durante mucho tiempo en un paciente con una excelente respuesta terapéutica.<sup>43</sup>

### **Tomografía por emisión de positrones (PET)**

La imagen PET en el mieloma es más sensible que la RM. El número de lesiones encontradas en el momento del diagnóstico es importante en el pronóstico. Una señal PET negativa predecía una supervivencia libre de progresión y una mejor supervivencia global para los pacientes que tenían una excelente respuesta al tratamiento. En pacientes en

remisión bioquímica completa, las exploraciones PET discriminan entre dos poblaciones: aquellos que siguen siendo positivos para PET a pesar de los resultados bioquímicos negativos y tienen un futuro clínico más pobre que el segundo grupo que es negativo tanto bioquímicamente como por PET al final del tratamiento.<sup>44</sup>

### **Estadificación**

La estadificación (el Sistema Internacional de Estadificación (ISS)) se relaciona con el nivel de albúmina y la proteína  $\beta$  2 -microglobulina (B2M). La ISS clasifica los casos en tres estadios, el estadio I para aquellos con B2M  $< 3,5$  mg/L y  $> 3,5$  g/dL, Estadio III para aquellos con B2M superior a 5,5 mg/L y Estadio II para todos aquellos que no están en estadio I y III. El ISS revisado agrega información de pronóstico, como los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y anomalías cromosómicas detectadas a través de FISH.<sup>45</sup>

### **1.3.3. Respuesta al Tratamiento**

Depende de una serie de factores, como los factores de mal pronóstico, las comorbilidades asociadas. No se conoce tratamiento curativo para el MM, pero en las últimas décadas ha mejorado los tratamientos drásticamente. Se han reportado en muchos casos una remisión estable de los pacientes, con años de duración al combinar la quimioterapia y trasplante autólogo de células madre.<sup>46</sup>

### **Tratamiento de primera línea**

Las combinaciones de dos y tres fármacos que incorporan agentes inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) y/o bortezomib son el pilar de la terapia inicial. Los regímenes que contienen daratumumab podrían ser la primera preferencia en el tratamiento de 1° línea de los pacientes con MM no elegible para trasplante, y brindan beneficios con respecto a la supervivencia libre de progresión. Daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona mostró beneficios relativos con respecto a la Supervivencia general en comparación con otros regímenes. Estos resultados resaltan el beneficio relativo de incorporar nuevos agentes en las opciones de tratamiento actualmente existentes.<sup>47</sup>

### **Quimioterapia**

En combinación con esteroides, la quimioterapia se ha convertido en el pilar del tratamiento en individuos recién diagnosticados. Se han desarrollado muchos tratamientos nuevos en los últimos 10 a 15 años, incluidos la talidomida y la lenalidomida (cuyo mecanismo de

acción aún está bajo investigación, pero posiblemente antiangiogénico) y bortezomib (un inhibidor del proteasoma).<sup>48</sup>

Las toxicidades de estos fármacos incluyen eventos tromboembólicos y neuropatía periférica. Estos regímenes pueden administrarse como terapia pulsada (es decir, repetidas a intervalos de tiempo regulares), ya sea por inyecciones subcutáneas o vía oral.<sup>49</sup>

Se ha reportado buena respuesta, algunos pacientes entran en remisión completa, pero la mayoría entra en una "fase de meseta" con una paraproteína más baja, pero constante. Todos los pacientes eventualmente recaerán. Los regímenes más intensivos se utilizan en pacientes más jóvenes y en mejor forma.<sup>50</sup>

### **Trasplante autólogo de células madre**

La seguridad de estos procedimientos ahora significa que se han vuelto aplicables a un mayor número de pacientes. Muchos hematólogos consideran a los pacientes de hasta 70 años como candidatos en su primera línea de tratamiento, para trasplantes autólogos (es decir, reducir el volumen con quimioterapia primero, pero luego proceder directamente al trasplante). Esto depende del estado general del individuo y de su respuesta a la quimioterapia. También se puede llevar a cabo segundos trasplantes autólogos, frecuentemente con resultados buenos.<sup>51</sup>

### **Trasplante alogénico de células madre**

Esta es solo una opción para una minoría de pacientes, particularmente aquellos que son jóvenes, están en buena forma y tienen un donante hermano (o no relacionado) con compatibilidad de antígeno leucocitario humano. Las tasas de respuesta son altas, pero desafortunadamente la recaída es común.<sup>52</sup>

### **Terapia de mantenimiento**

La lenalidomida, se usa para ayudar a prolongar la remisión, como terapia de mantenimiento después de una recaída. Las toxicidades incluyen tromboembolismo venoso (por lo que a menudo se prescribe anticoagulación para prevenirlo), calambres y citopenias. Se ha establecido la viabilidad y la eficacia potencial del mantenimiento con lenalidomida después de la inducción y el trasplante autólogo de células madre (ASCT).<sup>53</sup>

En individuos con enfermedad de riesgo intermedio y riesgo alto, el esquema de mantenimiento se puede justificar con base en el alto riesgo de recaída, y bortezomib es el agente preferido para el mantenimiento con base en los datos existentes. En pacientes de riesgo estándar, debemos esperar evidencia de un beneficio de supervivencia general, así como más datos sobre el riesgo de segundos cánceres antes de recomendar el mantenimiento de rutina con lenalidomida para todos los pacientes.<sup>54</sup>

### **Plasmaféresis**

La viscosidad del plasma puede proporcionar una indicación para la plasmaféresis, pero las características clínicas son mucho más importantes. La evidencia de isquemia crítica, coma o síndrome neurológico puede mejorar posterior a esta intervención.<sup>55</sup>

### **Tratamiento en recaída/refractario**

Los regímenes de tres fármacos basados en daratumumab o como agente único son opciones de tratamiento altamente eficaces en el mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR). Las combinaciones con lenalidomida-dexametasona (DRd) o bortezomid-dexametasona (DVd) fueron aprobadas por primera vez tanto por la FDA como por la EMA. Más recientemente, la FDA también aprobó combinaciones con carfilzomib-dexametasona (DKd) y pomalidomida-dexametasona (DPd). El uso de agente único está etiquetado para pacientes refractarios a inhibidores de proteasoma de líneas anteriores y agentes que contienen inmunomoduladores.<sup>56</sup>

### **Cuidados de apoyo**

Con líquidos y bisfosfonatos debe tratarse inicialmente la hipercalcemia. Los bisfosfonatos deben continuar cada mes, incluso con un nivel normal de calcio, debido a que puede reducir la enfermedad medular y ósea el trastorno.<sup>57</sup> En el MM el dolor es común, requiere una adecuada analgesia con AINE más opiáceos. Asimismo, puede ser útil para controlar el dolor debido a lesiones óseas localizadas, la radioterapia. Es posible que se necesiten transfusiones de sangre recurrentes y antibióticos como resultado tanto de la enfermedad como del tratamiento. En pacientes que tienen infecciones recurrentes, se pueden considerar las infusiones profilácticas de inmunoglobulinas intravenosas.<sup>58</sup>

Es casi seguro que el paciente necesitará ayuda para aceptar el diagnóstico. Trate de involucrar a familiares o amigos, especialmente cuando explique la situación por primera vez. Existen sociedades de apoyo e información, y el paciente debe tener acceso a ellas.<sup>59</sup>

## Complicaciones

Las complicaciones pueden ser secundarias a la propia enfermedad o inducidas por fármacos. La afectación renal es muy frecuente en el mieloma y otras discrasias de células plasmáticas.<sup>36</sup> La plasmaféresis se considera en pacientes con nefropatía por cilindros para reducir la concentración de paraproteínas, pero su eficacia no ha sido bien establecida. No tiene ningún efecto sobre la supervivencia global o la necesidad de hemodiálisis; sin embargo, los pacientes con síndrome de hiperviscosidad se benefician con la plasmaféresis.<sup>60</sup>

Hasta el 40 % de los pacientes mostraron recuperación renal cuando se trataron con inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores y se ha demostrado que tienen una SG superior en comparación con los que no responden. El mieloma múltiple es una de las causas comunes de hipercalcemia secundaria a malignidad.<sup>61</sup>

Los pacientes tienen un mayor riesgo de infección debido a la enfermedad y la inmunosupresión secundaria a la quimioterapia. Las complicaciones neurológicas incluyen neuropatía periférica y problemas cognitivos secundarios a la terapia. Se pueden observar déficits cognitivos en pacientes tratados con inmunomoduladores.<sup>62</sup> Existe un mayor riesgo de desarrollo de cánceres secundarios hematológicos y de órganos sólidos, especialmente en el mantenimiento posterior al trasplante con lenalidomida.<sup>63</sup>

También hay una incidencia mayor de tromboembolismo venoso en comparación con la población general. Se pueden observar complicaciones cardíacas, como insuficiencia cardíaca, dolor torácico, arritmias e hipertensión pulmonar, en pacientes tratados con carfilzomi.<sup>64</sup>

### 1.3.4. Definiciones teóricas

- Caracterización: Hace referencia a las características sociodemográficas, epidemiológicas clínicas, de diagnóstico laboratorial e imagenológico en pacientes con MM
- Mieloma Múltiple: Es una neoplasia maligna hematológica de células plasmáticas residente en la MO.
- Remisión: Disminución o abatimiento espontáneo de una enfermedad a lo largo del tiempo, sin tratamiento formal.
- Progresión: Período de tiempo durante y después del tratamiento de una patología, donde se vive con la enfermedad, pero la enfermedad no se complica

- Morbilidad: La proporción de pacientes con una patología particular durante un año determinado por unidad de población determinada.
- Mortalidad: Todas las defunciones notificadas en una población determinada.
- Respuesta completa: Negativa inmunofijación en orina y suero, < 5% de células plasmáticas en MO y desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos.
- Respuesta parcial muy buena: Proteína monoclonal detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no por electroforesis. Reducción de las cadenas livianas en orina (< 100 mg en 24 hs) y de  $\geq 90\%$  del componente monoclonal en suero.
- Respuesta parcial: Reducción de la proteína monoclonal en suero del  $\geq 50\%$ , y en la excreción de cadenas livianas en orina en 24 hs. o < de 200 mg /24 hs del  $\geq 90\%$ .
- Progresión: Incremento  $\geq 25\%$  desde el valor inicial del componente M en suero u orina. El aumento absoluto debe ser  $\geq 0.5$  g/dL en plasma ó proteína M  $\geq 1$  g/dL, si el valor más bajo fue  $\geq 5$  g/dl y en orina aumento absoluto  $\geq 200$  mg en orina de 24 h. En pacientes sin componente M cuantificado en suero u orina, la diferencia >10 mg/dl entre CL comprometida y no comprometida; o en pacientes en que tampoco son medibles la CL, debe aumentar el % de células plasmáticas sobre 10% o incremento >50% de células plasmáticas circulantes.

#### 1.4. Formulación del problema

¿Cuál es la caracterización y la respuesta al tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021?

#### 1.5. Justificación e importancia del estudio

El presente trabajo de investigación se justifica en el aspecto social, porque el MM es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes a nivel mundial, con una supervivencia aproximadamente de 2 a 4 años, posterior al diagnóstico, a pesar de los avances recientes en tratamiento y detección precoz de esta patología; sin embargo, para el contexto epidemiológico es indispensable la caracterización de este grupo poblacional, ya que mediante este estudio se describirá la respuesta al tratamiento de primera o segunda línea. Del mismo modo, permitirá establecer la respuesta al tratamiento en función a las variables ajustadas epidemiológicas, los estadios y esquemas aplicados, definiendo así un modelo multivariado que permita mejorar la calidad de vida del paciente, disminuir la mortalidad y predecir pronósticos en dicho grupo de pacientes.

Respecto a la justificación teórica, permitirá describir las manifestaciones clínicas, valores de laboratorio e imagen relativas al diagnóstico en pacientes con MM, factores de riesgos, determinando así una base de caracterización poblacional del Hospital Regional Lambayeque, ya que en la actualidad no se cuentan con estos datos en dicho nosocomio.

En cuanto a la justificación metodológica, los resultados obtenidos servirán para futuras generaciones de investigadores acerca de la temática planteada, porque a nivel de nuestra región no se han publicado investigaciones de la caracterización y respuesta al tratamiento de pacientes con MM.

## **1.6. Hipótesis**

La presente investigación no determina relación causa-efecto, sino la descripción sociodemográfica, epidemiológica y respuesta al tratamiento en pacientes con MM, razón por el cual, no se determina una hipótesis de estudio, por tanto, es implícita.

## **1.7. Objetivos**

### **1.7.1. Objetivo general**

- Describir la caracterización y la respuesta al tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021.

### **1.7.2. Objetivos específicos**

- Identificar las características sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021.
- Describir las características clínicas de debut en los pacientes con MM del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021.
- Describir los principales marcadores de laboratorio hematológicos de los procesos diagnósticos y de seguimiento en los pacientes con MM del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021.
- Describir las pruebas de radiodiagnóstico y de seguimiento en los pacientes con MM del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021.
- Describir la respuesta a los diversos esquemas terapéuticos de los pacientes con MM del Hospital Regional Lambayeque- Perú 2019- 2021.



## II. MATERIALES Y MÉTODO

### 2.1. Tipo de Investigación.

El tipo de estudio es observacional descriptivo

### 2.2. Diseño de investigación

Cuantitativo, no experimental de corte longitudinal y retrospectivo.

### 2.3. Población y muestra.

#### 2.3.1. Población

Según datos del área de estadística del Hospital Regional Lambayeque, del mes de enero 2019 - agosto 2021, se encontró 340 atenciones con diagnóstico de MM de los cuales 51 pacientes fue la población final

#### 2.3.2. Muestra

Se consideró el mismo valor de la población, debido a que la población es pequeña, por lo tanto, no se consideró ningún criterio muestral. Por lo tanto, la muestra estará conformada por pacientes diagnosticados de MM del Hospital Regional Lambayeque del mes de enero 2019 - agosto 2021.

#### Muestreo

El muestreo es de tipo censal ya que se decidió tomar la totalidad de historias clínicas por ser una cantidad manejable.

#### 2.3.2.1. Criterios de inclusión

- Historia clínica de pacientes mayores de 18 años diagnosticados de Mieloma múltiple en el Hospital Regional Lambayeque en el periodo enero 2019- agosto 2021.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes de todas las regiones del país.

#### 2.3.2.2. Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes diagnosticados de Mieloma múltiple con datos que no permita responder los objetivos planteados.

- Historias clínicas que no se encontraron en el archivo pasivo de la Unidad de Gestión al Paciente del Hospital Regional Lambayeque.

#### **2.4. Variables, Operacionalización**

**Tabla1 Operacionalización de variables de estudio**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Items	Valores finales	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento
Caracterización del Mieloma Múltiple	Hace referencia a las características propias de una enfermedad	Hace referencia a las características sociodemográficas, epidemiológicas, relativas a las manifestaciones clínicas, diagnóstico laboratorio e imagenológico en pacientes con MM	Características sociodemográficas	Edad de inicio de la enfermedad	a) Menor de 50 años b) 51 a 60 años c) 61-70 años d) Mayor de 70 años	Cuantitativa discreta	De intervalo	Ficha de recolección de datos
				Género	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativa dicotómica	Nominal	
				Procedencia	1. Costa 2. Sierra 3. Selva	Cualitativa politómica	Nominal	
				Ocupación	1. empleado público 2. empleado privado 3. jubilado 4. otros	cualitativa polinómica	Nominal	
				Tiempo de diagnóstico hasta el término del tratamiento de primera línea	Valor absoluto	Cuantitativa discreta	Razón	

				Tiempo en el que se produjo la muerte	Valor absoluto	Cuantitativa discreta		
			Características clínicas	Síntomas al debut (inicio de la enfermedad)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor óseo</li> <li>2. Debilidad generalizada</li> <li>3. Fiebre</li> <li>4. Astenia</li> <li>5. pérdida de peso</li> <li>6. alteración del Estado de conciencia</li> <li>7. otros</li> </ol>			
				Examen físico al debut (inicio de la enfermedad)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. palidez</li> <li>2. deformidad ósea</li> <li>3. alza térmica</li> <li>4. estado de conciencia</li> <li>5. otros</li> </ol>			

			Características laboratoriales al inicio de la enfermedad	Leucocitos VR: 5- 10 * 10 <sup>3</sup> /Ul.	valor absoluto	cuantitativa continua	De razón		
				Hemoglobina VR: M > 11 mg/dl V < 12 mg/dl					
				Hematocrito VR: M: 33 a 40% V: 36 a 48%					
				Plaquetas VR de 150 a 450 *10 <sup>3</sup> / ul.					
				Creatinina VR: V: 0.7- 1.3 mg/dl M: 0.5- 1.1 mg/dl					
				Albúmina VR: 3.4- 5 g/dl					
				β <sub>2</sub> microglobulina VR: < 3mg/l					
				Calcio VR: 8.5- 10.2 mg/dl					
				% de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico					

				VR: < 20%			
				cadenas ligeras inmunoglobulina VR: Kappa: 629-1350 mg/dl Lambda: 313-723 mg/dl	1. Kappa 2. Lambda 3. Otros	Cuantitativa continua	De razón
			características imágenes lógicas	lesiones óseas	1. lesiones 2. fractura 3. osteopenia	cualitativa dicotómica	Nominal
			Estadio ISS	sangre mide: beta 2 microglobulina albúmina VR: <b>E1:</b> Albúmina: > 3.5 mg/dl β 2M: < 3.5 mg/l <b>E2:</b> Albúmina < 3.5 g/dl β 2M: < 3.5 mg/l ó β 2M: 3.5- 5.5 mg/dl <b>E3:</b> β 2M: > 5.5 mg/dl	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3	cualitativa politómica	Ordinal

--	--	--	--	--	--	--	--	--

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Ítems</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Instrumento</b>
Respuesta al tratamiento	La respuesta al tratamiento depende de una serie de factores, como los factores de mal pronóstico, las comorbilidades asociadas. No se conoce tratamiento curativo para el MM	Criterios de respuesta del IMWG al tratamiento valora la respuesta del organismo a quimioterapia	Tratamiento de primera línea	1: TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona) 2: VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) 3:TD (Talidomida, Dexametasona) 4: Otros	Cualitativa politómica	Nominal	Ficha de recolección de datos
			Respuesta Al Tratamiento Inicial	1: Respuesta Completa 2: Muy buena respuesta parcial 3: Respuesta Parcial 4: Progresión	Cualitativa politómica	Ordinal	
			Tratamiento de segunda línea	Si No	Cualitativa dicotómica	Nominal	
			Inicio de Tratamiento de segunda línea	1: TCD (Talidomida, Ciclofosfamida,	Cualitativa politómica	Nominal	

				Dexametasona) 2: VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) 3:TD (Talidomida, Dexametasona) 4: Otros			
			Respuesta Al Tratamiento De Segunda Línea	2: Muy buena respuesta parcial 3: Respuesta Parcial 4: Progresión	Cualitativa politémica	Ordinal	



## **2.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad.**

### **2.5.1 Técnica**

La técnica utilizada fue el análisis documental (Historia clínicas).

### **2.5.2 Instrumentos de recolección de datos**

Se usó para la recolección de datos la ficha documental

#### **Procedimiento**

Se solicitó permiso al director del Hospital Regional Lambayeque, así como también la aprobación del comité de ética de la Universidad Señor de Sipán, para la ejecución del presente trabajo. Luego, previa coordinación con el personal correspondiente, se recolectará la información [12 historias clínicas (HCs) / día] que se plasmarán en la hoja de recolección de datos. Luego se tabulará los datos en formato Excel, dicha recolección se realizará durante la semana, basándose solo en revisión de HCs de forma retrospectiva.

Para medir las variables de estudio, se empleará una ficha de recolección de datos, la cual será elaborada teniendo en cuenta las variables y los objetivos planteados en esta investigación. La estructura de la ficha será compuesta por 6 secciones:

- Características sociodemográficas: Se incluirá edad de inicio de enfermedad, género, procedencia, ocupación, tiempo del diagnóstico y tiempo en el que se produjo la muerte
- Características clínicas: Síntomas y examen físico al debut.
- Características laboratoriales: Nivel de leucocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, albúmina, B2 microglobulina, creatinina, porcentaje de infiltración de células plasmáticas en MO al diagnóstico, calcio, cadenas ligeras inmunoglobulina, inmunoglobulina
- Características imagenológicas: Lesiones óseas
- Otros: Estadio ISS
- Respuesta al tratamiento: Tratamiento de primera línea, respuesta al tratamiento inicial, tratamiento de segunda línea y respuesta al tratamiento de segunda línea

## **2.6. Procedimientos de análisis de datos.**

Se utilizó el Software Microsoft Excel versión 2019 para la elaboración de una base de datos; para el análisis descriptivo se utilizaron tablas de porcentaje y frecuencia para las variables cualitativas ; se usaron medidas de tendencia central, media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de acuerdo a la normalidad de la misma según prueba (Shapiro Wilk, Kurtosis, Skewness) utilizando el programa estadístico SPSS versión 26, para las variables cuantitativas discretas y continuas. Los resultados de las variables de estudio se plasmaron en tablas de contingencia personalizadas para caracterización de la muestra de estudio.

## **2.7. Aspectos éticos**

Los criterios éticos considerados son los mencionados en el informe de Belmont<sup>65</sup>, con el objetivo de salvaguardar la privacidad y derechos de los participantes de esta investigación:

- Respeto a la dignidad humana: Se respetó la información de cada participante, por ello la información recogida será de manera anónima, los datos se registrarán a través de un código que solo lo conocerá el investigador. Además, se respetó los permisos del Hospital Regional Lambayeque.
- Beneficencia: La información recopilada a través de las historias clínicas permitirá responder los objetivos de la investigación y será con la discreción y privacidad de cada uno de los pacientes que se incluyeron en esta investigación; sin hacer un mal uso de la información.
- Justicia: Este estudio no implica procedimiento alguno directo con los pacientes, ya que se trabajó con historias clínicas. Las acciones realizadas en función de la recolección de datos serán de manera responsable y coordinada para que no afecte en ningún sentido a los participantes incluidos en el estudio. Al ser un estudio retrospectivo, no se realizará consentimiento informado a los pacientes, se solicitará autorización de la Dirección de investigación del Hospital Regional Lambayeque

## **2.8. Criterios de Rigor Científico.**

- Los resultados de la recolección de datos evidenciarán datos verídicos de la caracterización y respuesta al tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple del hospital Regional Lambayeque.
- El estudio de investigación tiene base antecedentes internacionales y nacionales.

- Se realizó un muestreo representativo y aleatorio, mediante una ficha de recolección de datos de HCs, se obtendrá la información en donde no se manipularán los resultados obtenidos.
- La ficha de recolección de datos presenta información precisa, que se requiere según los objetivos planteados en esta investigación.

### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Resultados en tablas y figuras

El presente estudio tuvo una muestra de 51 pacientes con Mieloma Múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque entre el 2019 y 2021. Se evaluó la caracterización encontrándose lo siguiente:

#### Características sociodemográficas y epidemiológicas

**Tabla2 Características Sociodemográficas de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>FA</b>	<b>FR</b>
<b>EDAD</b>		
Menor de 50 años	7	13.7%
51 a 60 años	12	23.5%
61-70 años	23	45.1%
Mayor de 70 años	9	17.6%
<b>GÉNERO</b>		
Femenino	25	49%
Masculino	26	51%
<b>PROCEDENCIA</b>		
Costa	41	80.40%
Sierra	9	17.60%
Selva	1	2%
<b>OCUPACIÓN</b>		
Empleado público	20	39.20%
Empleado privado	3	5.90%
Jubilado	7	13.70%
Otros	21	41.20%

La tabla 2 indica las frecuencias absolutas y relativas de las características sociodemográficas de los pacientes con MM. En relación a la edad se observa que la FR más alta se halla en el rango de edad de 61 – 70 años (45,1%), con una diferencia ligeramente mayor en el género masculino (51%) respecto a femenino y, la mayor parte de la población procede de la costa,

en la ocupación la mayoría pertenecieron a otras ocupaciones (41.2%), seguido de empleados públicos (39.20%).

**Tabla3 Porcentaje de fallecidos y tiempo en que se produjo la muerte de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

<b>Pacientes</b>	<b>FA</b>	<b>FR</b>
Fallecidos	19	37%
Vivos	32	63%
Total	51	100%
<b>Tiempos en que se produjo la muerte (Meses)</b>		
3	1	5%
4	1	5%
5	6	32%
7	1	5%
10	1	5%
11	3	16%
14	4	21%
18	1	5%
21	1	5%
TOTAL	19	100%
Xi:9.57 (DE ± 5.23).		

En la tabla 3 se evidencia que el total de fallecidos es relevante, 37%; además se evalúa el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte de los pacientes en los primeros 2 años; se observa que la frecuencia más alta corresponde a la de aquellos pacientes que fallecieron durante los primeros 5 meses (32%), seguido de aquellos que fallecieron a los 14 meses (21%), obteniéndose una Xi:9.57 con una (DE ± 5.23).

Tiempo del diagnóstico hasta el término del tratamiento de primera línea

**Tabla4 Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el término del tratamiento de primera línea de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

<b>TIEMPO</b>	<b>FA</b>	<b>FR</b>
0 a 6 meses	17	33.3%

7 a 12 meses	29	56.9%
13 a 18 meses	5	9.8%
Total	51	100%
	Xi:8.7	DE ± 1.15

En la tabla 4 se consideró en el estudio el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el término del tratamiento de primera línea de los pacientes con MM, estableciéndose un tiempo promedio de 8,7 meses cuando lo referencial es de 6 meses promedio.

### Características clínicas

**Tabla5 Características clínicas de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

<b>CARACTERISTICAS CLÍNICAS</b>	<b>FA</b>	<b>FR</b>
<b>SÍNTOMAS AL DEBUT</b>		
Dolor óseo	51	100%
Debilidad generalizada	40	78%
Fiebre	8	16%
Astenia	42	82%
Pérdida de peso	13	26%
Alteración del estado de conciencia	1	2%
Otros	4	8%
<b>EXAMEN FÍSICO AL DEBUT</b>		
Palidez	44	86.3%
Deformidad ósea	36	70.6%
Alza térmica	11	21.6%
Alteración de la conciencia	5	9.8%
Otros	9	17.6%

La tabla 5 señala los síntomas y el examen físico al debut. Los síntomas predominantes fueron dolor óseo (100%), astenia (82%) y debilidad generalizada (78%). En el examen físico al debut predominaron palidez y deformidad ósea con 86,3% y 70,2% respectivamente.

### Características Laboratoriales

**Tabla6 Características laboratoriales de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

<b>CARACTERISTICAS LABORATORIALES</b>		
	media	DE±
Leucocitos	5795.69	2152.79
Hemoglobina	10.03	2.09
Hematocrito	30.34	6.44
Albúmina	3.3	0.76
% de infiltración en MO	34.5%	26.910
	mediana	RIC
Plaquetas	191000	92000
Creatinina	1.2	1.58
β2 microglobulina	3.8	4.165
Calcio	10.45	1.55
ESTADIO ISS	FA	FR
Estadio 1	7	13.7%
Estadio 2	13	25.5%
Estadio 3	13	25.5%
Sin estadio	18	35.3%
Cadenas Ligeras		
Kappa	16	20%
Lambda	24	47%
No cuentan	11	33%
Inmunoglobulinas		
IgA	19	37.2%
IgG	23	45.2%
No cuentan	9	17.6%
Total	51	100%

Referente a las características laboratoriales de los pacientes que se presentaron se consigna los resultados de los valores más resaltantes son para hemoglobina de 10,03 y de creatinina 1,2% Se debe añadir, respecto a las cadenas ligeras, como evidencia que prevaleció el tipo de cadenas ligeras lambda con 47% y las inmunoglobulinas IgG con un 45.2% (Tabla 6).

La tabla 6 también representa un alto índice de pacientes con mieloma múltiple que no se logró estadificar (35,3%), por lo que no se contaban con los datos de laboratorio de albumina ni  $\beta 2$  microglobulina en todos los pacientes, solo en 49 y 29 respectivamente.

### Características Imagenológicas

**Tabla7 Características Imagenológicas de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

<b>LESIONES ÓSEAS</b>	<b>FA</b>	<b>FR</b>
Lesiones líticas	46	90%
Fracturas	27	53%
Osteopenia	43	84%

En la tabla 7 se logró evaluar las lesiones óseas presentes al debut resultando: lesiones líticas (90%), osteopenia (84%) y fracturas (53%).

### **Respuesta al tratamiento**

**Tabla8 Tratamiento de primera y segunda línea de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

<b>Tratamiento</b>	<b>Inicio primera línea</b>		<b>Inicio segunda línea</b>	
	FA	FR	Sí: 57%	No: 43%
	FA	FR	FA	FR
TCD	33	64.7%	4	14%
VTD	5	9.8%	14	48%
TD	13	25.5%	11	38%
OTROS	0	0.0%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100.0%</b>	<b>29</b>	<b>100%</b>

\*TCD: Talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VTD: Bortezomib; TD: Talidomida – Dexametasona

En la tabla 8 se observa que el tratamiento de elección de primera línea que predominó en los pacientes con mieloma múltiple es TCD (64,7%); en cuanto al tratamiento de segunda línea los fármacos usados con mayor frecuencia fueron VTD (48%) y TD (38%).



**Tabla9 Respuesta al tratamiento de primera y segunda línea de los pacientes con el diagnóstico de Mieloma múltiple atendidos en el Hospital Regional Lambayeque 2019 - 2021.**

Respuesta al tratamiento	Primera línea		Segunda línea	
	FA	FR	FA	FR
Respuesta completa	16	31.4%	8	28%
Muy buena respuesta				
respuesta parcial	1	2.0%	0	0%
Respuesta parcial	25	49.0%	10	34%
Progresión	9	17.6%	11	38%
Total	51	100.0%	29	100%

Respecto a la respuesta (tabla 9) de primera línea quien obtuvo una frecuencia más alta que el resto fue la respuesta parcial (49%), seguida de la respuesta completa (31,4%); en el tratamiento de segunda línea en la misma tabla se observa que el tratamiento con progresión tiene la frecuencia más alta (38%).

### 3.2 Discusión

Se obtuvieron resultados, respecto a la variable sociodemográfica edad, los cuales se ajustan con los obtenidos por Arellano M<sup>20</sup>, Vengoa R<sup>22</sup>, Corre J<sup>27</sup> que obtuvieron una media de 63 y 66 años y mediana de 69, respectivamente, al momento del diagnóstico. (Tabla 2); además, que más del 60% de los diagnósticos se dan en > 65 años, y menos del 15% de los diagnósticos se realizan en menores de 55.<sup>27</sup> también, se obtuvieron frecuencias similares en cuanto a género por (Okello C<sup>18</sup>, Vengoa R<sup>22</sup>, Arellano M<sup>20</sup>), que señalan para masculino una frecuencia de 54,8%, 64.8%, 63.6% No se encontraron respuestas claras en relación a la edad, pero si, con el género, donde Brigle K<sup>29</sup> analiza que esto pueda deberse factores subyacentes tales como las discrepancias en los comportamientos de riesgo para la salud, como el tabaquismo, el alcoholismo, y la obesidad entre los hombres, aunque debe mencionarse que ninguno de estos factores de riesgo ha sido comprobados en MM. Otros datos de caracterización sociodemográfica son la procedencia y la ocupación de los pacientes con MM, predominando la zona de la costa con un 80.4%; 41.2% se dedicaban a trabajos

independientes como comerciantes, obreros y amas de casa. Cowan A, et al; encontró como factor de riesgo, según la ocupación, en ciertos casos a la exposición a virus industriales, agrícolas y toxinas. <sup>(24)</sup> Pawlyn C. et al, recalca en su estudio la importancia de la ocupación, ya que encontró que el riesgo de mieloma múltiple se relaciona con ocupaciones como la agricultura, panaderos y trabajadores en obradores, tanto en hombres como en mujeres; pero se desconoce la causa. <sup>17</sup>

La cifra del total de fallecidos por MM es relevante en el estudio; (Tabla 3) además, lo es también, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte de los pacientes en los dos primeros años, se observa una frecuencia más alta que corresponde a la de aquellos pacientes que fallecieron durante los primeros 5 y 14 meses. La frecuencia y la media obtenidas se analizan con los datos obtenidos por Arellano que señala que encontraron una mortalidad que llegó al 39,1% siendo la media de supervivencia 27,7 meses<sup>20</sup>, que comparados con los del estudio resultan ser en relación a la mortalidad casi similares, con la diferencia que en el trabajo realizado se obtuvo un porcentaje de 37% de mortalidad con una media (Xi:9.57) y una desviación estándar (DE  $\pm$  5.23). <sup>20</sup> Por otra parte Marneni N en su estudio reporta que la mortalidad de pacientes con MM se asocia a complicaciones secundarias a la propia enfermedad o inducidas por fármacos; siendo la afectación renal muy frecuente.<sup>36</sup> Asimismo, Leleu X comenta en su estudio que los pacientes con MM tienen un mayor riesgo de infección debido a la enfermedad y la inmunosupresión secundaria a la quimioterapia. Las complicaciones neurológicas incluyen neuropatía periférica y problemas cognitivos secundarios a la terapia.<sup>62</sup>

Se debe hacer hincapié en los datos hallados en cuanto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el término del tratamiento de primera línea del MM (tabla 4), en la que son de 8,7 meses promedio y los que se tiene como referencia en la literatura que son de 6 ciclos de quimioterapia como esquema principal, lo que significa que los pacientes deben culminar su tratamiento de primera línea en 6 meses; sin embargo, en este estudio se ha evidenciado que suelen terminarlo con una media aproximada de 9 meses, haciéndose necesario investigar el motivo de la demora.

Respecto a las características clínicas (tabla 5), los síntomas del debut que predominaron fue dolor óseo, presente en todos los pacientes, seguido de astenia con un 82%. En cuanto a los signos clínicos, predominó la palidez, lo que representa un 86.3%, deformidad ósea un 70.6%. Okello C, encontró resultados similares en los pacientes, ya que 86% presentó dolor óseo al debut.<sup>18</sup> Sin embargo, Arellano M, en su estudio encontró porcentajes menores de dolor óseo, solo se presentó en el 61.6% de pacientes al diagnóstico de MM.<sup>20</sup> probablemente tenga que ver con la muestra empleada por estos autores que es mayor que la utilizada en el estudio. Mina R, en su estudio menciona que el dolor óseo se puede sentir en la espalda (parte inferior)<sup>35</sup>; asimismo Firth J, refiere que los síntomas comunes en pacientes con MM son astenia, fatiga debido a la anemia y debilidad en miembros inferiores.<sup>34</sup>

Por otro lado, el estudio hace referencia a las características laboratoriales de los pacientes (tabla 6), cuyos valores para hemoglobina y creatinina son concordantes con los encontrados en trabajos realizados por Vengoa R<sup>22</sup>, y Pál I<sup>19</sup> et al respectivamente que reportó un 80.4% de pacientes con anemia.<sup>22</sup>, lo que indica que los pacientes presentan en su mayoría anemia y una creatinina de 1.4 mg/dl (DE  $\pm$  1.12), a diferencia de Arellano M que encontró resultados con valores de creatinina más marcados, el 39.1% presentaron un nivel de creatinina superior a 2 mg/dl; que señalan que estos valores son característicos encontrarlos en los casos de pacientes tratados con MM.<sup>20</sup> Marneni N, en su estudio menciona que la afectación renal es muy frecuente en el mieloma y otras discrasias de células plasmáticas.<sup>36</sup> Vengoa R, mencionó que el 24% de los pacientes presentaron alteración renal.<sup>22</sup> Por ello es importante dosar el valor de creatinina para establecer el nivel de daño renal. Respecto a los niveles de albúmina se encontró una media de 3.29 g/dl (DE  $\pm$  0.762), lo que indica una hipoalbuminemia, resultados similares a Cowan A, el valor medio de albúmina del estudio fue de 3.28 g/dL.<sup>24</sup>

De los 51 pacientes 20 pacientes tuvieron datos de biopsia, siendo su porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico con una media de 34.5% (DE  $\pm$  26.91). Respecto a las cadenas ligeras se encontró que, de los 51 pacientes, en 24

pacientes se evidenció cadenas ligeras tipo Lambda, lo que representa un 47%. Como último parámetro laboratorial se tomó en cuenta las inmunoglobulinas. Predominando la IgG en 26 pacientes, lo que representa un 51%. Resultados similares a Arellano M, donde la presencia de componente monoclonal de inmunoglobulina G, fue determinada en el 47.7% de los pacientes en su estudio, pero predominó las cadenas ligeras tipo Kappa con un 57.6%.<sup>20</sup>

En cuanto al estadio ISS (tabla 6), el 1 y 2 fue el más frecuente con 13% y las características imagenológicas (tabla 7) que predominó en los pacientes en este estudio fueron lesiones líticas en un 90%, a diferencia de Arellano M, donde solo el 58.7% presentó lesiones líticas y un Estadio III el 67.4%.<sup>20</sup> Touzeau C, menciona que las lesiones líticas son muy frecuentes en el MM y se pueden evidenciar en la radiografía convencional como lesiones típicamente circulares en sacabocados, sin reconstrucción, claramente visibles en la bóveda craneal, el hueso ilíaco o en los huesos largos, principalmente el fémur y el húmero.

(39)

Finalmente, para el tratamiento (tabla 8), en el estudio se encontró que el de elección de primera línea que predominó fue TCD (64.7%) y el tratamiento de segunda línea que se administró con mayor frecuencia fue el VTD (48%). Resultados similares a los de Vengoa R, en cuyo estudio concluyó que recibió terapia un 41,8% con TCD.<sup>22</sup> Arellano M, encontró resultados similares, el esquema de tratamiento inicial más frecuentemente usado fue la combinación TCD, y se aplicó en el 66.2% al igual que el tratamiento de segunda línea con un 43.5%.<sup>(20)</sup>

La respuesta (tabla 9) que predominó en el tratamiento de primera línea fue el parcial con un 49% y en segunda línea el de progresión con un 38%. Resultados similares a los de Arellano M donde 40,2% presentaron una respuesta parcial al tratamiento inicial y 46.5% alcanzaron una respuesta completa al tratamiento de segunda línea.<sup>20</sup> El MM es una enfermedad incurable, por lo tanto, los tratamientos de primera línea deberían incluir fármacos que induzcan la respuesta más profunda posible con el objetivo de evitar resistencia y adquisición de nuevas mutaciones en las células plasmáticas.

## IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 4.1 Conclusiones

- Los pacientes con mieloma múltiple en su mayoría son personas que superan los 60 años; siendo el síntoma que se encontró en su totalidad el dolor óseo 100% seguido de astenia 82%.
- El grupo etario predominante se ubica entre los 61 a 70 años; en cuanto al género no hubo una distinción significativa entre hombres y mujeres; respecto a procedencia la mayor cantidad provienen de la costa, siendo la ocupación más común empleados públicos; la media del tiempo en que se produjo la muerte fue de 9.57 meses y la media del tiempo del diagnóstico hasta el término del tratamiento de primera línea fue de 8.7 meses.
- Respecto a las características clínicas al debut encontramos que de síntomas el 100% de los pacientes presentaron dolor óseo y en el examen físico lo más frecuente de encontrar fue palidez con 86.3%
- En cuanto a características laboratoriales lo más común fue encontrar anemia e hipoalbuminemia; una  $\beta_2$  microglobulina de 3.8, creatinina de 1.2 y calcio de 10.45; respecto al tipo de inmunoglobulina predominó la IgG tipo lambda.
- Imagenológicamente lo más común en encontrar fueron lesiones líticas en un 90% de los pacientes y la mayoría de los pacientes no se pudo estadificar, pero de los que si se pudo se encontraron en estadio II y III por igual.
- El esquema de tratamiento más común utilizado fue TCD teniendo la mayoría una respuesta parcial a la primera línea.

## 4.2 Recomendaciones

- Se recomienda la capacitación del personal de salud de primer nivel de atención a fin de poder identificar signos y/o síntomas precoces que sirvan como tamizaje para la detección precoz de esta neoplasia hematológica, poniendo más énfasis en pacientes mayores de 50 años que presenten dolor óseo.
- Se recomienda realizar el dosaje de  $\beta_2$  microglobulina en pacientes con mieloma múltiple a fin de manejar un adecuado estadiaje y pronóstico al momento del diagnóstico.
- Se sugiere aplicar estrategias de gestión en cuanto al acceso de medicamentos como ciclofosfamida y bortezomib, por lo cual se deben realizar estudios que identifiquen los factores asociados a la falta de cumplimiento del tratamiento del MM.
- Se sugiere realizar un estudio en relación con el tipo de tratamiento, con la finalidad de establecer el tiempo estimado y número de ciclos necesarios hasta la remisión completa, parcial muy buena o parcial, en pacientes con mieloma múltiple.
- Se aconseja aplicar estudios de farmacoeconomía y farmacoepidemiología en conjunto con las autoridades sanitarias y reguladoras para establecer los motivos por los cuales no se utilizan uniformemente esquemas estandarizados con talidomida, o bortezomib lenalinomida en la primera línea de tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Guía de Referencia Rápida Mieloma Múltiple [Internet]. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/409GRR.pdf>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2020: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 de abril de 2019;144(8):1941-53.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. noviembre de 2018;68(6):394-424.
4. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2018. *JAMA Oncol*. 1 de septiembre de 2018;4(9):1221-7.
5. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *The Oncologist*. septiembre de 2020;25(9):e1406-13.
6. Cancer today [Internet]. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Non-Hodgkin Lymphoma, CSR 1975-2016 [Internet]. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/results\\_merged/sect\\_19\\_nhl.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/results_merged/sect_19_nhl.pdf)
8. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2019;44:S23-42.

9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/06/197-2020.pdf>
10. Aplicación SEER\*Explorer [Internet]. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=1&data\\_type=1&graph\\_type=2&compareBy=sex&chk\\_sex\\_3=3&chk\\_sex\\_2=2&rate\\_type=2&race=1&age\\_range=1&hdn\\_st\\_age=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&advopt\\_display=2](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&hdn_st_age=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2)
11. GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* abril de 2019;18(4):376-93.
12. Díaz-Vélez C, Neciosup-Puican E, Soto-Cáceres V. Carga de enfermedad de los cánceres prioritarios en la red asistencial de Lambayeque, Perú 2013. *Rev Venez Oncol.* 2017;28(4):204-15.
13. EsSalud. Hospital Aguinaga de EsSalud Lambayeque lidera trasplantes de médula ósea en el norte del país. *Essalud* [Internet]. 2019 [citado 14 de julio de 2022]; Disponible en: <http://noticias.essalud.gob.pe/?inno-noticia=hospital-aguinaga-de-essalud-lambayeque-lidera-trasplantes-de-medula-osea-en-el-norte-del-pais>
14. Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ, Wang SS, Hofmann JN, Chiu BC, et al. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium. *Br J Haematol.* 2017;175(1):87-101.
15. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;28(5):830-4.



16. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2018;28(5):1122-8.
17. Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. *Blood*. 14 de febrero de 2019;133(7):660-75.
18. Okello CD, Mulumba Y, Omoding A, Ddungu H, Welch K, Thompson CL, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma at the Uganda Cancer Institute. *Afr Health Sci*. marzo de 2021;21(1):67-74.
19. Pál I, Illés Á, Váróczy L. Multiple Myeloma of the Young - a Single Center Experience Highlights Future Directions. *Pathol Oncol Res POR*. enero de 2020;26(1):419-24.
20. Arellano Aroca M del C. Caracterización y supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período enero 2015 – enero 2019. 12 de febrero de 2020 [citado 4 de julio de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/17516>
21. Xu Y, Shi L, Zou D, Deng S, Sui W, Xie Z, et al. t(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome. *Leuk Res*. 2019;37(10):1251-7.
22. Paredes Armas BD. Sobrevida mayor a 4 años en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento convencional o tratamiento con nuevos agentes. *Univ Priv Antenor Orrego* [Internet]. 2019 [citado 4 de julio de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/5183>
23. Vengoa Figueroa RI. Evolución de mieloma múltiple Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2009-2014. *Repos ACADÉMICO USMP* [Internet]. 2017 [citado 4 de

julio de 2022]; Disponible en:

<https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/3413>

24. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, Peña-Celaya A de la, García-Fernández L, Hernández-Ruiz E, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol.* 2017;16(4):306-32.
25. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 1 de febrero de 2022;327(5):464-77.
26. Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Medica Acad.* abril de 2019;48(1):57-67.
27. Morrison T, Booth RA, Hauff K, Berardi P, Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. *Adv Clin Chem.* 2019;89:1-58.
28. 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.
29. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* mayo de 2020;95(5):548-67.
30. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* agosto de 2017;33(3):225-36.
31. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet Lond Engl.* 30 de enero de 2021;397(10272):410-27.
32. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017 [Internet]. SEER. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/index.html)
33. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al.

- Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer*. 20 de julio de 2017;3:17046.
34. Went M, Cornish AJ, Law PJ, Kinnersley B, van Duin M, Weinhold N, et al. Search for multiple myeloma risk factors using Mendelian randomization. *Blood Adv*. 26 de mayo de 2020;4(10):2172-9.
  35. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med*. enero de 2019;19(1):58-60.
  36. Mina R, Bringham S, Wildes TM, Zweegman S, Rosko AE. Approach to the Older Adult With Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. enero de 2019;39:500-18.
  37. Marneni N, Chakraborty R. Current Approach to Managing Patients with Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. abril de 2021;16(2):148-61.
  38. 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*. 1 de noviembre de 2014;15(12):e538-48.
  39. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. mayo de 2016;(36):e418-23.
  40. Touzeau C, Moreau P. Multiple myeloma imaging. *Diagn Interv Imaging*. febrero de 2013;94(2):190-2.
  41. Cerchione C, Martinelli G. Multiple myeloma in 2020: state of the art. *Panminerva Med*. diciembre de 2020;62(4):191-2.
  42. Touzeau C, Moreau P. Multiple myeloma imaging. *Diagn Interv Imaging*. 1 de febrero de 2018;94(2):190-2.
  43. Ludwig H. Myeloma research on the move. *Blood Cancer J*. 17 de septiembre de

2021;11(9):155.

44. Chavda SJ, Yong K. Multiple myeloma. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 de febrero de 2017;78(2):C21-7.
45. Tomlinson R. Multiple myeloma: Updated approach to management in 2018. *Aust J Gen Pract.* agosto de 2018;47(8):526-9.
46. 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 2017;15(12):e538-548.
47. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* enero de 2020;20(1):1-7.
48. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 de diciembre de 2021;168:103504.
49. Lei M, Kim EB, Branagan A, Lou U, Zemel M, Raje N. Current management and emerging treatment strategies for multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki.* 2019;60(9):1243-56.
50. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *J Clin Invest.* 130(4):1565-75.
51. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncol Res Treat.* 2021;44(12):690-9.
52. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone

- consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* junio de 2020;7(6):e456-68.
53. Breitkreutz I, Raab M, Goldschmidt H. [First-line treatment of multiple myeloma]. *Internist.* enero de 2019;60(1):23-33.
54. Informe\_lenalidomida\_mm\_mantenimiento.pdf [Internet]. [citado 15 de julio de 2022]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ESEMOTS/11\\_Evaluacion/10\\_informes\\_neoplasicas/INFORME\\_LENALIDOMIDA\\_MM\\_MANTENIMIENTO.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ESEMOTS/11_Evaluacion/10_informes_neoplasicas/INFORME_LENALIDOMIDA_MM_MANTENIMIENTO.pdf)
55. Manasanch EE, Shah JJ, Lee HC, Weber DM, Thomas SK, Amini B, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with panobinostat for front-line treatment of patients with multiple myeloma who are eligible for transplantation: a phase 1 trial. *Lancet Haematol.* diciembre de 2018;5(12):e628-40.
56. Premuzic V, Batinic J, Roncevic P, Basic-Jukic N, Nemet D, Jelakovic B. Role of Plasmapheresis in the Management of Acute Kidney Injury in Patients With Multiple Myeloma: Should We Abandon It? *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* febrero de 2018;22(1):79-86.
57. Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K, Cavo M, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica.* 2020;105(2):468-77.
58. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* marzo de 2021;22(3):e105-

- 18.
59. Davies MP, Fingas S, Chantry A. Mechanisms and treatment of bone pain in multiple myeloma. *Curr Opin Support Palliat Care*. diciembre de 2019;13(4):408-16.
60. Shapiro YN, Peppercorn JM, Yee AJ, Branagan AR, Raje NS, Donnell EKO. Lifestyle considerations in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 26 de octubre de 2021;11(10):172.
61. Vakiti A, Padala S, Mewawalla P. Myeloma Kidney. *StatPearls* [Internet]. 27 de junio de 2022 [citado 4 de julio de 2022]; Disponible en: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/41200>
62. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 20 de marzo de 2015;5:e296.
63. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III Tourmaline-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*. 4 de mayo de 2019.
64. Morgan AE, Smith WK, Levenson JL. Reversible dementia due to thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1 de mayo de 2003;348(18):1821-2.
65. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 8 de marzo de 2018;4(3):e174519.
66. Adashi EY, Walters LB, Menikoff JA. The Belmont Report at 40: Reckoning With Time. *Am J Public Health*. octubre de 2018;108(10):1345-8.

## **ANEXOS**

### **Anexos 1: Instrumento de recolección de datos**

#### **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

##### **CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS**

###### **Edad de inicio de la enfermedad:**

- a) Menor de 50 años
- b) 51 a 60 años
- c) 61-70 años
- d) Mayor de 70 años

###### **Género:**

- a. Femenino
- b. Masculino

###### **Procedencia:**

- a. Costa
- b. Sierra
- c. Selva

###### **Ocupación:**

- a. Empleado público
- b. Empleado privado
- c. Jubilado
- d. Otros

**Tiempo del diagnóstico al término de tratamiento inicial:** \_\_\_\_\_meses

**Tiempo en que se produjo la muerte:** \_\_\_\_meses

##### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

**Síntomas al debut:**

- Dolor Óseo
- Debilidad generalizada
- Fiebre
- Astenia
- Pérdida De Peso
- Alteración del estado de conciencia
- Otros, especificar: .....

SI	NO

**Examen físico al debut:**

- Palidez
- Deformidad Ósea
- Alza térmica
- Estado de conciencia
- Otros, especificar: .....

SI	NO

**CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES:**

	Valores del paciente	Valores de referencia
Leucocitos		5-10 *10 <sup>3</sup> /uL
Hemoglobina		M: > 11 mg/dl V: > 12 mg/dl
Hematocrito		M: 33- 46% V: 36-48 %
Plaquetas		150- 450 *10 <sup>3</sup> /uL
Creatinina		V: 0.7- 1.3 mg/dl M: 0.5- 1.1 mg/dl



Albúmina		3.4- 5 g/dl
B2 microglobulina		< 3 mg/l
Calcio		8.5- 10.2 mg/dl
Porcentaje de infiltración de Células plasmáticas en Medula ósea al diagnostico		< 20%
Cadenas ligeras Inmunoglobulina		Kappa: 629 - 1350mg/dl Lambda: 313- 723mg/dl
Inmunoglobulina		IgA: 82 -453 mg/dl IgG: 751 - 1560 mg/dL IgM: 46 - 304 mg/dL IgD: 0- 14mg/dL IgE: 3- 423 UI/MI

### CARACTERÍSTICAS IMAGENOLÓGICAS

Lesiones óseas:

- Lesiones líticas
- Fracturas
- Osteopenia

SI	NO

### ESTADIO ISS:

Estadio	Albumina	$\beta$ 2 Microglobulina	Valores de referencia
1			Albúmina: >3.5 $\beta$ 2M: < 3.5 mg/l
2			Albúmina: < 3.5 g/dl $\beta$ 2M < 3.5 mg/l o $\beta$ 2M 3.5-5.5 mg/dl
3			$\beta$ 2M > 5.5 mg/dl

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Tratamiento de primera línea

- TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona)

- b. VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona)
- c. TD (Talidomida, Dexametasona)
- d. Otros

**Respuesta al tratamiento inicial**

- a. Respuesta Completa
- b. Muy buena respuesta parcial
- c. Respuesta Parcial
- d. Progresión

**Tratamiento de segunda línea**

- a. Sí
- b. No

**Inicio de Tratamiento de segunda línea**

- a. TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona)
- b. VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona)
- c. TD (Talidomida, Dexametasona)
- d. Otros

**Respuesta al tratamiento de segunda línea**

- a. Respuesta Completa
- b. Muy buena respuesta parcial
- c. Respuesta Parcial
- d. Progresión

## ANEXO 2: Evidencias de recolección de datos



Recolección de datos de historias clínicas del Hospital Regional de  
Lambayeque