

MIELOMA MÚLTIPLE en América

Paola E. Leone / REDIMM

MIELOMA MÚLTIPLE en América

Paola E. Leone
AUTORA - EDITORA





Mieloma Múltiple en América

Red Iberoamericana para la Investigación
de Mieloma Múltiple

Mieloma Múltiple en América

Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple

Paola E. Leone, **Autora - Editora**

Autores: Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple

Virginia Abello Polo, Cristian Gerardo Alvarado, José Luis Alvarez Vera, Gabriel Borelli, María Elena Buenaño, Wendy Cabrera Aguilar, Fernando Camacho, Milton Rafael Carranza Orellana, Denisse Castro Uriol, Francisco Cevallos, Natalia Córdova, Marcos Di Stefano, Víctor Hugo Espín, José Ramiro Espinoza Zamora, Aida Falcón de Vargas, Raúl Gabús, Xavier García León, Ivonne Guerrero Alva, Andrés F. Leone, Paola E. Leone, Mónica Monsalve Moreno, Rodrigo Motta Guerrero, Ligia Ocampo, Julieta Panero, César Paz-y-Miño, Estela Pedrazzini, Camila Peña Ojeda, Juvenal Ríos Leal, Eloísa Riva, Iris Rivera, Aurora Romero Coronel, Juan Carlos Ruiz Cabezas, Irma Slavutsky, Carmen Stanganelli, Flavia Stella, Víctor Villarroel.

Revisión Científica:

María José Trujillo, Ph.D.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid-España

Juan Luis García, Ph.D.

Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca-España

ISBN No. 978-9942-40-856-3

Derechos de autor No. QUI-061279

Edición de la Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple, Sociedad Ecuatoriana de Genética Humana, Laboratorio de Genética - SOLCA Núcleo de Quito y TAKEDA.

Este libro podrá ser reproducido total o parcialmente siempre que se cite: Leone, PE. 2022 Mieloma Múltiple en América. Edición de la REDIMM, SEGH, Genética - SOLCA y TAKEDA.

Quito-Ecuador, abril 2022

Edicioness PLM

Director General,
Lic. Antonio Carrasco

Gerente General Ecuador
Andrés Villota P

Gerentes Unidad de Negocios
Ángel Segura

Diseño y Formación
Ingrid Núñez P.

Impreso en Ecuador

EDICIONES PLM DEL ECUADOR S. A.
Juan Ramírez 211 y Germán Alemán
Tels.: (593-2) 227 1403 / 227 1418
Fax: (593-2) 227 1373
contactoec@plmlatina.com
Quito, Ecuador

© Derechos reservados.
Queda expresamente prohibida la tran-

scripción, reproducción o transmisión total o parcial de esta obra por métodos electrónicos, mecánicos o fotocopias sin permiso previo y por escrito de EDICIONES PLM DEL ECUADOR S. A. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or stored in a retrieval systems, electronics, mechanicals, photocopying or otherwise, without prior permission in writing from EDICIONES PLM DEL ECUADOR S. A.

NOTAS PRELIMINARES

Los avisos insertos en esta publicación fueron ordenados y revisados por los interesados, razón por la cual asumen la responsabilidad que de los mismos se derive por su forma y contenido. Los editores reúnen, clasifican, imprimen y distribuyen la información copiada y los avisos ordenados.

Mieloma Múltiple en América

Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple

Virginia Abello Polo
Cristian Gerardo Alvarado
José Luis Álvarez Vera
Gabriel Borelli
María Elena Buenaño
Wendy Cabrera Aguilar
Fernando Camacho
Milton Rafael Carranza Orellana
Denisse Castro Uriol
Francisco Cevallos
Natalia Córdova
Marcos Di Stefano
Víctor Hugo Espín
José Ramiro Espinoza Zamora
Aida Falcón de Vargas
Raúl Gabús
Xavier García León
Ivonne Guerrero Alva
Andrés F. Leone
Paola E. Leone
Mónica Monsalve Moreno
Rodrigo Motta Guerrero
Ligia Ocampo
Julieta Panero
César Paz-y-Miño
Estela Pedrazzini
Camila Peña Ojeda
Juvenal Ríos Leal
Eloísa Riva
Iris Rivera
Aurora Romero Coronel
Juan Carlos Ruiz Cabezas
Irma Slavutsky
Carmen Stanganelli
Flavia Stella
Víctor Villarroel

Editora – Autora

Paola E. Leone

Coordinadora General

Red Iberoamericana para la Investigación del Mieloma Múltiple (REDIMM)

Genetista, Investigadora-Docente

Grupo de Mieloma Múltiple

Sociedad Ecuatoriana de Genética Humana

Quito - Ecuador

+5939 980316091

Coordinadora

Unidad Laboratorio de Genética/Genómica

SOLCA - Núcleo de Quito

Av. Eloy Alfaro 5394 y De los Pinos

Quito - Ecuador

+5932 241 9775 Ext. 2515

Autores

Virginia Abello Polo

Hematóloga

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Hospital de San José
Cra. 54 #67*80
Bogotá - Colombia
+57 1 4375400

Cristian Gerardo Alvarado

Hematólogo

Hospital Honduras Medical Center
Col. Las Minutas, Avenida Juan Lindo
Tegucigalpa - Honduras
+504 2280 1500

José Luis Álvarez Vera

Hematólogo

Instituto Nacional de Cancerología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
ISSSTE. Hospital Español de México
Av. Félix Cuevas 540, Colonia del Valle Sur
03229 Ciudad de México - México
+52 55 5200 5003

Gabriel Borelli

Hematólogo

Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
Hospital Maciel - ASSE
25 de Mayo 174
CP 11.000 Montevideo - Uruguay
+598 29153000 Int. 1443 / Fax 1403

María Elena Buenaño
Hematóloga
Laboratorio de Hematología
SOLCA - Núcleo de Quito
Av. Eloy Alfaro 5394 y De los Pinos
Quito - Ecuador
+5932 2419775

Wendy Cabrera Aguilar
Jefa
Banco de Sangre
Hospital Materno Infantil
Caja Nacional de Salud
Universidad Mayor de San Andrés
Av. República Dominicana s/n, Miraflores
La Paz - Bolivia
+591 2 2223364

Fernando Camacho
Jefe
Departamento de Patología
SOLCA - Matriz
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Guayaquil - Ecuador
+5934 3718700 Ext. 2105

Milton Rafael Carranza Orellana
Hematólogo
Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico
Instituto Salvadoreño del Seguro Social
San Salvador - El Salvador
+503 25915081

Denisse Castro Uriol
Oncóloga Clínica
MAMLAB CENTER
Centro de ADN y Clínica Médica
Edificio Médico, Calle Montegrande 109
Chacarilla Surco, Lima - Perú
+51 372 8952, +51 9664 23232

Francisco Cevallos
Hematólogo
Laboratorio de Hematología
Cruz Roja Ecuatoriana
Papallacta Oe1-66 entre Av. 10 de Agosto y Prensa
Quito - Ecuador
+593 2447641

Natalia Córdova
Bióloga
Laboratorio de Citometría de Flujo
SOLCA - Matriz
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Guayaquil - Ecuador
+5934 3718700 Ext. 2107

Marcos Di Stefano
Médico Hematólogo
Unidad de Citometría de Flujo y Biología Molecular
Jefe
Departamento Diagnóstico
SOLCA - Núcleo de Quito
Av. Eloy Alfaro 5394 y De los Pinos
Quito - Ecuador
+5932 2419775
Profesor
Escuela de Medicina, Colegio Ciencias de la Salud
Universidad San Francisco de Quito
Jefe
Servicio de Hematología
Hospital de los Valles
Cumbayá, Quito - Ecuador

Víctor Hugo Espín
Jefe
Laboratorio de Genética
Hospital Carlos Andrade Marín
Ayacucho y Portoviejo
Quito - Ecuador
+593 2944 200, +593 2944 300

José Ramiro Espinoza Zamora

Hematólogo

Instituto Nacional de Cancerología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
ISSSTE. Hospital Español de México
Av. Félix Cuevas 540, Colonia del Valle Sur
03229 Ciudad de México - México
+52 55 5200 5003

Aida Falcón de Vargas

Profesor y Jefe Honorario

Unidad de Genética

Hospital Vargas de Caracas

Escuela de Medicina José María Vargas

Universidad Central de Venezuela

Hospital de Clínicas

Avenida Panteón, San Bernardino

1010 Caracas - Venezuela

+58 414 3073890, +58 212 5086111, +58 212 5745398

Raúl Gabús

Director

Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Hospital Maciel - ASSE

25 de Mayo 174

CP 11.000 Montevideo - Uruguay

+598 29153000 Int. 1443 / Fax 1403

Xavier García León

Coordinador Técnico

Laboratorio de Citometría de Flujo

SOLCA - Matriz

Av. Pedro Menéndez Gilbert

Guayaquil - Ecuador

+5934 3718700 Ext. 2107

Ivonne Guerrero Alva

Directora Científica

MAMLAB CENTER

Centro de ADN y Clínica Médica
Edificio Médico, Calle Montegrande 109
Chacarilla Surco, Lima - Perú
+51 372 8952, +51 9972 24890

Andrés F. Leone

MD FAAFP AAHPM AGSF

Chief of Hospice and Palliative Services at Prisma Health - Midlands
Hospice and Palliative Medicine Fellowship Program Director
Prisma Health Palliative Care
3 Medical Park dr. Suite 510
Columbia, SC 29169 – Estados Unidos
Assistant Professor of Internal and Family Medicine
University of South Carolina School of Medicine
+1 803 434 2726 / Fax +1 803 434 5139

Paola E. Leone

Genetista, Investigadora-Docente

Grupo de Mieloma Múltiple
Sociedad Ecuatoriana de Genética Humana
Quito - Ecuador
+5939 980316091

Coordinadora

Laboratorio de Genética
SOLCA - Núcleo de Quito
Av. Eloy Alfaro 5394 y De los Pinos
Quito - Ecuador
+5932 241 9775 Ext. 2515

Mónica Monsalve Moreno

Hematóloga

IPS Universitaria, Servicio de Salud
Universidad de Antioquia
Calle 69 #51C-24, barrio Sevilla
Medellín - Colombia
+574 444 7085 Ext. 1

Rodrigo Motta Guerrero
Director Médico
MAMLAB CENTER
Centro de ADN y Clínica Médica
Edificio Médico, Calle Montegrande 109
Chacarilla Surco, Lima - Perú
+51 372 8952, +51 9751 64882

Ligia Ocampo
Jefa
Laboratorio de Genética
Génica Laboratorios
Vozandes 39-130 y Av. América
Quito - Ecuador
+5932 331 8285

Julieta Panero
Becaria postdoctoral CONICET
Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides
Instituto de Medicina Experimental
CONICET - Academia Nacional de Medicina
J.A. Pacheco de Melo 3081
Buenos Aires - Argentina
+5411 4809 1041

César Paz-y-Miño
Genetista, Investigador-Docente
Academia Ecuatoriana de Medicina
Sociedad Ecuatoriana de Genética Humana
Quito - Ecuador
<https://www.cesarpazymino.com/>
+5939 9502 64852

Estela Pedrazzini
Docente Investigadora
Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides
Instituto de Medicina Experimental
CONICET - Academia Nacional de Medicina
J.A. Pacheco de Melo 3081
Buenos Aires - Argentina
+5411 4809 1041

Profesora Titular Ordinaria
Departamento de Ciencias Básicas y Experimentales
Universidad del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires
Libertad 555
Junín, Provincia de Buenos Aires - Argentina
+54 236 440 7750

Camila Peña Ojeda
Hematóloga
Unidad de Hematología
Hospital del Salvador
Av. Salvador 364
Providencia, Región Metropolitana, Santiago - Chile
+562 2575 4000

Juvenal Ríos Leal
Profesor
Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia
Universidad San Sebastián
Lote 2465, Providencia, 7510157 Santiago - Chile
+56 600 771 300
Profesor
Universidad Mayor
San Pío X 2422
Providencia, Región Metropolitana, Santiago - Chile
+56 600 328 1000

Eloísa Riva
Prof Adjunta de Hematología
Cátedra de Hematología
Hospital de Clínicas
Av Italia s/n
Montevideo - Uruguay
+598 99143137

Iris Rivera
Hematóloga

Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico
Instituto Salvadoreño del Seguro Social
San Salvador - El Salvador
+503 25915081

Aurora Romero Coronel

Jefa

Servicio de Citometría de Flujo
SOLCA - Matriz
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Guayaquil - Ecuador
+5934 3718700 Ext. 2107

Juan Carlos Ruiz Cabezas

Jefe

Servicio de Laboratorio Clínico y Biología Molecular
SOLCA - Matriz
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Guayaquil - Ecuador
+5934 3718700 Ext. 2143

Irma Slavutsky

Investigadora Principal CONICET

Jefa

Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides
Instituto de Medicina Experimental
CONICET - Academia Nacional de Medicina
J.A. Pacheco de Melo 3081
Buenos Aires - Argentina
+5411 4809 1041 / Fax +5411 4803 9475

Carmen Stanganelli

Jefa

División Patología Molecular
Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex"
Academia Nacional de Medicina
J.A. Pacheco de Melo 3081
Buenos Aires - Argentina
+5411 48091070

Flavia Stella

Investigadora Convenio Academia Nacional de Medicina - Universidad de Morón

Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides

Instituto de Medicina Experimental

CONICET - Academia Nacional de Medicina

J.A. Pacheco de Melo 3081

Buenos Aires - Argentina

+5411 4809 1041

Profesora Adjunta

Cátedra Genética General

Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales

Universidad de Morón

Cabildo134

Morón, Provincia de Buenos Aires - Argentina

+5411 5627 2000

Víctor Villarroel

Anatómo Patólogo

Hospital Vicente Corral Moscoso

Av. Los Arupos y Av. 12 de Abril

Cuenca - Ecuador

+5937 4096000 / Fax +5937 4096006

TABLA DE CONTENIDO

Mieloma Múltiple en América	23
I. Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple	25
II. Mieloma múltiple en América	31
Argentina	35
Bolivia	67
Colombia	81
Chile	105
Ecuador	125
El Salvador	155
Honduras	165
México	177
Perú	197
Uruguay	233
Venezuela	247
Estados Unidos	269
Otros países de la región	287

Mieloma Múltiple en América

Con el título “Mieloma Múltiple en América” iniciamos la difusión de la información disponible en algunos países de Latinoamérica como producto de la colaboración entre grupos de varios países de Suramérica, Centroamérica y Norteamérica.

El Mieloma Múltiple (MM) es un tumor de las células plasmáticas, se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres y se ha informado de diferencias en la incidencia según el grupo étnico, situación que podría explicarse por la influencia de factores genéticos. Con respecto a las causas relacionadas al desarrollo de MM, se ha descrito que la exposición a diferentes agentes químicos y físicos podrían constituir factores de riesgo. Los estudios epidemiológicos y genéticos del mieloma en Latinoamérica son escasos, situación que se evidencia al revisar las publicaciones procedentes de Latinoamérica, en donde Argentina, Brasil, Chile y México son los países que presentan mayor información clínica y/o genética. Existen estudios norteamericanos que incluyen pacientes de Puerto Rico, República Dominicana y Haití. Esto planteó el reto de escribir un libro “Mieloma Múltiple en América”, se hizo la invitación a veinte países: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, Ecuador, El Salvador, España, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. Cada país, a excepción de Estados Unidos que explica el modelo de cuidado paliativo, presenta información en cuanto a su incidencia, afectación por género, edad, datos clínicos, pruebas de laboratorio y genéticas, y tipo de tratamiento.

Todos los autores del libro, miembros de la Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple, esperamos contribuir al conocimiento de la realidad del mieloma múltiple en la región.



I. Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple

Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple

La Red Iberoamérica para la Investigación de Mieloma Múltiple (REDIMM) surge por la falta de conocimiento de los datos sobre mieloma múltiple en los países de Latinoamérica. Se creó en 2010 con la coordinación general en España y la invitación a 20 países de América Latina cuya lengua oficial es el español o el portugués.

El objetivo general de la REDIMM fue establecer una Red Temática Ibero-Latinoamericana que permita el intercambio científico y técnico que contribuya a la transferencia y adquisición de tecnologías para el diagnóstico genético del mieloma múltiple (MM) en Iberoamérica.

Iniciamos la red con Argentina, Costa Rica, Ecuador, España, Perú y Venezuela, y paulatinamente se fueron incorporando más países, se dieron cambios de grupos dentro de algunos países y actualmente contamos con 66 miembros, de 32 instituciones de 17 países (Figura 1); la invitación está abierta a todos los grupos de Iberoamérica.

Se inició la búsqueda de incentivos económicos orientados a fomentar la cooperación estable entre los grupos miembros de la red, se realizó una colaboración puntual entre los grupos de España y Argentina ⁽¹⁾, intercambio de protocolos de laboratorio, adquisición de reactivos por recomendación de otro grupo con más experiencia, etc. Gradualmente, se inició la difusión de la REDIMM en publicaciones locales y congresos ⁽²⁻⁶⁾.

Entre los objetivos de difusión está el intercambio de información que se observa en este libro; el cual surgió con la intención de motivar a todos los grupos que nos organizamos en una red con metas de cooperación y de aumentar la visibilidad del MM en América, previo a establecer colaboraciones científicas y búsqueda de fondos para proyectos comunes.

Se presentan los datos de Argentina, Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador, El Salvador, Honduras, México, Perú, Uruguay y Venezuela. Esperamos que a futuro se incorporen los datos de los demás países de la región. Contamos con Estados Unidos en un capítulo importante como es el modelo de cuidado paliativo en este tipo de cáncer.

Cada país maneja el MM según las condiciones del medio y del sistema de salud, sin embargo, la comunicación entre los países de la red permite la transferencia de conocimientos que es beneficiosa en el diagnóstico y seguimiento.

En los países que conforman la REDIMM al igual que en el mundo desearían contar con mayor tecnología para realizar un diagnóstico temprano y certero del mieloma múltiple.

No obstante, el escenario de muchos países de Latinoamérica es la falta de pruebas de laboratorio clínico y en algunos la ausencia total de laboratorios de genética (Tabla 1).

Además, de las dificultades para el diagnóstico se suma que éste suele ser tardío puesto que los pacientes llegan en estadios avanzados. El mieloma múltiple muestra una incidencia inferior a lo informado en Norteamérica y Europa, se describe una baja incidencia de gammapatía monoclonal de significado incierto en la región, se observa una presentación en pacientes más jóvenes a lo descrito en otras poblaciones, se evidencia una relación entre la exposición a genotóxicos y el desarrollo de este cáncer, el acceso a tratamientos es limitado y el tiempo de supervivencia de los enfermos es inferior a lo informado en Estados Unidos y Europa.

Podemos concluir que la identificación de la situación del MM en Latinoamérica tendrá un beneficio inmediato y a mediano plazo para todas las instituciones participantes, lo que repercutirá favorablemente en los enfermos de mieloma.

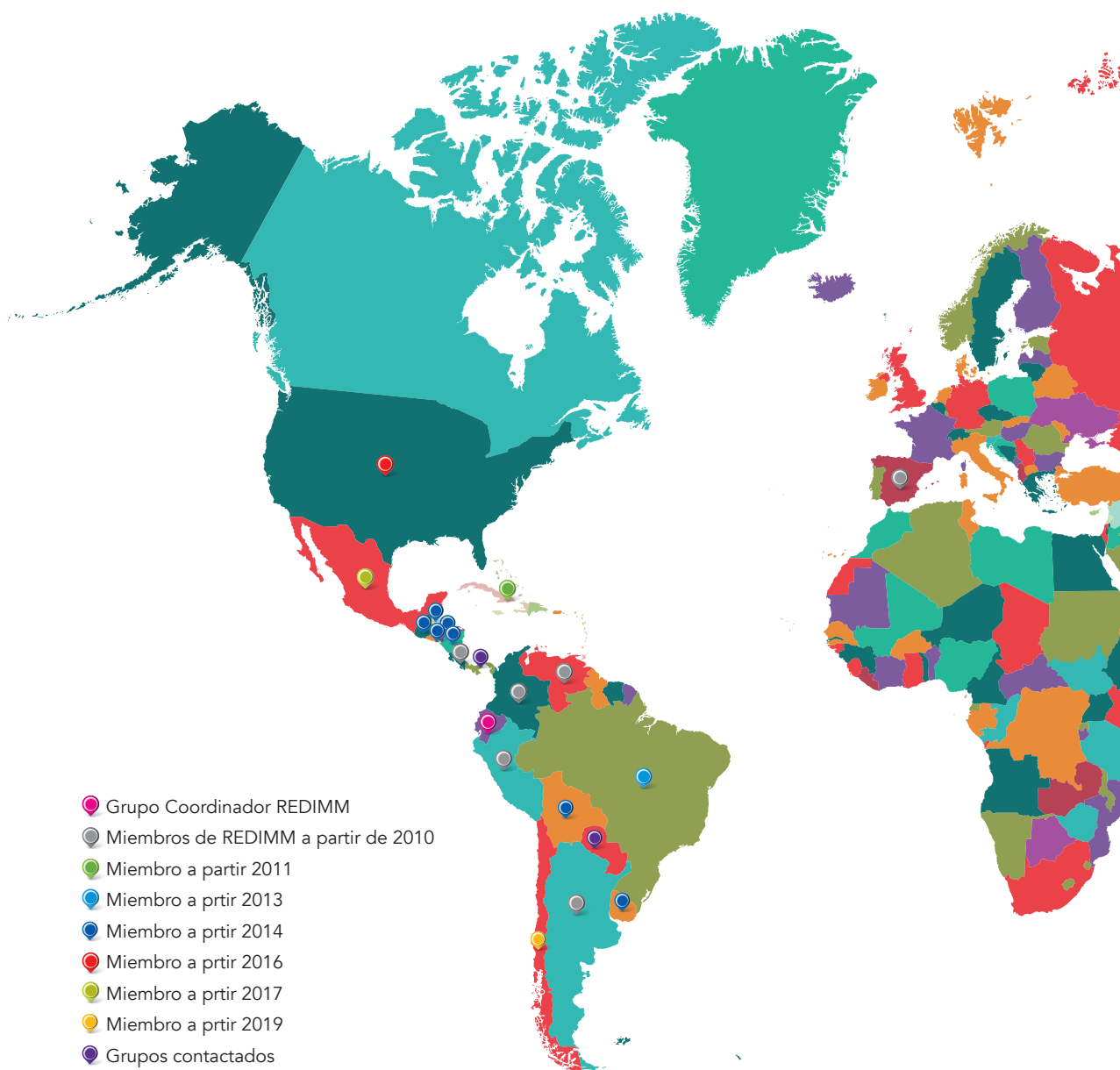


Figura 1. Miembros de la Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple (REDIMM).

Tabla 1. Instituciones participantes, información demográfica y pruebas genéticas disponibles

País	Incidencia %	Posición en lista de tumores	% de cáncer	Media de Edad de diagnóstico (años)	Relación Hombre:Mujer	Citogenética convencional	FISH	Sondas	Metilación	Longitud telomérica	PCR-SSCP	PCR - Secuenciación	Arrays	NGS
 USA	0,97	15	1,4	65	1,5:1	X	X	Todas las sondas que sean necesarias	X	X		X	X	X
 México	0,19	19	1,2	66	1,1:1	X	X							
 Honduras	0,11	21	0,99	58,5	1,1:1	X	X							
 El Salvador	0,10	21	0,71	57	1:01									
 Venezuela	0,18	21	0,89	57	1,5:1	X	X				TP53	TP53		
 Colombia	0,27	19	1,2	62,9	1,1:1	X	10-18% pacientes	RB1, TP53, IGH: t(4;14), t(14;16)						
 Ecuador	0,16	20	0,94	61	1,6:1	X	X	RB1, TP53, IGH: panel de 5 partners, 1q21, 6q21, 9q34, 11q23, 15q22, 19q13				X		X
 Perú	0,26	20	1,2	65,7	1,6:1	X	X							
 Bolivia	0,03	28	0,25	58,6	2,2:1									
 Uruguay	0,49	21	1,1	65	1,2:1	X	X	RB1, TP53, IGH: t(4;14), t(14;16)						
 Argentina	0,24	23	0,2	61	1:1;2	X	X	RB1, TP53, IGH, CKS1B	X	X				
 Chile	0,45	18	0,31	65,3	1,2:1	X	X	TP53, IGH: t(4;14), t(14;16)						
 España	0,69	19	1,1	72	1,4:1	X	X	RB1, TP53, IGH: panel de partners, 1q21, 5p15, 6q21, CEP 9, 9q34, 11q23, CEP 15, 15q22, 19q13	X	X		X	X	

Referencias

1. Díaz de la Guardia R, Catalina P, Panero J, Elosua C, Pulgarín A, López MB, Ayllón V, Ligerio G, Slavutsky I, Leone PE. Expression profile of telomere-associated genes in multiple myeloma. *J Cell Mol Med*. 2012; 16(12): 3009-21.
2. Leone PE, Montesdeoca B, Chiliza D, Morales I, Sánchez ME, Buenaño ME, Cevallos F, Espín VH, Ocampo L, Paz-y-Miño C. Datos de Ecuador en la Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple. *Revista Oncología*. 2013; 23(1), 7-16.
3. Leone PE, Abello Polo V, Alvarado CG, Álvarez Vera JL, Borelli G, Cabrera Aguilar W, Carranza Orellana MR, Castro Uriol D, Espinoza Zamora JR, Falcón de Vargas A, Gabús R, Guerrero Alva I, Leone AF, Monsalve Moreno M, Motta Guerrero R, Riva E, Rivera I, Slavutsky I, Stanganelli C, Paz-y-Miño C, a nombre de la Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple (REDIMM). *Genética del Mieloma Múltiple en Latinoamérica*. *J Basic Appl Genet*. (Suppl.) 2019; 30(1): 203.
4. Redacción Médica. La UTE implementa nueva técnica de diagnóstico para mieloma múltiple. 18 de mayo de 2018. [Internet]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.ec/secciones/profesionales/la-ute-implementa-nueva-tcnica-de-diagnstico-para-mieloma-multiple-92215>.
5. Diego Ortiz. Leone lleva 3 décadas analizando al Mieloma Múltiple. Periódico EL COMERCIO (Sección Tecnología, pg. 5), 25 de febrero de 2018.
6. Paula Altamirano. Estudios genéticos del mieloma múltiple en el Ecuador. Agencia Iberoamericana para la Difusión de la Ciencia y la Tecnología – DiCYT. 06 de abril de 2016. [Internet]. Disponible en: <http://www.dicyt.com/noticias/estudios-geneticos-del-mieloma-multiple-en-el-ecuador>



II. Mieloma Múltiple en América

Argentina
Bolivia
Colombia
Chile
Ecuador
El Salvador
Honduras
México
Perú
Uruguay
Venezuela
Estados Unidos
Otros países de la región

MIELOMA MÚLTIPLE

Argentina



Estudios genéticos en desórdenes de células plasmáticas. La experiencia argentina

*Flavia Stella^{1,2}, Carmen Stanganelli³, Julieta Panero¹, Estela Pedrazzini^{1,4},
Irma Slavutsky¹*

1. Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental; CONICET-Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina.
2. Facultad de Ciencias. Exactas, Químicas y Naturales, Universidad de Morón. Buenos Aires, Argentina.
3. División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina.
4. Departamento de Ciencias Básicas y Experimentales, Universidad del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Los desórdenes de células plasmáticas abarcan un amplio espectro de entidades, que incluye una fase premaligna, denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), el mieloma múltiple indolente o asintomático (SMM), el mieloma múltiple (MM) sintomático y la leucemia de células plasmáticas (LCP) ⁽¹⁾.

El MM es una neoplasia caracterizada por la proliferación e infiltración de células plasmáticas en la médula ósea (MO), la secreción de una proteína monoclonal, proteína M, en suero y/u orina, y daño de órgano blanco, incluyendo insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas ⁽²⁾.

En la mayoría de los casos se encuentra precedido por el MGUS, caracterizado por la presencia de una población clonal de células plasmáticas en la MO menor al 10%, con niveles de secreción de proteína M inferiores a 3g/dl en suero o <1g/dl en orina, sin otra manifestación clínica, y cuya incidencia es superior al 3% en individuos mayores de 50 años. El MGUS puede evolucionar posteriormente a un SMM, sin manifestaciones clínicas pero con plasmocitosis en MO >10% y niveles de proteína M ≥ 3 /dl, y finalmente a MM ⁽³⁾.

En cuanto a la LCP, es una forma rara y agresiva de presentación del MM (LCP primaria) o el producto de la evolución final del mismo (LCP secundaria) y se caracteriza por el aumento de células plasmáticas clonales en sangre periférica: $>2.000/\mu\text{L}$ o $\geq 20\%$ del recuento leucocitario. Las alteraciones proteicas, infiltración plasmática de MO, lesiones osteolíticas y otras disfunciones de órganos blanco, son las habituales del MM sintomático, pero presentan con mayor frecuencia pancitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia y plasmocitomas extraóseos. En el presente capítulo se hará referencia a los estudios genéticos en estas patologías, con particular énfasis en el análisis de alteraciones citogenéticas, la presencia de hipermetilación de genes supresores de tumor y la evaluación de la longitud telomérica y los genes que la regulan.

Anomalías cromosómicas en desórdenes de células plasmáticas

El análisis de alteraciones genéticas en desórdenes de células plasmáticas constituye una de las herramientas más útiles para su caracterización biológica. Las mismas pueden subdividirse en primarias y secundarias. Las **anomalías primarias** se encuentran frecuentemente como cambios cariotípicos únicos asociados a tumores específicos, en tanto que las **anomalías secundarias** se desarrollan en células que poseen una alteración primaria previa, no son al azar, parecerían tener un perfil relativamente específico para cada tipo tumoral, y se considera que otorgan ventajas selectivas y proliferativas a las células neoplásicas^(4, 5).

El espectro de estas alteraciones es complejo e incluye una amplia variedad de rearrreglos cromosómicos que involucran diferentes regiones del genoma e implican la expresión diferencial de genes con probable significado clínico, cuyo análisis podría contribuir a definir formas estables o progresivas de estas entidades, fundamentalmente en estadios tempranos de las mismas. Los estudios citogenéticos en MM han mostrado un alto porcentaje de pacientes con cariotipo normal, directamente asociados al bajo índice de replicación de las CP y a la ventaja proliferativa de las células mieloides normales, sumado al hecho de que algunas aberraciones son crípticas para el análisis cromosómico convencional.

Estas limitaciones fueron resueltas, en parte, con la introducción de la técnica de FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) sobre núcleos interfásicos, que logró aumentar significativamente el número de casos patológicos, llegando al 80% de los mismos⁽⁶⁾.

Esta metodología combina la citogenética con la resolución de las técnicas de biología molecular, haciendo factible la detección de rearrreglos no identificables por citogenética convencional, siendo además independiente del índice de división celular *in vitro*⁽⁷⁾.

Tanto la citogenética convencional como los estudios citomoleculares son herramientas empleadas de rutina en el diagnóstico, monitoreo de la respuesta al tratamiento y al momento de la recaída para orientar la terapia, siendo ambos enfoques de importancia para clasificar a los pacientes de acuerdo al grupo de riesgo genético^(6, 8, 9).

Anomalías primarias

A nivel cromosómico, los pacientes pueden dividirse en dos grandes grupos parcialmente solapados: los que presentan cariotipos hiperdiploides (45% de los casos), con ganancia de cromosomas (Figura 1a), y aquellos con cariotipos no hiperdiploides (40%), con número modal variable (hipodiploide, pseudodiploide, pseudotri o tetraploides) frecuentemente asociados con alteraciones cromosómicas estructurales⁽¹⁰⁾ (Figura 1b), quedando un 15% de casos con alteraciones variables.

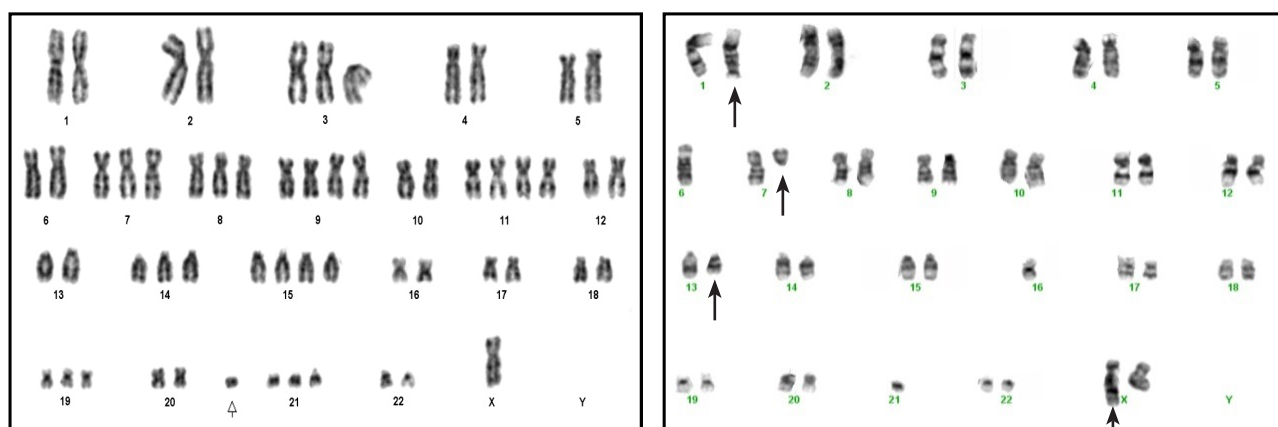


Figura 1. a) Cariotipo hiperdiploide; b) Cariotipo no-hiperdiploide, con alteraciones cromosómicas estructurales (flechas).

Dentro del grupo **hiperdiploide**, son frecuentes las trisomías de los cromosomas impares 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y 21, presentando una menor incidencia de alteraciones estructurales. En general se asocia con un pronóstico más favorable y enfermedad indolente. Carrasco et al ⁽¹¹⁾ establecieron una subclasificación dentro de este grupo, en la cual los pacientes con ganancias del brazo largo del cromosoma 1 (1q) y/o pérdidas del cromosoma 13, mostraban un peor pronóstico respecto de los casos con cariotipos hiperdiploides sin alteraciones estructurales.

El grupo **no hiperdiploide** presenta translocaciones cromosómicas recurrentes que involucran principalmente al gen de la cadena

pesada de las inmunoglobulinas (*IGH@*) ubicado en 14q32, o en mucha menor medida, a uno de los genes de las cadenas livianas (*IgL*): *lambda* (22q11) o *kappa* (2p12), que se translocan con diferentes oncogenes ⁽¹²⁾ (Figura 2). La frecuencia de las translocaciones que involucran al locus *IGH@* aumenta con la progresión de la enfermedad: 50% en MGUS, 60% en MM, 70%-80% en LCP y 90% en líneas celulares derivadas de MM; mientras que las que afectan a las *IgL lambda* tienen una frecuencia menor (17% de los MM avanzados y 23% de las líneas celulares de MM), no detectándose en etapas indolentes, y las que involucran *IgL kappa* son muy infrecuentes ^(6, 9, 13, 14).

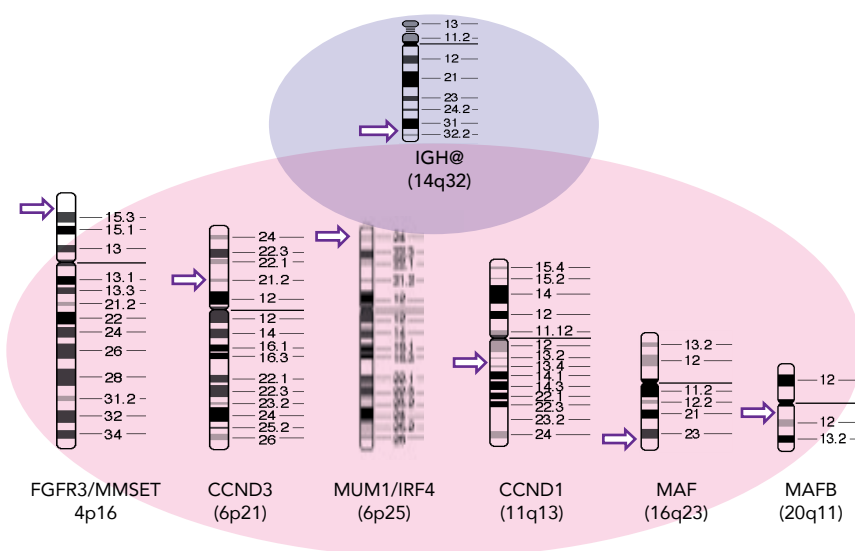


Figura 2. Translocaciones recurrentes más frecuentes en MM que involucran al locus *IGH@* (14q32) con diferentes oncogenes (las flechas señalan los puntos de ruptura).

De acuerdo al tipo de translocación los pacientes pueden ser subdivididos en diferentes grupos ^(10,15). En primer lugar encontramos los rearrreglos que incrementan la expresión de distintas *ciclinas D* (*CCND*) (proteínas que intervienen en la regulación del ciclo celular).

Las mismas incluyen a tres translocaciones balanceadas que involucran el gen de *IGH@* y los loci: 11q13 (*CCND1*), 6p21 (*CCND2*) y 12p13 (*CCND3*). La **t(11;14) (q13;q32)** induce la sobreexpresión de la ciclina D1 ^(14,16), es la más frecuente, afectando al 15%-20% de los pacientes.

Siguiendo el orden de frecuencia encontramos a la **t(6;14)(p21;q32)**, observada en el 5% de los casos, que aumenta la expresión de la ciclina D3 ⁽¹⁷⁾ y en último lugar a la **t(12;14)(p13;q32)**, con una frecuencia menor al 1% de los pacientes, cuyo efecto es la desregulación de la ciclina D2.

El otro grupo importante corresponde a las translocaciones que impactan en forma indirecta en la regulación de los genes que codifican para ciclinas D: la t(4;14)(p16.3;q32) y las que involucran a los genes de la familia MAF. La **t(4;14)(p16.3;q32)**, determina la sobreexpresión de los genes *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*) y *MMSET* (*multiple myeloma set domain*) ubicados en 4p16.3 ⁽¹⁸⁾ e induce la desregulación de *CCND2*; es críptica por citogenética convencional, detectándose por FISH en el 15% de los pacientes con MM. Entre los rearrreglos que promueven la expresión de los genes MAF hallamos a la **t(14;16)(q32;q23)**, con una frecuencia de 5%-10% de los pacientes con MM ⁽¹⁰⁾ que determina la sobreexpresión de *MAF* (*musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog*) ⁽¹⁹⁾ cuya desregulación estimula la sobreexpresión de ciclina D2. La **t(14;20)(q32;q11)**, observada en el 5% de los pacientes, afecta la expresión del gen *MAFB* (*musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B*).

Por último, dentro de este grupo la **t(8;14)(q24.3;q32)** involucra al gen *MAFA* (*musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A*) cuya frecuencia es <1%. Otra de las alteraciones que involucran a *IGH@* en MM, es la **t(6;14)(p25;q32)**, presente en el 2% de los casos, que lleva a la sobreexpresión de los genes *MUM1* (*multiple myeloma oncogene 1*)/*IRF4* (*interferon regulatory factor 4*) ubicados en 6p25 ^(20, 21). Si bien las translocaciones mencionadas son mutuamente excluyentes, se ha observado la presencia de dos translocaciones independientes en un mismo paciente en el 5% de los casos con MGUS y en el 25% de los MM ⁽²²⁾.

Finalmente, un 15% de pacientes pueden presentar otras alteraciones que afectan a cualquier par cromosómico, cuyas características clínicas son variables y poco establecidas.

Anomalías secundarias

Además de las alteraciones genéticas primarias, el MM presenta anomalías secundarias asociadas a progresión de la enfermedad ⁽²³⁾. Entre ellas encontramos la delección/monosomía del cromosoma 13, delección de 17p13, y los rearrreglos estructurales del cromosoma 1. La **delección/monosomía del cromosoma 13** presenta una alta frecuencia (45%), y su consecuencia es la haploinsuficiencia del gen *RB1* (*retinoblastoma*) ubicado en 13q14. Su efecto en el pronóstico es variable, dependiendo del método de detección: su observación mediante citogenética convencional se asocia a una sobrevida (SV) reducida y resistencia al tratamiento mientras que su detección por FISH no tendría implicancias pronósticas ^(15, 24).

Existe un alto nivel de asociación entre la delección 13q y las translocaciones que involucran el locus de *IGH@* particularmente con la t(4;14)(p16;q32) (84%), así como entre las delecciones 13q14 y 17p13 (77%), situación que lleva a considerar a la del13q como un indicador de la presencia de alteraciones de mal pronóstico. La **delección 17p13**, locus del gen supresor de tumor *TP53* (*tumor protein TP53*), se observa en aproximadamente el 8%-10% de los MM al diagnóstico, y se encuentra asociada a resistencia al tratamiento y corta sobrevida ⁽²⁵⁾. Las **alteraciones estructurales del cromosoma 1**, corresponden específicamente a ganancias de 1q y pérdidas de 1p, observadas mediante citogenética convencional en el 45% de los MM y en el 100% de las LCP ⁽²⁶⁾. Las pérdidas de 1p suelen deberse a delecciones intersticiales afectando, entre otros, al gen *CDKN2C* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2C*) (1p32) ^(27, 28).

Respecto del brazo largo del cromosoma 1, las alteraciones suelen ser complejas, observándose duplicaciones isocromosomas, translocaciones “jumping” y duplicaciones parciales de segmentos cromosómicos ⁽²⁹⁻³¹⁾, que involucran con frecuencia a las bandas 1q12-23, y se asocian a una mayor inestabilidad cromosómica ⁽³²⁾. Dentro de este fragmento cromosómico diferentes autores ^(26, 33) detectaron

la amplificación de la banda 1q21 mediante FISH, locus del gen *CKS1B* (*CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B*), cuya sobreexpresión se asoció con la amplificación de 1q en MM y LCP ^(33, 34). Resumiendo, podemos dividir las alteraciones genómicas en riesgo alto, intermedio y estándar, siendo su distribución detallada en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de alteraciones genómicas acorde al grupo de riesgo

Alto riesgo (20% de los pacientes)
t(14;16)(q32;q23) (FISH)
t(14;20)(q32;q11) (FISH)
del(17)(p13) (FISH)
Cariotipo complejo
Perfil genético de alto riesgo
Riesgo intermedio (20% de los pacientes)
t(4;14)(p16;q32) (FISH)
Ganancia de 1q21 (FISH)
Bajo riesgo (60% de los pacientes)
Hiperdiploidía (citogenética)
t(11;14)(q13;q32) (FISH)
t(6;14)(p21;q32) (FISH)

Estudios citogenéticos y citomoleculares en pacientes argentinos

Nuestra experiencia incluye el análisis citogenético y citomolecular de 250 pacientes con desórdenes de células plasmáticas: 43 casos con MGUS, 200 con MM y 7 con LCP

(102 mujeres, edad media: 61 años; rango: 30–86 años). El mismo se realizó mediante cultivo de médula ósea directo y de 72 horas sin estimulación mitogénica, El estudio cromosómico se efectuó por bandeo G, complementado con FISH con sondas locus específicas del panel de MM y del total del cromosoma o M-FISH en los casos con alteraciones estructurales de difícil interpretación o cariotipos complejos.

Todos los casos con MGUS mostraron cariotipo normal. Del total de pacientes sintomáticos (casos con MM y LCP), el 55,1% (114/207) presentaron cariotipo normal, mientras que el resto mostró alteraciones cromosómicas. De éstas, el 16% (33/207) fueron alteraciones numéricas y el 29% (60/207) anomalías estructurales; 24 casos mostraron cariotipos complejos. Dentro del grupo con alteraciones estructurales hallamos un total de 253 anomalías: 132 translocaciones, 87 deleciones, 15

dicéntricos/pseudodicéntricos, 9 duplicaciones, 6 isocromosomas, 2 inversiones, 1 inserción y 1 anillo. En la Figura 3 se muestra la distribución global de anomalías estructurales por cromosoma observada en nuestra serie. Simultáneamente se efectuó FISH sobre 130 muestras, de las cuales el 39% mostraron deleción de *RB1*, el 48,5% del *TP53*, el 36% ganancias de *CKS1B* y el 60% rearrreglos de *IGH@*, incrementando al 80% el porcentaje de pacientes con alteraciones.

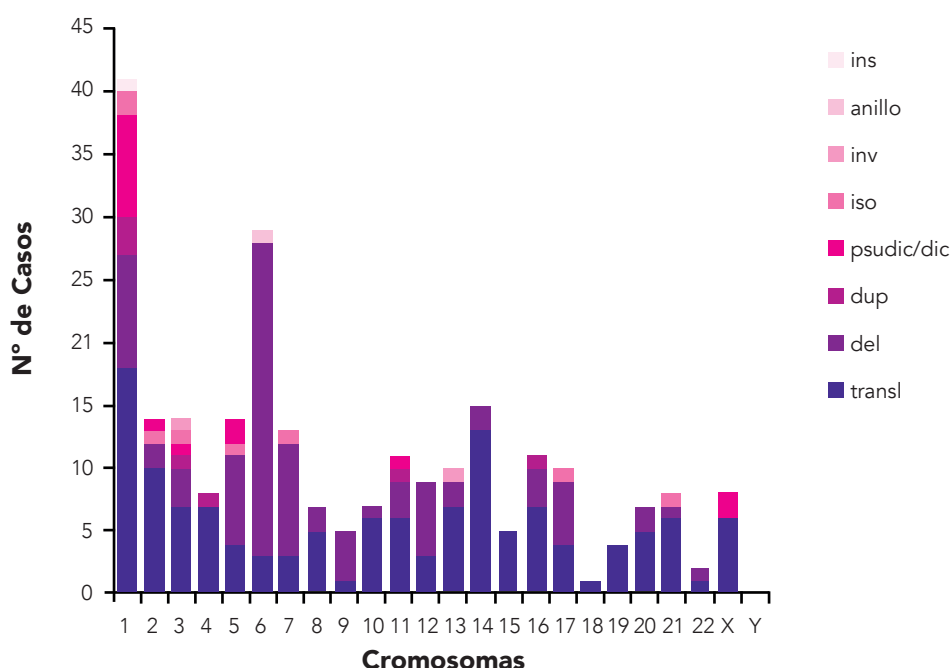


Figura 3. Histograma mostrando la distribución de las alteraciones estructurales por cromosoma observadas en los pacientes con MM/LCP.

Alteraciones del cromosoma 1

El cromosoma 1 resultó el más frecuen-

temente implicado, con 24 alteraciones estructurales, afectando a un total de 14 pacientes (Figuras 4 y 5).

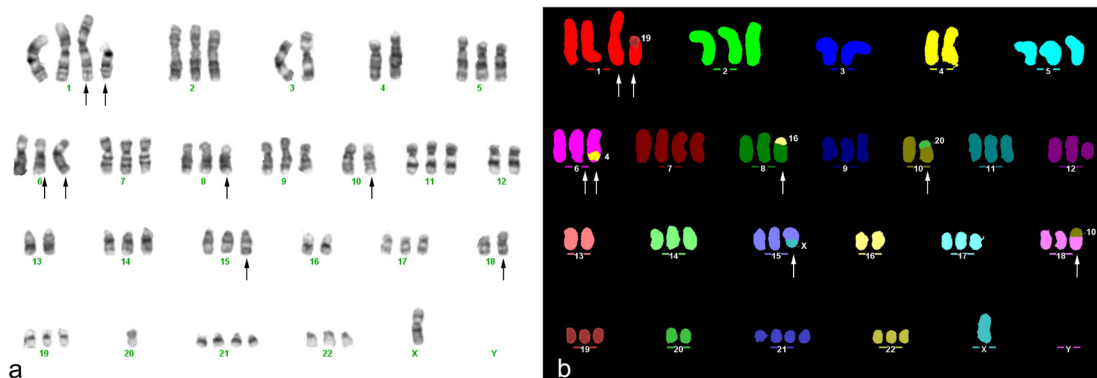


Figura 4. a) Cariotipo con bandeo G de un paciente con LCP mostrando los marcadores que involucran al cromosoma 1: *i(1)(q10)* y el *der(1)t(1;19)(p11;p13)*, junto a otros rearrreglos: *del(6)(q13;q21)*, *der(6)t(4;6)(q21;q21)*, *der(8)t(8;16)(p11;p11)*, *der(10)t(10;20)(p11;q11)*, *der(15)t(X;15)(q22;q22)* y *der(18)t(10;18)(p11;p11)* (flechas); b) Cariotipo del mismo paciente con M-FISH, mostrando los mismos marcadores (flechas) [Modificado de Stella et al. ⁽³⁶⁾].

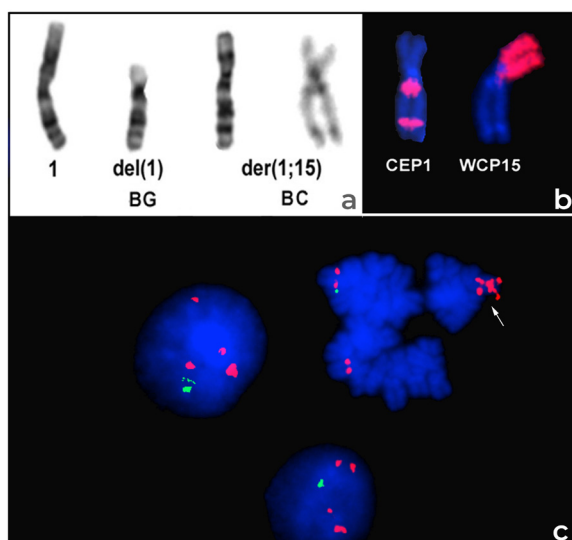


Figura 5. Cariotipo parcial de un paciente con MM mostrando el cromosoma 1 normal, y los marcadores: *del(1)(p13)* y *der(1;15)(q10;p11)*, mediante: a) bandeo G y DAPI-C; b) FISH con sondas CEP1 (1q12) y WCP15 (pintado cromosómico total del cromosoma 15); c) FISH con las sondas CDKN2C (1p32) en verde y CKS1B (1q21) en rojo, mostrando la amplificación de esta última sobre el *der(1;15)* (flecha). [Modificado de Stella et al. ⁽³⁵⁾].

En la Tabla 2 se detalla la totalidad de las anomalías estructurales que involucraron a este cromosoma observadas en nuestra serie; cabe destacar que el 67% (16/24) de las mismas fueron descritas por primera vez por nuestro grupo ^(35, 36).

El análisis de los desbalances genómicos en el cromosoma 1 mostró un total de 21 regiones involucradas, correspondiendo el 76,2% (16/21) a ganancias/amplificaciones y el 23,8% (5/21) a pérdidas de material cromosómico.

Tabla 2. Alteraciones estructurales que involucran al cromosoma 1

Translocaciones	Deleciones	Otras alteraciones	Rearreglos complejos
der(X)t(X;1)(q28;q25)	del(1)(p11)	i(1)(q10) [2]	der(1)del(1)(p36)t(1;1)(p36;q25)
t(1;4)(q21;p14)	del(1)(p12.3)	dic(1;1)(p36;p11)	der(1)t(1;4)(p12;p12)dup(1)(q25q32)
der(1;7)(p10;q10)	del(1)(p13) [2]	dic(1;2)(p12;p25)	der(1;15)(p10;q10)ins(1)(q32;q12)
der(1;14)(p12;q2?)		psu dic(X;1)(q24;p11)	psu dic(1;11)ins inv(1;11)(q10;p11q25) dup(1p?)dup(11q?)
der(1)t(1;16)(p11;p11)		psu dic(5;1)(q35;q10) [2]	
der(1)t(1;19)(p11;p13)			
der(1)t(1;21)(q44;q11)			
der(2)t(1;2)(q25;q35)			
der(20)t(1;20)(p13;p11)			

El número entre corchetes indica el número de casos con la alteración. En negrita se resaltan las alteraciones descritas por primera vez por nuestro grupo [Stella et al. ⁽³⁵⁾].

En la Figura 6a y b se muestra la distribución de los desbalances y puntos de ruptura encontrados en este par cromosómico.

Se efectuó la correlación de los hallazgos citogenéticos con las características clíni-

cas de los pacientes. Para ello comparamos los casos con alteraciones del cromosoma 1 respecto de un grupo de 28 pacientes con rearrreglos estructurales en otros cromosomas y 50 casos con cariotipo normal.

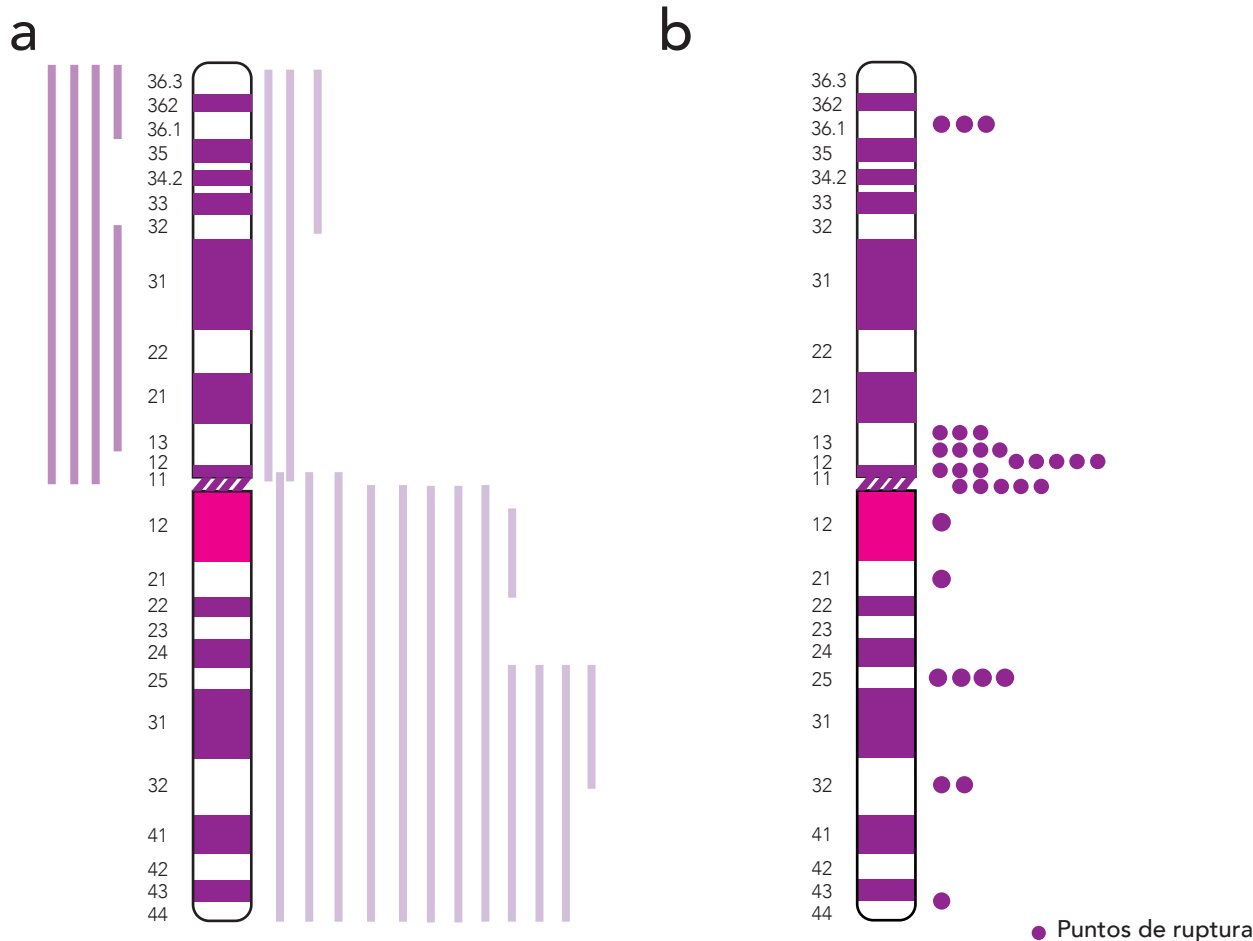


Figura 6. Ideograma del cromosoma 1 ilustrando: a) los desbalances genómicos (pérdidas a la izquierda y ganancias a la derecha producto de las alteraciones encontradas; b) los puntos de ruptura afectando distintas bandas cromosómicas. [Modificado de Stella et al. ⁽³⁶⁾].

El análisis permitió detectar que los pacientes con anomalías del par 1 resultaron significativamente más jóvenes ($p=0,0415$), con una menor proporción de isotipo IgG ($p=0,002$), estadios avanzados ISS (International Staging System) ($p=0,021$), mayor porcentaje de infiltración en la médula ósea ($p<0,0001$) y de lesiones óseas ($p=0,046$) que aquellos con cariotipo normal.

Asimismo, mostraron un aumento en los niveles de beta 2 microglobulina ($\beta 2M$) ($p<0,0001$), lactato dehidrogenasa (LDH) ($p=0,0019$) y calcemia ($p=0,0136$) respecto a estos últimos, así como una tendencia a valores elevados de creatinina y proteína M ($p=0,0569$ y $p=0,0540$, respectivamente) ^(36, 37).

Los casos con anomalías en otros cromosomas presentaron un porcentaje significa-

tivamente inferior de daño renal ($p=0,039$) con valores disminuidos de creatinina ($p=0,015$) comparados con los pacientes con alteraciones del cromosoma 1.

Por último, los casos con anomalías en otros cromosomas resultaron más jóvenes ($p=0,0231$), y con valores significativamente aumentados de $\beta 2M$ ($p=0,012$) y de LDH ($p=0,0003$) que aquellos sin alteraciones.

El análisis de la evolución de los pacientes mostró una SV significativamente menor en los pacientes con alteraciones del cromosoma 1 (17,67 meses) respecto de aquellos con otras anomalías cromosómicas (51,41 meses) y sin alteraciones (64,1 meses) ($p=0,0013$), en tanto que no hubo diferencias en la SV entre estos dos últimos grupos ($p>0,05$) (Figura 7).

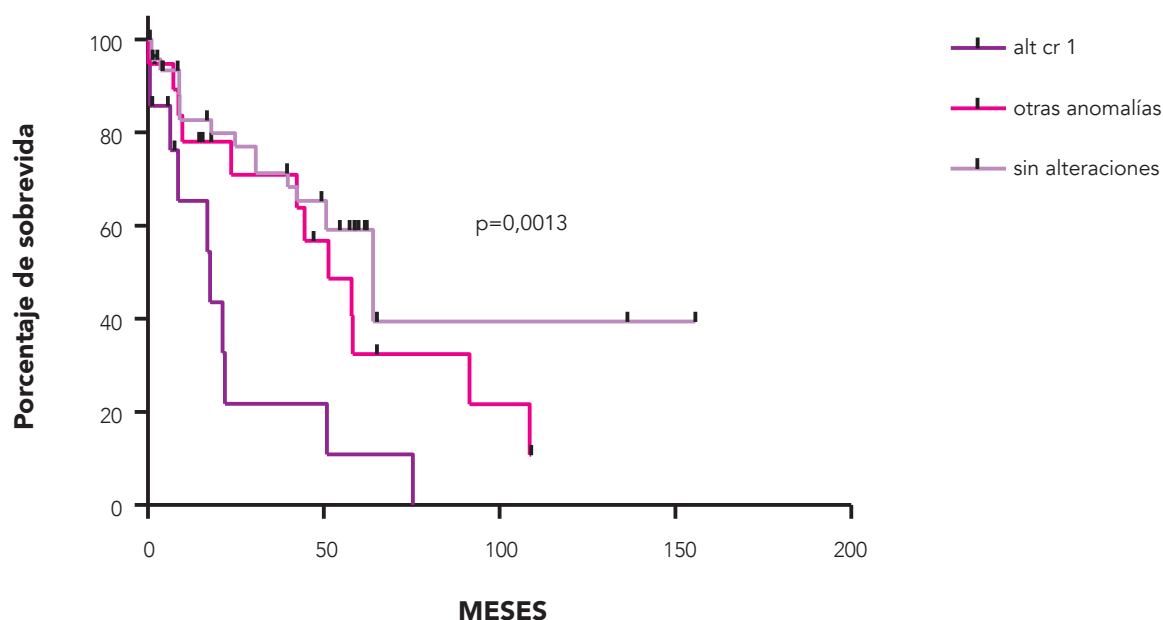


Figura 7. Curvas de supervivencia en pacientes con MM con alteraciones del cromosoma 1, con otras anomalías y sin alteraciones. Los pacientes con alteraciones del cromosoma 1 muestran una supervivencia significativamente más corta que los otros dos grupos ($p=0,0013$). [Modificado de Stella et al. ⁽³⁶⁾].

El presente estudio de anomalías citogenéticas en pacientes con desórdenes de CP permitió confirmar la influencia de las alteraciones del cromosoma 1 en la supervivencia de los pacientes, constituyendo así un nuevo aporte en la definición de su significado clínico. Estos resultados apoyan datos de la literatura que sugieren a la amplificación de 1q como un factor pronóstico desfavorable independiente en pacientes con MM ^(26, 38-40).

Alternativamente, un reporte reciente ⁽⁴¹⁾ describe que la ausencia de diversos factores, entre ellos las anomalías del cromosoma 1, en un subgrupo de pacientes con MM, se asociaría a una mayor supervivencia.

A su vez, Chang et al. ⁽³⁹⁾ observaron que esta alteración se presenta en un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad

progresada respecto de aquellos que cursan estadios indolentes, mientras que Lai et al. ⁽⁴²⁾ detectaron que la amplificación de 1q21 se asocia a progresión del MM en pacientes que recibieron un tratamiento quimioterápico inicial.

Sin duda, nuestros resultados y los descritos en la literatura indican la necesidad de confirmar todos estos hallazgos en el marco de protocolos clínicos.

Concluyendo, nuestro análisis sustenta la importancia de las alteraciones del cromosoma 1 en cuanto a su significado clínico e impacto en la supervivencia de los pacientes y refuerza el interés por analizar las anomalías cromosómicas mediante citogenética convencional en pacientes con desórdenes a células plasmáticas.

Inactivación de genes supresores de tumor en MM y MGUS

La metilación de ADN es una modificación covalente postreplicativa que agrega un grupo metilo al anillo de citosina formando 5-metil citosina. La misma se produce sólo en las citosinas que preceden a guaninas, formando el dinucleótido CpG. Los sitios CpG se agrupan en regiones pequeñas de 0,5-4 Kb, denominadas islas CpG, que a menudo involucran a promotores génicos, usualmente no metilados ⁽⁴³⁾.

La falta de metilación en las islas CpG permite la expresión del gen. También pueden encontrarse sitios CpG dentro de elementos intragenómicos repetitivos que, en aproximadamente el 80% de los casos, están fuertemente metilados ⁽⁴⁴⁾. Al presente se sabe que en las células neoplásicas el ADN se hipometila globalmente, no obstante lo cual hay una ganancia en la metilación de las islas CpG en las regiones de genes promotores, que se asocia generalmente con el silenciamiento de la transcripción. Este mecanismo determina la inactivación de genes supresores de tumor (GST) (Figura 8) ⁽⁴⁵⁾, teniendo un efecto biológico similar al causado por una mutación o la delección de la región codificante.

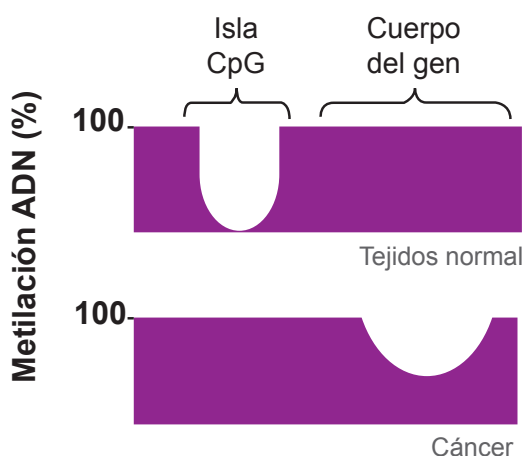


Figura 8. Patrón de metilación en tejido normal y cáncer mostrando las diferencias en los niveles de metilación. Tejido normal: isla CpG hipometilada, cuerpo del gen metilado. Cáncer: isla CpG metilada, cuerpo del gen hipometilado [Modificada de Bergman et al. ⁽⁴⁶⁾].

Numerosas publicaciones han evidenciado que la metilación del ADN sería un evento tejido específico en cáncer, asumiéndose que sólo se inactivarían por metilación los genes capaces de conferir una ventaja selectiva al fenotipo tumoral. Sin embargo, estudios recientes en tumores han evidenciado metilación de novo en genes no involucrados en selección de crecimiento, sino en islas CpG marcadas con el represor policomb ⁽⁴⁶⁾.

Entre los métodos utilizados para el estudio de metilación de las islas CpG, la técnica más ampliamente usada es *Methylation-specific PCR* (MSP), que consiste en la modificación del ADN por medio del tratamiento con bisulfito de sodio, antes de la amplificación por PCR ⁽⁴⁷⁾.

La misma se sustenta en la capacidad del bisulfito de convertir las citosinas en uracilo, pero sin modificar las 5-metil citosinas, y constituye la base para discriminar entre ADN metilado y no metilado. En MM se han utilizado diferentes enfoques para elucidar el papel de la hipermetilación de genes, la mayoría de los cuales analizaron gen por gen utilizando el método de MSP. El GST *p16^{INK4A}*, un gen clave en la regulación del ciclo celular, es el más frecuentemente investigado en esta patología, observándose que su inhibición por metilación tenía un efecto positivo en el avance del ciclo celular ^(48, 49).

Entre otros genes implicados en este mecanismo encontramos: *SOCS-1* ⁽⁴⁸⁾, *E-cadherina* ⁽⁵⁰⁾, *DAP-quinasa*, *MGMT*, *hMLH1* ⁽⁵¹⁾ y *TGFβR2* ⁽⁵²⁾. En los últimos años el uso de la tecnología de array ha permitido el análisis global de la metilación del ADN en MM ⁽⁵³⁾, indicando que la metilación aberrante de GST es un evento común en esta entidad. En nuestro laboratorio hemos estudiado la presencia de hipermetilación en la isla CpG del promotor de los GST *p16^{INK4A}* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), *p15^{INK4B}* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B), *ARF* (Alternative rea-

ding frame), *p27^{KIP1}* (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B), *TP73* (isoforma TAp73), *RASSF1A* (RAS Association Domain Family Protein 1) y *SOCS-1* (Supresor of cytokine signaling), seleccionados mediante un exhaustivo análisis de la literatura, y teniendo en cuenta su frecuencia de metilación en diferentes neoplasias hematológicas y/o en tumores sólidos.

Se extrajo ADN de médula ósea de 65 pacientes (27 varones; edad media: 68 años, rango: 39-88 años): 44 con MM y 21 con MGUS al diagnóstico, tendiente a evaluar la participación del mecanismo de metilación en el desarrollo y la progresión neoplásica, efectuándose el estudio con técnica MSP. Asimismo, se calculó el Índice de Metilación (IM) como indicador de la extensión de la metilación (IM: relación entre el número de genes metilados y el número de genes analizados).

En cuanto a la función de los genes estudiados, *ARF*, *p16^{INK4A}* y *p15^{INK4B}*, son reguladores del ciclo celular; se encuentran localizados a nivel de 9p21, región involucrada frecuentemente en tumores humanos. Su alteración se traduce en la pérdida del control normal del ciclo celular, promoviendo la transformación maligna ^(54, 55). De la misma manera, el gen *p27^{KIP1}* (12p13) está implicado en la transición G1-S, inhibiendo la quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2)-ciclina E y CDK2-ciclina A ⁽⁵⁶⁾.

El gen *TP73*, con ubicación en 1p36.3, es homólogo del supresor de tumores *TP53*. TAp73 es una isoforma de TP73 con actividad supresora de tumores que induce apoptosis y detención del ciclo celular ^(57, 58).

RASSF1A (3p21.3) puede mediar los efectos apoptóticos de RAS e inducir la detención del ciclo celular involucrando el punto de control del ciclo celular de la familia Rb ^(59, 60). *SOCS-1* (16p13.2) es un supresor de una amplia variedad de citoquinas, habiendo sido implicado en la regulación negativa de la IL-6 a través de la interacción directa con la proteína JAK (Janus kinase) ⁽⁶¹⁾.

El análisis de nuestros datos ⁽⁶²⁾ evidenció que el 84,1% de los pacientes con MM tenía al menos un gen metilado, mientras que el 56,8% tenía dos o más, observándose un IM global de 0,24 (rango: 0-0,71). Por su parte, en MGUS el 66,7% de los casos presentaban uno a tres genes metilados (Figura 9), encontrándose una media de IM de 0,16 (rango: 0-0,43) significativamente menor que la correspondiente a MM ($p < 0,05$).

Estos datos evidencian que la metilación aberrante constituye una lesión epigenética frecuente en MM y MGUS, que estaría presente en etapas iniciales del desarrollo de estas entidades. Nuestros resultados permiten concluir que la extensión de la metilación es significativamente mayor en MM y, que la alta frecuencia de metilación de MGUS concide con su condición de premalignidad.

Takahashi et al. ⁽⁶³⁾ también evaluaron el IM en MGUS, encontrando un valor de 0,15 para su conjunto de GST analizados, dato significativamente menor que el valor hallado en MM (0,30), mostrando un comportamiento similar al observado en nuestra serie.

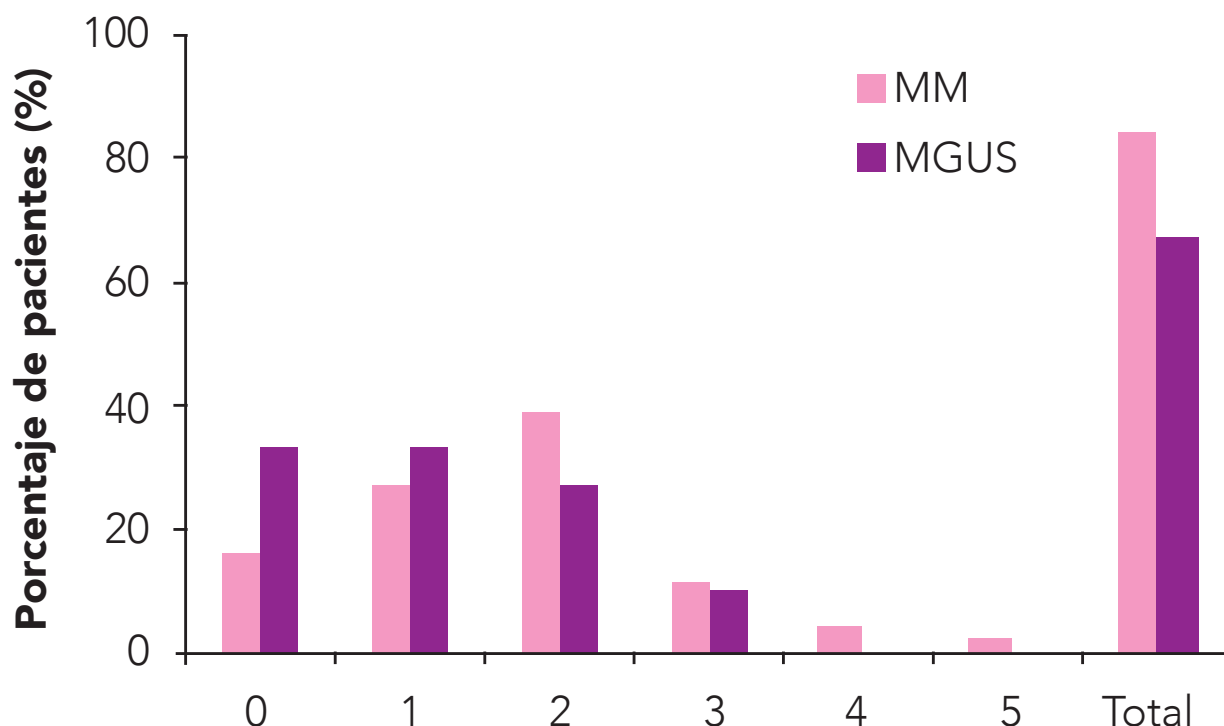


Figura 9. Número de genes metilados por paciente en MM y MGUS.

Al evaluar la frecuencia de metilación de los genes investigados observamos que en MM el mayor porcentaje correspondía a *SOCS-1*, siendo nuestros datos concordantes con los valores reportados por otros autores (46,4-74,5% de los casos) ^(48, 64, 65).

El segundo gen altamente metilado fue *TP73* con una frecuencia de positividad de 45,5%, valor superior al observado en dos trabajos previos (12,5% y 15%) ^(48, 50).

En tanto que en MGUS, el gen más frecuentemente metilado fue *TP73*, con un porcentaje de positividad de 33,3%. Al comparar las frecuencias de metilación en MM y MGUS para cada GST estudiado, se encontró una diferencia significativa en *SOCS-1* ($p < 0,006$) ⁽⁶²⁾.

Simultáneamente, cabe destacar que *SOCS-1* ejerce un control negativo sobre la señal de citoquinas. Esto reviste importancia al considerar que el MM es un desorden IL-6 dependiente, por lo que el silenciamiento de *SOCS-1* por metilación

impediría que dicha regulación se llevara a cabo, generando una proliferación descontrolada de las células plasmáticas bajo el estímulo de esta interleukina, conduciendo así a la progresión tumoral.

No se observó metilación del gen *p27^{KIP1}* y *RASSF1A* (Figura 10), sugiriendo que los mismos no serían blanco de inactivación por metilación en estas entidades.

Asimismo, evaluamos si existía asociación en el patrón de metilación entre los genes analizados observándose que *p15^{INK4B}* y *TP73* presentaban un comportamiento similar; 22,7% de los pacientes con MM mostraban los dos genes metilados, mientras que en 47,8% de los casos había ausencia de metilación de ambos genes ($p = 0,008$).

También en MGUS se observó asociación entre metilación de *p15^{INK4B}* y *TP73*; 57,1% de los pacientes estudiados presentaban ausencia de metilación en ambos genes, mientras que 19% de los casos tenían los dos genes metilados ($p = 0,04$).

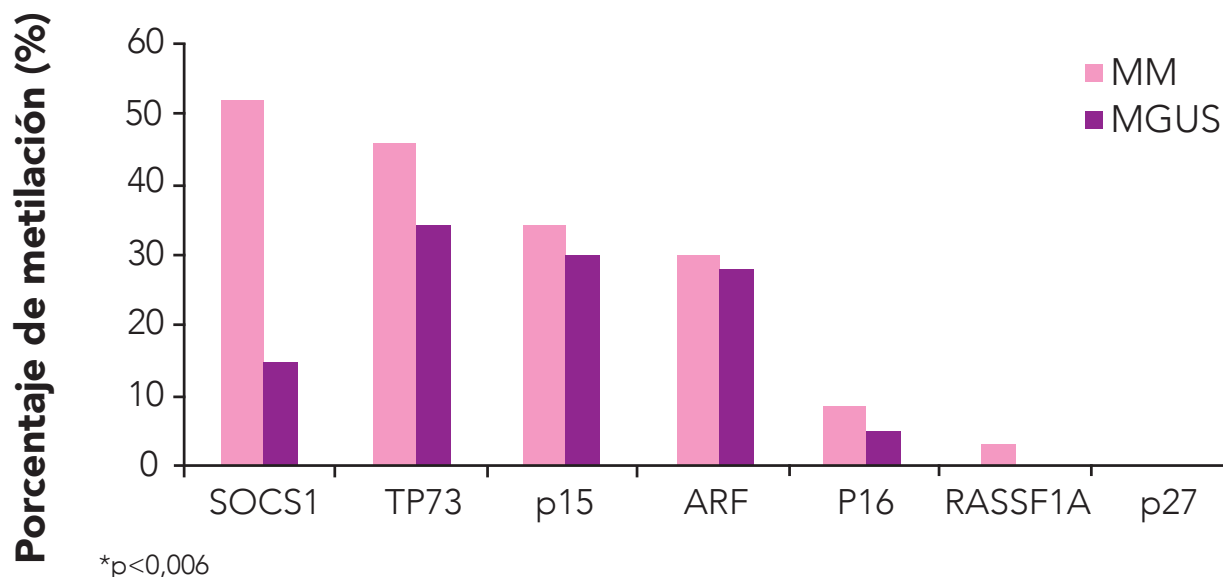


Figura 10. Frecuencia de metilación en MM y MGUS.

Numerosos autores han evaluado el estado de metilación del gen $p16^{INK4A}$, encontrándose en la literatura una gran dispersión de frecuencias para MM, que oscilan entre 0 y 56% ^(66, 67), con una media de 30-40%. Gonzalez-Paz et al. ⁽⁶⁸⁾ analizaron el estado de metilación de este gen en la mayor serie de pacientes con MM reportada (522 casos), encontrando una frecuencia de 34%. Si bien el patrón de metilación en MGUS ha sido mucho menos investigado que el de MM, los datos de la literatura muestran que en este desorden, $p16^{INK4A}$ ha sido también el gen más estudiado, registrándose valores de 0 a 38% de positividad ^(50, 69, 70).

Wang et al. ⁽⁷¹⁾ efectuaron un meta-análisis para determinar el rol potencial de la metilación aberrante de los promotores de $p15^{INK4B}$ y $p16^{INK4A}$ en la patogénesis de MM, encontrando una frecuencia de metilación de ambos promotores superior que en normales.

La metilación de $p15^{INK4B}$ se halló asociada al riesgo de desarrollo de MM en población caucásica y asiática, en cambio la metilación de $p16^{INK4A}$ sólo se halló asociada a dicho riesgo en asiáticos. Asimismo, los datos de este meta-análisis refuerzan la posible implicancia de la metilación de estos genes en la patogénesis del MM. Al efectuar el análisis de la sobrevida global en MM, no se encontraron diferencias entre los pacientes con presencia o ausencia de metilación en los GST evaluados, considerados en conjunto o evaluando cada uno de ellos en forma individual. En el caso del gen $p15^{INK4B}$ se observó una tendencia a mayor sobrevida en los pacientes sin metilación, pero sin significación estadística.

Nuestros datos evidencian que la metilación aberrante del promotor de GST constituye una lesión epigenética frecuente en MM y MGUS. La diferencia en la frecuencia de metilación observada en *SOCS-1* entre

ambas patologías, sugeriría que la metilación de este gen podría estar involucrada en la evolución clonal de MGUS a MM. Su silenciamiento podría resultar en una mayor respuesta a la señal de citoquinas que favorecería el desarrollo neoplásico.

La presencia de frecuencias similares para *ARF*, *p15^{INK4B}* y *p16^{INK4A}* en ambas entidades, sugeriría que la metilación de estos genes podría ser un evento temprano en la patogénesis de los desórdenes de células plasmáticas, probablemente no asociado a la progresión de MGUS a MM. El avance tecnológico de los últimos años ha permitido el uso de la tecnología de array para el análisis del patrón global de metilación del ADN en MM.

Walter et al. ⁽⁵³⁾ observaron hipometilación global y metilación de genes específicos tales como *CALCA*, *ONECUT2*, *GATA4* y *CDKN2B*, como un mecanismo de progresión de la enfermedad en la transición de MGUS a MM. Por otra parte Kaiser et al. ⁽⁷²⁾ combinando metilación de ADN y expresión génica evidenciaron que la hipermetilación de cuatro GST: *GPX3*, *RBP1*, *SPARC* y *TGFBI* estaba asociada con pronóstico desfavorable en MM.

Concluyendo, nuestros hallazgos y los de la literatura indican que la metilación sería un mecanismo importante en el desarrollo de los desórdenes de células plasmáticas, pudiendo ser de utilidad en la identificación de pacientes pasibles de ser beneficiados por tratamientos con agentes hipometilantes.

Regulación de la longitud telomérica en desórdenes de células plasmáticas

Los telómeros son regiones de ADN no codificante ubicadas en los extremos de los cromosomas eucarióticos.

Están constituidos por secuencias de ADN altamente conservadas, repetidas en tandem (TTAGGG) y asociadas a proteínas específicas. Cumplen un rol fundamental en la protección del ADN de la acción de enzimas degradativas y de las fusiones terminales, preservando la estabilidad e integridad cromosómica.

Por otra parte, determinan importantes interacciones entre los cromosomas y la matriz nuclear, influyendo en la localización de los mismos en el núcleo, el apareamiento de los cromosomas homólogos y su movimiento durante la división celular. Asimismo, ejercen efectos sobre la transcripción de genes situados en regiones subtelo méricas e interactúan con los mecanismos regulatorios del ciclo celular ⁽⁷³⁾. La disfunción telomérica es considerada una de las causas de inestabilidad genómica ⁽⁷⁴⁾.

Diferentes reportes han demostrado que el acortamiento telomérico contribuye directamente a la presencia de alteraciones cromosómicas usualmente encontradas en diversos tipos de cáncer. Datos de la literatura identifican numerosos factores que aumentan la probabilidad de que los telómeros se fusionen o asocien a otros extremos cromosómicos, incluyendo la reducción crítica en el número de repeticiones teloméricas y la presencia de mutaciones en los genes que codifican para proteínas de regulación de la longitud telomérica (LT) ⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾.

El mantenimiento de la LT depende de la interacción entre la enzima telomerasa y la maquinaria de replicación del ADN. La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico que se encuentra constituido por dos subunidades: *hTERT* (Telomerase Reverse Transcriptase) que presenta la actividad catalítica de transcriptasa reversa y *hTERC* (Telomerase RNA Component) que provee el molde para la adición de nuevas repeticiones teloméricas al extremo 3' simple cadena. En referencia a *hTERT*, se sabe que su sobre-expresión en células normales le permite a éstas extender su tiempo de vida en cultivo, y desarrollar un fenotipo neoplásico ^(78, 79).

En humanos, la telomerasa se encuentra ausente en la mayoría de las células somáticas normales, presenta bajos niveles en poblaciones celulares con alto potencial proliferativo como linfocitos activados, células de las criptas intestinales, entre otras, y muestra altos niveles de expresión en células germinales, stem y tumorales así como en líneas celulares inmortalizadas ⁽⁸⁰⁾.

La estabilización de la LT por activación de la telomerasa se observa en el 85% de todas las formas de cáncer humano, sugiriendo un rol para esta enzima durante la progresión tumoral. Los telómeros disfuncionales, críticamente acortados, determinan la activación de los mecanismos de respuesta del daño al ADN.

En este sentido, las proteínas de unión a telómeros cumplen la función de proteger los extremos cromosómicos, regulando negativamente la LT. Las mismas se disponen en dos grandes complejos, protector (*shelterin complex*) y no protector (*non-shelterin complex*) de los telómeros ⁽⁸¹⁾.

El primero de ellos se encuentra conformado por seis proteínas: TRF1 y TRF2 (telomeric repeat binding factor 1 y 2), POT1 (protection of telomeres 1), TIN2 (TRF1-interacting nuclear factor 2), RAP1 (repressor activator protein 1) y TPP1 (POT1- and TIN2-interacting protein 1).

Las mismas actúan dinámicamente con numerosos factores, involucrados en el procesamiento del ADN y el control del ciclo celular, que transitoriamente se ubican en la región telomérica para modelar su estructura y asegurar la integridad genómica ⁽⁸²⁾.

Si bien los estudios para poder comprender la función que cada proteína cumple dentro del complejo están en aumento, es poco aun lo que se conoce respecto de la regulación transcripcional, traduccional y post-traducciona de las mismas y de su importancia durante las distintas etapas del ciclo celular, en el daño al ADN y en los procesos de diferenciación celular ⁽⁸³⁾. Diferentes trabajos han evaluado la LT y la actividad de telomerasa en pacientes con MM ⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾.

Estudios previos de nuestro grupo ⁽⁸⁶⁾ muestran la presencia de acortamiento telomérico significativo en MM, así como su asociación con parámetros clínicos, sugiriendo su posible rol como marcador tumoral. Por otro lado, Xu y et al. ⁽⁸⁴⁾ observaron un aumento en la actividad de telomerasa y su correlación negativa con la longitud telomérica y positiva con la expresión de *hTERT* y *TANK1* en individuos con MM. En referencia a MGUS, la disfunción telomérica ha sido muy escasamente estudiada, encontrándose dos trabajos en la literatura con un número muy reducido de casos ^(84, 86).

En nuestro laboratorio hemos evaluado la expresión de los seis genes que regulan negativamente la LT: *TRF1*, *TRF2*, *POT1*, *TPP1*, *RAP1* y *TIN2* en células de MO de pacientes con MM y MGUS, a fin de evaluar la participación del complejo protector en el acortamiento telomérico descrito en estas entidades. Estos resultados se correlacionaron con la expresión de la enzima telomerasa, a través de su subunidad catalítica *hTERT*, la longitud telomérica medida por el ensayo de TRF (Terminal

Restriction Fragments) ⁽⁸⁹⁾ y las características clínico-patológicas de los pacientes en estudio. Se evaluaron 74 pacientes con MM (41 varones; edad media: 68,4 años, rango: 30-87 años) y 69 con MGUS (38 varones; edad media: 69,1 año, rango (39-88 años).

Los estudios de expresión génica se llevaron a cabo empleando PCR en tiempo real (qRT-PCR), mediante la metodología Taq-Man, utilizando primers y sondas específicas para cada gen ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾.

Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente empleando el test de Mann-Whitney. El coeficiente de Kendall fue empleado para los estudios de correlación entre expresión génica y longitud telomérica o las variables clínicas analizadas.

Los puntos de corte en la expresión de *hTERT* fueron seleccionados de acuerdo al test Receiver Operating Characteristic (ROC).

La sobrevida global fue estimada por el método de Kaplan-Meier y comparadas con el log-rank test.

Para todos los test, se consideró un $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

El análisis de los componentes del complejo protector de los telómeros mostró una marcada sobre-expresión de todos ellos, a excepción de *TRF1*, con diferencias significativas para *POT1* y *TRF2* en MM respecto de MGUS ($p=0,002$ y $p=0,001$, respectivamente) (Figura 11) ^(89, 93).

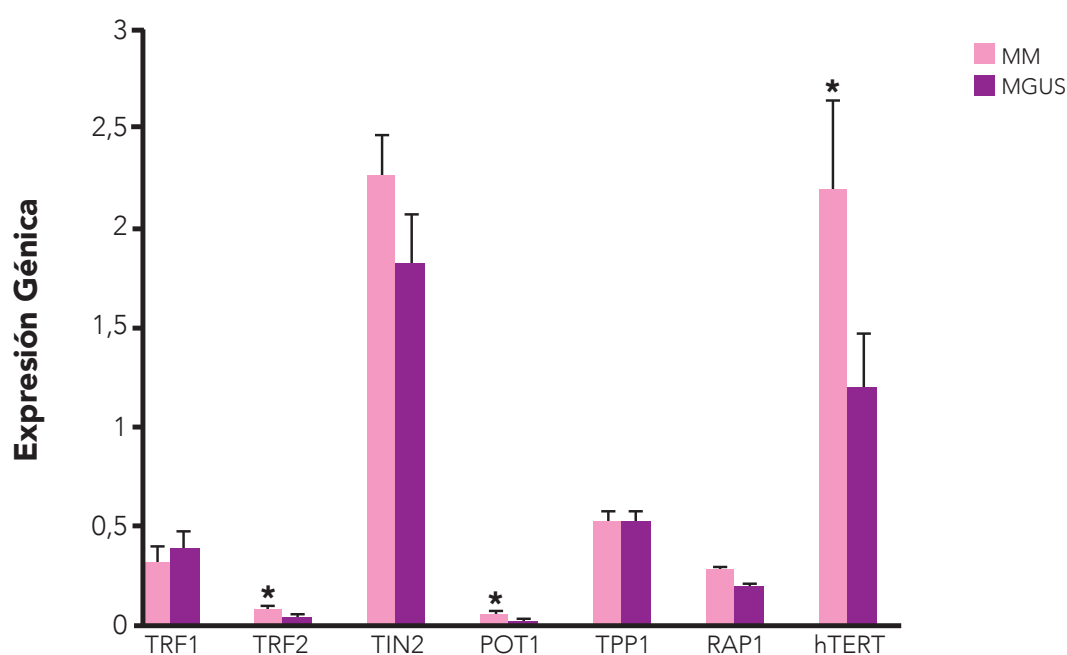


Figura 11. Histograma mostrando los perfiles de expresión de los genes del complejo protector de telómeros y *hTERT* en pacientes con MM y MGUS. Diferencias significativas entre entidades * $p < 0,002$.

Dado que los componentes del complejo protector actúan remodelando la estructura telomérica, la modificación global de su expresión podría afectar la función de los telómeros en las células de mieloma, contribuyendo a la progresión de MGUS a MM. En concordancia con nuestras observaciones, Bellon y et al. ⁽⁹⁴⁾ detectaron un aumento significativo de la expresión de *TRF2* y *TIN2* en pacientes con leucemia T

del adulto, en tanto que Augereau et al. ⁽⁹⁵⁾ aportaron evidencias de la desprotección de los telómeros asociada a una alteración del complejo telomérico en estadios tempranos de la leucemia linfocítica crónica.

En este contexto, diferentes estudios en células tanto mieloides como linfoides de pacientes con neoplasias hematológicas han sugerido a la disfunción telomé-

rica como un evento temprano en el proceso de tumorigénesis, contribuyendo a la transformación maligna. En cuanto al análisis de LT, ambas patologías mostraron acortamiento telomérico significativo

asociado a una alta expresión de *hTERT* en comparación con lo observado en los controles normales, siendo además la expresión de telomerasa significativamente mayor en MM respecto de MGUS (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de LT y expresión de telomerasa en pacientes y controles

Grupos	LT (kb) (X±ES)	Expresión <i>hTERT</i>
Controles	8,12±0,26	0,01±0,003
MGUS	6,93±0,4*	1,18±0,27*#
MM	6,57±0,4*	2,33±0,47*

*Diferencias significativas respecto de controles ($p<0,04$); # Diferencias significativas respecto de MM ($p=0,03$).

El análisis de los resultados en ambas entidades mostró una gran heterogeneidad en la expresión de *hTERT*, con pacientes que sobre-expresan este gen y otros con bajos niveles de mRNA⁽⁸⁹⁾.

Esto determinó la utilización de curvas ROC a fin de establecer los puntos de corte que permitieran dividir a los pacientes en diferentes grupos de expresión de *hTERT*: bajo ($\leq 1,08$) (grupo I; GI), intermedio ($< 1,08$ y $> 5,0$) (grupo II; GII) y alto ($> 5,0$) (grupo III; GIII). Ambas entidades presentaron una distribución similar de pacientes por grupo, con la mayoría de los casos correspondiendo a GI (54 MGUS y 45 MM) y una menor proporción a GIII (5 MGUS y 10 MM), mostrando en MGUS la presencia de casos con alta expresión de *hTERT*, lo que sustentaría su condición de entidad pre-maligna.

Por su parte, el análisis de la LT permitió detectar una correlación inversa con la expresión de *hTERT* tanto en MGUS como en MM.

Si bien el acortamiento telomérico en estas entidades ya había sido previamente reportado^(86, 87), esta estrecha correlación con los niveles de expresión de *hTERT* resulta novedosa e indica la activa participación de esta enzima en el mantenimiento de la LT⁽⁸⁹⁾.

Wu et al.⁽⁸⁷⁾ sugieren que la combinación de telómeros cortos y actividad aumentada de esta enzima definiría a un subgrupo de pacientes con mal pronóstico.

En este aspecto, resultaron interesantes las diferencias observadas teniendo en cuenta los grupos de expresión de *hTERT*, mostrando para ambas patologías telómeros más cortos en los casos de mayor actividad de telomerasa (GIII).

Estos resultados indicarían la presencia de un grupo de pacientes con MGUS con telómeros cortos y elevados niveles de *hTERT*, sugiriendo un rol de estos parámetros en la progresión de MGUS a MM⁽⁸⁹⁾.

Asimismo, se analizó la asociación entre la expresión de genes teloméricos con factores pronóstico en desórdenes de células plasmáticas.

En MM, encontramos que la sobre-expresión de *POT1* estuvo asociada a estadios Durie-Salmon avanzados ($p=0,02$), hipercalcemia ($p=0,02$), la presencia de lesiones óseas ($p=0,009$), y aumento en el nivel de $\beta 2M$ ($p=0,02$)⁽⁹³⁾.

Asimismo, el porcentaje de infiltración de células plasmáticas en la médula ósea se asoció positivamente con la expresión de *TRF2* ($p=0,0002$) y *hTERT* ($p=0,002$) y negativamente con la LT ($p=0,02$), en tanto que los niveles de LDH se relacionaron significativamente con la expresión de *TRF2* ($p=0,01$)⁽⁸⁹⁾.

A través de un análisis multivariado, se observó además que la expresión de *POT1* resultó ser un factor pronóstico independiente para la sobrevida global de los pacientes con MM ($p=0,04$), sugiriendo al mismo como un posible marcador molecular de valor pronóstico en esta entidad. *POT1* es el único componente del complejo protector con alta especificidad por el ADN telomérico simple cadena.

En concordancia con nuestros hallazgos, Wan et al.⁽⁹⁶⁾ observaron que en células de cáncer gástrico el silenciamiento de la expresión de *POT1*, mediante ARN de interferencia, causa inhibición de la proliferación y de la invasión de estas células, sustentando que un aumento en la expresión de *POT1* jugaría un rol importante en la tumorigénesis de esta entidad.

En referencia a MGUS, las bases moleculares de su evolución a un estado maligno no son aún bien conocidas⁽⁹⁷⁾. Si bien existen diferentes predictores de riesgo de progresión, como ser el tamaño de la proteína M, el tipo de inmunoglobulina, la infiltración en médula ósea y la relación de cadenas livianas en el suero, se cree que el

componente estromal del microambiente de la médula ósea jugaría un rol importante en la evolución de la enfermedad^(97, 98).

En nuestra serie de pacientes con MGUS, no detectamos asociación con los parámetros clínicos evaluados, pero la presencia de un grupo de casos con telómeros cortos y alta expresión de genes asociados a telómeros nos permite sugerir a estos eventos como probables marcadores pronóstico que podrían resultar en una clasificación de riesgo individual más apropiada.

Posteriormente, efectuamos el análisis de los genes correspondientes al complejo no-shelterin, particularmente *RPA1*, involucrado en procesos de replicación, el complejo *MRE11-RAD50-NBS1*, relacionado a reparación del daño al ADN, y *DKC1* asociado a estabilización del complejo telomerasa⁽¹⁰³⁾.

Este análisis permitió detectar un incremento significativo de todos los genes evaluados en MM respecto de MGUS ($p<0,032$), asociado en ambas entidades a telómeros más cortos y aumento de la expresión de *hTERT*, sugiriendo un rol de estos genes en la progresión de la enfermedad. La correlación con las características clínicas mostró asociación entre aumento de la expresión génica y el porcentaje de infiltración de la médula ósea ($p<0,03$).

Estos hallazgos muestran por primera vez un desbalance en el perfil de expresión de los genes del complejo no-shelterin en desórdenes de células plasmáticas, pudiendo contribuir a la comprensión del rol de la disfunción telomérica en el mantenimiento y proliferación de las células plasmáticas. La disfunción telomérica es considerada una de las causas moleculares de la inestabilidad genética⁽⁷⁴⁾, siendo el acortamiento telomérico uno de los factores que contribuye directamente a la presencia de anomalías cromosómicas usualmente encontradas en diversos tipos de cáncer.

Esta reducción telomérica conduciría a la formación de fusiones entre cromosomas que finalmente resultarán en nuevos rearrreglos genéticos característicos de las células neoplásicas^(99, 100).

Diferentes estudios han demostrado alteraciones citogenéticas similares en MGUS y en MM, sugiriendo un modelo para la evolución de MGUS basado en la inestabilidad genómica manifestada por aneuploidía como un evento de origen de alteraciones cromosómicas^(101, 102).

Nuestros estudios^(86, 89, 93, 103, 104) demuestran la presencia de inestabilidad genómica, acortamiento de los extremos cromosómicos y aumento de la actividad de telomerasa en MM y MGUS, y sugieren su participación en el desarrollo y/o progresión de la enfermedad.

La presente detección de modificaciones en la expresión de genes de unión a telómeros, refuerza las observaciones anteriores e indica la probable contribución de los mismos al mantenimiento de la LT en desórdenes a células plasmáticas.

Agradecimientos

El presente estudio se efectuó con subsidios provenientes del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

Referencias

1. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011; 154: 32-75.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment to multiple myeloma. *Leukemia.* 2009; 23: 3-9.
3. Weiss BM, Kuehl WM. Advances in understanding monoclonal gammopathy of undetermined significance as a precursor of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2010; 3: 165-74.
4. Beà S, Campo E. Secondary genomic alterations in non-Hodgkin's lymphomas: tumor-specific profiles with impact on clinical behavior. *Haematologica.* 2008; 93: 641-5.
5. Ferreira BI, García JF, Suela J, et al. Comparative genome profiling across subtypes of low-grade B-cell lymphoma identifies type-specific and common aberrations that target genes with a role in B-cell neoplasia. *Haematologica.* 2008; 93: 670-9.
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 93: 1091-110.
7. Popescu NC, Zimonjic DB. Molecular cytogenetic characterization of cancer cell alterations. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 93: 10-21.
8. Klein U, Jauch A, Hielscher T, et al. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with Lenalidomide and Dexamethasone. *Cancer.* 2011; 117: 2136-44.
9. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nature Rev Clin Oncol.* 2018; 15: 409-21.
10. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009; 23: 2210-21.
11. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell.* 2006; 9: 313-25.
12. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with non-hyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood.* 2003; 102: 2562-7.
13. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene.* 2001; 20: 5611-22.
14. Gabrea A, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Insertion of excised IgH switch sequences causes overexpression of cyclin D1 in a myeloma tumor cell. *Mol Cell.* 1999; 3: 19-23.
15. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest.* 2012; 122: 3456-63.
16. Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol Mech.* 2011; 6: 249-74.
17. Shaughnessy J Jr, Gabrea A, Qi Y, Brents L, et al. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood.* 2001; 98: 217-23.
18. Chesi M, Nardini E, Lim R, et al. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood.* 1998a; 92: 3025-34.

19. Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan O, et al. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood*. 1998b; 91: 4457-63.
20. Iida S, Rao PH, Butler M, et al. Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. *Nat Genet*. 1997; 17: 226-30.
21. Uranishi M, Iida S, Sanda T, et al. Multiple myeloma oncogene 1 (MUM1)/interferon regulatory factor 4 (IRF4) upregulates monokine induced by interferon-gamma (MIG) gene expression in B-cell malignancy. *Leukemia*. 2005; 19: 1471-8.
22. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 6333-8.
23. Gabrea A, Bergsagel PL, Kuehl WM. Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. *DNA Repair*. 2006; 5: 1225-33.
24. Chiecchio L, Protheroe RK, Ibrahim AH, et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia*. 2006; 20: 1610-7.
25. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and 17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005; 106: 2837-40.
26. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem cell transplantations. *Blood*. 2006; 108: 1724-32.
27. Leone PE, Walker BA, Jenner MW, et al. Deletions of CDKN2C in multiple myeloma: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 6033-41.
28. Chang H, Qi X, Jiang A, et al. 1p21 deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transp*. 2010; 45: 117-21.
29. Seong C, Delasalle K, Hayes K, et al. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1998; 101: 189-94.
30. Sawyer JR, Tricot G, Lukacs JL, et al. Genomic instability in multiple myeloma: evidence for jumping segmental duplications of chromosome arm 1q. *Genes Chrom Cancer*. 2005; 42: 92-106.
31. Sawyer JR, Tian E, Thomas E, et al. Evidence for a novel mechanism for gene amplification in multiple myeloma: 1q12 pericentromeric heterochromatin mediates breakage-fusion-bridge cycles of a 1q12 approximately 23 amplicon. *Br J Haematol*. 2009; 147: 484-94.
32. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet*. 2011; 204: 3-12.
33. Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia*. 2006; 20: 2034-40.
34. Mosca L, Musto P, Todoerti K, et al. Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles. *Am J Hematol*. 2013; 88: 16-23.
35. Stella F, Pedrazzini E, Rodríguez A, et al. New recurrent chromosome alterations in patients with multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cytogenet Genom Res*. 2011; 134: 249-59.
36. Stella F, Pedrazzini E, Baialardo E, Slavutsky I. Estudios citogenéticos y citomoleculares en desórdenes a células plasmáticas: Importancia de los rearrreglos estructurales que involucran al cromosoma 1. *Rev de la Fac de Cs Exactas, Quím y Nat, Univ de Morón*. 2013; 11: 111-28.
37. Stella F, Pedrazzini E, Baialardo E, Fantl DB, Schutz N, Slavutsky I. Quantitative analysis of CKS1B mRNA expression and copy number gain in patients with plasma cell disorders. *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 53: 110-7.
38. Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood*. 2010; 116: e56-65.

39. Chang H, Yeung J, Xu W, et al. Significant increase of CKS1B amplification from monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma and plasma cell leukaemia as demonstrated by interphase fluorescence in situ hybridisation. *Br J Haematol*. 2006; 134: 613-5.
40. Shaughnessy J Jr, Zhan F, Burington BE, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007; 109: 2276-84.
41. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1949-52.
42. Lai YY, Huang XJ, Cai Z, et al. Prognostic power of abnormal cytogenetics for multiple myeloma: a multicenter study in China. *Chin Med J*. 2012; 125: 2663-70.
43. Esteller M, Tortola S, Toyota M, et al. Hypermethylation-associated inactivation of p14ARF is independent of p16INK4a methylation and p53 mutational status. *Cancer Res*. 2000; 60: 129-33.
44. Esteller N, Fraga MF, Guo M, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 3001-7.
45. Esteller M, Gaidano G, Goodman SN, et al. Hypermethylation of the DNA repair gene O (6)-methylguanine DNA methyltransferase and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 26-32.
46. Bergman Y, Cedar H. DNA methylation dynamics in health and disease. *Nat Struct Mol Biol*. 2013; 20: 274-81.
47. Herman J, Graff J, Myohanen S, Nelkin B, Baylin S. Methylation-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 9821-6.
48. Galm O, Wilop S, Reichelt J, et al. DNA methylation changes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2004; 18: 1687-92.
49. San Miguel J, Garcia-Sanz R, Lopez-Perez R. Analysis of methylation pattern in multiple myeloma. *Acta Haematol*. 2005; 14 Supp(1): 23-6.
50. Seidl S, Ackermann J, Kaufmann H, et al. DNA methylation analysis identifies the E-cadherin gene as a potential marker of disease progression in patients with monoclonal gammopathies. *Cancer*. 2004; 15: 2598-606.
51. Martin P, García-Cosío M, Santon A, et al. Aberrant gene promoter methylation in plasma cell dyscrasias. *Exp Mol Pathol*. 2008; 84: 256-61.
52. De Carvalho, Colleoni GW, Almeida MS, et al. TGFBR2 aberrant methylation is a potential prognostic marker and therapeutic target in multiple myeloma. *Int J Cancer*. 2009; 125: 1985-91.
53. Walker B, Wardell C, Chiecchio L, et al. Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma. *Blood*. 2011; 117: 553-62.
54. Lee MH, Yang HY. Regulation of G1 cyclin-dependent kinases and cancers. *Cancer Metast Rev*. 2003; 22: 435-49.
55. Gallagher S, Kefford F, Rizos H. The ARF tumor suppressor. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38: 1637-41.

56. Vidal A, Koff A. Cell-cycle inhibitors: three families united by a common cause. *Gene*. 2000; 247: 1-15.
57. Moll U, Slade N. p63 and p73: Roles in Development and Tumor Formation. *Mol Cancer Res*. 2004; 2: 371-86.
58. Ramadan S, Terrinoni A, Catani MV, et al. p73 induces apoptosis by different mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331: 713-7.
59. Vos MD, Ellis CA, Bell A, et al. Ras uses the novel tumor suppressor RASSF1A as an effector to mediate apoptosis. *J Biol Chem*. 2000; 275: 35669-72.
60. Shivakumar L, Minna J, Sakamaki T, et al. The RASSF1-A tumor suppressor blocks cell cycle progression and inhibits cyclin D1 accumulation. *Mol Cell Biol*. 2002; 22: 4309-18.
61. Kreb D, Hilton D. SOCS: physiological suppressor of cytokine signaling. *J Cell Sci*. 2000; 113: 2813-9.
62. Stanganelli C, Arbelbide J, Fantl D, et al. DNA-methylation analysis of tumor suppressor genes in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Hematol*. 2010; 89: 191-9.
63. Takahashi T, Shivapurkar N, Reddy J, et al. DNA methylation profiles of lymphoid and hematopoietic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 2928-35.
64. Galm O, Yoshikawa H, Esteller M, et al. SOCS-1, a negative regulator of cytokine signaling, is frequently silenced by methylation in multiple myeloma. *Blood*. 2003; 101: 2784-8.
65. Depil S, Saudemont A, Quesnel B. SOCS-1 gene methylation is frequent but does not appear to have prognostic value in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2003; 17: 1678-9.
66. Urashima M, Teoh G, Ogata A, et al. Characterization of p16 INK4A expression in multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Clin Cancer Res*. 1997; 3: 2173-9.
67. Krämer A, Schultheis B, Bergmann J, et al. Alterations of the cyclin D1/pRb/p16(INK4A) pathway in multiple myeloma. *Leukemia*. 2002; 16: 1844-51.
68. Gonzalez-Paz N, Chung WJ, McClure RF, et al. Tumor suppressor p16 methylation in multiple myeloma: biological and clinical implications. *Blood*. 2007; 109: 1228-32.
69. Chim CS, Fung TK, Liang R. Disruption of INK4/CDK/Rb cell cycle pathway by gene hypermethylation in multiple myeloma and MGUS. *Leukemia*. 2003; 17: 2533-5.
70. Kim H, Wook D, Kim M, et al. Prevalence of p16 methylation and prognostic factors in plasma cell myeloma at a single institution in Korea. *Ann Lab Med*. 2013; 33: 28-33.
71. Wang X, Zhu YB, Cui HP, et al. Aberrant promoter methylation of p15INK4B and p16INK4A genes may contribute to the pathogenesis of multiple myeloma: a meta-analysis. *Tumor Biol*. 2014; 35: 9035-43.
72. Kaiser M, Johnson D, Wu P, et al. Global methylation analysis identifies prognostically important epigenetically inactivated tumor suppressor genes in multiple myeloma. *Blood*. 2013; 122: 219-26.
73. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*. 1992; 11: 1921-9.
74. Gisselsson D, Jonson T, Petersén A, et al. Telomere dysfunction triggers extensive DNA fragmentation and evolution to complex chromosome abnormalities in human malignant tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 12683-8.
75. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright WE. Telomerase and cancer. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 677-85.
76. Karlseder J, Smogorzewska A, De Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science*. 2002; 295: 2446-9.
77. Denchi EL, de Lange T. Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1. *Nature*. 2007; 448: 1068-71.

78. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998; 279: 349-52.
79. Cairney CJ, Keith WN. Telomerase redefined: Integrated regulation of hTR and hTERT for telomere maintenance and telomerase activity. *Biochimie*. 2008; 90: 13-23.
80. Calado RT, Young NS. Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood*. 2008; 111: 4446-55.
81. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*. 2005; 19: 2100-10.
82. Deng Y, Chan SS, Chang S. Telomere dysfunction and tumor suppression: the senescence connection. *Nature*. 2008; 8: 450-8.
83. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11: 171-81.
84. Xu D, Zheng C, Bergenbrant S, et al. Telomerase activity in plasma cell dyscrasias. *Br J Cancer*. 2001; 84: 621-5.
85. Shiratsuchi M, Muta K, Abe Y, et al. Clinical significance of telomerase activity in multiple myeloma. *Cancer*. 2002; 94: 2232-8.
86. Cottliar A, Pedrazzini E, Corrado C, Engelberger MI, Narbaitz M, Slavutsky I. Telomere shortening in patients with plasma cell disorders. *Eur J Haematol*. 2003; 71: 334-40.
87. Wu KD, Orme LM, Shaughnessy J Jr, Jacobson J, Barlogie B, Moore MA. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogeneity, cytogenetic status, and overall survival. *Blood*. 2003; 101: 4982-9.
88. Ladetto M, Compagno M, Ricca I, et al. Telomere length correlates with histopathogenesis according to the germinal center in mature B-cell lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2004; 103: 4644-9.
89. Panero J, Arbelbide J, Fantl DB, Rivello HG, Kohan D, Slavutsky I. Altered mRNA expression of telomere-associated genes in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Mol Med*. 2010; 16: 471-8.
90. Hu LH, Chen FH, Li YR, Wang L. Real-time determination of human telomerase reverse transcriptase mRNA in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 3514-7.
91. Klapper W, Krams M, Qian W, Janssen D, Parwaresch R. Telomerase activity in B-cell non-Hodgkin lymphomas is regulated by hTERT transcription and correlated with telomere-binding protein expression but uncoupled from proliferation. *Br J Cancer*. 2003; 89: 713-9.
92. Poncet D, Belleville A, t'kint de Roodenbeke C, et al. Changes in the expression of telomere maintenance genes suggest global telomere dysfunction in B-chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008; 111: 2388-91.
93. Panero J, Stanganelli C, Arbelbide J, et al. Expression profile of shelterin components in plasma cell disorders. Clinical significance of POT1 overexpression. *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 52: 134-9.
94. Bellon M, Datta A, Brown M, et al. Increased expression of telomere length regulating factors TRF1, TRF2 and TIN2 in patients with adult T-cell leukemia. *Int J Cancer*. 2006; 119: 2090-7.
95. Augereau A, T'kint de Roodenbeke C, Simonet T, et al. Telomeric damage in early stage of chronic

lymphocytic leukemia correlates with shelterin dysregulation. *Blood*. 2011; 118: 1316-22.

96. Wan SM, Tie J, Zhang YF, et al. Silencing of the hPOT1 gene by RNA interference promotes apoptosis and inhibits proliferation and aggressive phenotype of gastric cancer cells, likely through up-regulating PinX1 expression. *J Clin Pathol*. 2011; 64: 1051-7.
97. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, de Larrea CF. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2008; 22: 1651-7.
98. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010; 24: 1121-7.
99. Gisselsson D, Jonson T, Yu C, et al. Centrosomal abnormalities, multipolar mitoses, and chromosomal instability in head and neck tumours with dysfunctional telomeres. *Br J Cancer*. 2002; 87: 202-7.
100. Höglund M, Gisselsson D, Hansen GB, Sähl T, Mitelman F. Ovarian carcinoma develops through multiple modes of chromosomal evolution. *Cancer Res*. 2003; 63: 3378-85.
101. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomics abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002; 100: 1417-24.
102. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood*. 2008; 111: 4700-5.
103. Panero J, Stella F, Schutz N, Fantl DB, Slavutsky I. Differential expression of non-shelterin genes associated with high telomerase levels and telomere shortening in plasma cell disorders. *Plos One*. 2015; 10: e0137972.
104. Panero J, Santos PD, Slavutsky I. Telomere protein complexes and their role in lymphoid malignancies. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2017; 9: 17-30.





MIELOMA MÚLTIPLE

Bolivia

Mieloma Múltiple en Bolivia

Wendy Cabrera Aguilar¹

1. Hospital Materno Infantil – Caja Nacional de Salud y Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

Introducción

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por la producción anormal de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas. Esta entidad pertenece a un grupo de enfermedades denominada discrasia de células plasmáticas⁽¹⁾.

Sus manifestaciones clínicas son heterogéneas y los hallazgos laboratoriales son variados. Los síntomas más reportados son fatiga, dolor óseo e infecciones a repetición⁽²⁾.

Las infecciones son la principal causa de mortalidad en los pacientes con esta enfermedad⁽³⁾.

Su diagnóstico se basa en el cumplimiento de criterios diagnósticos⁽⁴⁾ que confirmen la enfermedad para posteriormente clasificarla según riesgo e iniciar el tratamiento correspondiente^(5, 6).

Es una entidad con amplias opciones de tratamiento que en la actualidad incluye un arsenal grande de agentes nuevos de primera^(7, 8) y segunda generación⁽⁹⁾.

Generalidades de Bolivia

El Estado Plurinacional de Bolivia está situado al centro-oeste de Sudamérica. Limita al norte y este con Brasil, al oeste con Chile y Perú y al sur con Paraguay y Argentina. Políticamente está dividido en 9 departamentos con una gran biodiversidad en su geografía. Su población actual es de 10.290.003 habitantes. El 62,43% de la población ocupa zonas urbanas y el restante 37,57% las zonas rurales ⁽¹⁰⁾.

Los principales departamentos son La Paz, Santa Cruz y Cochabamba.

Mieloma múltiple en Bolivia

El registro de datos acerca de las enfermedades neoplásicas y en particular sobre el mieloma múltiple es incompleta. El Ministerio de Salud y Deportes cuenta con el Programa de Enfermedades no Transmisibles que es el responsable de la recolección de estos datos a nivel nacional. Recurriendo a esta fuente se informa que sólo cuenta con información a partir del 2011. Como se puede ver en las tablas proporcionadas por el programa mencionado (Anexo 1), en la gestión 2011 sólo se presentaron 7 casos de mieloma múltiple (4 casos registrados en la Tabla 1 y 3 en la Tabla 2). Y se aclara que sólo se recabó información de casos de mieloma de la Caja Nacional de Salud.

En la gestión 2012 se registraron 22 casos detectados en diferentes seguros de salud y también en centros de salud públicos pero con predominio en el departamento de La Paz y no así del resto del país. La información de la gestión 2013 se encuentra en análisis y estará disponible en marzo 2015 tiempo que toma el programa para garantizar la inclusión de todos los casos. Si bien los datos del Programa Nacional de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud y Deportes del Estado pluri-

nacional de Bolivia sobre mieloma múltiple son incompletos podemos mencionar que: En la gestión 2011 se registraron 7 casos de mieloma múltiple, 5 de sexo masculino (71,4%) y 2 de sexo femenino (28,6%). La edad promedio de presentación fue de 55,8 años. El 100% de los casos tenía residencia en La Paz (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en la gestión 2011

Nº de casos diagnosticados	7
Sexo masculino	5
Sexo femenino	2
Promedio de edad (años)	55,8
Lugar de residencia La Paz	7

En la gestión 2012 se registraron 22 casos de mieloma múltiple, 15 de sexo masculino (68%) y 7 de sexo femenino (32%). La edad promedio de presentación fue de 63 años. La mayor parte de los pacientes residía en La Paz (18 casos), 2 en Pando y 2 en Potosí (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en la gestión 2012

Nº de casos diagnosticados	22
Sexo masculino	15
Sexo femenino	7
Promedio de edad (años)	61,4
Lugar de residencia	
La Paz	18
Pando	2
Potosí	2

Fuente: Programa Nacional de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud y Deportes del Estado plurinacional de Bolivia.

Mieloma múltiple en la Caja Nacional de Salud

La Caja Nacional de Salud (CNS) es el seguro de salud a corto plazo más grande del país, cubre una población de 3.173.762 asegurados.

La mayor parte de sus asegurados se encuentran en el departamento de La Paz (con una población de 1.169.547 que corresponde al 36,85%) ⁽¹¹⁾.

En el Hospital Materno Infantil de la ciudad de La Paz se encuentra su único servicio de Hematología y Hemoterapia constituyéndose en un centro de referencia nacional. Aunque cabe aclarar que hay médicos Hematólogos en algunas capitales de departamento. En una revisión realizada sobre los casos nuevos de mieloma múltiple diagnosticados en este servicio de Hematología (CNS - La Paz) durante un año (marzo 2012 a febrero 2013) se presentaron 14

casos nuevos de mieloma múltiple. El 50% de los casos correspondían al sexo masculino (relación de hombres-mujeres de 1:1).

El rango de edad fue de 38 a 74 años con una media de 57,7 años y una mediana de 58,5 años. La mayoría de los pacientes provenía del departamento de La Paz (92%). El tiempo de duración desde el inicio del cuadro clínico hasta su diagnóstico fue de 1 a 12 meses (promedio 4,1 meses).

En relación a las manifestaciones clínicas la mayoría de los pacientes presentó astenia, pérdida de peso, dolor óseo y lumbalgia (Tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de 14 pacientes con mieloma múltiple

Manifestaciones clínicas	%
Astenia	86
Pérdida de peso	71
Dolor óseo	57
Lumbalgia	50
Infecciones	29
Hiporexia	21
Fractura patológica	14
Diaforesis	14
Tumores (Plasmocitomas)	14
Dificultad respiratoria	7

Fuente: Elaboración propia.

En los exámenes complementarios se evidenció que todos los pacientes presentaron anemia al momento del diagnóstico y

la mayoría presentó aumento de la velocidad de eritrosedimentación y descenso de la albúmina (Tabla 4).

Tabla 4. Pruebas sanguíneas en pacientes con mieloma múltiple

Característica (unidades)	Rango normal	Pacientes con MM			
		Normal	Baja	Alta	Muy alta
Hemoglobina (g/dl)	14,0 - 17,0	0	100%		
Leucocitos (/ml)	5000 - 10000	86%	14%		
Velocidad de eritrosedimentación (mm/h)	Hasta 15 varones Hasta 20 mujeres	14%	0	50%	36%
Creatinina (mg/dl)	0,5 - 1,4	57%	0	43%	
Proteínas totales (g/dl)	6,6 - 8,7	50%	29%	21%	
Albúmina (g/dl)	3,5 - 5,5	36%	64%		
Globulinas (g/dl)	2 - 3,5	21,5%	7%	71,5%	
Calcio (mg/dl)	8,1 - 11,8	86%	14%		

Fuente: Elaboración propia.

El tipo de inmunoglobulina monoclonal más frecuente fue la IgG seguida de IgA (Tabla 5).

Tabla 5. Pruebas sanguíneas en pacientes con mieloma múltiple

Característica	Valor	%
Electroforesis de proteínas con pico monoclonal	Si	71%
	No	29%
Inmunoglobulina aumentada	IgG	50%
	IgA	21%
	Cadenas ligeras	14%
	Ninguna	14%
Plasmocitosis en médula ósea	< 10%	29%
	> 10%	71%

Fuente: Elaboración propia.

La mayoría de los pacientes recibió manejo con el esquema Talidomida-dexametasona (43%) seguido de poliquimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, melfalán, prednisona, vincristina) (29%), melfalán-prednisona (14%), dexametasona (7%) y ciclofosfamida-prednisona (Figura 1).

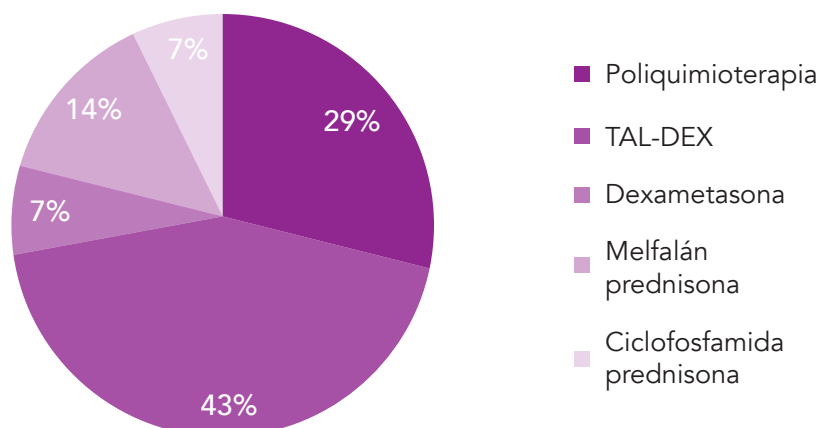


Figura 1. Tipo de tratamiento aplicado a los pacientes con mieloma múltiple.

Conclusiones

Urge contar con un registro estadístico completo y más investigación a nivel regional y nacional para poder conocer las características del mieloma múltiple en la población boliviana. Existen diferencias en relación a la edad promedio de presentación y sexo encontradas en pacientes de la CNS con la literatura internacional.

En relación al resto de las variables se observa que la astenia, pérdida de peso, dolor óseo y lumbalgia son las manifestaciones clínicas más referidas. La anemia es un hallazgo frecuente. El mieloma múltiple IgG es el más frecuente.

El lamentable no contar con estudios tan importantes como son los de citogenética y biología molecular para una mejor clasificación de los pacientes y para una mejor elección del tratamiento.

En el país solo se cuenta con un laboratorio para estudios de citogenética y otro para estudios de biología molecular e inmunofenotipo localizados en la ciudad de La Paz, los cuales por razones de distancia y costo están limitados para su ejecución. Se requieren complementar estudios para definir las características en la población boliviana.

Referencias

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Williams Hematology, 8th ed, p 1645. Mc-Graw-Hill, New York, 2010.
2. Kyle RA. Diagnosis and treatment of multiple Myeloma in 2010. Hematología. 2010; 11(1): 30.
3. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. Med Clin. 2007; 129(3): 104.
4. Weber N. Revisión fisiopatología, clínica y diagnóstico de mieloma múltiple. Rev Med Cos Cen. 2012; 69(603): 343.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple mieloma. Leukemia. 2009; 23(1): 3.
6. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2014; 32(6): 587.
7. Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple mieloma patients. Blood. 2010; 116(3): 4745.
8. García E, Azanza JR, Lecumberri R. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple. Análisis de su eficacia y coste-efectividad. Medicina Clínica. 2008; 130(16): 626.
9. Oriol A, Motlló. Nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple. Medicina Clínica. 2014; 143(6): 268.
10. Censo Nacional de Población y Vivienda. 2012. Bolivia.
11. Anuario Estadístico 2013. Sección Nacional de Estadística. Caja Nacional de Salud. Bolivia.

Anexo 1. Incidencia de casos Mieloma múltiple. La Paz - 2011

Ges- tión	RNC 2	Sexo	De- parta- mento Naci- miento	Fecha Naci- miento	Edad	Depar- tamento Residen- cia	Ocupa- ción	Esta- bleci- miento	Mor- fología	Sitio Prima- rio
2011	1592	F	LA PAZ	22/6/26	86	LA PAZ	Queha- ceres domésti- cos	Hospital Materno Infantil	Mie- loma múltiple	Médula osea
2011	1688	M	LA PAZ	27/5/56	56	LA PAZ	Trabajo Formal	Hospital Materno Infantil	Mie- loma múltiple	Médula osea
2011	1536	M	LA PAZ	8/5/55	56	LA PAZ	Trabajo Informal	Hospital Materno Infantil	Mie- loma múltiple lg	Médula osea
2011	1077	F	LA PAZ	30/6/65	46	ORURO	Queha- ceres domésti- cos	Hospital Materno Infantil	Mie- loma múltiple infiltra- do	Médula osea

Nota: Durante la gestión 2011 solo se recabó información de casos de mieloma de CNS.

Fuente: Programa de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud y Deportes (Bolivia).

Anexo 2. Incidencia de casos Mieloma múltiple. La Paz - 2012

Gestion	RNC2	PM	Sexo	Departamento Nacimiento	Fecha Nacimiento	Edad	Departamento Residencia	Ocupación
2012	4749	0	F	LA PAZ	6/8/22	91	LA PAZ	Desconocido
2011	2776	0	M	LA PAZ	29/6/68	45	LA PAZ	Trabajo Formal
2012	2427	0	M	LA PAZ	24/3/68	46	LA PAZ	Desocupado
2011	3014	0	M	LA PAZ	6/1/68	46	LA PAZ	Trabajo Informal
2012	3803	0	M	PANDO	15/10/67	46	PANDO	Trabajo Formal
2012	2799	0	F	LA PAZ	7/8/67	47	LA PAZ	Trabajo Informal
2011	2706	1	M	LA PAZ	25/11/57	56	LA PAZ	Trabajo Formal
2012	2773	0	M	LA PAZ	13/10/55	58	LA PAZ	Trabajo Informal
2012	2875	0	M	POTOSI	29/3/53	60	POTOSI	Trabajo Informal
2012	2893	0	M	LA PAZ	4/5/48	65	LA PAZ	Rentista
2012	2703	0	M	LA PAZ	13/12/46	67	LA PAZ	Trabajo Formal
2012	3421	0	F	LA PAZ	23/8/45	68	LA PAZ	Rentista
2012	2901	0	M	LA PAZ	13/9/43	70	LA PAZ	Desconocido
2012	2547	0	F	LA PAZ	13/5/38	74	LA PAZ	Rentista
2012	4636	0	M	ORURO	10/3/31	83	LA PAZ	Trabajo Formal
2012	2614	0	M	LA PAZ	13/8/73	40	LA PAZ	Trabajo Informal
2012	2602	0	F	LA PAZ	27/11/50	62	LA PAZ	Trabajo Informal
2012	3379	0	M	LA PAZ	3/12/64	49	LA PAZ	Trabajo Informal
2012	4323	0	M	LA PAZ	25/5/45	68	LA PAZ	Trabajo Formal
2012	4622	0	F	LA PAZ	28/5/39	74	LA PAZ	Desconocido
2012	3249	0	F	LA PAZ	30/6/58	55	LA PAZ	Trabajo Informal
2012	4723	0	M	POTOSI	02703/1934	80	LA PAZ	Desconocido

Fuente: Programa de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud y Deportes (Bolivia).

Instrucción	Establecimiento 1	Fecha Fallecimiento	Fecha Diagnóstico	Morfología	Sitio Primario
9	SNIS-La Paz	24/2/12	24/2/12	Mieloma maligno	Médula osea
4	Hospital Obrero	27/8/12	14/10/12	Mieloma múltiple	Médula osea
3	Hospital de Clínicas		15/5/12	Mieloma múltiple	Médula osea
2	Hospital de Clínicas		20/7/11	Mieloma múltiple	Médula osea
4	Caja de Salud CORDES		30/12/12	Mieloma múltiple	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil		2/10/12	Mieloma múltiple	Médula osea
4	Hospital Materno Infantil	23/1/13	14/4/12	Mieloma múltiple	Médula osea
3	Hospital Materno Infantil		5/10/12	Mieloma múltiple	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil		31/10/11	Mieloma múltiple	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil		10/10/12	Mieloma múltiple	Médula osea
4	Hospital COSSMIL		19/5/12	Mieloma múltiple	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil		1/10/12	Mieloma múltiple	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil	26/6/12	31/1/12	Mieloma múltiple	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil		1/8/12	Mieloma múltiple	Médula osea
4	Clínica Modelo o Caja Bancaria Estatal	8/11/12	8/11/12	Mieloma múltiple	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil		30/5/12	Mieloma múltiple Ig A	Médula osea
9	Hospital Materno Infantil		3/4/12	Mieloma múltiple Ig A	Médula osea
2	Hospital Materno Infantil		8/8/12	Mieloma múltiple Ig G	Médula osea
4	Hospital Materno Infantil		14/2/12	Mieloma múltiple tipo Ig a	Médula osea
9	Cementerio General	22/8/12	22/8/12	Mieloma múltiple tipo Ig A	Médula osea
3	Hospital Materno Infantil		1/12/12	Mieloma múltiple tipo Ig G	Médula osea
9	SNIS-La Paz	14/7/12	14/7/12	Mieloma múltiple	Médula osea



MIELOMA MÚLTIPLE

Colombia

Mieloma Múltiple en Colombia

Mónica Monsalve Moreno¹, Virginia Abello Polo²

1. IPS Universitaria, Servicio de Salud, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
2. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

Sistema de Salud y legislación del cáncer en Colombia

El sistema de Salud en Colombia (SGSSS) surge de la ley 100 de 1993, la cual buscaba la socialización y universalización de la prestación del servicio, que es un derecho fundamental protegido por la constitución. El SGSSS es público/privado y funciona a través de EPS (Empresas prestadoras de Salud: Aseguradoras) e IPS (Instituciones Prestadoras de Salud: Clínicas y Hospitales). Los ingresos del sistema provienen de todos los trabajadores, quienes mensualmente aportan una parte de su salario, en el RÉGIMEN CONTRIBUTIVO; y del gobierno quien aporta el dinero necesario para atender a las personas desempleadas o con trabajos informales que no pueden aportar al sistema, a través del RÉGIMEN SUBSIDIADO. En ambos regímenes se ofrece un plan básico de beneficios (Plan de Beneficios a Cargo de la UPC – PBUPC). Ya que la salud es un derecho fundamental, los tratamientos que no estén incluidos en el PBUPC, serán cubiertos por el gobierno a través de la Administradora de Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES).

En Colombia la Ley Sandra Ceballos (1384 de 2010), estableció acciones para la atención integral del cáncer en el país, y la Ley de Cáncer Infantil (1388 de 2010), ratificó la obligación del gobierno de reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes con estas enfermedades. Este marco legal ha sido fundamental para promover el avance en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias en el país. Como consecuencia, el estado se vio obligado a implementar mecanismos de vigilancia y control; dentro de los cuales, la Cuenta de Alto Costo, y los Registros Nacionales de Cáncer, son fuentes muy importantes de información para el país, ya que estas deben reportar los casos de neoplasias incidentes y prevalentes ⁽¹⁾.

Epidemiología

En Colombia así como en el mundo, el cáncer representa un problema de salud pública en creciente aumento. Los datos generales para todos los cánceres en Colombia según estadísticas de Globocan al año 2012, reportan 196 casos nuevos/día y 104 fallecimientos/día por cáncer ⁽²⁾.

Los reportes nacionales revelan una tasa de incidencia ajustada por edad anual para todos los cánceres en el periodo 2002-2006 de 186,6 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y 196,9 casos en mujeres. En los hombres, los principales son el cáncer de próstata, estómago, pulmón,

colon, recto y los linfomas no Hodgkin. En las mujeres, el cáncer de mama, cérvix, tiroides, estómago colon, recto y ano. La tendencia general de mortalidad por cáncer para Colombia va en aumento; para el año 2015 se registraron 43.804 muertes ⁽³⁾.

El Ministerio de Salud y Protección Social creó el sistema de Información Nacional en Cáncer (SINCan) que intenta agrupar los registros poblacionales que venían operando de forma individual; una de las fuentes más importantes es la aportada por el Registro Individual de prestación de servicios RIPS. La Tabla 1 recoge las fuentes de información del SINCan.

Tabla 1. Fuentes de Información del sistema de información Nacional de cáncer de Colombia

Nº	Nombre	Sigla	Institución que administra	Tipo de Información	Serie de tiempo disponible a partir de
1	Estadísticas vitales	EEVV	Departamento administrativo nacional de estadística (DANE)	Mortalidad por todos los tipos de cáncer (según la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE 10)	1979- SISPRO 2005
2	Registro individual de prestación de servicios	RIPS	Hospitales, entidades promotoras de salud, instituciones proveedoras de salud	Atención sanitaria relacionada con el diagnóstico de cáncer y tumores	2009
3	Sistemas de Vigilancia epidemiológica	SIVIGILA	Instituto Nacional de Salud (INS)	Cáncer infantil (Notificación obligatoria de LAL y vigilancia de servicios oncológicos)	2009
4	Observatorio de Cáncer infantil	OICI	Defensoría del pueblo	Vigilancia comunitaria	2013
5	Registro de actividades preventivas, promoción y detección temprana	PEDT	Dirección de promoción y prevención, Ministerio de salud y protección social	Acciones de protección específica y atención temprana de Cáncer de mama y cuello uterino	2013
6	Programa ampliado de inmunización	PAI	Dirección de promoción y prevención; Ministerio de Salud	Vacuna contra papiloma virus humano	2013
7	Cuenta de alto costo: Cáncer	CAC Cáncer	Cuenta de alto costo	Registro de pacientes con cáncer y seguimiento de cohortes, así como enfermedad catastrófica y de alto costo	2014

Fuente: Grupo de gestión del conocimiento y fuentes de información, dirección y epidemiología y demografía, Ministerio de salud y protección social. 2013. SISPRO: Sistema integral de información de la protección social.

Hasta ahora, la información epidemiológica para pacientes con Mieloma Múltiple en Colombia ha sido escasa y proviene de diversos registros poblacionales de diferentes instituciones, que habitualmente agrupan los datos de los pacientes con Mieloma Múltiple como hemopatías malignas o dentro del grupo de Linfomas no Hodgkin; por lo cual los datos específicos para esta enfermedad son difíciles de discriminar.

El reporte de Globocan del año 2012, hace una proyección a partir de los datos recopilados de los registros de cuatro ciudades indexadas en la IARC (International

Agency for Research on Cancer): Cali, Bucaramanga, Manizales y Pasto ⁽⁴⁻⁷⁾.

Se estima que estas ciudades representan entre el 8 y el 10% de la población colombiana, y en conjunto con la información de los RIPS ⁽⁸⁾ suponen los datos mas actualizados y discriminados de la epidemiología del Mieloma Múltiple en el país.

La Tabla 2 recoge los datos disponibles de Globocan, RIPS y el Registro de Cali. De este último, también se disponen las gráficas de tasas de Incidencia promedio anual, discriminadas por sexo.

Tabla 2. Incidencia y mortalidad de los diversos registros disponibles específicamente para mieloma múltiple

Registro	Fechas de registro	Incidencia		Mortalidad	
		Nº	%	Nº	%
GLOBOCAN	Tasas estimadas a 2012	607	0,8	467	1,2
RIPS	2009-2013	1245	0,7	Sin dato	Sin dato
Registro de Cali	2008-2012	M: 156	M: 2,9	*	*
		F: 140	F: 2,4		

M, masculino; F, femenino; *los datos de mortalidad están englobados con Linfomas no Hodgkin.

En cuanto a la prevalencia, existe información disponible para el año 2014 de la base de datos del RIPS del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). Al hacer una búsqueda, aplicando un filtro con el código CIE-10 (código

internacional de enfermedades) mieloma múltiple (C90.0), se puede obtener una prevalencia total de 0,11 por 1.000 afiliados al sistema de salud.

La Tabla 2 refleja la distribución por edad.

Tabla 3. Prevalencia de Mieloma múltiple por 1.000 afiliados para 2014

Grupo de Edad	Nº casos de MM	Prevalencia x 1.000 afiliados
De 15 a 19 años	16	0,01
De 20 a 24 años	19	0,01
De 25 a 29 años	20	0,01
De 30 a 34 años	39	0,03

De 35 a 39 años	45	0,04
De 40 a 44 años	73	0,06
De 45 a 49 años	144	0,12
De 50 a 54 años	218	0,19
De 55 a 59 años	291	0,3
De 60 a 64 años	327	0,41
De 65 a 69 años	314	0,49
De 70 a 74 años	240	0,47
De 75 a 79 años	201	0,51
Total	2038	0,11

Fuente SISPRO-RIPS.

Según la Cuenta de Alto Costo, en su informe del 2016, de 6.184 casos clasificados como “Otras Neoplasias Hematológicas” (Excluyen LLA, LMA, LNH, LH), de los cuales 1.104 fueron casos nuevos; se detectaron 2.594 mielomas múltiples ⁽¹⁾.

Situación del diagnóstico en el país

La Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) agrupa al 70% de los hematólogos y oncólogos del país. El registro de ACHO incluye 110 hematólogos y 119 hemato-oncólogos.

En noviembre de 2018, la Asociación realizó una encuesta entre sus asociados para evaluar la situación del acceso a las pruebas diagnósticas para MM en el país. 60 hematólogos de diferentes instituciones contestaron el cuestionario en el marco de un evento de actualización en Mieloma. 50% de los participantes reportó tener la posibilidad de solicitar estudios de médula ósea completos, incluyendo estudios de FISH para definir pronóstico; sin embargo, en las series publicadas, la información sobre clasificación pronóstica por este método solo está disponible en 10-18% de pacientes ^(9, 10).

El 53,4% reportó tener acceso a PET-CT, RNM, TAC corporal total de baja dosis y

serie ósea; 13,95% solo tiene acceso a RNM y 11,6% solo a serie ósea.

Según un estudio realizado por la Fundación Leucemia y Linfoma en 127 pacientes con MM (67% del régimen contributivo y 24,4% régimen subsidiado, 7,8% régimen especial); 27% de los pacientes demora más de 3 meses en lograr una atención por médico general y 54% demoró más de dos meses en lograr una atención por Hematología después de haber ido al médico general; 35% tuvo que recurrir a acciones judiciales para lograr la atención o el tratamiento; 68% de los pacientes reportó haber obtenido del médico general un diagnóstico distinto a MM, lo cual refleja la baja conciencia de la enfermedad que hay entre los médicos no especialistas; 73% de los pacientes inició su tratamiento antes de dos semanas de confirmado el diagnóstico y 18% tuvieron una demora de más de 2 meses ⁽¹¹⁾.

Características clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad derivan de la afectación del microambiente medular (destrucción ósea, supresión de la hematopoyesis normal) o de las alteraciones debidas a la proteína monoclonal.

La caracterización clínica de mieloma múltiple en el país, proviene en su mayoría, de series de casos de un solo centro; únicamente el reciente registro de neoplasias de ACHO da una idea de la epidemiología en forma multicéntrica. El primer informe del grupo de Hematología de Fundación Santa Fe de Bogotá, que se publicó en el año 2008 ⁽¹²⁾ identificó 54 pacientes. El 56% hombres, 26% menores de 50 años, edad media de presentación de 58 años. El 44% de los pacientes ingresó por urgencias.

El motivo de consulta fue dolor óseo en 46% seguido por dolor lumbar en el 43%. Estadio III con un 80% fue el predominante. La anemia fue el hallazgo más frecuente (70%), hipercalcemia (24%) y creatinina ($>2,5$ mg/dl) 20% y beta 2 microglobulina ($\beta 2M$) elevada en 90%. El isotipo más frecuente fue IgG en 54% seguido de IgA en 26%.

Este grupo actualizó su serie en diciembre de 2017 ⁽¹³⁾; reportan la información clínica de 184 pacientes, la edad media fue 66,5 años (rango 23-91), sin diferencia entre géneros. De nuevo el síntoma más frecuente fue el dolor óseo (48,8%). 20% debutó con insuficiencia renal y 25,5% con anemia. La IgG fue el isotipo más frecuente (59,74%), seguida por la IgA (25%).

La tesis de Agudelo, C ⁽⁹⁾ presenta un estudio descriptivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, durante un periodo de 5 años, 38 pacientes analizables; la media de edad de presentación de la enfermedad fue de 61,23 años, el principal hallazgo fue la presencia de eventos relacionados al

esqueleto y de lesiones líticas documentadas en el 71% y 76% de los pacientes respectivamente; la mitad de los paciente presentaban anemia, el 23% tenía enfermedad renal crónica al momento del diagnóstico, el porcentaje de infiltración en medula ósea estuvo alrededor del 50%; solo una minoría de los pacientes contaron con estratificación de riesgo citogenético; esto debido a la no disponibilidad dichas pruebas a nivel institucional.

La serie de la IPS Universitaria en Medellín, recoge los datos clínicos de 53 paciente al diagnóstico, durante 2 años, que al igual que los estudios previos, reflejan una alta carga tumoral, con predominio de ISS III en el 69,7% de los casos, anemia ($Hb < 11$ gr/dl) en el 77,3%; lesiones óseas en el 64,1%, la creatinina media fue 3,38 mg/dl (0,22-8,8 mg/dl), el 39% requirió hemodiálisis al diagnóstico (No publicado previamente).

El grupo del Hospital de San José en Bogotá ⁽¹⁴⁾ reporta las características clínicas de 39 pacientes diagnosticados y tratados en la institución desde el 2004 al 2010. Al igual que en los otros reportes predominan las formas avanzadas de la enfermedad, el 71,7% de los pacientes presentaban dolores óseos al diagnóstico, 35,9% fracturas patológicas, 43,5% anemia y 26,3% falla renal; 76,9% ($n=30/39$) se consideraron candidatos a trasplante autólogo de consolidación y tratados con quimioterapia de inducción con esa intención. Sin embargo, solo se logró documentar la realización del trasplante en 4 de estos pacientes.

En el estudio de la Fundación Leucemia Linfoma, los pacientes reportaron el do-

lor óseo como el síntoma más frecuente (69%), seguido de anemia (31%) ⁽¹¹⁾.

Conscientes de la importancia de la información para generar preguntas de investigación, tomar medidas para el mejoramiento de la atención y la asesoría de órganos gubernamentales sobre los temas relativos a las neoplasias hematológicas, al Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, creó el Registro Epidemiológico Nacional de Neoplasias Hematolo-On-

cológicas (RENEHOC). Este proyecto inició por la recolección de información relativa a pacientes con Mieloma Múltiple, su primer corte fue incluye 206 pacientes de las ciudades más grandes del país (Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga) ⁽¹⁰⁾.

La edad media al diagnóstico fue 62,9 años (35-90), con un pico entre los 60 y 70 años. La Figura 1 muestra la distribución por edad al diagnóstico.

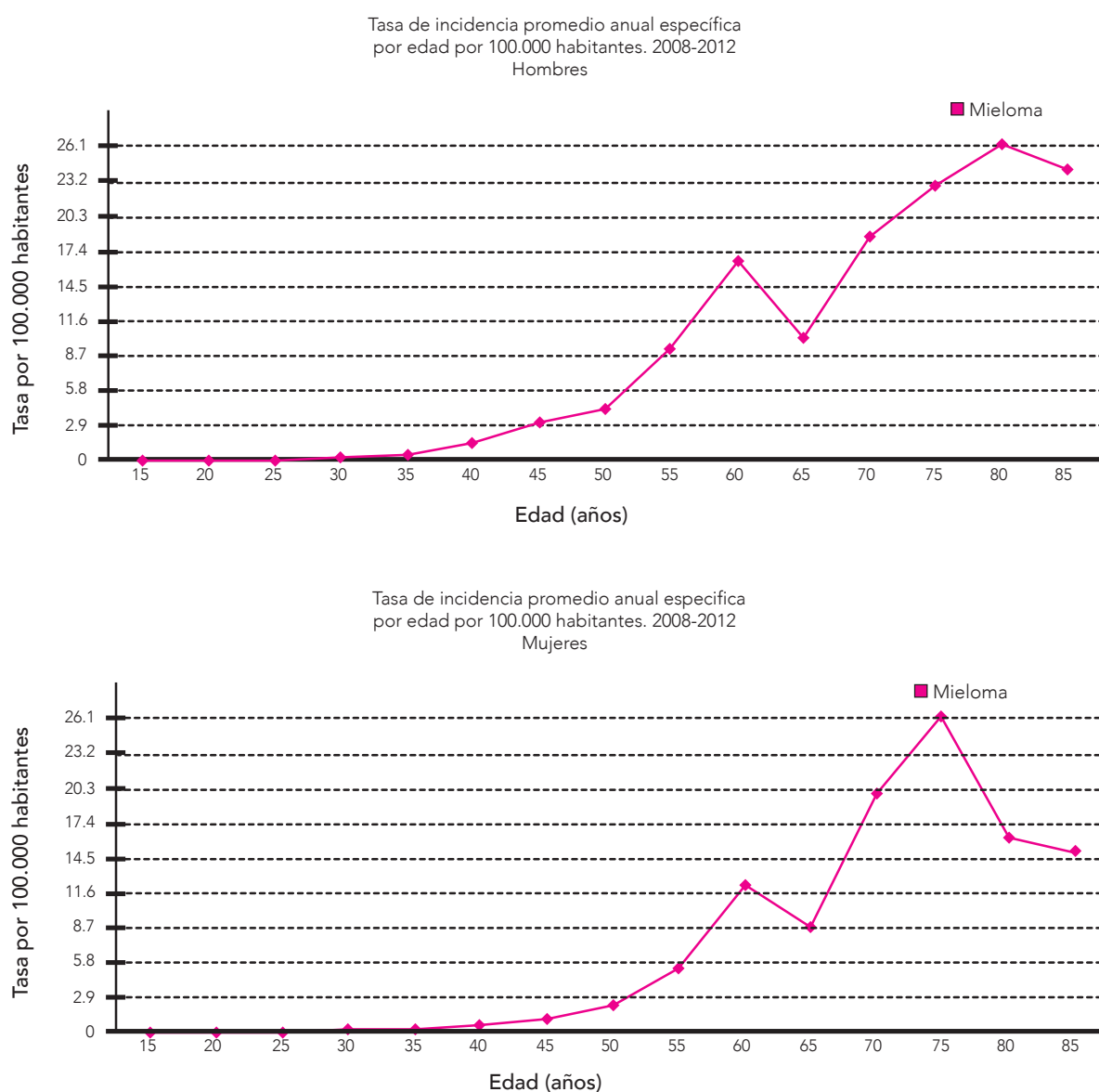


Figura 1. Tasa de Incidencia para mieloma múltiple.

Una vez más, el dolor óseo fue el síntoma inicial en la mayoría de los pacientes (74,2%). Se pusieron de manifiesto demo-

ras significativas en el diagnóstico, con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue 7,3 meses (1-

44), que explica probablemente en parte, el estadio avanzado en la mayoría de los pacientes (64,5% Durie Salmon III; 84% ISS II y III); con fracturas patológicas en 45,1% y anemia en 58,2% al momento del

diagnóstico; 22% de los pacientes tenían falla renal, de ellos 30% requirió hemodiálisis. La Tabla 4 resume las características de los pacientes al diagnóstico, según la literatura disponible.

Tabla 4. Características de los pacientes al diagnóstico

Autor/ Institución	Años	Nº de pacientes	Edad (rango)	Género M/F	ISS (%)
Segovia J, et al./ Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá	1983-2006	54	60 (35-83)	56/44	I: 0 II: 20 III: 80
Agudelo C/ Instituto Nacional de Cancerología. Tesis	2008-2012	38	61 (50-73)	25/13	I: 2,63 II: 42,11 III: 15,79
Abello V, et al./ Hospital San José de Bogotá	2003-2010	39	59,7 (49-69)	23/16	I: 31.03 II: 13.79 III: 55.17
Monsalve M/ IPS Universitaria. U de Antioquía	2015-2017	53	64,8 (30-86)	28/25	I: 2,1 II: 28,2 III: 69,7
Fuentes L/ Fundación Santa Fe de Bogotá	1983-2017	184	66.5	95/89	I: 26 II: 31 III: 33
Abello V/ ACHO/RENEHOC	2007-2017	206	62.9 (35-86)	105/101	I: 16 II: 37 III: 47

El componente monoclonal más frecuente fue la IgG, seguido de la IgA, con ligero predominio kappa. La Tabla 5 recopila estas características.

Tabla 5. Características del pico monoclonal en los pacientes colombianos

Autor	Segovia J		Fuentes L		Agudelo C		Monsalve M		Abello V		Abello V/ RENEHOC	
Tipo de Mieloma	Nº	%			Nº	%	Nº	%	Nº	%	No	%
IgG κ	14	54	110	59,74	13	44,83	9	47,16	11	33,3	104	50,6
IgG λ	11						11					
IgG NI	5						5					
Total IgG	30						25					
IgA κ	6	26	46	25	8	27,59	5	22,6	11	33,3	43	20,6
IgA λ	5						1					
IgA NI	2						6					
Total IgA	13						12					
IgM κ	2	7			-	-	0	0	1	3,2	2	1
IgM λ	2						0					
IgM NI							0					
Total IgM	4						0					
Cadena Liviana Kappa	3	6			2	6,9	9	16,9	7	46,6	22	61
Lambda							5		5		14	39
No Secretor	4	7	4	2,5	6	20,69	1	1,8			21	10
Leucemia de células plasmáticas	-	-			-	-	2	3,7				
Amiloidosis AL	-	-			-	-	2	3,7				
Mieloma con amiloidosis asociada	-	-			-	-	4	7,5				

NI, cadena liviana no identificada; κ, kappa; λ, lambda.

A pesar de que en el país existen laboratorios con capacidad para realizar estudios citogenéticos y FISH para del13, del17, t(4;14) y t(14;16), estos estudios no están incluidos en el PBS y por lo tanto posibilidad real de acceso es muy baja. La clasificación pronóstica basada en FISH solo se realiza en 10-18% de los pacientes ⁽¹⁰⁾.

En general, las características de los pacientes al diagnóstico reflejan estadios avanzados de la enfermedad con carga tumoral elevada; lo puede estar reflejando las dificultades reales de acceso al sistema

de salud, con retraso en el diagnóstico, principalmente de pacientes que residen en áreas periféricas del país.

Tratamiento

En Colombia el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA ⁽¹⁵⁾, es el encargado de otorgar registro sanitario a la importación y exportación de los medicamentos, previo el cumplimiento de los requisitos estableci-

dos en las normas vigentes, dejando estipulado las indicaciones autorizadas para cada medicamento.

Actualmente en Colombia están disponibles y cuentan con autorización INVIMA:

- **Quimioterapia tradicional:** Melfalán, Vincristina, Ciclofosfamida, Etopósido, Doxorubicina, Doxorubicina liposomal, Bendamustina.
- **Inmunomoduladores IMiD:** Talidomida, Lenalidomida y Pomalidomida
- **Inhibidores de proteosoma:** Bortezomib y Carfilzomib
- **Anticuerpo anti Cd38:** Daratumumab
- Trasplante Autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La siguiente son las indicaciones aprobadas en Colombia por el INVIMA para los nuevos medicamentos:

- **Bortezomib:** (registro 07 de marzo 2005): Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.
- **Lenalidomida** (registro 12 de mayo 2009): Terapia en Mieloma múltiple en combinación con Dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior.
- **Carfilzomib:** (registro 19 de octubre 2015): Terapia de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo Bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.
- **Daratumumab:** (registro 22 junio de 2017): Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al

menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor de proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que son doblemente refractarios a PI e IMiD.

A pesar de la disponibilidad de múltiples medicamentos y centros especializados en el tratamiento en todo el país, el reporte de Fundación Leucemia Linfoma del 2017, puso de manifiesto que 15-30% de pacientes son víctimas de alguna barrera para el acceso a la atención por parte de su EPS; de ellas las más relevantes el cambio de IPS (médico tratante) y la fragmentación de la atención ⁽¹¹⁾.

Actualmente, no hay una guía Nacional para el manejo del Mieloma múltiple. Hay un Consenso Nacional sobre el tratamiento de Mieloma Múltiple publicado en el año 2006 con recomendaciones generales sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, sin embargo, este no ha sido actualizado ⁽¹⁶⁾. En la encuesta realizada por ACHO en el mes de noviembre de 2018, 71,1% de quienes respondieron la encuesta, reportaron que han adoptado las guías NCCN, 8,9% las guías PETHEMA, 6,6% usa guías institucionales, 4,4% no usa ninguna guía, los demás reportaron usar otras guías (Británica, ESMO, etc.). CyBorD fue el esquema más frecuentemente reportado en esta encuesta como inducción para pacientes candidatos a trasplante (47,5%), seguido de VTD (32,5%) y VRD (20%).

Dentro de el marco de políticas nacionales para la inclusión de medicamentos al plan obligatorio de salud, hay un estudio a través del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS ⁽¹⁷⁾, que realiza un metanáli-

sis evaluando los beneficios y riesgos del uso de Bortezomib y Lenalidomida para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, y concluye que tanto Bortezomib como Lenalidomida son alternativas terapéuticas efectivas para el tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple del país.

Posteriormente en 2015 el IETS realizó el análisis sobre el impacto presupuestal del esquema de quimioterapia Bortezomib, Ciclofosfamida más Dexametasona versus la inclusión de este esquema en el plan obligatorio de salud como tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple activo y riesgo estándar en Colombia, dando como resultado que el valor en pesos colombianos que deberá invertirse para la adopción del esquema de quimioterapia de inducción para mieloma con la tecnología nueva de CyBorD es de \$122.297.179.155/anual y el costo del tratamiento actual es de \$151.130.689.821/anual. Estos valores incluyen, esquema de quimioterapia de inducción con CyBorD, tratamiento coadyuvante, tratamiento profiláctico, manejo de reacciones adversas y terapia de mantenimiento ⁽¹⁸⁾.

El estudio retrospectivo de Agudelo C ⁽⁹⁾ en 2015, describe los tratamientos de primera línea y la respuesta a ellos, en pacientes considerados No Candidatos a Trasplante, existe una gran variabilidad en los esquemas utilizados. Todos los pacientes recibieron corticoides; 16 recibieron protocolos basados en Bortezomib, de ellos el más frecuente Doxorubicina-Bortezomib-Dexametasona (23,7%) y 22 sin este medicamento, dentro de los cuales los más frecuentes fueron Talidomida-Dexametasona (28,9%), Melfalán-Prednisona-Talidomida (15,8%). La respuesta global de todo el grupo fue 54,1%.

Al discriminar los grupos según el uso de Bortezomib, fue evidente que quienes recibieron este medicamento tuvieron mejores respuestas; 72,7% en comparación con

40% en el grupo no lo recibió ($p=1,0$) La mediana de supervivencia global total fue de 33,4 meses; 35,7 para el grupo de Bortezomib en comparación con 27,8 para el grupo que no lo recibió.

El estudio del Hospital San José de Bogotá ⁽¹⁴⁾, incluyó pacientes diagnosticados desde el 2003 y por lo tanto refleja la evolución del tratamiento del MM en Colombia y el mundo en los últimos años. 11 pacientes fueron diagnosticados en el 2005 o antes, cuando el estándar de manejo para candidatos a trasplante era VAD (Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona); 7 (17,95% del total) recibieron este régimen. La publicación de Cavo et al. ⁽¹⁹⁾ en 2005 estableció el protocolo Talidomida-Dexametasona (TD) como nuevo estándar de tratamiento; 9 pacientes (23,08% del total) recibieron este régimen.

La introducción del inhibidor de proteosomas Bortezomib en primera línea ⁽²⁰⁾ y la publicación posterior de dos estudios fase 3 que demostraron su superioridad con respecto a otros regímenes de inducción, convirtieron los protocolos basados en Bortezomib en el nuevo estándar de tratamiento ^(21, 22); 21 pacientes de esta serie fueron tratados después del 2008, de ellos 9 recibieron protocolos basados en Bortezomib (7 Bortezomib-Dexametasona, 2 Bortezomib, Talidomida, Dexametasona). 62% de los pacientes evaluables para respuesta (14 de 22) lograron al menos una muy buena respuesta parcial, 18% una respuesta parcial y 4,55% fueron refractarios.

La supervivencia global para todo el grupo fue 56,4% ($n= 22/39$); 7,6% de los casos se perdió en el seguimiento ($n=3/39$), no reportan el tiempo de seguimiento.

Según el reporte del RENEHOC ⁽¹⁰⁾, que incluyó al corte de julio de 2018, 206 pacientes, la mayoría de los pacientes con MM en el país son tratados en primera línea con tripletas que incluyen Bortezomib.

El protocolo más utilizado es CyBorD (16), seguido de VTD ⁽²⁹⁾. 4 pacientes de todo el grupo se consideraron muy frágiles para recibir tratamiento sistémico. La Figura 2, muestra la distribución de los diferentes regímenes de tratamiento.

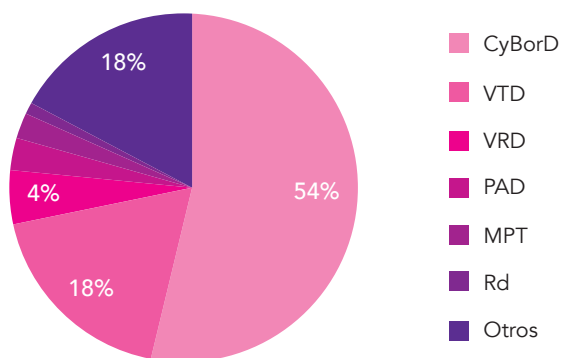


Figura 2. Distribución de protocolos de primera línea en pacientes con MM en Colombia (2018) No=202.

En promedio los pacientes recibieron 4,8 ciclos. Las tasas de respuesta son muy similares a lo esperado para el tipo de pacientes, la mayoría de alto riesgo, y el tipo de quimioterapia utilizada.

Como ha sido reportado en otras series, se observa una tendencia a lograr mayores tasas de respuestas más profundas (MBRP, RC, RC con EMR negativa); sin embargo, la respuesta global es similar y el número de pacientes no es suficientes para determinar diferencias significativas estadísticamente.

En línea con lo reportado en la literatura, el trasplante autólogo profundiza las respuestas. La Tabla 6 resume las características de las respuestas.

Tabla 6. Respuesta a la primera línea según el tipo de quimioterapia en pacientes con MM

Quimioterapia (N° 202)	EE N° (%)	RP N° (%)	MBRP N° (%)	RC N° (%)	RC EMR neg N° (%)	Progresión N° (%)
	33 (16,34)	80 (39,6)	28 (13,86)	23 (11,39)	20 (9,9)	18 (8,91)
CyBorD (No. 116)	24 (21)	46 (40)	15 (13)	14 (12)	9 (8)	8 (7)
VTD (No. 29)	1 (3)	12 (41)	7 (24)	3 (10)	3 (10)	3 (10)
VRD (No. 10)	0	3 (30)	0	1 (10)	3 (30)	3 (30)
Trasplante (No 65)	3 (4,62)	3 (4,62)	11 (16,92)	25 (38,46)	22 (33,85)	1 (1,54)

*EE, Enfermedad Estable; RP, Respuesta parcial; MBRP, Muy Buena Respuesta Parcial; RC, Respuesta Completa; RC EMR neg, Respuesta Completa con Enfermedad Mínima Residual Negativa.

Solo 40% de los pacientes que recibieron una quimioterapia intensiva de primera línea recibieron una consolidación con trasplante autólogo.

Un análisis posterior de la información sobre este grupo específico de pacientes (no publicado), mostró que en 60% de los pacientes que recibieron inducción intensiva y no fueron consolidados con trasplante fueron considerados como no candidatos por su médico tratante.

El 30% no recibieron el trasplante a pesar de tener indicación, por dificultades relacionadas con las barreras de acceso y 10% no aceptó el procedimiento.

Esta información resalta la limitación que todavía impera para el acceso al trasplante

autólogo. En segundo, muestra un franco cambio en el patrón de tratamiento de los pacientes de primera línea, en que aún los pacientes no candidatos a trasplante, reciben regímenes intensivos de inducción basado en Bortezomib con tres agentes.

Los protocolos después de la primera línea fueron altamente variables; 12 pacientes recibieron combinaciones con Karfilzomib y 5 con Daratumumab. 18 pacientes un segundo trasplante.

Las tasas de respuesta en segunda línea fueron inferiores.

Con una mediana de seguimiento de 33,5 meses, la supervivencia global fue 82% y la supervivencia libre de enfermedad 68% (Figura 3).

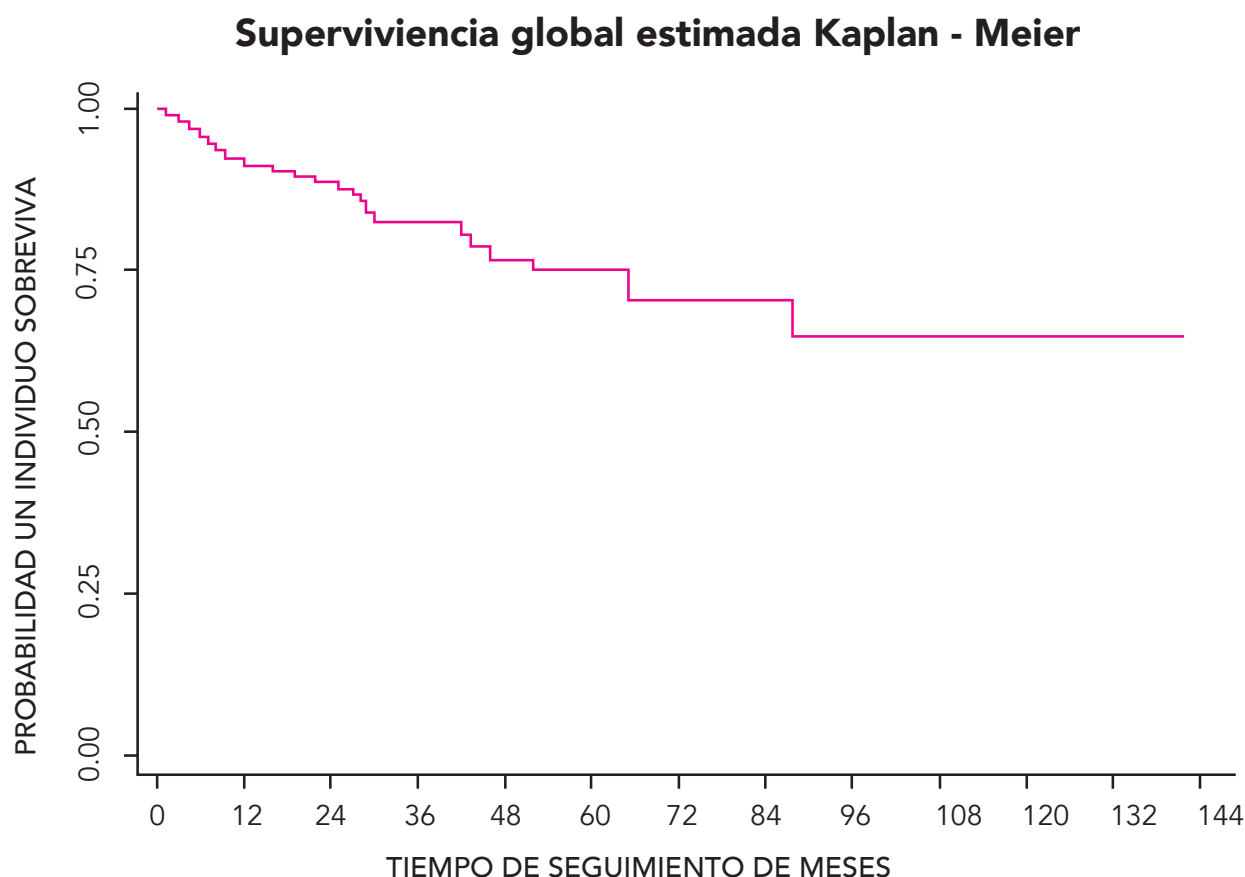


Figura 3. Supervivencia global en pacientes con MM en Colombia RENEHOC ⁽¹⁰⁾.

La Figura 4 muestra el estado de los pacientes al momento del último control en el registro.

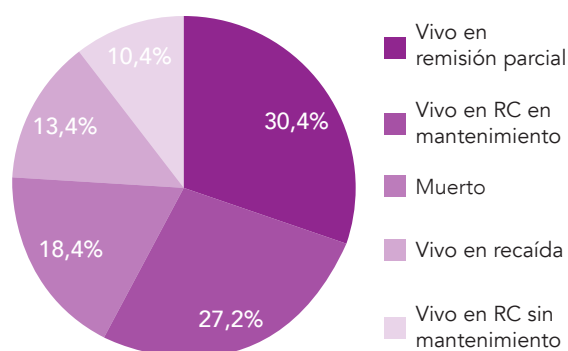


Figura 4. Estado de los pacientes al momento del último control RENEHOC 2018.

Con respecto al uso de nuevas moléculas, el estudio de Castañeda C ⁽²³⁾ sobre Carfilzomib en Colombia, identificó 37 pacientes que recibieron combinaciones del medicamento como tratamiento de rescate, con un promedio de ciclos de 3,0 (1 a 8 ciclos).

Se evaluó la respuesta clínica en 9 de ellos, 4 pacientes (22%) en respuesta parcial muy buena, 4 pacientes (22%) en respuesta parcial, 1 paciente (6%) con enfermedad estable.

La única información disponible en el país sobre las complicaciones del tratamiento, provienen del estudio de la Fundación Leucemia y Linfoma, que se basó en la técnica de grupos focales.

La alteración más frecuente fue la neuropatía periférica que reportó el 38% de los pacientes, seguida por problemas de la marcha (35%), pérdida de memoria (34%), astenia y adinamia (34%) y alteraciones del sueño (27%).

A pesar de tratarse de reportes muy heterogéneos de diferentes centros, coinciden los más recientes en mostrar un predominio de esquemas basados en Bortezomib.

Aunque los grupos tratantes, las medidas de soporte y las poblaciones no son comparables, los resultados del RENEHOC sugieren que los avances en el tratamiento del MM, también han impactado los desenlaces en el país; la supervivencia global actual de 82% a casi 3 años, parece muy superior al 56% reportado por el grupo de San José en el año 2011 ⁽¹⁴⁾.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) como consolidación de una quimioterapia de inducción sigue siendo aún con el advenimiento de los nuevos fármacos, la terapia estándar en el manejo de los pacientes con MM y debe ser ofrecido a todos aquellos que por su edad y estado funcional puedan tolerarlo (20), ya que ha demostrado prolongar en forma significativa la supervivencia libre de enfermedad.

La historia del TPH en Colombia se remonta a los años 80 cuando en la ciudad de Medellín a cargo del Dr. Ricardo Restrepo y realizó el primer trasplante en una paciente con hemoglobinuria paroxística.

Los programas formales de trasplante se establecieron en Bogotá y Medellín a principios de los años 90 y han ido aumentando del desarrollo del campo en el país.

En el año 2004 el grupo de la Clínica de Marly ⁽²⁴⁾ reportó la realización de 28 trasplantes de progenitores hematopoyéticos para pacientes con MM, durante 10 años.

La mayoría de los pacientes tenían entre 40 y 50 años (39,2%) y habían sido diagnosticados en estados avanzados de la enfermedad (71,4% estadio III Durie-Salmon).

En 85,7% de los casos se clasificó la enfermedad con en fase de plateau al momento del trasplante. Dos pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico. La mayoría de los pacientes recibieron VAD como quimioterapia de inducción. La mortalidad relacionada con el trasplante fue del 3,6% (1 paciente).

Con un seguimiento de 29 meses la supervivencia libre de enfermedad para esa cohorte de pacientes fue del 60,7%.

Para el 2008 este mismo grupo publicó la experiencia acumulada desde 1993 al 2007, reportando 59 trasplantes en MM, todos condicionados con Melfalán 200 mg/m². La supervivencia global fue del 74,1% con una mediana de seguimiento de 25,1 meses ⁽²⁵⁾.

Solo a partir del año 2011, el Instituto Nacional de Salud (INS) empieza a registrar la actividad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el país ⁽²⁶⁾.

Para ese momento había 13 centros de trasplante en el país, reportando 320 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, de los cuales el 216 (67,5%) fueron trasplantes autólogos, 91 (28,4%) son trasplantes alogénicos y el 13 (4,1%) son trasplantes con donante HLA haploidéntico.

En 15% de los trasplantes autólogos la indicación fue MM. El último reporte del INS en el 2017 refleja un aumento significativo en la actividad trasplantadora en el país, con

15 centros y 816 trasplantes realizados (447 autólogos, 200 alogénicos idénticos y 169 haploidénticos); lo que representa una tasa de 17 trasplantes por millón de habitantes (DANE, población proyectada 49.291.609).

El MM fue la indicación más frecuente para trasplante autólogo (231 pacientes), 100% de los trasplantes autólogos realizados en el país utilizan como fuente de progenitores hematopoyéticos sangre periférica.

Los centros trasplantadores se encuentran localizados en seis de las principales ciudades del país (Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga, Barranquilla y Montería), haciendo que el acceso a trasplante sea limitado ⁽²⁷⁾ (Figura 5).

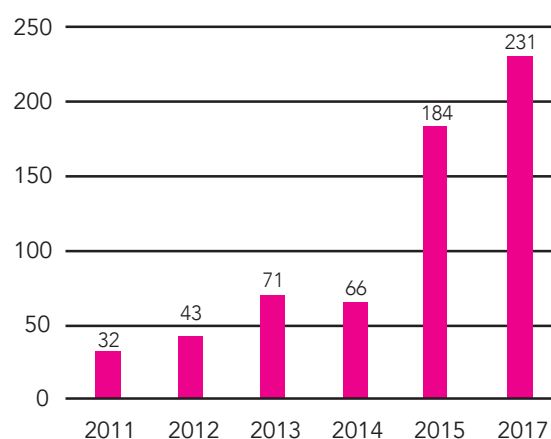


Figura 5. Número de TPH para pacientes con diagnóstico de MM Colombia 2011-2017 ^(26, 27). *No se reportó el número de trasplantes en MM en 2016.

Recientemente el grupo de la FOSCAL ^(28, 29) en Bucaramanga, realizó un análisis retrospectivo de sus primeros 200 TPH. De estos 106 fueron trasplantes autólogos y la indicación más frecuente el MM (n= 45).

La supervivencia global a los 100 días, al año y a los 5 años para Mieloma Múltiple posterior a TPH autólogo fue del 100, 95,56 (IC 83,38-98,87) y 67,60% (IC 46,71-81,76) respectivamente.

La supervivencia libre de enfermedad a los 100 días, al año y a los 5 años para Mieloma Múltiple posterior a TPH autólogo fue del 95,56 (IC 83,38-98,87), 86,67 (IC 72,71-93,78) y 59,28% (IC 40,49-73,90) respectivamente ⁽²⁹⁾ (Figura 6).

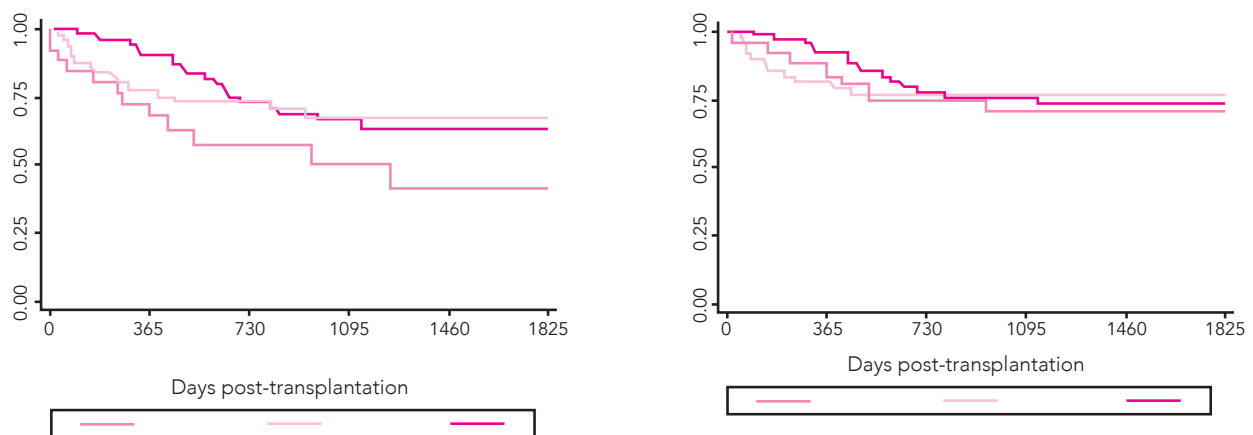


Figura 6. Supervivencia Global y Libre Enfermedad posterior a TPH autólogo en FOSCAL a 5 años ⁽²⁹⁾.

Conclusiones

El MM es una neoplasia incurable, que afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes. Los avances de la medicina en el último siglo la han convertido en una enfermedad crónica, caracterizada por múltiples etapas de remisión y recaída, en las cuales el hematólogo tiene el reto de escoger la mejor secuencia de tratamientos, que ofrezca a cada individuo particular, la mejor oportunidad de permanecer el mayor tiempo posible en remisión preservando su calidad de vida, lo que implica evaluar las expectativas, comorbilidades y condiciones del individuo y contrastarlas con los posibles efectos tóxicos del tratamiento.

El sistema de salud en Colombia, instaurado en 1990, está basado en la universalidad y socialización de la salud como un derecho fundamental, lo cual cambió para siempre el acceso a la misma en el país. Si bien, todavía es un sistema altamente burocratizado y con inequidades, que termina en demoras en la atención y diagnósticos tardíos, y necesidad de medidas judiciales para acceder a la atención, como lo evidencian los datos del RENEHOC y la Fundación Leucemia Linfoma; ha permitido el acceso de los colombianos a la gran mayoría de medicamentos recomendados en las guías internacionales para el tratamiento de la enfermedad. Esta es la razón por la cual a pesar de hacer diagnósticos relativamente tardíos y en fases avanzadas, las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad parecen estar mejorando, como lo ha hecho en el resto del mundo.

La información de la que disponemos todavía es escasa, dista mucho de lo ideal; tenemos especialmente pocos datos, por ejemplo, sobre cómo ha impactado la enfermedad, el tratamiento y sus toxicidades en la calidad de vida de nuestros pacientes. No conocemos sus percepciones sobre la carga que implica un diagnóstico de MM. Sin embargo, el compromiso de los hematólogos del país para construir un registro nacional puede llevarnos a cambiar esta realidad a mediano plazo, por el bienestar de los colombianos con MM.

Altamente preocupante es la heterogeneidad en los tratamientos, especialmente en segunda línea, lo que resalta la necesidad de actualizar un consenso nacional, en lo cual viene trabajando ACHO desde finales del año 2018. La barrera de acceso a trasplante con 30% de pacientes con indicación de Trasplante, no trasplantados, debe ser abordada con los entes gubernamentales para buscar soluciones en forma prioritaria.

Referencias

1. Acuña L. La Situación del Cáncer en la Población Adulta Atendida en el SGSSS de Colombia, 2016-2017.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), Organización Mundial de la Salud (OMS). GLOBOCAN 2012. [Internet]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
3. Pardo C. Incidencia y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá; 2010.
4. Yepez M, Bravo L, Hidalgo-Troya A. Cancer incidence and mortality in the municipality of Pasto, 1998-2007. *Colomb Med (Cali)*. 2012; 43(4): 256-66.
5. Uribe C, Osma S, Herrera V. Cancer incidence and mortality in the Bucaramanga metropolitan area, 2003-2007. *Colomb Med (Cali)*. 2012; 43(4): 290-7.
6. Lopez G, Arias O, Arboleda R. Cancer incidence and mortality in Manizales 2003-2007. *Colomb Med (Cali)*. 2012; 43(4): 281-9.
7. Bravo LE CT, Collazos P, García LS, Correa P. Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years experience. *Colomb Med (Cali)*. 2012; 43(4): 246-55.
8. Alba LH, et al. Análisis de los registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS) en cáncer en Colombia. *Medicina (Bogotá)*. 2016; 38(3): 223-31.
9. Agudelo C. Caracterización de la respuesta al tratamiento en pacientes con mieloma múltiple sintomático no candidatos a trasplante manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 1 de enero de 2008 y 31 de diciembre de 2012. Tesis Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá; 2015.
10. Abello V, Idrobo H, Sossa C, et al. The Status of Multiple Myeloma in Colombia: First Report of the Colombian Registry for Hemato-Oncological Diseases (RENEHOC). *Asociacion Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)*. *Blood*. 2018; 132: 5597.
11. Fundación Leucemia Linfoma Colombia. Identificación de necesidades de los pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple (MM) en Colombia – junio de 2017. [Internet]. Disponible en: www.funleucemia-linfoma.org/wp-content/uploads/2017/07/Paper-Investigación-MM-13062017.pdf2017.
12. Segovia J, Duarte M. Mieloma Múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá (1983-2006). *Acta Med Colomb*. 2008; 33(4).
13. Fuentes Lacouture M, Camacho L, Segovia J, Suarez D, Duarte M, et al. Experience of 34 years of Multiple Myeloma in a Reference Center of a Developing Country. *Blood*. 2017; 130(5609).
14. Abello Polo V, Villamizar L, Figueroa J. Mieloma múltiple: Clínica, paraclínica y principales esquemas de tratamiento Hospital de San José de Bogotá DC. 2003 a 2010. *Repert Med Cirugia*. 2012; 21(2): 108-14.
15. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Registro Sanitario. [Internet]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/2019>.
16. Rodriguez M, et al. Consenso Colombiano para diagnóstico y tratamiento del Mieloma Múltiple. *Rev Colomb Cancerol*. 2006; 10(4): 231-53.

17. Prieto L, Vanegas E, Abello V, Reyes J. Efectividad y seguridad de Bortezomib y Lenalidomida comparados con regímenes que no los contienen para pacientes con mieloma múltiple. Reporte N° 135., D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, D.C.; 2014.
18. Parody E, Guevara C, Aguirre A, Merchán-Galvis AM. Análisis de impacto presupuestal del esquema de quimioterapia Bortezomib más Ciclofosfamida más Dexametasona versus la asunción de la inclusión de este esquema en el plan obligatorio de salud como tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple activo y riesgo estándar en Colombia. Universidad Icesi-PROESA.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá D.C.; 2015.
19. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005; 106(1): 35-9.
20. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*. 2006; 91(11): 1498-505.
21. Cavo M, et al. Bortezomib (Velcade)-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2007; 110: 73.
22. Harousseau J, et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood*. 2007; 110: 450.
23. Camilo C, Pantoja M, Montaña L. Carfilzomib en el tratamiento de mieloma múltiple: Revisión sistemática de la literatura y experiencia Colombiana basada en RIPS. *Revista Med UNAB*. 2014; 17(2): 99-106.
24. Pedraza EH, Abello V. Quimioterapia de altas dosis y rescate con células progenitoras hematopoyéticas periféricas en pacientes con mieloma múltiple en la Clínica de Marly: 10 años de experiencia. *Acta Med Colomb*. 2004; 29(3): 243.
25. Abello V, Rosales C, Rosales M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (SCT): A Single Center Experience in Colombia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(40).
26. Instituto Nacional de Salud, Coordinación Nacional Red Donación y Trasplantes, Informe anual Red Nacional de Donación y Trasplantes, Colombia 2015. 2016; 5. [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Paginas/marco-Legal-documentos-tecnicos-y-estadisticas.aspx>.
27. Arias Y, Naranjo B, Salinas M, Rojas A, et al. Informe anual Red Nacional de Donación y Trasplantes. 2017. [Internet]. Disponible en: www.ins.gov.co2017.
28. Gomez E, Sossa C, et al. Supervivencia global y libre de eventos a 100 días, 1 año y 5 años de los pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la FOSCAL. Tesis Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga; 2017.
29. Sossa C, Salazar L, Peña A, Gomez E, Chalela C, Reyes D, et al. Long-Term Survival after Autologous Stem Cell Transplantation in a Colombian Population. *Blood*. 2018; 132: 4626.



MIELOMA MÚLTIPLE

Chile



Estado actual del Mieloma Múltiple en Chile

Camila Peña Ojeda^{1, 2, 3, a}, Juvenal A. Ríos Leal^{4, 5, 6, b}

1. Unidad de Hematología, Hospital El Salvador. Santiago, Chile.
2. Sociedad Chilena de Hematología.
3. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.
4. Instituto de Medicina Traslacional, Centro de Oncología de Precisión, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor. Santiago, Chile.
5. Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer de Chile.

1.- Visión general del sistema de salud

1.1.- Protección financiera

A partir de los últimos 15 a 20 años, el sistema de salud chileno se ha estructurado mediante dos grandes mecanismos de protección financiera de salud. El público, que corresponde al Fondo Nacional de Salud (FONASA) y el privado que corresponde a las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRES). El primero, cubre al 80% de la población, el 60% de su financiamiento lo recibe por medio de recaudación de impuestos generales del país y el 40% restante por cotizaciones obligatorias. En el segundo se encuentra afiliada el 20% de la población, se financia exclusivamente de la cotización obligatoria de salud (7%) y puede acceder a un incremento de cotización adicional voluntaria con lo cual puede llegar al 10,5% de la remuneración de los trabajadores. De este modo, Chile, funcionalmente, tiene un modelo económico-sanitario híbrido. Por un lado, está el seguro de salud, público (FONASA), el cual tiene elementos Bismarckianos, ya que por una parte se sustenta con la cotización individual pagada por los empleados, sin embargo, también se financia por medio de impuestos generales de la nación, siguiendo los principios de Beveridge. Mientras que el sistema de ISAPRES está completamente estructurado siguiendo los principios de Bismarck. Una parte sustantiva de la discusión de salud, tanto en nuestro país como en otros, se relaciona con determinar cuál es el atributo de los seguros sanitarios. ⁽¹⁾.

1.2.- Orgánica del Ministerio Salud

Nuestra "Ley de Autoridad Sanitaria" robustece el rol rector del Ministerio de Salud, el cual, a partir del 2005, se organiza a través de dos subsecretarías con funciones distintas y al mismo tiempo complementarias. La Subsecretaría de Salud Pública (SSSP) le corresponde velar por las acciones de bien público y regulación de las políticas sanitarias basadas en la mejor evidencia científica disponible y a la Subsecretaría de Redes Asistenciales (SSRA) le corresponde articular, ejecutar y regular las prestaciones de salud. A su vez, la SSSP es representada en todo el territorio nacional por las Secretarías Regionales de Salud (SEREMIS de Salud) y la SSRA será representada por las Direcciones de los Servicios de Salud (29 servicios en la actualidad) ⁽¹⁾.

2.- Situación epidemiológica general

Desde la década de los 50, hasta el 2015, la expectativa de vida en Chile aumentó desde 55 a 80,5 (83,4 para mujeres y 77,4 para hombres) y se proyecta que llegará a los 87,8 años en el 2050. Como consecuencia de ello, la proporción de personas que llega a edades avanzadas es cada vez mayor, en 1950 el 7% de la población era mayor de 50 años, en 2015 llegó al 15% y se estima que el 2050 será del 30%. Asociado a esta imparable transición demográfica, se ha generado un aumento progresivo de las enfermedades no transmisibles, que actualmente representan el 82% de la carga de enfermedad en nuestro país.

En este sentido, el envejecimiento de la población es un importante factor para comprender el aumento del cáncer, entre otros factores, tanto en Chile como en el mundo y además no se debe perder de vista que el cáncer ya se ha convertido en la primera causa de carga de enfermedad en Chile (14%) superando a las enfermedades cardiovasculares ^(2, 3, 4, 5).

3.- Situación epidemiológica del Cáncer

De acuerdo con la información más reciente reportada por el Departamento de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud, durante el año 2016 se registraron 26.027 defunciones como consecuencia de neoplasias malignas, lo que representa el 25% del total de muertes en el país. En tal escenario epidemiológico, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en el país, siendo solamente sobrepasado por las enfermedades del sistema cardiovascular, por un margen muy estrecho de 2 puntos porcentuales (27%). Sin embargo, ya existen cuatro regiones en que el cáncer ya representa la principal causa de muerte en el año 2016, desplazando a las enfermedades cardiovasculares, estas son, la Región de Arica y Parinacota, Antofagasta, Maule y Aysén ⁽⁶⁾.

3.1.- Incidencia del Cáncer

De acuerdo con datos del GLOBOCAN en nuestro país se registran entre 50.000 y

60.000 casos nuevos al año ⁽⁷⁾. La tasa bruta de incidencia estimada de cáncer de 216,9 x 100.000 habitantes de ambos sexos. Al excluir el cáncer de piel no melanoma, la tasa de incidencia estimada es de 195,7 x 100.000. La tabla 1 entrega la información de la incidencia estimada para hombres y mujeres por separado. En ella es posible observar que se estima un mayor número de casos nuevos anuales y de tasas brutas de incidencia estimada (TBI) para las mujeres. Sin embargo, la tasa ajustada de incidencia (TAI) es mayor en hombres ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Estimaciones de cáncer para hombres y mujeres (todos los cánceres)

Indicador	Hombres	Mujeres
Número de casos nuevos anuales estimados	17.456	17.819
Tasa de Incidencia estimada (100.000 habitantes)	TBI: 216,9	TBI: 217,0
	TAI: 252,1	TAI: 198,5

Respecto de los tipos de tumores, vemos que existe un perfil de presentación diferente, es así como en hombres, las seis primeras incidencias estimadas para el país corresponden a cáncer de próstata, estómago, piel no melanoma, tráquea, bronquio y pulmón, colon y testículo. En cambio, en mujeres las seis primeras, corresponden a cáncer de mama, seguida por piel no melanoma, vesícula biliar, cuello uterino, estómago y colon ⁽⁹⁾.

La Tabla 2, muestra la estimación de la incidencia de cáncer según localización.

Tabla 2. Sitios más frecuentes de cáncer para hombres y mujeres

Hombres	TBI (100.000 habitantes)	Mujeres	TBI (100.000 habitantes)
Próstata	50,9	Mama	46,2
Estómago	29,7	Piel no melanoma	22,8
Piel no melanoma	19,6	Vesícula y vías biliares	18,7
Tráquea, bronquios y pulmón	17,1	Cuello uterino	15,6
Colon	9,3	Estómago	14,3

En este sentido, es preciso señalar que las estimaciones de la incidencia indican un incremento de los casos nuevos conforme aumenta la edad, y especialmente a partir de los 75 años, las tasas de incidencia en los hombres son más elevadas que la de las mujeres ⁽⁹⁾. Esta información resulta particularmente relevante si se considera que en las últimas décadas el país ha presentado un aumento en la expectativa de vida y envejecimiento de la población de 60 años y más, desde un 12,9% de la población total el año 2010 a un 17,3% el año 2020.

3.2.- Mortalidad del Cáncer

En los últimos 15 años, la mortalidad por cáncer en Chile ha variado, observándose un aumento del 21% entre las tasas brutas de mortalidad oncológica entre el año 2000 y 2015. La tasa de mortalidad bruta de cáncer en el año 2016 es de 143 x 100.000 habitantes, en tanto que

la tasa de mortalidad ajustada asciende a 102 x 100.000 habitantes ⁽⁶⁾. Por otra parte, los 7 cánceres que generan mayor número de muertes (año 2016) en el país de acuerdo con su localización son, el cáncer gástrico (3.250 muertes), seguido de bronquios y pulmón (3.162), próstata (2.108), colon (1.861), mama (1.499), páncreas (1.478) y vesícula (1.602). El análisis por sexo muestra que en general en todos los años, los hombres presentan tasas de mortalidad mayores a las de las mujeres, siendo el cáncer de estómago el que presenta la tasa de mortalidad más alta en hombres, en tanto que en mujeres es el cáncer de mama ⁽⁶⁾.

En la Figura 1 se puede observar las diferencias en la mortalidad según grupo etario para cada sexo, considerando el trienio 2013-2015. En este gráfico se puede observar un patrón de mortalidad por edad similar al descrito internacionalmente, a mayor edad, mayor mortalidad ⁽⁶⁾.

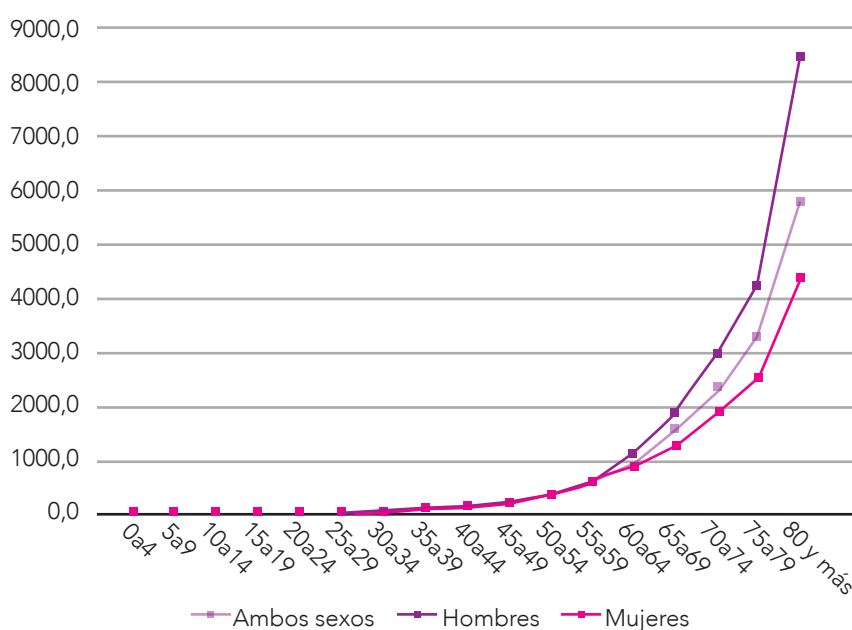


Figura 1. Tasas brutas de mortalidad por causas oncológicas generales según grupos de edad y sexo. Tasa trienio 2013-2015 (100.000 habitantes).

3.3.- Sobrevida (del Cáncer en general)

De acuerdo con los últimos datos del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud, la sobrevida observada [SO] y relativa de cáncer del adulto [SR] (excepto piel no melanoma) según sexo entre 1998-2012, muestra que a 5 años esta medida

en la población total es de un 49,6%, en mujeres alcanza el 53,9% y en hombres 45,6%, situación bastante diferente de la realidad de los países OCDE donde alcanza el 61% ⁽⁶⁾. La Figura 2 muestra la probabilidad de sobrevida a 5 años para las personas con cáncer en Chile.

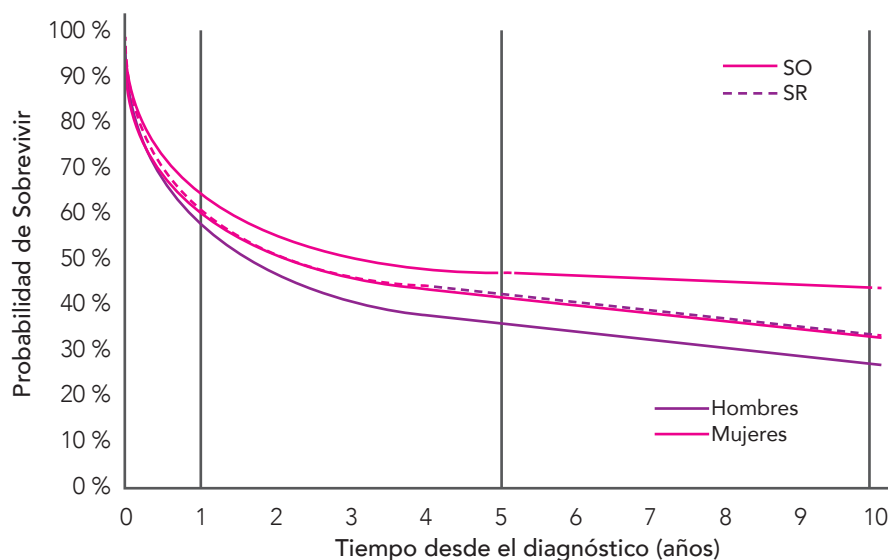


Figura 2. Sobrevida del cáncer en Chile a 5 años, período 1998-2012.

3.4.- Neoplasias Hematológicas

De acuerdo con los datos de incidencia nuestro "precario" registro del quinquenio 2003-2007 ^(8, 9), las neoplasias hematológicas ocuparían aproximadamente el 5-8% del total de los casos nuevos al año, entre todos los tipos de cánceres.

Tanto en hombres como mujeres, el grupo de tumores hematopoyéticos y linfoides en su conjunto, se presentan dentro de los tres principales tipos de tumores, las leucemias ocuparían el lugar 10, seguido por el linfoma no Hodgkin (lugar 11), el mieloma múltiple (lugar 18) y el linfoma de Hodgkin (lugar 22).

4.- Realidad chilena del Mieloma Múltiple

4.1.- Aspectos epidemiológicos

En Chile existe aún escasa información respecto a la incidencia, el quinquenio 2003-2007 muestra una tasa de 3,3 por 100.000 habitantes.

Respecto a la mortalidad nuestros datos son mucho mejores, al analizar el período 2010-2016, el número absoluto de defunciones pasó de 404 (2010) a 475 (2016), lo que representa un 18% de aumento.

En varones existe un aumento desde 191 a 262 casos, en tanto en mujeres se observa un aumento y luego un descenso, de modo que el número de muertes en ambos años (2010 y 2016) es el mismo valor (213) ⁽⁶⁾.

Al calcular las tasas brutas en el mismo período se observa un aumento de 2,36 a 2,61 por 100.000, en hombres 2,26 a 2,91, en tanto en las mujeres de 2,47 a 2,32.

4.2.- Caracterización clínica del MM en nuestro medio

Solo existen dos estudios locales en rela-

ción con MM que describen las características clínicas de nuestros pacientes (Tabla 3), uno es de Conte et al. del 2007, y el otro es de Peña et al. del 2018 ^(10, 11).

Tabla 3. Comparación de las características clínicas de los 2 estudios más importantes sobre MM en Chile ^(10, 11)

Variable	Conte et al.	Peña et al.
N° pacientes incluidos	245	1.103
Años estudiados	1998-2002	2000-2016
Mediana edad (años)	66	64,5
Relación hombre: mujer	1:1,1	1:1,2
MM IgG	51,8%	60%
MM IgA	25,3%	27%
MM CL	6,1%	9%
DS / ISS I	10%	21%
DS / ISS II	15%	32%
DS / ISS III	75%	47%

DS: Durie-Salmon

El primero ⁽¹⁰⁾ corresponde a un estudio retrospectivo, multicéntrico, en el cual participaron 6 centros hospitalarios, 5 públicos y uno privado. Se recolectó la información de 245 pacientes diagnosticados con MM entre 1988 y 2002. La mediana de edad fue 66 años, 7,3% de ellos menores de 50 años. La relación de hombres y mujeres fue 1:1,1. Las características clínicas al diagnóstico fueron anemia en un 50%, hipercalcemia en 28% e insuficiencia renal en 30%. La mayoría de los casos correspondió a IgG (51,8%), seguido de IgA (25,3%) y cadenas livianas (6,1%).

En ese entonces se medía el riesgo según la clasificación de Durie-Salmon. Según esta clasificación, un 8,2% de los pacientes se

encontraba en etapa I, 12,6% en etapa II y 60,5% en etapa III al momento del diagnóstico. Sin datos en el 18,7%. No se describe el tratamiento recibido, pero sabemos que en esa época existía muy poco arsenal terapéutico en nuestro país, basándose principalmente en quimioterapia clásica. Tomando eso en cuenta, no sorprende que la mediana de supervivencia de esta cohorte fuera de 33 meses, con una supervivencia global (SG) a 5 años de 23%.

El segundo ⁽¹¹⁾ es un estudio observacional, que reunió un gran número de pacientes del sistema público de salud y midió los resultados de los 3 últimos protocolos de tratamiento usados.

Para contextualizar, en Chile existe dentro del Ministerio de Salud el llamado "Programa de Cáncer del Adulto" o ex "Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas (PANDA)", que se refiere a una entidad encargada de crear los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las neoplasias hematológicas del sistema público chileno.

Los resultados de estos distintos protocolos de MM no habían sido revisados hasta ese entonces. Este fue un estudio retrospectivo multicéntrico. Se recopilaron los datos de 1.103 pacientes con diagnóstico de MM desde el año 2000 hasta el año 2016. La mediana de edad fue de 64,5 años, con rango entre 27 y 95 años.

La relación hombre:mujer fue de 1:1,2 Los pacientes menores de 60 años correspondieron al 36%. En cuanto a tipos de MM, se observó MM IgG en 60%, IgA en 27% y MM de cadenas livianas (CL) en 9%. El pronóstico se midió por International Staging System (ISS).

Se diagnosticó en ISS de I a 21%, en ISS II a 32% y 47% en ISS III. Se puede apreciar que a pesar de que entre un estudio y otro hubo más de 10 años de diferencia, las características clínicas de nuestros pacientes con MM no variaron demasiado.

El pronóstico se midió por International Staging System (ISS). Se diagnosticó en ISS de I a 21%, en ISS II a 32% y 47% en ISS III. Se puede apreciar que a pesar de que entre un estudio y otro hubo más de 10 años de diferencia, las características clínicas de nuestros pacientes con MM no variaron demasiado.

Llama la atención que en ambos estudios no existe un predominio masculino como se describe en la literatura internacional, y el bajo número de pacientes diagnosticados como MM de CL. Esto último puede deberse a subdiagnóstico.

Además debemos destacar que la mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas, sin embargo, en mucho menor medida en el estudio más reciente. En el estudio de Peña et al.⁽¹¹⁾ también midieron la sobrevida según ISS. Con seguimiento medio de 101 meses, la sobrevida media de los pacientes diagnosticados en ISS de I fue de 66 meses, la de los pacientes en ISS de II fue de 44 meses y los con ISS de III de 28 meses. La SG a 5 y 10 años de pacientes en ISS de I fue de 54% y 36%, respectivamente, de los en ISS de II fue de 37% y 26%, respectivamente y de los en ISS3 de 27% y 21%, respectivamente ($p < 0,001$).

4.2.2.- Diagnóstico de Laboratorio

En 2017 se realizó una encuesta sobre herramientas diagnósticas y pronósticas en el sistema público (datos no publicados). En ese momento existían 23 centros públicos que trataban MM. Veintidós centros respondieron la encuesta. Un 95% tenía acceso a electroforesis de proteínas (EFP) en suero y un 77% en orina. Un 91% tenía acceso a inmunofijación (IFx). Un centro no tiene acceso a cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) y 2 no tenían acceso a la realización de la beta 2 microglobulina ($\beta 2M$). En cuanto a diagnóstico de enfermedad ósea, un 100% tenía acceso a radiografías convencionales, un 23% a resonancia nuclear magnética (RNM) y sólo 1 a PET-SCAN.

En cuanto a exámenes específicos, sólo 2 centros tenía acceso a citogenética convencional. Un 27% a la medición de cadenas livianas libres en suero (FLCs). Sólo un centro tiene acceso a FISH e inmunofenotipo por citometría de flujo (IFT) (Figura 3). Pudimos concluir que un 96% de los centros respondió la encuesta, por lo que creemos que nos da una idea preliminar del "estado de arte" de las herramientas diagnósticas y pronósticas en MM en los centros públicos de salud en Chile. El pilar fundamental en el diagnóstico y seguimiento del MM es la adecuada carac-

terización de la paraproteína, tanto sérica como en orina. Nos parece preocupante que rutinariamente sólo el 59% de los hospitales encuestados tuvieran acceso a electroforesis de proteína (EFP), menos de la mitad a inmunofijación (IFx), y sólo el 14% reportó tener acceso a cadenas livianas libres en suero (FLCs). En cuanto a la enfermedad ósea, las guías internacionales de MM recomiendan actualmente el Scanner corporal total con bajas dosis de radiación, RNM o el PET CT, dada la mayor sensibilidad de estas técnicas para detectar lesiones óseas. Nuestra encuesta sugiere que, en nuestro medio, la evalua-

ción ósea sigue siendo con radiografías convencionales, llevando probablemente a un subdiagnóstico de ésta.

Sin capacidad de medir FLCs ni de poder realizar RNM no se tiene la posibilidad de reconocer los llamados MM smoldering de ultra alto riesgo, que actualmente son considerados MM y deben tratarse. Por lo tanto, habría en este punto también un riesgo de subdiagnóstico. Para definir el pronóstico de pacientes con MM se requiere la realización de citogenética convencional, hibridación in situ fluorescente (FISH) e IFT⁽¹²⁾.

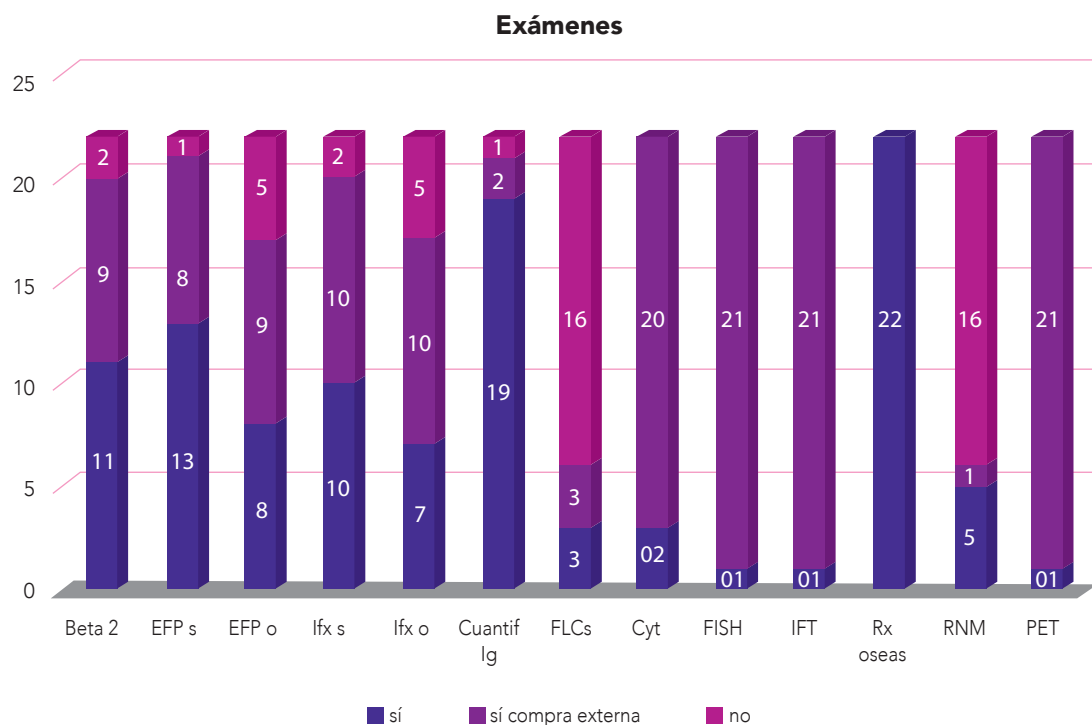


Figura 3. Exámenes realizados en cada centro. Si: Realizado en su centro. Si, compra externa: el centro tiene convenio con un laboratorio externo para realizar el examen. No, no lo realiza. Beta 2 m, Beta 2 microglobulina; EFP s, electroforesis de proteínas en suero; EFP o, electroforesis de proteínas en orina; Ifx s, inmunofijación en suero; Ifx o, inmunofijación de orina; Cuantif Ig, cuantificación de inmunoglobulinas; FLCs, cadenas livianas libres en suero; Cyt, citogenética; FISH, hibridación in situ fluorescente; IFT, inmunofenotipo por citometría de flujo; Rx, radiografías; RNM, resonancia nuclear magnética; PET, tomografía de emisión de protones.

En este sentido, la encuesta mostró un muy bajo acceso a estos exámenes, lo que nos hace pensar que muy pocos pacientes están adecuadamente categorizados. En nuestro medio, el international staging score (ISS) es el score pronóstico más utilizado en MM por basarse en marcadores más fáciles de obtener, como es la albúmina y la $\beta 2M$. Si bien no todos los centros reportaron tener la $\beta 2M$ en su centro, sí pueden obtenerla mediante compra externa. Este debiese seguir siendo nuestro estándar en pronóstico por ahora, ya que es de amplio acceso.

En cuanto a citogenética y FISH actual, no existe mucha información disponible. El único estudio publicado es el de Legües et al.⁽¹²⁾

La intención de este trabajo fue más bien probar que el FISH es una técnica factible de realizar en nuestro medio. Se trata de un estudio retrospectivo, en el que se evaluaron 30 pacientes, 26 fueron MM recientemente diagnosticados y 4 en recaída. Se realizó citogenética convencional (CC) a 26 pacientes, resultando evaluable 22 de ellos (84,6%). Se observó cariotipo normal en 16/22 (72,7%) y anormal en 6 (27,3%). Las alteraciones encontradas fueron, hiperdiploidía cercana a tetraploide en un caso (16,7%) e hipodiploidía de 37 a 45 cromosomas en los 5 casos restantes (83,3%). Se destacó uno de ellos que se presentó además con una copia extra de 1q, como derivado (1;15) y un segundo clon con duplicación del número cromosómico y del derivado (1;15) (Figura 4).



Figura 4. Cariotipo de la célula: 38,X,-Y,-8,-9,-13,-14,del(17)(p13),-18,-22,-22. En la imagen, la flecha hacia abajo señala ausencia del cromosoma (imagen reproducida con autorización del autor).

Los 4 restantes mostraron sólo anomalías numéricas, siendo recurrentes las pérdidas de los cromosomas Y, 14, 15, 16,

17 y 22. En cuanto al estudio por FISH (con selección de células plasmáticas), 4 casos mostraron tres señales de IgH, tres de

ellos eran t(4;14) positivos, comprobándose así la translocación con participación de la región IgH. El cuarto mostró también tres señales de IgH con la sonda para t(4;14), revelando que, probablemente, porta una translocación entre IGH y un cromosoma no identificado con estas sondas. Dos casos revelaron pérdida de una señal del gen MAF, coincidiendo con monosomía 16 por CC, un tercero no tuvo CC por ausencia de mito-

sis en el cultivo. La t(4;14) fue evaluable en 27 pacientes. La t(4;14) resultó positiva en 18,5% de los casos (5/27), mostrándose en un caso 1/5 (20%) en su forma no balanceada, con pérdida de una fusión. La t(14;16) se realizó en 24 pacientes y no reveló casos positivos. La delección de 17p se realizó en 30 pacientes y resultó positivo en 3 (10%). En la Figura 5 se muestra la FISH de uno de los pacientes.

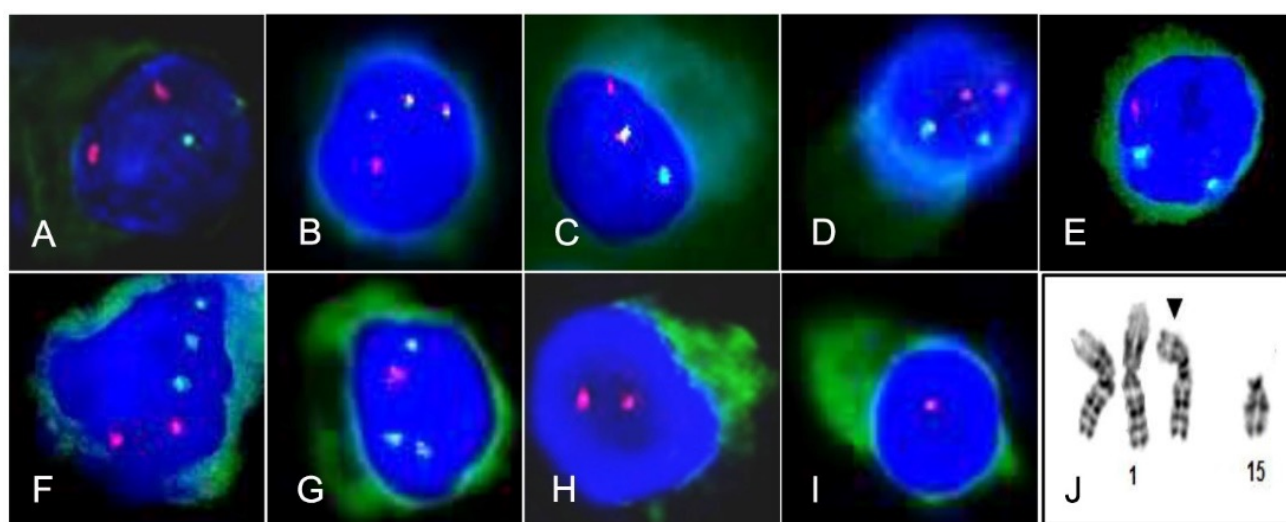


Figura 5. FISH. En A, B y C, la señal roja representa al gen FGFR3, la señal verde representa a IGH, y la amarilla es la fusión de las dos sondas debido a la t(4;14). A, patrón normal, dos señales rojas y dos verdes (2R2V). B, patrón anormal típico, una señal roja, una verde y dos fusiones (1R1V2F) demuestran la t(4;14)(IGH/FGFR3). C, patrón anormal atípico, una señal roja, una verde y una fusión (1R1V1F), revela la pérdida del derivado 14. En D, E, F y G, la señal roja corresponde al gen MAF y la señal verde a IGH. D, dos señales rojas y dos verdes (2R2V), patrón normal. E, una roja y dos verdes (1R2V) indica ausencia de una copia del gen MAF debido a monosomía 16 o delección de 16q23. F, dos señales rojas y tres verdes (2R3V), indica una translocación entre IGH y otro gen participante. G, una señal roja y tres verdes (1R3V), indica ausencia de una copia del gen MAF (monosomía 16 o delección de 16q23) y además, translocación entre IGH y otro gen participante. En H e I, la señal roja corresponde al gen TP53. H, patrón normal, dos señales rojas (2R). I, patrón anormal, 1R, demostrando delección de una copia de TP53. J, cariotipo parcial que muestra un brazo q de cromosoma 1 extra, translocado a un cromosoma 15: +1,der(1;15)(q10;q10) (Imagen reproducida con permiso del autor).

En una reciente evaluación de nuestro Grupo de Estudio de MM en Chile (datos no publicados), se estimó que la FISH es realizada en menos de un tercio de los pacientes, no habiendo diferencias entre los pacientes del sistema público vs privado.

4.2.3.- Impacto del tratamiento

En Chile existe inequidad entre el sistema público y el privado, teniendo este último acceso a mayor arsenal de drogas antimieloma. Las drogas aprobadas en Chile hasta la fecha

son: talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, carfilzomib, daratumumab y elotuzumab.

El "Programa de Cáncer del Adulto" o ex "Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas (PANDA)", que se refiere a una entidad encargada de crear los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las neoplasias hematológicas del sistema público chileno. Los resultados de estos distintos protocolos de MM del sistema público no habían sido revisados hasta el 2018 ⁽¹¹⁾.

En el estudio de 2018 se evaluó el impacto en sobrevida que tuvo la introducción de la talidomida al sistema público, en 2007.

Con un seguimiento medio de 122 meses en los pacientes que no recibieron talidomida y de 88 meses en los pacientes que sí la recibieron, la sobrevida media del primer grupo fue de 30 meses versus 46 meses del segundo ($p < 0,001$).

La SG a 5 y 10 años del grupo sin talidomida fue de 30 y 19%, respectivamente. En el grupo de pacientes que recibió talidomida fue de 41 y 33%, respectivamente. Es decir, por primera vez se comprobaba un aumento en sobrevida estadísticamente significativo en nuestros pacientes.

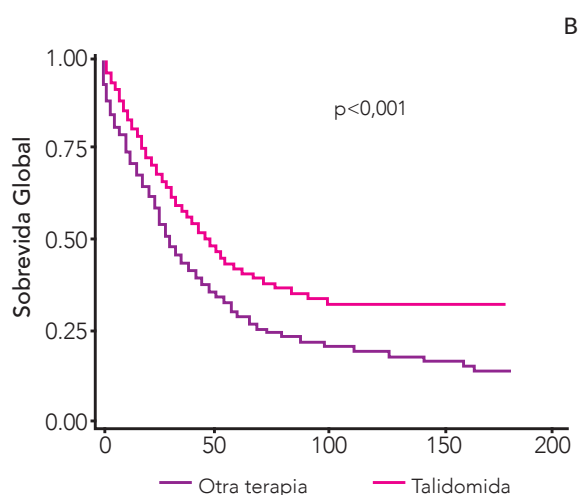
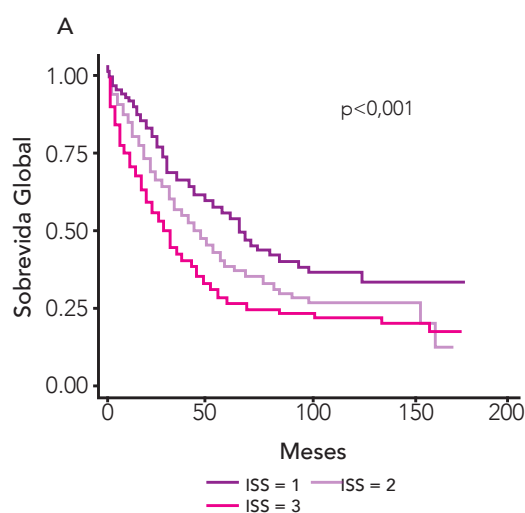
Los protocolos medidos en este estudio ⁽¹¹⁾ fueron los protocolos administrados a pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Hasta el 2006 se usó en estos pacientes como inducción los protocolos con melfalán y prednisona (MP) y vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD). En 2007 se incorporó al arsenal terapéutico la talidomida. El protocolo cambió entonces a talidomida y dexametasona (TALDEX). Por último, en el 2013 se cambió el régimen de primera línea a ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD).

El seguimiento medio del grupo de pacientes diagnosticados previo a 2007 fue de 146 meses, del grupo entre 2007 y 2012 fue de 98 meses y del grupo posterior a 2012 de 20 meses.

La sobrevida media del primer grupo fue de 36 meses, la del segundo grupo fue de 48 meses y la de los pacientes diagnosticados desde el 2013 aún no ha sido alcanzada ($p = 0,01$).

La SG a 3, 5 y 10 años en el primer período fue de 50, 36 y 17%, respectivamente, en el segundo período fue de 59, 44 y 38%, respectivamente; y en el tercer período fue de 70% a 3 años (Figura 6).



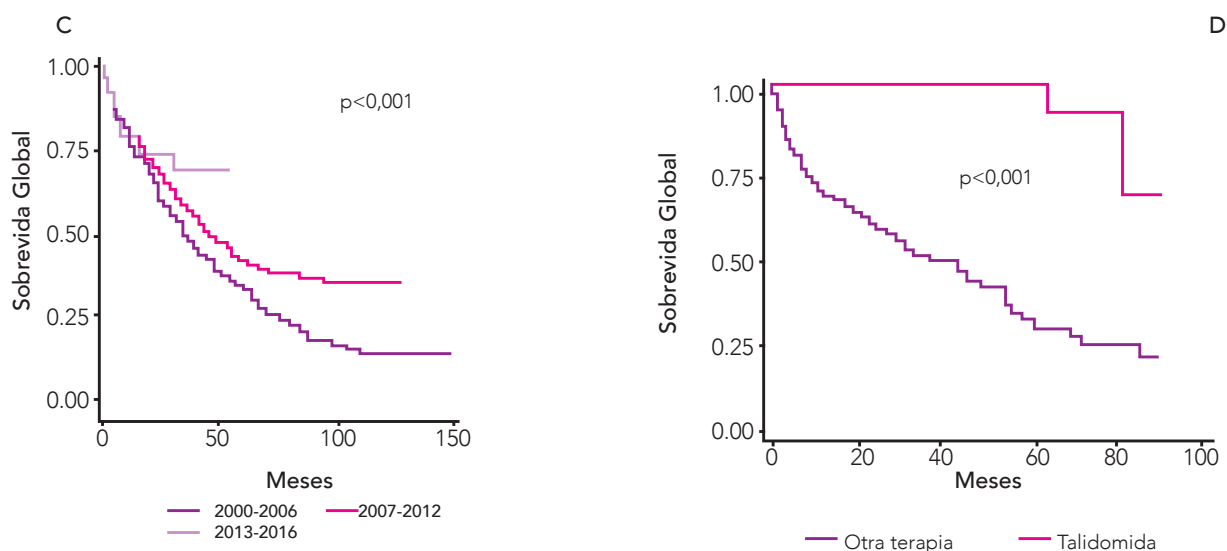


Figura 6. A. Sobrevida global según ISS. B. Sobrevida global según si se usó talidomida o no. C. Sobrevida global en menores de 60 años según los diferentes protocolos usados. D. Sobrevida global según si se realizó trasplante o no, en pacientes candidatos (imagen reproducida con autorización del autor).

Se demostró con esto que había habido un incremento de la SG estadísticamente significativo entre los diferentes periodos estudiados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la diferencia en sobrevida entre el periodo que se administró TALDEX y el de CTD, puede estar influenciada además por un mayor soporte de estos pacientes, como mayor ingreso a unidades de pacientes críticos, mayor acceso a antibióticos, mayor acceso a diálisis de agudo, etc.

Desde 2019 el nuevo protocolo del sistema público es ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD), Bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD), o, en casos seleccionados de alto riesgo, Bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD). Esperamos poder tener en el futuro los resultados de estos esquemas.

Lamentablemente no existen datos publicados en Chile sobre resultados en el sistema privado de salud, que, como ya se mencionó, tiene mayor acceso a drogas nuevas y más potentes.

4.2.4.- Trasplante autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH)

En cuanto a TAPH en el sistema público de salud, las indicaciones aún son restringidas, y, por lo tanto, nuestros resultados locales no son del todo comparables a otros grupos internacionales. La indicación para TAPH definida por la comisión de nacional trasplante de médula ósea del Ministerio de Salud incluye pacientes menores de 60 años, sin comorbilidades importantes, que logran respuesta completa (RC) o muy buena respuesta parcial (MBRP) con el tratamiento

de inducción. Es decir, una población muy acotada de pacientes con diagnóstico de MM. Y más preocupante aún, de los candidatos a TAPH se trasplanta finalmente a un muy bajo número de pacientes. En el estudio de Peña et al. se constató que se trasplantó sólo un 18% de los pacientes que se clasificaron al diagnóstico como candidatos a trasplante. La mediana de sobrevida de los pacientes sin TAPH fue de 36 meses versus 48 meses en los que sí se realizó el procedimiento ($p < 0,001$). La SG a 5 años de los pacientes sin TAPH fue de 33% versus 100% de los trasplantados (Figura 3). Estos datos de sobrevida deben ser interpretados con cautela, ya que los pacientes que finalmente lograron trasplantarse fueron muy seleccionados, y que lograron respuestas iguales o mejor a MBRP con regímenes considerados subóptimos.

A diferencia de lo que ocurre con las características clínicas y sobrevida de los regímenes de inducción del sistema privado, en TPH contamos con algunos datos de grupos privados, el del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y de la Pontificia Universidad Católica de Chile ^(13, 14).

El primero ⁽¹³⁾ evaluó a 20 pacientes trasplantados entre 1994 y 2003. Ninguno tuvo como inducción los llamados "novel agents", 17 pacientes se trasplantaron en respuesta parcial o más, 1 en respuesta estable y 3 en progresión del MM. El promedio de días de hospitalización fue de 23 días. El 90% de los pacientes presentó fiebre durante el período de neutropenia, y en 30% de los episodios febriles se demostró bacteriemia. La SG media fue de 47 meses. Este fue el primer reporte de un grupo de trasplante, hace ya más de 10 años. Los resultados se explican probablemente por la inducción subóptima recibida y por haber incluido pacientes con enfermedad en progresión.

El segundo ⁽¹⁴⁾ publicó 47 casos de pacientes con MM trasplantados entre 1992 y 2014. Además, se agregaron 6 pacientes

con amiloidosis AL sistémica. En cuanto a la inducción, esta fue muy heterogénea, dado lo prolongado del periodo estudiado. Seis pacientes recibieron esquema VAD o melfalán, prednisona, talidomida (MPT), 23 pacientes recibieron esquema TALDEX o VAD, y 24 pacientes recibieron esquema con bortezomib ciclofosfamida y dexametasona (VCD). Treinta y cuatro pacientes se trasplantaron en RC, 8 en MBRP, 1 en remisión parcial (RP), 9 con enfermedad activa y 1 en segunda remisión completa. Un 70% presentó neutropenia febril. No se aclaró específicamente la SG en estos pacientes.

5.- Políticas sanitarias para el control del mieloma múltiple

Desde 1986 la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud, contempla un Programa de Cáncer del Adulto que coordina acciones para el control de las Neoplasias Hematológicas y Tumores Sólidos. Dicho programa trabaja permanente con asesores de la materia, y en la actualidad por medio del Plan Nacional de Cáncer vela por las acciones tanto de rectoría y regulación (SSSP) como de gestión y ejecución del mismo, en la red oncológica (SSRA) ⁽¹⁵⁾.

Hace varios años, con la entrada en vigor de la política de las Garantías Explicitas en Salud (GES) se asegura las oportunidades de sospecha, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y protección financiera de gran parte de las neoplasias hematológicas (Leucemias y Linfomas), sin embargo, el MM fue recién incorporado de manera oficial el pasado primero de octubre de 2019, asegurando las garantías de diagnóstico/etapificación, tratamiento y seguimiento ⁽¹⁶⁾. En este se garantizan las herramientas diagnósticas, como PET o FISH, y el uso de talidomida, lenalidomida y/o bortezomib en pacientes candidatos a TAPH.

Ya desde hace algunos años, en ausencia de un sistema que garantizara completamente el costo del MM, se trabajaba (y se trabaja) con la modalidad de Pago de Prestaciones Valoradas (PPV) no GES, las cuales sirven para cubrir las quimioterapias no cubiertas por el GES. Una de las funciones más importantes de la Unidad de Cáncer de Chile, es velar por el ordenamiento de la Práctica del Cáncer en el Sistema Público y Privado.

En ese sentido, nuestra repartición en conjunto con la Sociedad Chilena de Hematología, Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica y Agrupación de Químicos Farmacéuticos Oncológicos, se ha publicado la versión más actualizada del Protocolo de Manejo de MM y otras Gamapáticas Monoclonales 2019 ⁽¹⁷⁾.

5.4.- Conclusiones y Desafíos

Se requiere de un sistemático esfuerzo conjunto entre el Estado, las Sociedades Científicas, Academia, Universidades y Sociedad Civil, con el objetivo de poder mejorar la salud para los pacientes con mieloma múltiple (MM), en este sentido proponemos una serie de acciones y medidas para avanzar en el mediano y largo plazo:

- El perfeccionamiento paulatino del GES de MM, en donde se pretende que en una versión (decreto) "futura" se amplíe la cobertura de las Drogas de Alto Costo, considerando criterios rigurosos de costo-efectividad, evidencia científica y resultados de grupos locales.
- La creación de un registro de pacientes con MM, cuyo conjunto ampliado de

datos (epidemiológicos, clínicos, laboratorio, etc.) interopere y nutra el Registro Nacional de Cáncer, que es una de las tareas estratégicas del ya mencionado Plan Nacional de Cáncer.

- El fortalecimiento del Programa Nacional de TPH, que aun reconociendo que la intervención es indiscutiblemente favorable para la historia natural de la enfermedad, sus costos representan todavía una enorme barrera de acceso, pero puede ser superada en el mediano plazo de forma gradual y sistemática.
- La disminución de las brechas de acceso entre el sistema público y privado, en ámbitos de tratamiento farmacológico y estudios complementarios como PET-SCAN y FISH.
- El fortalecimiento del capital humano médico y no médico, como asimismo la educación continua y perfeccionamiento de los profesionales ya formados.
- La consolidación de una "Task Force" o Grupo de Trabajo de MM chileno, que estudie permanentemente las características de los pacientes y sus resultados terapéuticos, realice investigación básica, clínica y traslacional, publique sus resultados de manera periódica en revistas nacionales/extranjeras y mantenga colaboraciones permanentes con grupos latinoamericanos, estadounidenses y europeos.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todo el Departamento de Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores del Ministerio de Salud, en especial al Dr. Sergio Becerra Puebla por su jefatura y liderazgo a cargo del Plan Nacional de Cáncer, a la División de Prevención y Control de Enfermedades por impulsar y promover la publicación de nuestros resultados sanitarios, al Departamento de Estadísticas por mantener al día la información epidemiológica, a la Dra. Doris Durán Napolitano de la Universidad San Sebastián por proporcionarnos tablas y gráficos de la situación general del Cáncer y al Programa Nacional de Neoplasias Hematológicas (ex PANDA) por su incansable labor en el servicio público. Y por supuesto a todos los hematólogos quienes trabajan desinteresadamente por nuestros pacientes y que nos ayudaron a conseguir datos de esta patología en nuestro país.

Referencias

1. Adaptado de apuntes del Diplomado en Gestión de Instituciones de Salud Públicas y Privadas. Universidad de los Andes. Santiago, 2019.
2. Villalón Cárdenas G, Vera Schneider S. Panorama demográfico en Chile contemporáneo: desafíos para la sociedad del siglo XXI. *Anales de la Universidad de Chile*. 2012; 3: 35-63.
3. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. Life expectancy, Data by country. 2015.
4. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects. The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. New York, 2015.
5. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Naciones Unidas. Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo 1950-2100. 2015.
6. Series y Gráficos de Mortalidad – DEIS. [Internet]. Disponible en: <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/>
7. Global Cancer Observatory. [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
8. Ministerio de Salud. Primer Informe de Registro Poblacionales de Cáncer de Chile del quinquenio 2007-2011.
9. Vallebuona C, Díaz N, Galaz JC, Jofré AM, Moya J, Umaña ME, et al. Estimación de incidencia de cáncer para Chile 2003-2007. Santiago, 2012.
10. Conte G, Figueroa G, Lois V, et al. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. *Rev Med Chile*. 2007; 135: 1111-7.
11. Peña C, Rojas C, Rojas H, et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chile*. 2018; 146(7): 869-75.
12. Legües ME, Morales P, Valenzuela M, et al. Características citogenéticas y detección de anomalías de alto riesgo en mieloma múltiple. *Rev Med Chile*. 2019; 147: 61-4.
13. Flores C, Conte G, Fardella P, et al. Autotrasplante (AT) de progenitores hematopoyéticos en mieloma múltiple. Experiencia clínica. *Rev Med Chile*. 2005; 133: 887-93.
14. Sarmiento M, Lira P, Ocqueteau M, et al. Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 1497-501.
15. Ministerio de Salud G de C. Plan Nacional de Cáncer 2018-2028 [Internet]. Disponible en: https://cdn.digital.gob.cl/filer_public/d3/0a/d30a1f5e-53d9-4a31a4fe-e90d8d9a2348/documento_plan_nacional_de_cancer.pdf
16. Decreto Minsal GES 2019.
17. Protocolo Mieloma Múltiple. [Internet]. [Disponible en: https://redcronicas.minsal.cl/wpcontent/uploads/2019/08/2019.08.20_PROTOCOLO-MIELOMA-MULTIPLE.pdf



MIELOMA MÚLTIPLE

Ecuador

Mieloma Múltiple en Ecuador

Paola E. Leone^{1,2}, Ligia Ocampo³, Víctor Hugo Espín⁴, Francisco Cevallos⁵, María Elena Buenaño⁶, Xavier García León⁷, Natalia Córdova⁷, Víctor Villarroel⁸, Fernando Camacho⁹, Marcos Di Stefano¹⁰, Juan Carlos Ruiz Cabezas¹¹, Aurora Romero Coronel⁷, César Paz-y-Miño^{1,12}

1. Sociedad Ecuatoriana de Genética Humana. Quito, Ecuador.
2. Laboratorio de Genética/Genómica, SOLCA - Núcleo de Quito. Quito, Ecuador.
3. Laboratorio de Genética, Génica Laboratorios. Quito, Ecuador.
4. Laboratorio de Genética, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.
5. Laboratorio de Hematología, Cruz Roja Ecuatoriana. Quito, Ecuador.
6. Laboratorio de Hematología, SOLCA - Núcleo de Quito. Quito, Ecuador.
7. Laboratorio de Citometría de Flujo, SOLCA - Matriz. Guayaquil, Ecuador.
8. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, Ecuador.
9. Departamento de Patología, SOLCA - Matriz. Guayaquil, Ecuador.
10. Departamento Diagnóstico, SOLCA - Núcleo de Quito. Quito, Ecuador.
11. Laboratorio Clínico y Biología Molecular, SOLCA - Matriz. Guayaquil, Ecuador.
12. Academia Ecuatoriana de Medicina. Quito, Ecuador.

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM) es un tumor maligno de las células plasmáticas. Representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres, del 10 al 15% de las neoplasias hematopoyéticas y el 2% de las muertes por cáncer. La base de datos de la Sociedad de Leucemia y Linfoma de Estados Unidos (actualización 2019) muestra una tasa de 6,9 por 100.000 habitantes para MM en todo el mundo ⁽¹⁾. El MM incide principalmente en personas mayores de 60 años, se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres ^(2, 3) y se ha informado de diferencias en la incidencia según el grupo étnico ⁽²⁾, situación que podría explicarse por la influencia de factores genéticos. Con respecto a las causas relacionadas al desarrollo de MM, se ha descrito que la exposición a diferentes agentes genotóxicos podrían constituir factores de riesgo ⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista genético es una enfermedad compleja ⁽⁵⁾, clasificada citogenéticamente en casos no-hiperdiploides, que presentan principalmente translocaciones que afectan al locus de la inmunoglobulina de cadena pesada y casos hiperdiploides, con ganancias de la mayoría de los cromosomas impares. Las alteraciones que definen estos grupos citogenéticos tienen relación con el pronóstico de los enfermos, siendo el grupo de no-hiperdiploides el de peor evolución ⁽⁶⁻⁹⁾. Los estados hiperdiploides y no-hiperdiploides también se pueden encontrar en pacientes con Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI) ⁽¹⁰⁻¹²⁾ y en los

estadios finales de la enfermedad como la Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) y en Líneas Celulares de Mieloma (HMCLs) las cuales se caracterizan además por mutaciones de los genes *TP53* y *RAS*, y metilación de *CDKN2A* ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Con la utilización de arrays de expresión se planteó una nueva clasificación, TC classification, basada en los niveles de expresión de las ciclinas y genes localizados cerca de los puntos de rotura de las translocaciones ^(16, 17). La introducción de tecnologías de alta resolución ha confirmado alteraciones descritas previamente y sobre todo han delimitado regiones alteradas, identificando regiones mínimas delecionadas y ganadas que albergan genes importantes en los procesos de instauración y progresión del MM. Se ha definido en MM el efecto de delecciones homocigóticas, delecciones hemicigóticas y se han identificado situaciones de delecciones alélicas biclonales y disomía uniparental ⁽¹⁸⁻²⁸⁾. Más recientemente la secuenciación masiva ha planteado nuevos genes candidatos y ha confirmado otros identificados con los estudios de arrays ⁽²⁹⁾.

El conocimiento adquirido por la investigación básica ^(22, 30, 31) puede tener su aplicabilidad cuando se abren ensayos clínicos (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00555906>) empleando una molécula como PD-0332991 que hoy es un medicamento, Palbociclib, el primer inhibidor de CDK4/6 aprobado para la terapia de cáncer ⁽³²⁾. También, cuando se plantean nuevos procedimientos de tratamiento como la utilización de células madre pluripotentes inducidas, que han sido derivadas con una construcción lentiviral

que expresa los factores de reprogramación *OCT4*, *KLF4*, *SOX2* y *c-MYC* y que se propuso estudiar en mieloma múltiple ⁽³³⁾.

Ecuador es un país mega diverso con una población que se autodefine como mestiza (71,9%), blanca (6,1%), amerindia (7%), afro-descendiente (7,2%) y otros ⁽³⁴⁾, recientemente descrita la composición genética trihíbrida de los ecuatorianos por AIMs-InDels, ADN mitocondrial y cromosoma Y ⁽³⁵⁾. Los mestizos viven en zonas urbanas del país mientras los amerindios y afrodescendientes tienden a estar en zonas rurales ⁽³⁴⁾. La población que vive en distritos suburbanos y los shamanes de comunidades indígenas tienen poca información sobre la medicina convencional y la genética ⁽³⁶⁾. En relación a la genética en Ecuador, el área ha tenido una evolución desde la citogenética en 1984, la biología molecular con extracción de ADN en 1994 y ARN en 1995, SSCP en 1994, RT-PCR en 1995, secuenciación Sanger en 1998, ensayo cometa en 1999, southern blot con métodos no radiactivos en 2000, FISH no comercial en 2004, PCR en tiempo real en 2008, FISH comercial en 2012, análisis de arrays en 2014, hasta la secuenciación masiva de genes en 2018, con aplicación en el estudio del cáncer, síndromes cromosómicos, enfermedades genéticas, ancestría y enfermedades raras.

En cuanto a la situación del MM en Ecuador ésta se encuentra en el Registro Nacional de Tumores (RNT) de SOLCA ⁽³⁷⁾ el cual trabaja en colaboración con el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) y el Ministerio de Salud. Según el RNT, la tasa cruda de incidencia promedio anual por 100.000 habitantes es de 3,0 para hombres y de 2,3 para mujeres, ocupando las posiciones 16 y 19 respectivamente de los tumores más frecuentes en Ecuador. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer a través del proyecto GLOBOCAN, señala que el MM en Ecuador ocupa la posición 21 en la incidencia de tipos de cáncer frente a la posición 23 que ocupa a nivel mundial ⁽²⁾.

De los pacientes diagnosticados de MM, entre 1984 y 2019, que solicitaron estudio genético, oriundos de diferentes ciudades de Ecuador que acudieron a los siguientes centros: 1. Laboratorios de César Paz-y-Miño: 1.a. Laboratorio de Genética - Fundación Simón Bolívar, 1.b. Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana - Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 1.c. Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas y 1.d. Centro de Investigación Genética y Genómica - Universidad UTE; 2. SOLCA - Núcleo de Quito; 3. Laboratorio de Hematología - Cruz Roja, Quito y 4. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, suman 297 pacientes. Estos centros analizaron sus propios pacientes como los remitidos desde diez instituciones de varias ciudades ecuatorianas.

Existen estudios descriptivos y retrospectivos de centros de referencia de Guayaquil y Quito entre 2006 y 2016 que suman 331 pacientes: 178 en Guayaquil, de SOLCA - Matriz, Hospital Luis Vernaza y Hospital Teodoro Maldonado ⁽³⁸⁻⁴²⁾, uno en Babahoyo ⁽⁴³⁾ y 152 en Quito, del Hospital Metropolitano, Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital Eugenio Espejo ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾, que no incluyen análisis genéticos.

En los 297 pacientes de mieloma múltiple con estudio genético se analizaron datos de edad, género, procedencia y ocupación. Se determinaron los valores de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, urea, creatinina, calcio, albúmina, Láctico deshidrogenasa (LDH), beta 2 microglobulina (β 2M), proteína C reactiva (PCR), IgG, IgA, IgM y cadenas ligeras libres. Se determinó también el grado de afectación ósea y se clasificó cada caso según el sistema de estadiaje Durie y Salmon ⁽⁴⁷⁾, basado en los valores de hemoglobina, calcio sérico y producción de inmunoglobulina.

De los 297 pacientes, 161 (54%) individuos fueron de sexo masculino y 136 (46%) fueron de sexo femenino, con una relación de hombres y mujeres de 1,18:1.

La edad estuvo en el rango entre 39 y 88 años con una media de 62 años y una mediana de 61 años.

En el tipo de inmunoglobulina monoclonal se identificaron los isotipos IgG, IgA e IgM como los más frecuentes y con porcentajes similares, seguidos del tipo IgE y cadenas ligeras. En un 16,5% de los pacientes no se contó con la información.

Se ha descrito en general que los tipos más comunes son IgG en alrededor del 60-70% de los pacientes e IgA en alrededor del 20%, con escasos casos de MM IgD o IgE ⁽⁴⁸⁾.

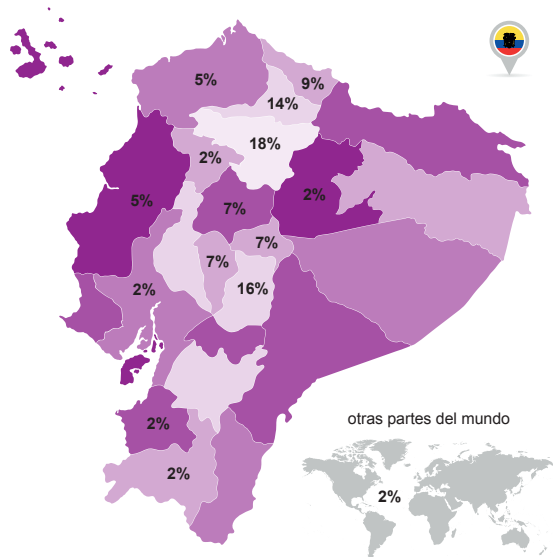
Todos los casos fueron clasificados en estadios de Durie y Salmon: I (8%), II (21%) y III (71%). Los datos clínicos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos Clínicos de pacientes con Mieloma Múltiple que solicitaron estudio genético. Ecuador, 1984-2019

Parámetro	%
Edad: media/mediana (rango)	62/61 (39-88)
Género: hombre/mujer	54/46
Grupo étnico: Mestizo	100
Isotipo Inmunoglobulina (Ig)	
IgG	23,6
IgA	22,6
IgM	22,2
IgE	12,7
Cadenas ligeras	2,4
Sin información	16,5
Estadio Durie-Salmon	
I	8
II	21
III	71

Todos los pacientes analizados pertenecen al grupo étnico mestizo y se especifica la provincia de procedencia, siendo

más frecuente de las provincias de Pichincha (18%), Chimborazo (16%) e Imbabura (14%) (Figura 1).



Si sumáramos los casos que solicitaron estudio genético con los procedentes de artículos sin estudio genético la distribución de MM sería en las provincias de Pichincha (33%), Guayas (29%), seguido de Chimborazo e Imbabura y se incluiría un caso de la provincia de Los Ríos.

Esta presentación de datos estaría más acorde a los datos demográficos del Ecuador puesto que en Quito y Guayaquil se concentra más de un tercio de la población del país y tienen conocidos centros de referencia en salud.

Se ha planteado que entre las causas relacionadas al desarrollo de MM, está la exposición a agentes químicos; Ecuador es un país con amplios cultivos de flores y una fuerte tradición de curtidores de cuero, que en caso de pocas medidas de seguridad podrían convertirse en agentes genotóxicos ⁽⁴⁹⁾ y aumentar el riesgo de desarrollar MM y explicar que este tumor se encuentre dentro de los 20 más frecuentes ⁽³⁷⁾.

Para determinar si los agentes genotóxicos de tipo químico se correlacionan con la aparición de MM, analizamos la ocu-

pación del grupo de estudio encontrando que 14% de los casos eran agricultores (Figura 2).

Estos resultados sugieren que los agentes genotóxicos podrían constituir factores de riesgo.

En el estudio, solo 2% de los pacientes provenían de Loja (ciudad al sur del Ecuador), pero en el RNT⁽³⁷⁾ resalta una incidencia elevada de MM en esta zona, posiblemente asociada a la actividad minera que se desarrolla en el área. Esto demanda un análisis más profundo en diferentes regiones del Ecuador.

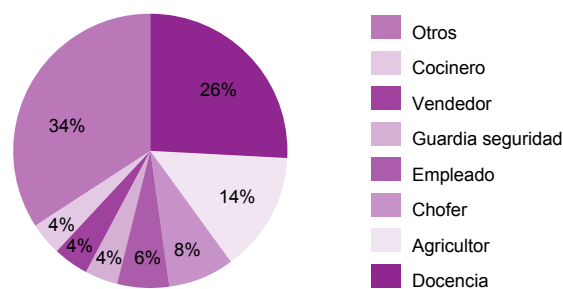


Figura 2. Distribución por ocupación de los pacientes con MM.

Entre los factores de riesgo se consideró el hecho de que los pacientes con MM hubieran presentado previamente una GMSI, puesto que existe el riesgo de transformación anual a MM del 1% dentro de los 25 años del diagnóstico ⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, ninguno de los pacientes con MM era una progresión de GMSI.

En cuanto a la incidencia de GMSI, ésta es muy baja en la población ecuatoriana ⁽⁵¹⁾, lo que podría asociarse con el grupo étnico mestizo, muy similar a México, en que se ha observado baja incidencia de GMSI ⁽⁵²⁾ en su población mestiza.

Los valores obtenidos en el laboratorio clínico de las pruebas sanguíneas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Pruebas sanguíneas en pacientes con Mieloma Múltiple

Característica (unidades)	Rango normal	Pacientes con MM		
		media	mediana	rango
Hemoglobina (g/dl)	12,0 - 16,0	12,2	12,4	6,3 - 18,1
Glóbulos blancos (K/microl)	4,5 - 10,0	6,2	5,8	1,14 - 18,6
Plaquetas (K/microl)	130 - 400	263	239	39 - 989
Neutrófilos (%)	40,0 - 65,0	55,6	55,5	19,5 - 89,1
Linfocitos (%)	30,5 - 45,5	31,3	30,4	6,5 - 87,5
Urea (mg/dl)	10,0 - 50,0	46,1	36,2	9,1 - 170,0
Creatinina (mg/dl)	0,5 - 1,4	1,32	0,91	0,4 - 6,5
Calcio (mg/dl)	8,1 - 11,8	8,73	8,95	3,9 - 15,5
Albúmina (g/dl)	3,5 - 5,5	3,6	3,7	1,3 - 5,1
LDH (U/l)	240 - 480	365,5	330,9	138 - 1.733
β 2M (ng/ml)	1.010 - 1.730	5.495	3.399	1.148 - 20.000
PCR (mg/dl)	0,00 - 1,10	4,32	0,46	0,16 - 15,5
Proteínas totales (g/dl)	6,6 - 8,7	7,9	7,6	4,4 - 16,1

Abreviaturas: LDH, lactato deshidrogenasa; β 2M, beta 2 microglobulina; PCR, proteína C reactiva.

En las pruebas sanguíneas se observó un descenso de la hemoglobina y de la albúmina, las cuales se consideran factores pronósticos ^(47, 53).

También se encontró un aumento de β 2M y PCR, en cuanto a β 2M este parámetro junto con el de albúmina determinan el estadio en el sistema internacional de estadiaje (ISS-International Stage System) ⁽⁵⁴⁾, un sistema de clasificación pronóstico; aunque en Ecuador se utiliza la clasificación de Durie y Salmon. Considerando los valores de media y media-

na, los pacientes con MM estuvieron dentro del rango normal de algunas características, sin embargo, vale resaltar que un grupo de pacientes presentaron cifras elevadas de glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, urea, creatinina, calcio, LDH y proteínas totales.

De éstos, plaquetas, creatinina y LDH, también están descritos como factores pronósticos. La localización de daño óseo más frecuente fue en la columna vertebral tal como se ha descrito en otros estudios ⁽⁵⁵⁾ (Figura 3).

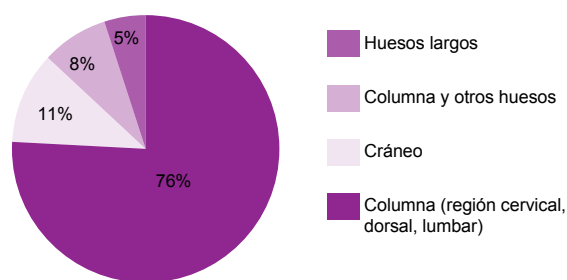


Figura 3. Localización de lesiones óseas de los pacientes con MM.

En cuanto al tratamiento de pacientes con MM en Ecuador se emplea la quimioterapia convencional con Dexametasona sola o combinada, siendo el esquema más utilizado el VAD (Vincristina, Adriamicina y Dexametasona) seguido de Talidomida y Dexametasona.

En una comparación de tratamientos aplicados entre un hospital privado y uno público en Quito, a los pacientes diagnosticados con MM que solicitaron el estudio genético, se observó que Lenalidomida y Bortezomid se emplean dos y tres veces más, respectivamente, en el privado que en el público.

En relación al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), se han realizado 58 TPH autólogos y un TPH alogénico en la ciudad de Guayaquil (SOLCA - Matriz) con 82 % de supervivencia hasta la fecha. En el Hospital Metropolitano de Quito se informa del trasplante autólogo a 14 pacientes de MM con un régimen de acondicionamiento con Melfalán. Sobre las complicaciones, 5 pacientes presentaron principalmente náusea y vómito durante el acondicionamiento; al momento del trasplante, 3 pacientes presentaron disnea, náusea y vómito; durante la recuperación la complicación más frecuente fue la neutropenia (12 pacientes) seguida de la mucositis, el 25% de los pacientes permaneció más de 16 días hospitalizados por la prolongación de las complicaciones; y durante el seguimiento, 10 pacientes presentaron parestesias.

La tasa de mortalidad fue de 14,3% (2 pacientes) ⁽⁴⁴⁾.

Próximamente, se espera contar con el TPH en el Hospital Carlos Andrade Marín ⁽⁵⁶⁾ y en SOLCA - Núcleo de Quito ⁽⁵⁷⁾.

Una vez clasificados los casos según el estadiaje de Durie y Salmon se analizó la supervivencia global para cada estadio (Tabla 3) y la mediana de supervivencia global para el total de pacientes fue de 42,6 meses.

Tabla 3. Supervivencia global en los pacientes con Mieloma Múltiple según el estadiaje Durie y Salmon

Estadio Durie-Salmon	media	mediana	rango
I	79,9	61,5	41,6 - 81,4
II	41	41	39,4 - 42,6
III	27,7	25,3	14,9 - 33,8

El tiempo de supervivencia de los pacientes con MM es similar a lo informado en otros países de Latinoamérica y algo inferior a lo descrito en Estados Unidos y Europa, posiblemente asociado a diagnósticos no muy modernos, al momento de asistencia a consulta de los pacientes y por la eficacia del tratamiento.

Para el análisis de citogenética convencional se empleó el protocolo estándar para muestras de médula ósea. Se aplicó la técnica directa y se realizó un cultivo de 72 horas con medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino.

En ambos casos, se realizó la cosecha con colcemida, choque hipotónico y fijador de Carnoy, finalmente se aplicó la técnica de bandeado GTG y se analizaron como mínimo 30 metafases ⁽⁵¹⁾. Del total de metafases analizadas, 46% correspondieron a cariotipo normal. Las alteraciones cromosómicas se dividieron en estructurales y numéricas a razón de 1:0,48.

Los resultados del estudio citogenético han permitido clasificar a cada paciente en hiperdiploide o no-hiperdiploide. De las metafases con alteraciones cromosómicas, éstas correspondieron a 62% y 73% de cariotipos no-hiperdiploides versus hiperdiploides 38% y 27% en hombres y mujeres, dato relacionado con el peor o mejor pronóstico, respectivamente (Figura 4).

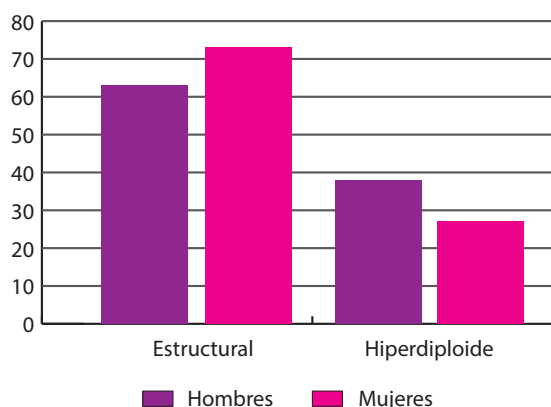


Figura 4. Tipos de alteraciones cromosómicas por género.

Quince por ciento de los casos correspondieron a no metafases y por lo tanto no fueron clasificados por esta técnica. Este porcentaje es algo inferior al promedio de 23% (mediana: 26%, rango 0-50%) descrito en diferentes neoplasias hematológicas analizadas por citogenética y molecular en población ecuatoriana, en donde la FISH y la RT-PCR revelaron 1,8% y 4,2% más de alteraciones ⁽⁵¹⁾.

Con la introducción de las sondas de FISH: *RB*, *IgH* y *TP53* se aumentó el porcentaje de resultados informativos del 39% de la citogenética convencional al 46% con la FISH. Estos datos son bajos en comparación a los obtenidos al aplicar la citogenética convencional y la FISH en muestras de

células plasmáticas seleccionadas por marcador CD138, estudio multicéntrico que informó 77% y 93% respectivamente ⁽⁵⁸⁾.

Al comparar los resultados obtenidos en la FISH realizada sobre las muestras de médula ósea total y de células plasmáticas seleccionadas del mismo paciente en un grupo de casos durante un año, encontramos que en MM y GMSI tuvimos 75% y 100% de resultados positivos en las muestras CD138+ versus las muestras de médula ósea total ⁽⁵⁹⁾. Lo cual estaba claramente asociado al número de eventos en cada tipo de muestra (Figura 5).

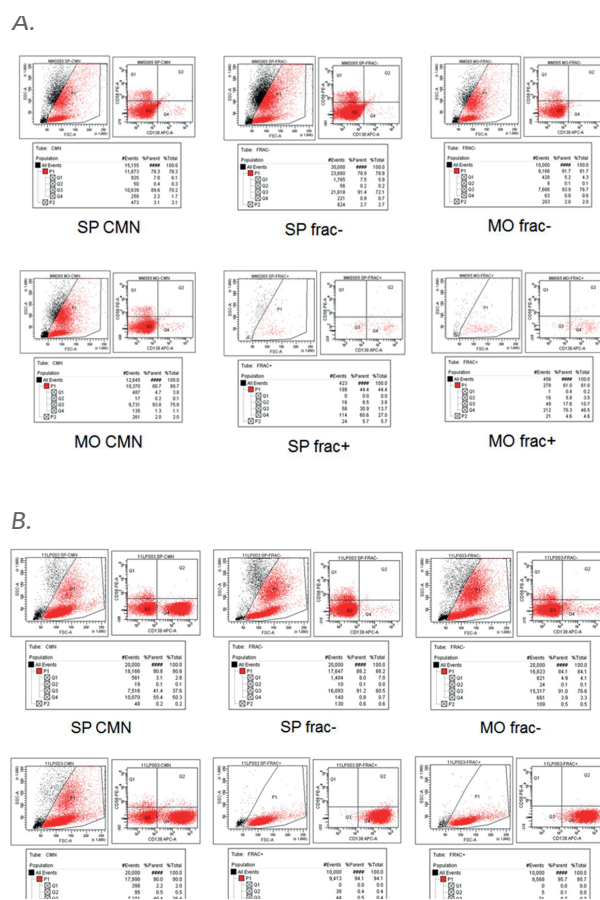


Figura 5. Citometría de flujo en muestras de sangre periférica (SP) y médula ósea (MO). A. Paciente con GMSI. B. Paciente con MM. CMN, muestra total; frac-, fracción negativa de CD138; frac+, fracción positiva de CD138.

Los resultados evidencian la necesidad de implementar el estudio de citogenética convencional y de molecular (FISH) sobre células plasmáticas seleccionadas de la médula ósea total, ya que al estudiar la muestra total de médula ósea sube el porcentaje de metafases normales. En Ecuador hay 22 citómetros de flujo en instituciones de todo el país, sin embargo, no hay equipos de separación celular.

En cuanto al trabajo de citometría de flujo en SOLCA Matriz se emplea el protocolo estandarizado por el Euroflow en un citómetro FACSCANTO II (BD Biosciences) (Figura 6) con los siguientes anticuerpos monoclonales: CD138, CD38, CD27, CD81, CD56, CD117, CD19, IgKappa cit, IgLamba cit, y CD45 para el diagnóstico y seguimiento de las discrasias de células plasmáticas ⁽⁶⁰⁾.

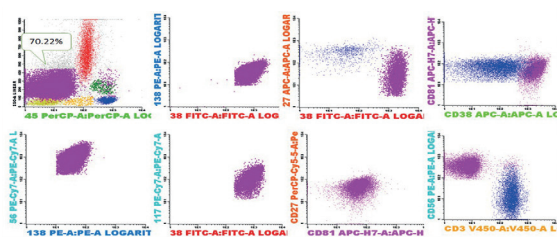


Figura 6. Inmunofenotipo de células plasmáticas. Se observa en el histograma CD45/SSC la cantidad de células plasmáticas en un 70,22% (lila), los linfocitos (azul), monocitos (verdes), neutrófilos (rojos), precursores generales (amarillo) y eritrocitos (verde). Con sobreexpresión y positividad en los marcadores CD138+/CD38+, CD38+/CD27+, CD38+/CD81+, CD81+/CD27+, aberrante CD56+/138+, CD38+/117+, y como control CD56+/CD3-.

En la experiencia del grupo de citometría de flujo han establecido en pacientes con más de 0,5% de células plasmáticas el siguiente patrón inmunofenotípico: CD138+/CD38+/CD56+/CD19- (45%), CD138+/CD38+/CD56-/CD19- (20%), CD138+/CD38+/CD56-/CD19+ (30%), y CD138+/CD38+/CD56+/CD19+ (5%). Los marcadores CD27 y CD81 son útiles en el seguimiento de los casos de MM.

Desde 2016 en Ecuador se puede definir el tipo de translocación: t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) y t(14;20) por FISH. Diferentes grupos han propuesto los subtipos de riesgo según las alteraciones detectadas por FISH y citogenética convencional. Las alteraciones descritas de riesgo intermedio y alto son las más frecuentes en los pacientes ecuatorianos (Figura 7).

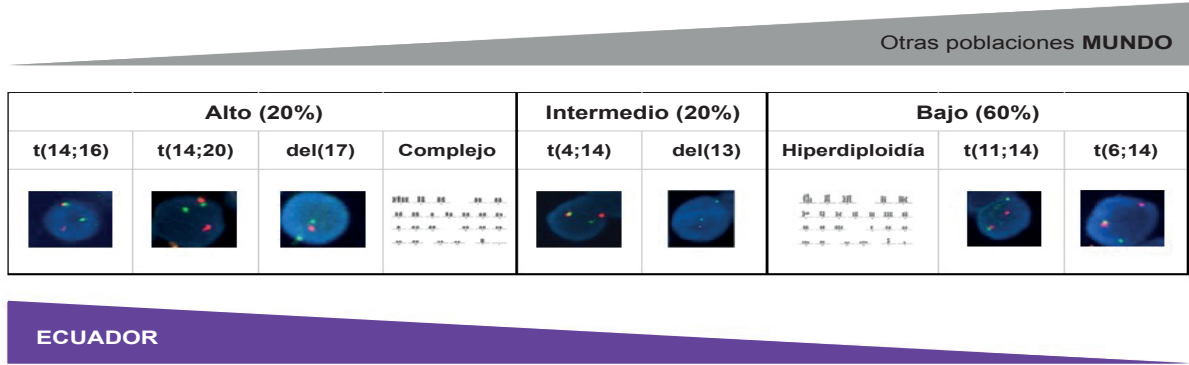


Figura 7. Alteraciones cromosómicas detectadas por citogenética convencional y molecular asociadas con el grado de riesgo.

Desde 2018, se ha introducido una batería de 18 sondas de FISH, que incluyen regiones de pérdidas y ganancias (Figura 8), la cual se ha ofrecido de forma gratui-

ta a todos los hematólogos del Ecuador en eventos científicos como en medios de comunicación ^(56, 61-64).

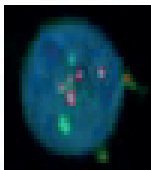
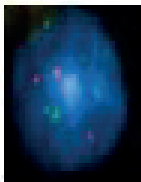
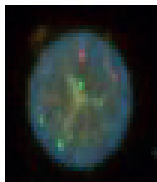
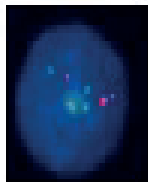
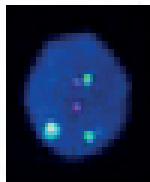
1q21	6q21	9q34	11q23	15q22	19q13
					

Figura 8. Panel de sondas de FISH asociadas con ganancias en mieloma múltiple.

Como parte de la validación de los resultados de FISH durante su implementación, se correlacionaron los datos de FISH con los de citogenética convencional que mos-

traron 81% de concordancia, con los de cariotipo espectral (SKY) y arrays de mapeo genético que mostraron 100% en ambas técnicas (Figuras 9 y 10).

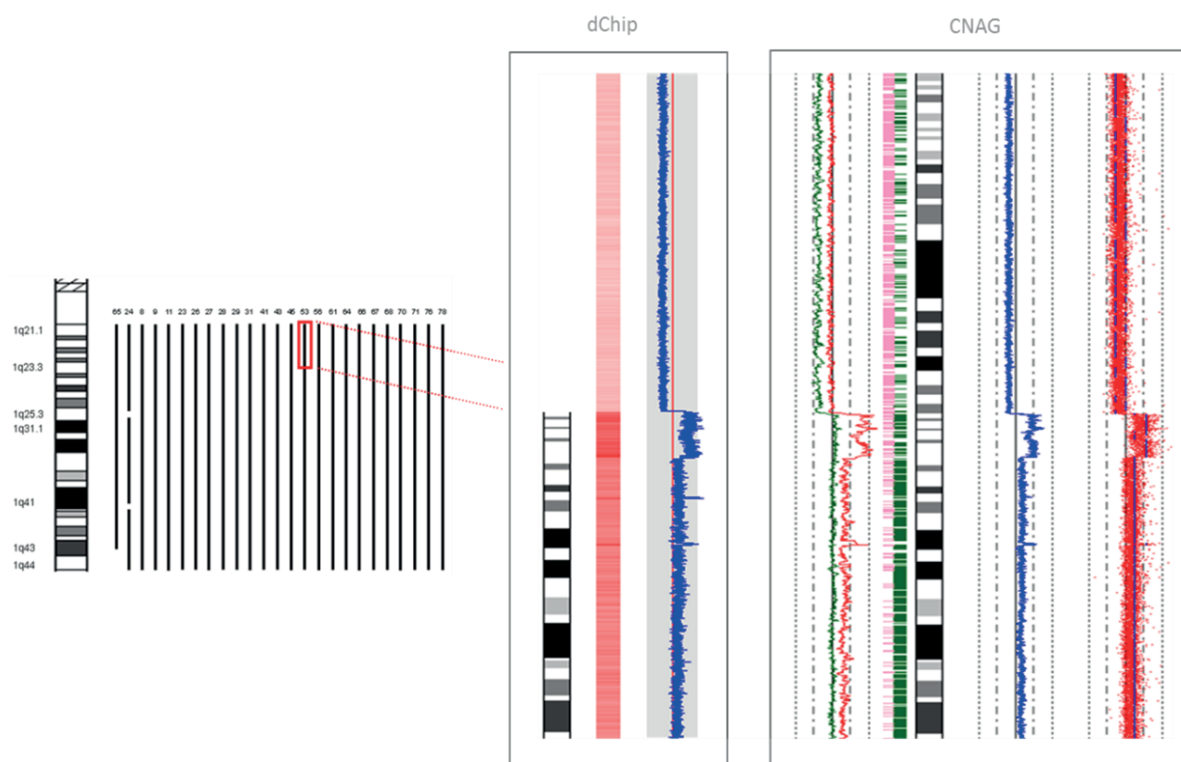


Figura 9. Amplificación intersticial del cromosoma 1. A la izquierda se presenta el ideograma del brazo largo del cromosoma 1 y las líneas a su derecha corresponden a los casos estudiados por arrays de mapeo genético que muestran ganancias de 1q y uno de los casos con recuadro rojo, además de la ganancia, indica la amplificación de 17,5 Mb entre 1q21.1 y 1q23.3; en el centro y a la derecha se visualiza la pérdida de 1p, la ganancia y amplificación de 1q con los programas dChip y CNAG respectivamente.

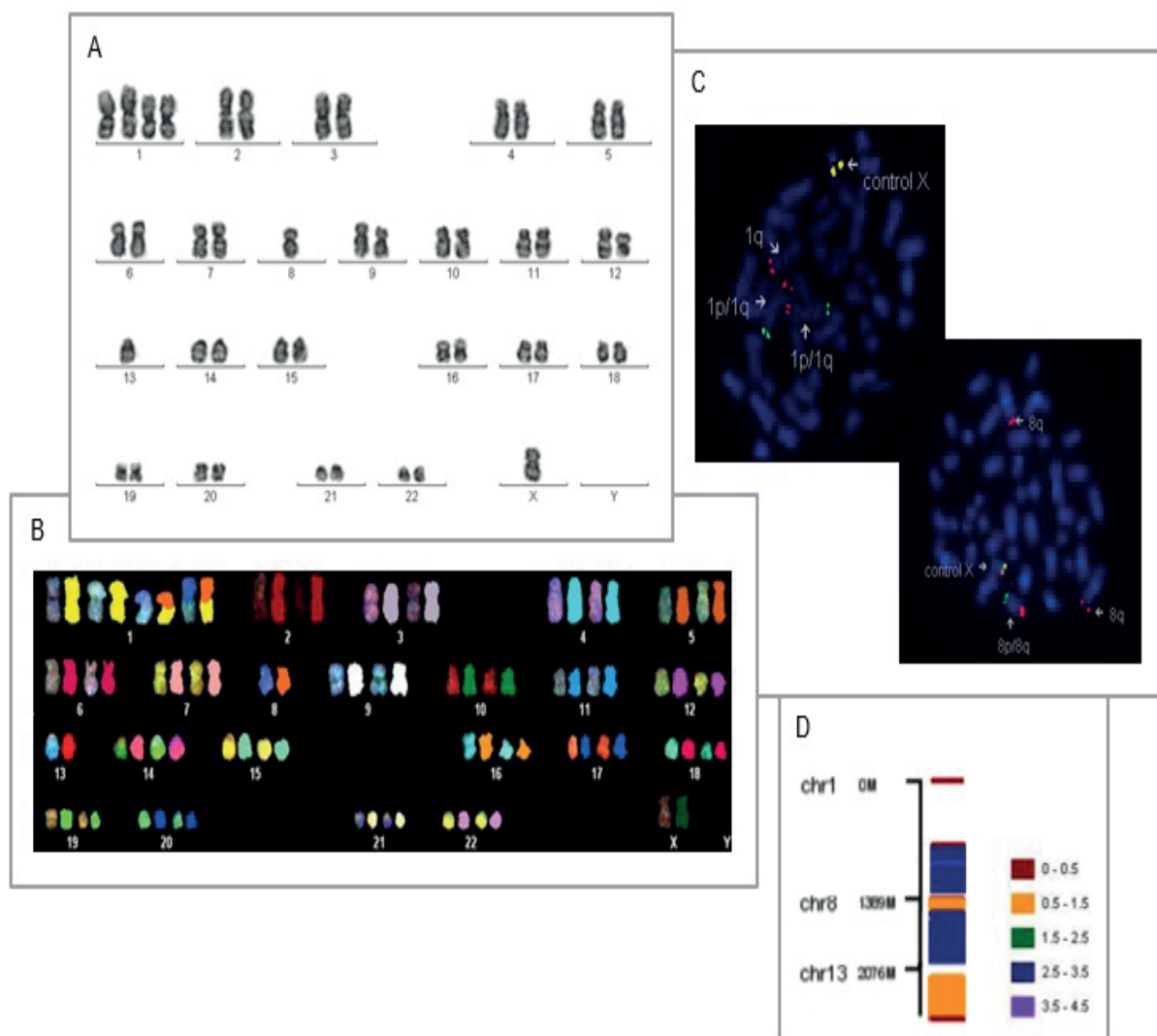


Figura 10. Un caso de mieloma múltiple analizado y confirmado por varias técnicas. A, citogenética convencional; B, cariotipo espectral; C, FISH; D, array de mapeo genético.

En cuanto a las alteraciones citogenéticas frecuentes, además de las aberraciones estructurales y numéricas que permiten clasificar citogenéticamente a los casos con MM, se observaron asociaciones teloméricas (tas) que involucran a una o ambas cromátidas. La FISH con sondas teloméricas evidenció pérdida de señal en las tas. Se decidió analizar la longitud telomérica (LT) y se encontró una correlación entre los casos con mayor número de tas tuvieron una disminución de la LT.

Al analizar la expresión de genes por arrays, validado por qPCR, se identificó alteraciones en 14 genes y 15 familias de genes asociadas con telómeros.

Esto nos permitió proponer un mecanismo en el que las células tumorales evaden la apoptosis, a pesar del acortamiento de telómeros sin llegar a un tamaño crítico ⁽⁶⁵⁾. Actualmente, en Ecuador se realiza una cuantificación relativa con q-PCR.

Acompañando a los estudios de diagnóstico e investigación en MM, evaluamos la inestabilidad genética con el ensayo Cometa, el cual a través de cometas alteradas confirma el alto porcentaje de fragilidad cromosómica. Posteriormente, se introdujo el ensayo Cometa-FISH (Figura 11), el cual fue validado con las técnicas convencionales de Cometa y FISH, y arrays de mapeo genético ^(66, 67).

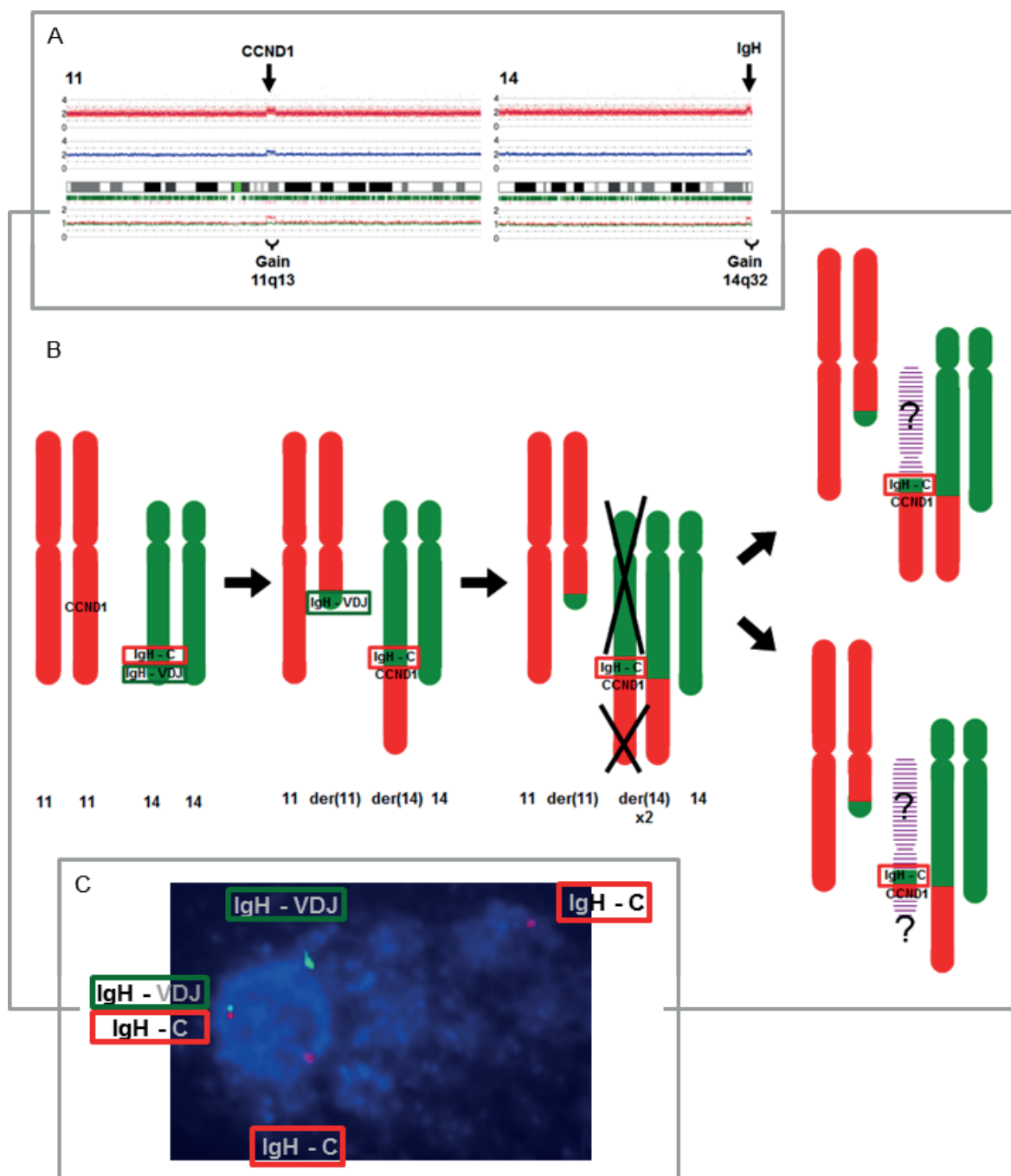


Figura 11. Comparación de los datos de arrays y Cometa-FISH. A, Estado de los cromosomas 11 y 14 por arrays de mapeo genético; B, Representación cromosómica de las alteraciones ocurridas entre los cromosomas 11 y 14; C, Ensayo Cometa-FISH con la sonda IgH: en la cabeza del cometa se observa una fusión de las señales verde y roja, IgH - VDJ e IgH - C, (normal) y las señales verde, IgH - VDJ, y roja, IgH - C, separadas compatibles con una translocación, y en la cola la señal roja, IgH - C, que al ser un fragmento pequeño, producto de la duplicación y deleción del cromosoma der(14), migra al final de la cola.

El estudio previo de líneas celulares de MM (HMCLs) con arrays de mapeo genético y arrays de expresión ^(23, 68) permitió caracterizarlas y agruparlas (Figura 12).

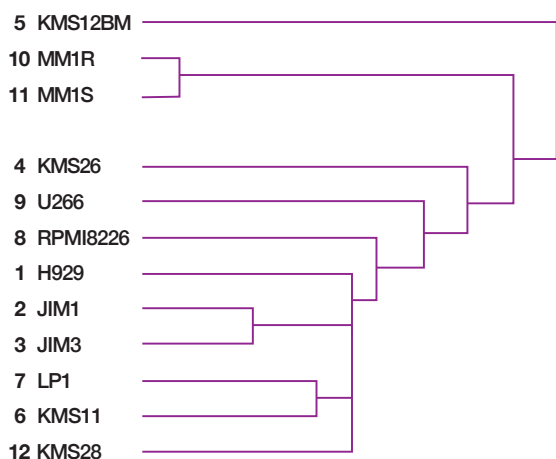


Figura 12. Agrupación de las líneas celulares de mieloma múltiple según los datos de arrays.

Se evidenció alteraciones en el número de copias cromosómicas como ganancias y pérdidas, delección bialélica y pérdidas de heterocigosis debido a pérdidas y a disomía y trisomía uniparental, que se correlacionaron con el nivel de expresión génica. Estas alteraciones afectaron principalmente a vías celulares de quinasas (Figura 13).

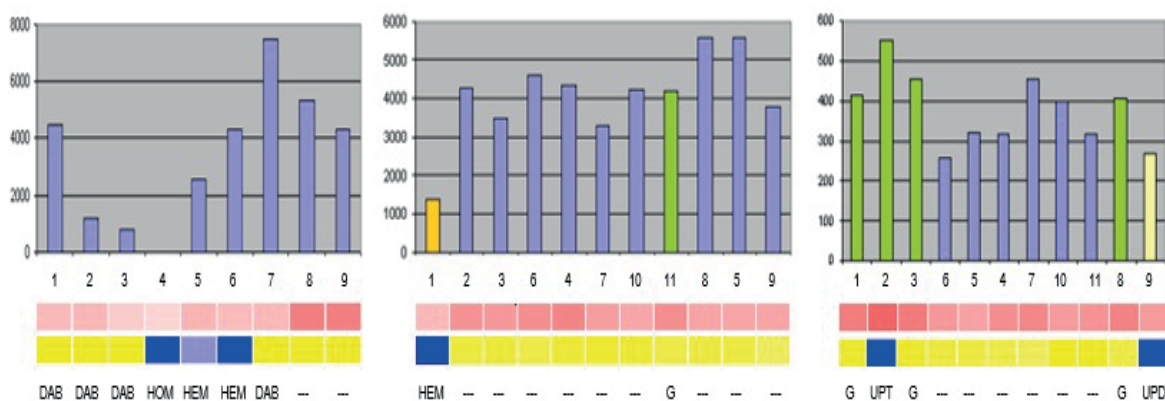


Figura 13. Datos de expresión y número de copias cromosómicas según arrays de expresión y mapeo genético respectivamente, en los genes CDKN2C, RAC1 e IKK2 en líneas celulares humanas de mieloma múltiple (HMCLs). Los dibujos de barras muestran el nivel de expresión del gen en cada HMCL; el color azul, para los casos con dos copias cromosómicas; hay una línea que no tiene expresión del gen CDKN2C que responde a una delección homocigótica; el color naranja, para una línea con delección hemocigótica; color verde, para las HMCLs con ganancia y el color amarillo pálido, para una línea con disomía uniparental. Los cuadros con diferentes gamas de rosa y rojo representan el número de copias cromosómicas, siendo el rosa más claro equivalente a cero copias hasta el más rojo con tres copias. Los cuadros amarillos representan el número de copias normal = dos, y el color azul a pérdidas. Abreviaturas: DAB, delección bialélica; HOM, delección homocigótica; HEM, delección hemocigótica; G, ganancia; UPT, trisomía uniparental; UPD, disomía uniparental.

El análisis demuestra la complejidad de la patogénesis molecular de la enfermedad y la importancia de las HMCLs como modelo. Se identificó alteraciones de las siguientes rutas: PI3K/AKT (fosfatidilinositol-3-quinasa), regulador clave en los procesos de crecimiento celular, proliferación, metabolismo, movilidad, supervivencia y apoptosis; CDK (quinasa dependiente de ciclina), crítico en la regulación del ciclo celular; NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), esencial en la regulación de

la respuesta inmune; y las Aurora quinasas, crucial en la división celular al controlar la segregación de cromátidas. Cada una de estas rutas contiene muchos genes de vital importancia y que pueden ser potenciales dianas terapéuticas.

Se aplicaron diferentes herramientas bioinformáticas: Cypher, DisGeNet, GLAD4U y GUILDify para hacer una priorización de genes. La normalización basada en el ranking de cada gen dado por la herramienta bioinformática empleada y

el promedio entre todos los programas dado por la frecuencia de aparición de cada gen en cada herramienta bioinformática. Los genes priorizados guardan relación con otros genes de otras vías celulares convirtiéndose en buenos candidatos para iniciar su estudio en la población ecuatoriana, entre ellos: *AKT1*, *AURK-A*, *AURK-B*, *CCND1*, *EGFR1* y *VEGFA*.

Se estudiaron en total 19 polimorfismos de los 6 genes de quinasas estableciendo su frecuencia en la población ecuatoriana y su papel en el MM. En cuanto a su presentación en la población ecuatoriana sana se observó que polimorfismos como rs2494732 y rs3803304 tienen una frecuencia similar a Asia del Sur, y los polimorfismos rs2273535, rs9344 y rs699947 similar a Asia del Este ⁽⁶⁹⁾; esto confirma la teoría del origen del hombre americano. Además, de la descripción de nuevos polimorfismos del gen *AKT1* en una po-

blación mestiza en la que se han descrito nuevas mutaciones y polimorfismos de varios genes ⁽³⁴⁾.

Se encontró que los SNPs rs2494732, 104.772.763 y rs2273535 presentaron una distribución heterogénea al igual que un desequilibrio de Hardy-Weinberg.

Asimismo rs699947 y rs2010963 presentaron un valor p significativo al analizar la distribución de estos en la población de tal manera que podrían estar asociados con el MM. Por otro lado, al analizar la prueba de odds ratio se determinó que cualquiera de los genotipos del polimorfismo rs1570360 del gen *VEGFA* representaría un riesgo de desarrollar mieloma múltiple ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

A pesar de que el polimorfismo rs9344 se ha descrito como un factor de riesgo en MM ⁽⁷⁴⁾ no se encontró una asociación en pacientes ecuatorianos con MM.

Tabla 4. Frecuencia alélica de polimorfismos de los genes *AKT1*, *AURK-A*, *AURK-B*, *CCND1*, *EGFR1* y *VEGFA*

Gen	SNP	Población	Ecuador		Global	
			Alelo de referencia	Alelo alternativo	Alelo de referencia	Alelo alternativo
<i>AKT1</i>	rs2494732	Control	T = 0,342	C = 0,658	T = 0,426	C = 0,574
		MM	T = 0,471	C = 0,529		
	rs3803304	Control	C = 0,158	G = 0,842	C = 0,779	G = 0,221
		MM	C = 0,206	G = 0,794		
	rs35622471	Control	C = 1,0	T = 0,0	C = 0,990	T = 0,010
		MM	C = 0,992	T = 0,008		
	rs12881616	Control	T = 1,0	C = 0,0		
		MM	T = 1,0	C = 0,0		

AKT1	rs11555431	Control	G = 1,0	T = 0,0		
		MM	G = 1,0	T = 0,0		
	rs201636005	Control	A = 1,0	C = 0,0	A = 1,0	C = 0,0
		MM	A = 1,0	C = 0,0		
	104.772.763	Control	C = 0,642	G = 0,358		
		MM	C = 0,824	G = 0,176		
	104.772.762	Control	T = 0,858	A = 0,142		
		MM	T = 0,868	A = 0,132		
	104.772.760	Control	G = 0,983	A = 0,017		
		MM	G = 1,0	A = 0,0		
AURKA	rs2273535	Control	A = 0,388	T = 0,612	A = 0,690	T = 0,310
		MM	A = 0,5	T = 0,5		
AURKB	rs1059476	Control	A = 0,233	G = 0,767	A = 0,264	G = 0,736
		MM	A = 0,237	G = 0,763		
	rs2241909	Control	G = 0,302	A = 0,698	G = 0,379	A = 0,621
		MM	G = 0,289	A = 0,711		
CCND1	rs9344	Control	G = 0,112	A = 0,888	G = 0,586	A = 0,414
		MM	G = 0,143	A = 0,857		
EGFR1	rs759171	Control	A = 0,275	C = 0,725	A = 0,112	C = 0,888
		MM	A = 0,341	C = 0,659		
VEGFA	rs3025039	Control	C = 0,8	T = 0,2	C = 0,866	T = 0,134
		MM	C = 0,643	T = 0,357		
	rs833061	Control	C = 0,35	T = 0,65	C = 0,370	T = 0,630
		MM	C = 0,294	T = 0,706		
	rs2010963	Control	C = 0,35	G = 0,65	C = 0,326	G = 0,674
		MM	C = 0,437	G = 0,563		
	rs699947	Control	A = 0,275	C = 0,725	A = 0,324	C = 0,676
		MM	A = 0,230	C = 0,770		
	rs1570360	Control	A = 0,75	G = 0,25	A = 0,189	G = 0,811
		MM	A = 0,365	G = 0,635		

Abreviatura: rs, número de referencia de un polimorfismo de nucleótido simple (SNP).

Las diferencias observadas en la edad media al momento del diagnóstico de MM, la distribución por género, la incidencia de GMSI, la frecuencia de los isotipos de inmunoglobulinas y el comportamiento de algunos polimorfismos genéticos pueden deberse a la base genética de la población estudiada, mestiza, y que adicionalmente manifestaría un comportamiento clínico diferente.

La población ecuatoriana es una mezcla compleja entre nativo americano, europeo y afro-descendiente ⁽³⁵⁾, con el objetivo de aclarar la hipótesis de si la población ecuatoriana con MM tiene más porcentaje de componente africano, se estudió la ancestría de 61 pacientes en ADN de muestras de médula ósea y sangre periférica a través de un análisis multiplex de 46 marcadores informativos de inserción y delección (AIMs-InDels).

Se estableció la proporción de componentes de ancestría de África, América y Europa a través de algoritmos de agrupación basados en modelos implementados en STRUCTURE 2.3.4.

Tanto las muestras de médula ósea como las de sangre periférica mostraron los mismos resultados. La población ecuatoriana con MM mostró ser una mezcla de nativo, europeo y africano.

No se encontró una diferencia significativa entre la población con MM (0,0411, SD±0,696) y la población control (0,0363, SD±0,696) en cuanto al componente afro-descendiente ($p=0,652$) en cambio se encontraron diferencias altamente significativas entre los pacientes con MM (0,4346, SD±0,290) y la población control (0,6168, SD±0,306) en cuanto al componente europeo ($P<0,001$) y al componente nativo

($P<0,001$) (MM: 0,5243, SD±0,290 y control: 0,3470, SD±0,299) ⁽⁷⁵⁾.

Se observó el impacto del componente de ancestría en los datos clínicos y de laboratorio y se encontró que los pacientes con mayor componente nativo americano tienen una edad media más temprana en el momento del diagnóstico y la relación de frecuencia Hombre: Mujer es más alta que en otras poblaciones. La edad media en el momento del diagnóstico es de 69,8 en la población europea y de 65,8 años en la población afro-descendiente ⁽⁷⁶⁾. En la población ecuatoriana era de 61,6 y 68,7 con componente de ascendencia nativa americana y europea respectivamente ⁽⁷⁵⁾.

Para diferentes poblaciones, las tasas de incidencia entre los hombres son aproximadamente un 50% más altas que para las mujeres (1,3:1 europeo y 1,5:1 africano) ⁽⁷⁷⁾. Sin embargo, la tasa de incidencia fue dos veces más alta entre los pacientes con MM con un mayor componente nativo americano (2,0:1) y algo menor en pacientes con un mayor componente europeo (1,2:1) ⁽⁷⁵⁾. En la población ecuatoriana con MM el componente africano parece no influir mayormente en el desarrollo de este cáncer. Los casos con mayor porcentaje de ancestría nativo americano parecen tener más riesgo de desarrollar MM.

Recientemente, se ha iniciado el estudio del MM con secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) ⁽⁷⁸⁾ con paneles de illumina: TruSight® Cancer, con 94 genes y 284 SNPs relacionados a cáncer según estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés); TruSight® Inherited Disease, con 550 genes y TruSightOne™, con 4.813 genes.

Progresivamente, se secuenciaron casos en los tres paneles con el fin de poner a punto el protocolo y validar con secuenciación Sanger.

Para seleccionar el panel adecuado para MM se consideró el mayor número de genes presentes de la lista de quinasas obtenida por el análisis de arrays de mapeo genético y de expresión, y de la lista de 61 genes del panel de la Clínica Mayo, NGSMM: Multiple Myeloma Gene Panel, Next-Generation Sequencing, Bone Marrow ⁽⁷⁹⁾.

El panel TruSight® Inherited Disease contiene 5 genes de la lista de quinasas y 4 de

la lista NGSMM, TruSight® Cancer incluye 4 genes de la lista de quinasas y 6 de NGSMM con 3 coincidencias y TruSightOne™ abarca 38 genes de la lista de quinasas y 43 de NGSMM con 6 coincidencias. Con lo que se decidió emplear este último panel por ser el más informativo, además de incluir genes a considerar en caso de trasplante como línea de tratamiento ⁽⁸⁰⁾.

El análisis de interacciones entre las proteínas por STRING ⁽⁸¹⁾ reveló que muchos genes de la lista obtenida por el análisis de arrays presentan fuertes interacciones determinadas en bases de datos seleccionadas y experimentalmente (Figura 14).

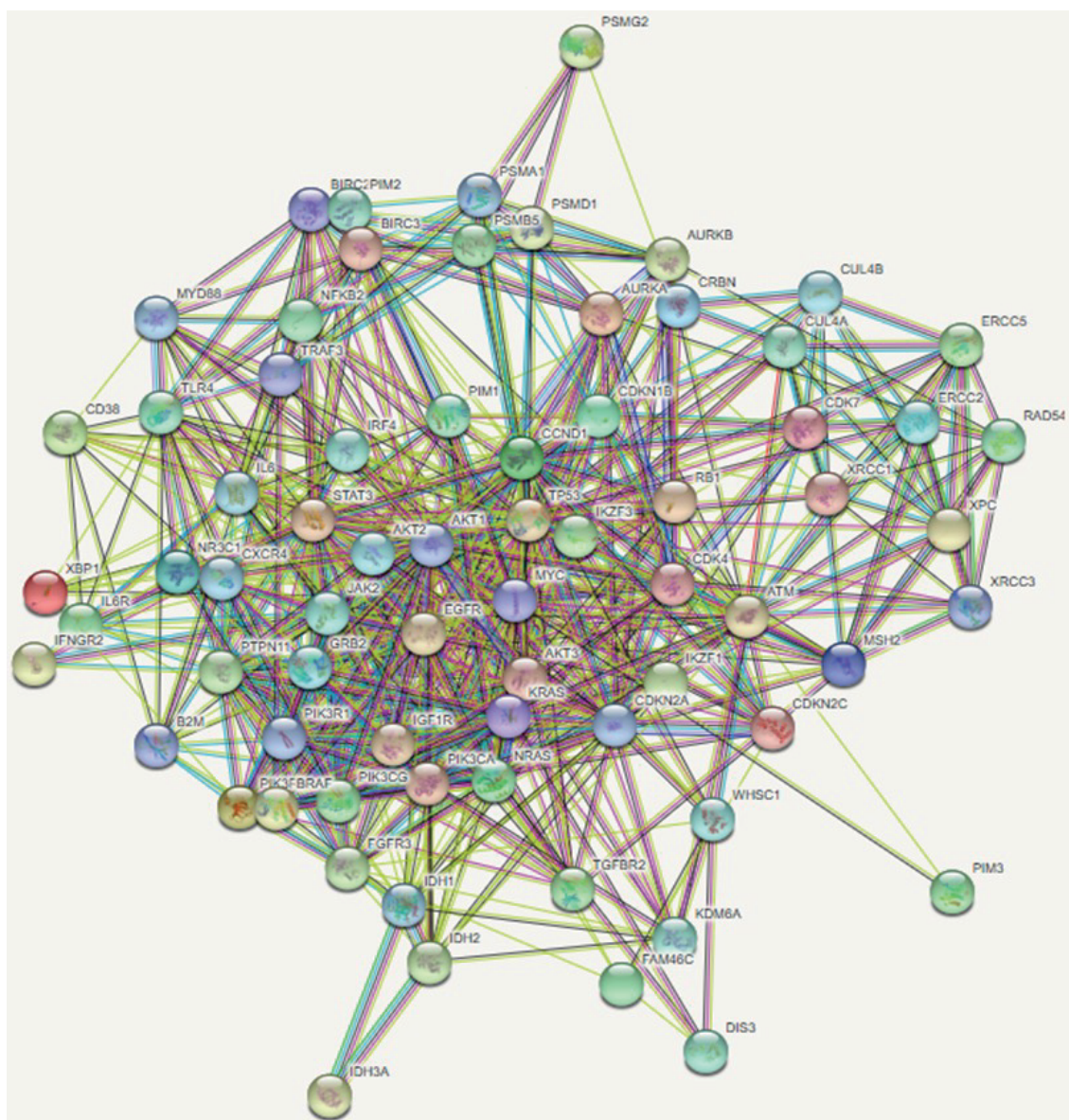


Figura 14. Interacciones entre proteínas procedentes de las listas de los análisis de arrays y de NGSMM. Líneas celestes, interacciones determinadas en bases de datos seleccionadas; líneas rosadas, interacciones determinadas experimentalmente; líneas de otros colores, interacciones previstas por vecindad de genes, fusiones de genes y homología de proteínas.

Cabe resaltar de los resultados obtenidos de la secuenciación de nueva generación hasta el momento, la identificación de mutaciones nuevas en los genes *AKT*, *EGFR*, *XPC* y *XRCC1*. Con el fin de conocer el significado clínico de las variantes, se siguió la norma de observar la variante descrita más cercana a la encontrada.

El cambio en el gen *XPC* se encontró a un pb de un cambio del que no se informa una asociación clínica y el cambio en *XRCC1* se ubica a 82 pb de uno asociado a respuesta a fármacos, con lo que se podría esperar similares comportamientos.

Se empleó una población ecuatoriana control identificada como mestiza, afro-descendiente y de los grupos nativo americanos Cañaris y Shuars. La variante del gen

XPC se identificó solo en los pacientes con MM y en bajo porcentaje en los Cañaris, la variante del gen *XRCC1* se identificó solo en los pacientes con MM y en bajo porcentaje en los Shuars.

Estos resultados, en concordancia con el comportamiento clínico más agresivo observado en los pacientes con mayor componente nativo americano, podrían sugerir que estos grupos Cañaris y Shuars tendrían más riesgo de desarrollar MM.

La población ecuatoriana identificada como grupo étnico mestizo, con todos sus componentes: nativo americano, europeo y afro-descendiente, tiene su propio comportamiento lo que explica las diferencias en los datos clínicos y genéticos en relación a otras poblaciones.

Conclusiones

- La incidencia de Mieloma Múltiple (MM) en Ecuador es inferior a lo informado a nivel mundial.
- Los pacientes ecuatorianos con mayor componente nativo americano presentan una edad media más temprana al diagnóstico y una relación hombre:mujer diferente a lo descrito en otras poblaciones.
- En relación al efecto de los genotóxicos en el desarrollo de MM se determinó que 14% de los casos por ser agricultores están expuestos a pesticidas.
- El análisis de historias clínicas evidenció insuficiente información sobre los pacientes, lo que determina dificultad en el análisis, por un lado, y en el manejo adecuado por otro.
- Hay acceso limitado a esquemas de tratamientos establecidos en otros países.
- El tiempo medio de supervivencia de los pacientes es ligeramente inferior a lo informado en otras poblaciones.
- Debería incorporarse los estudios citogenéticos de células plasmáticas seleccionadas, que muestran mejores posibilidades diagnósticas que la médula ósea total.
- Se cuenta con una batería de 18 sondas de FISH para el diagnóstico y seguimiento del MM.
- Se ha establecido la frecuencia alélica de 19 polimorfismos de 6 genes de cuatro vías celulares de quinasas en la población ecuatoriana y su papel en el MM.
- Actualmente se emplea un panel comercial para NGS que ha permitido identificar variantes genéticas nuevas en 4 genes, y se esperaría poder utilizar uno diseñado específicamente para MM.

Agradecimientos

A los colegas, estudiantes y amigos de las siguientes instituciones: Laboratorio de Genética - SOLCA Núcleo de Quito, Ecuador; Centro de Investigación Genética y Genómica - Universidad UTE, Quito, Ecuador; Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas, Quito, Ecuador; Grupo de Citogenética y Biología Molecular en Hemopatías Malignas - Banco Andaluz de Células Madre, Granada, España; Department of Haemato-Oncology - The Institute of Cancer Research, Londres, Reino Unido; Centro de Investigación del Cáncer y Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; al personal técnico de SOLCA - Núcleo de Quito y del Hospital Carlos Andrade Marín; a los pacientes con MM y sus familiares.

Referencias

1. Facts 2018-2019. Leukemia & Lymphoma Society. 2019. [Internet]. Disponible en: <https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Myeloma>.
2. Global Cancer Observatory. Lyon, France, IARC Cancer Today: International Agency for Research on Cancer, 2019. [Internet]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424.
4. Alavanja MC, Ross MK, Bonner MR. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(2): 120-42.
5. Zandecki M, Lai JL, Falcon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol*. 1996; 94: 217-27.
6. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2006; 9: 313-25.
7. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003; 17: 427-36.
8. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2001; 98: 2229-38.
9. Wullemme S, Robillard N, Lode L, et al. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia*. 2005; 19: 275-8.
10. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002; 100: 1417-24.
11. Konigsberg R, Ackermann J, Kaufmann H, et al. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2002; 100: 1417-24.
12. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2001; 20: 5611-22.
13. Schultheis B, Kramer A, Willer A, Hegenbart U, Goldschmidt H, Hehlmann R. Analysis of p73 and p53 gene deletions in multiple myeloma. *Leukemia*. 1999; 13: 2099-103.
14. Bezieau S, Devilder MC, Avet-Loiseau H, et al. High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. *Hum Mutat*. 2001; 18: 212-24.
15. Mateos MV, García-Sanz R, López-Pérez R, et al. Methylation is an inactivating mechanism of the p16 gene in multiple myeloma associated with high plasma cell proliferation and short survival. *Br J Haematol*. 2002; 118: 1034-40.
16. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. 2005; 106: 296-303.
17. Zhan F, Huang Y, Colla S, et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108: 2020-8.
18. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2006; 9: 313-25.
19. Walker BA, Leone PE, Jenner MW, et al. Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms, and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108: 1733-43.
20. Jenner MW, Leone PE, Walter BA, et al. Gene mapping and expression analysis of 16q loss of heterozygosity identifies WWOX and CYLD as being important in determining clinical outcome in multiple myeloma. *Blood*. 2007; 110: 3291-300.

21. Largo C, Sáez B, Álvarez S, et al. Multiple myeloma primary cells show a highly rearranged unbalanced genome with amplifications and homozygous deletions irrespective of the presence of immunoglobulin-related chromosome translocations. *Haematologica*. 2007; 92: 795-802.
22. Leone PE, Walter BA, Jenner MW, et al. Deletions of CDKN2C in Multiple Myeloma: Biological and Clinical Implications. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 6033-41.
23. Elosua C, Catalina P, Palma C, Walker BA, Dickens NJ, González D, Davies FE, Morgan GJ, Leone PE. Molecular Characterization of Human Multiple Myeloma Cell Lines by genome-wide profiling. *Blood*. 2009; 114(22): 1793.
24. Walker BA, Leone PE, Dickens NJ, Kevin Boyd, David Gonzalez, Faith E. Davies, Gareth J. Morgan. UTX, a histone demethylase, is inactivated through homozygous deletion, mutation, and DNA methylation in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114(22): 1798.
25. Dickens NJ, Walker BA, Leone PE, et al. Homozygous deletion mapping in Myeloma samples identifies genes and an expression signature relevant to pathogenesis and outcome. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 1856-64.
26. Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood*. 2010; 116: 56-65.
27. Chng WL, Gertz MA, Chung T-H, et al. Correlation between array-comparative genomic hybridization-defined genomic gains and losses and survival: identification of 1p31-32 deletion as a prognostic factor in myeloma. *Leukemia*. 2010; 24: 833-42.
28. Gutiérrez NC, Sarasquete ME, Misiewicz-Krzeminska I, et al. Dereglulation of microRNA expression in the different genetic subtypes of multiple myeloma and correlation with gene expression profiling. *Leukemia*. 2010; 24: 629-37.
29. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011; 471(7339): 467-72.
30. Baughn LB, Di Liberto M, Wu K, Toogood PL, Louie T, Gottschalk R, Niesvizky R, Cho H, Ely S, Moore MA, Chen-Kiang S. A novel orally active small molecule potently induces G1 arrest in primary myeloma cells and prevents tumor growth by specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6. *Cancer Res*. 2006; 66(15): 7661-7.
31. Menu E, Garcia J, Huang X, Di Liberto M, Toogood PL, Chen I, Vanderkerken K, Chen-Kiang S. A novel therapeutic combination using PD 0332991 and bortezomib: study in the 5T33MM myeloma model. *Cancer Res*. 2008; 68(14): 5519-23.
32. Niesvizky R, Badros AZ, Costa LJ, Ely SA, Singhal SB, Stadtmauer EA, Haideri NA, Yacoub A, Hess G, Lentzsch S, Spicka I, Chanan-Khan AA, Raab MS, Tarantolo S, Vij R, Zonder JA, Huang X, Jayabalan D, Di Liberto M, Huang X, Jiang Y, Kim ST, Randolph S, Chen-Kiang S. Phase 1/2 study of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor palbociclib (PD-0332991) with bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(12): 3320-8.
33. BACM, Banco Andaluz de Células Madre. Líneas de investigación en la generación de células madre pluripotentes inducidas. 2008-2011. [Internet]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/bancoandaluzdecelulasmadre/>
34. Paz-y-Miño C, Guillen Sacoto MJ, Leone PE. Genetics and genomic medicine in Ecuador. *Mol Genet Genomic Med*. 2015; 4(1): 9-17.

35. Zambrano AK, Gaviria A, Cobos-Navarrete S, Gruezo C, Rodríguez-Pollit C, Armendáriz-Castillo I, García-Cárdenas JM, Guerrero S, López-Cortés A, Leone PE, Pérez-Villa A, Guevara-Ramírez P, Yumiceba V, Fiallos G, Vela M, Paz-y-Miño C. The three-hybrid genetic composition of an Ecuadorian population using AIMS-InDels compared with autosomes, mitochondrial DNA and Y chromosome data. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 9247.
36. Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Sarmiento I, Leone PE. Genetics and congenital malformations: interpretations, attitudes and practices in suburban communities and the shamans of Ecuador. *Community Genet*. 2006; 9(4): 268-73.
37. Cueva P, Yépez J, Tarupi W. Eds. Registro Nacional de Tumores: Epidemiología del Cáncer en Quito 2011 – 2015. Quito; 2019.
38. Ortega Gutiérrez ME. Incidencia y manejo de las principales complicaciones del mieloma múltiple ION SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo 2006-2010. Tesis Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil. Guayaquil; 2013.
39. Andrade X, Oliveros K, Layedra L, Posligua M, Oliveros J. Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple con esquema RVD (bortezomid, lenalidomida y dexametasona) en pacientes elegibles y no elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: experiencia de un único centro. *Hematología*. 2016; 20(2): 189-96.
40. Reyes Rizo D. Perfil epidemiológico y factores pronósticos del mieloma múltiple. Hospital Luis Vernaza – Hospitalización 2013-2016. Tesis Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil. Guayaquil; 2017.
41. Neira Borja J, Morán Mancero C, Correa Bravo R, Estrada Morales R. Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos. *Rev Med FCM-UCSG*. 2014; 18(2): 87-94.
42. Campos Carbo L, Wellington Criollo K, Rodríguez Matías V, Arroyo Salazar A. Eficacia de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple no elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Rev Fac Cien Med*. 2018; 21(1): 36-9.
43. León García KD. Derrame pleural bilateral, insuficiencia renal crónica y mieloma múltiple en paciente masculino de 62 años de edad. Tesis Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Babahoyo. Babahoyo; 2017.
44. Castro Guarderas D, Palomeque Fontana MA. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el periodo de enero 2009 a septiembre 2012. Tesis Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito; 2013.
45. Luján Jiménez MF, Salazar G, Páez Espín J. Mieloma múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín, estado clínico al diagnóstico y sobrevida. *Cambios*. 2015; 14(24): 13-6.
46. Molina Anchatuña AG. Determinación de sensibilidad y especificidad de IgG e IgA en pacientes de 40 a 70 años con mieloma múltiple. Tesis Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador. Quito; 2019.
47. Durie BG, 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*. 1975; 36: 842-54.
48. Pandey S, Kyle RA. Unusual myelomas: a review of IgD and IgE variants. *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27(8): 798-803.
49. Paz-y-Miño C, Cumbal N, Sánchez ME. Genotoxicity studies performed in the Ecuadorian population. *Mol Biol Int*. 2012; 2012: 432302.
50. Kyle R, Rajkumar V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006; 134: 573-89.
51. Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Araujo S, Ocampo L, Espín VH, Leone PE. Cytogenetic and molecular characterization of hematological neoplasm in an Ecuadorian population. *Open J Blood Dis*. 2013; 3: 108-15.
52. Ruiz-Delgado GJ, Gómez Rangel JD. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Mexican mestizos: one institution's experience. *Gac Med Mex*. 2004; 140(4): 375-9.

53. Matzner Y, Benbassat J, Polliack A. Prognostic factors in multiple myeloma: a retrospective study using conventional statistical methods and a computer program. *Acta Haematol.* 1978; 60: 257-68.
54. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3412-20.
55. Hernández Martín JM, Fisac Herrero RM, Oliver Cornacchia C. Enfermedad ósea mielomatosa. En: Calvo-Villas JM, editor. *Mieloma múltiple: Actualización.* Madrid: Momento Médico Iberoamericana, s.l.; 2009; 133-50.
56. Hospital Carlos Andrade Marín. I Simposio Internacional de Trasplantes (26 al 28 de abril de 2019). Quito; 2019.
57. Ruiz-Cabezas JC. Comunicación personal. Quito; 2019.
58. Catalina P, Pulgarín A, Elosua C, Díaz de la Guardia R, Blancas I, Couto C, Del Castillo S, Fernández D, García-Puche JL, González J, González T, Martín Sánchez J, Martino ML, Pérez O, Ríos E, Vahí M, Leone PE. Contribución de otras técnicas genéticas en el estudio de casos de mieloma con cariotipo complejo de difícil caracterización. *Haematologica* (ed. Esp.). 2011; 96(sup 2): PB-19.
59. Leone PE, Montesdeoca B, Sánchez ME, Araujo S, Paz-y-Miño C. Importancia de la citogenética convencional y molecular en el diagnóstico de pacientes con mieloma múltiple. *Primer Concurso de Investigación Clínica en Oncología.* 2013; P-07.
60. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans, RA, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica.* 2008; 93(3): 431-8.
61. Sociedad Ecuatoriana de Hematología. 1er Simposio de Actualización en Hematología y Biología Molecular (31 de enero al 1 de febrero de 2020). Quito; 2020.
62. Ortiz D. Leone lleva 3 décadas analizando al Mieloma Múltiple. Periódico EL COMERCIO (Sección Tecnología, pg. 5), 25 de febrero de 2018.
63. Veletanga J. La UTE implementa nueva técnica de diagnóstico para mieloma múltiple. Redacción Médica, 18 de mayo de 2018. [Internet]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.ec/secciones/profesionales/la-ute-implementa-nueva-tcnica-de-diagn-stico-para-mieloma-m-ltiple-92215>
64. Largacha MC. Terapia o adicción?, el dolor de María. ECUAVISA - Visión 360, 04 diciembre de 2018. [Internet]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ckEJHrWFfY> https://youtu.be/84zLw_eBqsk
65. Díaz de la Guardia R, Catalina P, Panero J, Elosua C, Pulgarín A, López MB, Ayllón V, Ligerio G, Slavutsky I, Leone PE. Expression profile of telomere-associated genes in multiple myeloma. *J Cell Mol Med.* 2012; 16(12): 3009-21.
66. Pulgarín A, Ocampos M, Leone PE. Aplicación del Ensayo Cometa-FISH en la identificación de alteraciones genéticas en el mieloma múltiple. *Haematologica* (ed. Esp.). 2012; 97(sup 2): PB-59.
67. Leone PE, Araujo S, Pulgarín A, Sánchez ME, Ocampos M, Paz-y-Miño C. Mieloma múltiple: Aplicación del Ensayo Cometa-FISH en la identificación de alteraciones genéticas. *Haematología.* 2013; 17: 181 (PA050).
68. Elosua C, Catalina P, Walker BA, Dickens NJ, Avramidou A, Brito L, Davenport E, Jenner MW, Gonzalez D, Davies FE, Morgan GJ, Leone PE. Molecular characterization of Human Multiple Myeloma Cell Lines by genome-wide profiling identifies Kinase Pathway alterations. *Blood.* 2008; 112(11): 1694.

69. GeneCards®: The Human Gene Database. [Internet]. Disponible en: <https://www.genecards.org/>
70. Zavala G, Montesdeoca B, Paz-y-Miño C, Leone PE. Evaluación de polimorfismos del gen AKT1 en la población ecuatoriana con mieloma múltiple. *Rev Ecuat Med Eugenio Espejo*. 2016; 5(6): 24-35.
71. Guadalupe P, Paz-y-Miño C, Leone PE. Evaluación de polimorfismos de nucleótido simple en los genes VEGF y EGFR en la población ecuatoriana con mieloma múltiple. Libro de resúmenes del V CEGH. 2016; 567-9 (P-33).
72. Gutiérrez B, Montesdeoca B, Zavala G, Carrera C, Paz-y-Miño C, Leone PE. Evaluación de polimorfismos de los genes AURK-A, AURK-B y CCND1 en la población ecuatoriana con mieloma múltiple. *Rev Ecuat Med Eugenio Espejo*. 2017; 7(8): 45-53.
73. Guadalupe P, Paz-y-Miño C, Muñoz G, Espín VH, Leone PE. Evaluación de polimorfismos de nucleótido simple en los genes VEGF y EGFR en pacientes con mieloma múltiple de la población ecuatoriana. Libro de resúmenes del 46° CAG. 2017; 12 (GH 6).
74. ClinVar: Genomic variation as it relates to human health. [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/>
75. Leone PE, Cabrera-Andrade A, García-Cárdenas J, González DA, Guevara-Ramírez P, López-Cortés A, Zambrano AK, Paz-y-Miño C. Ancestry study in Ecuadorian population with multiple myeloma. *Forensic Sci Int*. 2017; 6: e435-6.
76. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010; 116(25): 5501-6.
77. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer institute, 2005. [Internet]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/esr/1975_2002/
78. Paz-y-Miño C, Zambrano AK, Guevara Ramírez P, Armendáriz I, López Cortés A, García Cárdenas J, Pérez Villa A, Yumiceba V, Guerrero S, Leone PE. Implementación, desarrollo y experiencias en genómica aplicada al estudio de enfermedades complejas, raras y cáncer en el Ecuador. *J Basic Appl Genet*. 2019; 30(1) Suppl(I): 273 (GGM13).
79. Mayo Clinic Laboratories. Test ID: NGSMM. Multiple Myeloma Gene Panel, Next-Generation Sequencing, Bone Marrow. [Internet]. Disponible en: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/65090>
80. Holmfeldt P, Ganuza M, Marathe H, He B, Hall T, Kang G, Moen J, Pardieck J, Saulsberry AC, Cico A, Gaut L, McGoldrick D, Finkelstein D, Tan K, McKinney-Freeman S. Functional screen identifies regulators of murine hematopoietic stem cell repopulation. *J Exp Med*. 2016; 213(3): 433-49.
81. STRING CONSORTIUM 2020. [Internet]. Disponible en: <https://string-db.org/cgi/network.pl?taskId=1SSWkSqF3zXp>





MIELOMA MÚLTIPLE

El Salvador

Mieloma Múltiple en El Salvador

Iris Rivera¹, Milton Rafael Carranza Orellana¹

1. Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social. San Salvador, El Salvador.

El Mieloma múltiple es una neoplasia de células B diferenciadas (células plasmáticas) que producen una proteína monoclonal y se expanden predominantemente en la médula ósea ⁽¹⁾.

Ésta es una entidad que puede variar desde un estadio temprano conocido como MGUS, mieloma indolente, mieloma múltiple sintomático, que es aquel con daño a órgano blanco y la Leucemia de células plasmáticas. El proceso de diagnóstico está dirigido a distinguir entre ellas para definir el tratamiento, de acuerdo a los criterios de la IMWG (Grupo internacional de trabajo del Mieloma múltiple) ⁽²⁾.

El mieloma sintomático se define por la presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea, daño a órgano blanco (hipercalcemia, falla renal, anemia o lesiones líticas). Recientemente el IMWG ha incluido eventos definitorios de mieloma independiente de si el paciente tiene o no síntomas CRAB:

- Mas de 60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea.
- Ratio de cadenas ligeras mayor o igual a 100.
- Una lesión o más por resonancia magnética mayor o igual a 5 mm.

El abordaje diagnóstico comprende: una historia clínica detallada y examen físico completo, así como pruebas de laboratorio que incluyan, biometría hemática, frotis de sangre periférica, química sanguínea que incluye parámetros de lisis tumoral. Electroforesis de proteínas séricas y en orina e inmunofijación, beta 2 microglobulina ($\beta 2M$) y cadenas ligeras libres.

Para determinar el estadio es necesario también incluir proteína M en orina de 24 horas y una serie ósea metastásica para búsqueda de lesiones líticas.

Cuando hay sospecha de compresión de médula espinal es útil la imagen por resonancia magnética o áreas dolorosas o sospecha de plasmocitomas. El aspirado de médula ósea y biopsia para morfología, inmunofenotipo por citometría de flujo y análisis de citogenética por FISH que incluya al menos t(4;14)(p16;32), t(14;16)(q32;q23), amp(1q21) y del(17p13).

Establecer el pronóstico es muy importante pues la respuesta a tratamiento y la sobrevida es muy heterogénea. Para lo cual se dispone de escalas como Durie-Salmon, IS, y actualmente una clasificación genética de riesgo. En El Salvador, como en otros países de América Latina hay serias dificultades para el diagnóstico y estudio correcto de los pacientes con mieloma múltiple y otros cánceres. Hay diversas situaciones socio económicas que a la fecha son un obstáculo pero no son insuperables, y debe haber esfuerzos en ello.

El país está ubicado en América Central, cuenta con una población de 6,3 millones de habitantes, en una extensión de 20.000 km². La cobertura de salud en el país, esta dispuesta de la siguiente forma: MINSAL (Ministerio de Salud, conformado por la Red pública de centros de salud) 77%, el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (para los trabajadores públicos y privados que cotizan al sistema) 20-27%; una minoría recibe otras formas de atención (privada pagada por el paciente, seguros de salud privados, organizaciones sin fines de lucro, municipales, iglesias etc.). Aunque en la práctica en gasto en medicina privada es alto debido a la baja cobertura de los servicios públicos ⁽³⁾.

De las causas de muerte globales reportadas por la entidad pública responsable (MINSAL) los cánceres ocupan la cuarta posición.

Siendo el cáncer cervicouterino la primera causa, seguido por el cáncer de estómago y el de mama, llama la atención de las entidades como OPS un incremento en el reporte de cánceres hematológicos. Hasta la fecha no existe una política nacional de cáncer y es hasta el año 2016 cuando ha comenzado un esfuerzo ministerial con ese fin, de igual forma no existe un registro de tumores sistematizado, que garantice que las estadísticas sean confiables, no existe una carrera técnica que ofrezca formación especializada a quienes llevan estos datos.

Para el diagnóstico y tratamiento del cáncer en el país, existen dos servicios de Hematología. Uno ubicado en el Hospital Nacional Rosales que pertenece al MIN-SAL y el otro ubicado en el Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, ambas

instituciones ubicadas en San Salvador, la capital del país. Esta última institución cuenta con 12 especialistas en Hematología, sumando un total de 81 horas médico al día contratado.

Son ambos servicios, los de referencia a nivel nacional, y únicos en los que puede brindar tratamiento a pacientes con cáncer. Pero además, están encargados de toda la patología hematológica benigna y maligna.

En el ISSS los casos de cáncer hematológico corresponden al 10% de todos los diagnósticos de cáncer, siendo el Linfoma no Hodgking el diagnóstico principal de los mismos, Leucemia Aguda Mieloide en segundo lugar y en tercero el mieloma múltiple (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de neoplasias hematológicas en el ISS(3)

		LH	MM	LAM	LAL	LMC	LLC	SMD	ELP	Total Hematología	Total Cánceres
2002	60	9	10	13	4	6	5	1	2	110	1004
2003	79	8	11	25	9	9	9	3	5	158	1440
2004	48	16	17	15	3	3	6	6	0	114	1404
2005	52	10	11	27	10	9	7	2	1	129	1595
2006	65	9	16	13	5	8	2	8	0	126	1683
2007	72	7	8	13	8	2	1	1	0	112	1684
2008	72	10	7	26	14	8	4	9	8	158	1811
2009	98	19	14	20	9	7	3	6	11	179	1935
2010	68	10	25	23	12	12	5	6	4	183	1851
2011	58	13	23	38	25	16	12	27	6	218	1906
2012	100	15	29	23	35	13	13	23	10	261	1940
2013	92	12	16	26	19	7	8	14	7	201	2122

Como se ha mencionado antes, se necesita un abordaje clínico, de laboratorio y gabinete para diagnosticar los casos de mieloma múltiple que requieren tratamiento y establecer el pronóstico.

En nuestra institución el diagnóstico de mieloma múltiple se basa en las pruebas básicas: Biometría hemática, el frotis de sangre periférica, química sanguínea com-

pleta, aspirado y biopsia de médula ósea e inmunohistoquímica. El inmunofenotipo para mieloma no está estandarizado, aunque se cuenta con el equipo.

La Inmunoelectroforesis de proteínas en suero y orina no se realizan en ningún laboratorio del país, en el caso del ISSS, compra esas pruebas por paciente previo un trámite administrativo y en la mayoría

de casos no se obtienen antes de inicio de tratamiento, lo que dificulta el adecuado seguimiento y valoración de la respuesta a tratamiento. En el sector público, no son accesibles y el paciente debe costearlas. Los estudios de genética no se realizan en ninguna de las instituciones, por lo cual el riesgo se establece con base en parámetros clínicos y de laboratorio, de realizarse, debe el paciente asumir el costo, por lo general elevado y fuera del país.

La resonancia magnética, está disponible de forma limitada, por el número de equipos por institución (uno en Hospital Rosales y dos en el ISSS), se procura realizar al diagnóstico y en el caso de emergencias, al menos en el seguro social. El PET - CT no se tiene disponible en el país. La elección del tratamiento, se basa en la edad del paciente, el estado funcional y la agresividad del mieloma ⁽⁴⁾.

Antecedentes

En el año 2005 se hizo un análisis retrospectivo de la casuística del Hospital de Oncología del ISSS del año 2000 al 2004, como parte de una tesis de medicina interna, el análisis de los datos se realizó utilizando tablas y gráficos de excel ⁽⁵⁾. Hubo un total de 53 pacientes diagnosticados en ese periodo. Se analizaron 38 expedientes, encontrando los siguientes datos:

La relación Hombre: Mujer fue 1:1, la edad promedio fue de 57 años, la mayoría de los pacientes diagnosticados en estadios Durie-Salmon III-A y 2 del IPS.

Se debe hacer la aclaración que la mayoría de pacientes atendidos por el Instituto Salvadoreño del Seguro Social son parte de la población económicamente activa, habitan en áreas urbanas; no se consignó en los expedientes la ocupación, para considerar factores de riesgo laborales. El diagnóstico de estos pacientes se hizo principalmente con el cuadro clínico, el aspirado de médula ósea, la serie ósea metastásica y la inmunoelectroforesis de proteínas en suero y orina, esta última no se realizó a todos los pacientes antes de su primer tratamiento.

El tratamiento se basó principalmente en esquema: Melfalan Prednisona y Talidomida o esquema VAD de poliquimioterapia. La mortalidad rondó el 40% en el primer año y fue debida principalmente a procesos infecciosos en primer lugar neumonía. De estos pacientes alrededor de un 40% alcanzaron remisión parcial, la sobrevivida global fue de 12 meses con una mínima de 6 meses y máxima de 60 meses. Aunque se trata de una mera recopilación de datos, es la única que existe acerca del tema, con las serias dificultades en el Registro de Tumores del Hospital mencionado en aquella época y un archivo en papel que favorece el extravío de datos. Con el paso de los años se ha visto un incremento en el número de diagnósticos por año, se ha realizado un mayor control del diagnóstico, se ha logrado acceso a nuevos medicamentos como Bortezomib y Lenalidomida, aún no se cuenta con trasplante autólogo, pero hay un proyecto en marcha para realizarlo en un futuro próximo. No tenemos a la fecha resultados de los nuevos esquemas de tratamiento.

En cuanto al diagnóstico la situación no ha cambiado, no se tiene acceso a medir la ratio de cadenas ligeras, aun no se ha implementado la citometría de flujo en la enfermedad mínima residual y no se realiza citogenética, la electroforesis de proteínas en suero se continúa enviando fuera del país, con las dificultades mencionadas.

Actualmente se cuenta con guías de diagnóstico y manejo que incluyen una estratificación por IPS para definir el tratamiento. En primera línea en pacientes con adecuado estado general y enfermedad agresiva se tratan con esquemas basados en Bortezomib y aquellos pacientes mayores con esquemas basados en Melfalan.

Los pacientes refractarios o con recaídas posterior a Bortezomib reciben Lenalidomida que cumplen criterios de inclusión en la guía institucional para su uso por su elevado costo económico o reciben poliquimioterapia con esquema VAD de acuerdo a cada caso en particular

Hay en marcha un estudio para determinar las características epidemiológicas, clínicas y los resultados del tratamiento con la actual guía institucional y evaluar la respuesta que han tenido los pacientes candidatos a trasplante autólogo, con el fin de conocer los datos propios y comparar a futuro con aquellos que serán sometidos a trasplante autólogo en la institución.

Referencias

1. Van de Donk NW, Sonneveld P. Diagnosis and risk stratification in multiple myeloma. *Hematol Oncol North Am.* 2014; 28(5): 791-813.
2. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, Landgren O, Hajek R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Richardson PG, Cavo M, Spencer A, Stewart AK, Shimizu K, Lonial S, Sonneveld P, Durie BG, Moreau P, Orlowski RZ. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014; 32(6): 587-600.
3. Registro de Tumores del Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico de 2002 a 2013. El Salvador.
4. Organización Panamericana de la Salud. Perfil de los sistemas de salud en El Salvador 2000-2005: Monitoreo y análisis de los procesos de cambio. Washington D.C.: OPS; 2007.
5. Rivera I, Echegoyen G, Carranza M. Perfil epidemiológico del Mieloma Múltiple en el ISSS de año 2000 a 2004. *Trabajos de investigación de Medicina interna ISSS Tomo I-M 2005;* 1-40.



MIELOMA MÚLTIPLE

Honduras

Mieloma Múltiple en Honduras

Cristian Gerardo Alvarado¹

1. Hospital Honduras Medical Center. Tegucigalpa, Honduras.

El mieloma es una proliferación plasmocitaria monoclonal caracterizada por una infiltración de la médula ósea, responsable de la síntesis de inmunoglobulina monoclonal completa o incompleta. Representa el 10 a 15% de las neoplasias Hematológicas y el 1% de todas las muertes por cáncer.

Criterios Diagnósticos

Proliferación plasmocitaria.

Es responsable de signos óseos:

- Dolor posterior de columna vertebral.
- Fractura patológica.
- Tumefacción ósea.
- Radiografías óseas de cráneo, columna vertebral, huesos largos.
- Descalcificación difusa.
- Lesiones líticas.

Estudio de médula ósea con presencia de más 10% de células plasmáticas distróficas. Si la biopsia es dirigida a un tumor es útil que la médula ósea esté normal. Se deberá de buscar velocidad de sedimentación globular en ausencia de un contexto de inflamatorio o infeccioso. Es de importancia el tener un pico monoclonal estrecho en zona beta o gama.

Es caracterizado por inmunoelectroforesis de proteínas o por inmunofijación que permite determinar el isotipo de inmunoglobulina monoclonal o los más raros como [δ , μ , y ϵ] el tipo de cadena ligera (kappa o lambda). Las otras inmunoglobulinas son frecuentemente disminuidas.

La inmunoelectroforesis de orina de concentración de 24 horas, permite detectar componente monoclonal completo o de cadenas ligeras (kappa o lambda).

El diagnóstico se basa en dos de tres criterios siguientes:

- Lesiones óseas características.
- Células plasmáticas de mayor de 10%.
- Inmunoglobulinas monoclonales.

Velocidad de sedimentación globular aumentada

Las inmunoglobulinas monoclonales sanguíneas o urinarias es un excelente marcador de masa tumoral.

Formas clínicas

- Los mielomas de IgG son los más frecuentes en más del 60%, los IgA representan el 25% de los mielomas.
- Los mielomas de cadenas ligeras 15% se caracterizan por una Hipogamaglobulinemia en la electroforesis de proteínas.
- Insuficiencia renal más frecuente.

El mieloma IgD es raro, de diagnóstico difícil, la inmunoglobulina seria es poco abundante, la proteinuria de cadena ligera en primer plano.

- Grave la insuficiencia renal severa.
- Los mielomas IgE o IgM son excepcionales.
- Los mielomas no secretantes: El diagnóstico se basa en la asociación de lesiones óseas + plasmatisis medular.

Es confirmado con inmunofluorescencia sobre los plasmocitos medulares.

Plasmocitoma solitario

- Es la proliferación plasmocitaria única ósea o extra-ósea (tracto aero digestivo o tubo digestivo).
- Con o sin inmunoglobulina monoclonal circulante.
- El diagnóstico se hace por punción o biopsia de la lesión. La médula ósea es normal.
- Evolución hacia un mieloma es posible.
- El tratamiento es radioterapia, si no desaparece, se podrá complementar con quimioterapia del tipo para mieloma. Si desaparece el pico monoclonal después de tratamiento local el pronóstico es mejor.

Leucemia plasmática

No es excepcional como una forma de evolución terminal de un mieloma. Pero es muy raro una presentación inicial. Se caracteriza como plasmocitos circulantes con elementos frecuentemente plasmoblásticos. El pronóstico es malo a pesar de la poliquimioterapia.

Diagnóstico diferencial

Esencialmente inmunoglobulina monoclonal benigna.

- Es más frecuente en los sujetos de edad de más de 60 años.
- El diagnóstico diferencial es fácil. Con menos de 10% de células plasmáticas, sin lesiones óseas.
- Y lo más difícil en mieloma estadio I. Si los plasmocitos medulares están entre 10 y 20%, sin lesiones óseas. Y con niveles de inmunoglobulina inferior de 30 gr/l para IgG e inferior de 20 gr/dl para IgA, consideramos una inmunoglobulina monoclonal benigna en ausencia en la disminución de in-

munoglobulinas monoclonales. En la práctica como en la práctica de Mieloma Estadio I, lo más lógico es vigilar la disminución. En efecto el riesgo de evolución de mieloma es aproximadamente es en un 10% para las inmunoglobulinas benignas.

- El ritmo de vigilancia dependerá de sus factores, cada 3 meses si la frontera con el mieloma es incierto o cada 6 meses. En caso de estabilidad en un año, hacer control anual de electroforesis de proteínas, hemograma, velocidad de sedimentación globular, creatinina es suficiente.

Los síndromes hemorrágicos por trombocitopenia (ligado a inmunoglobulina), trombocitopenia o la interferencia de las inmunoglobulinas con la coagulación son posibles.

Complicaciones renales

Son frecuentes en curso de evolución y de mecanismos diversos:

- Por nefropatía túbulo-intersticial ligados a depósitos de cadenas ligeras, o secundarios a hipercalcemia, a hiperuricemia, a inyección de productos yodados.
- Depósitos de amiloide (sobre todo en caso de cadenas ligeras lambda).

Anemia

Decrece la hematopoyesis. El grado de anemia no está íntimamente relacionado con la invasión de las células plasmáticas.

Complicaciones infecciosas

Se presenta en la fase de evolución de la enfermedad. Son ligadas a hipogamaglobulinemia, a insuficiencia medular o tratamientos como corticoterapia.

Amiloidosis

Se presenta dentro del 5 a 15% de los casos sobre todo en los de cadenas ligeras.

Son responsables de las manifestaciones renales, cardíacas neurológicas, rectales o medulares.

El diagnóstico se confirma con la biopsia gingival, renal, rectal o medular.

Factores pronósticos

EDAD: La gravedad es mayor en pacientes de mayor edad (infección, mala tolerancia de los tratamientos). Formas agresivas en los sujetos jóvenes.

Tipo de inmunohistoquímica

Gravedad en las cadenas ligeras (frecuentemente insuficiencia renal y de amiloide) y los mielomas IgD. Gravedad de pacientes con cadenas ligeras lambda.

Masa tumoral

Es definida por:

- El nivel del pico.
- La calcemia.
- La anemia.
- Compromiso óseo.

La clasificación de Durie-Salmon es la más utilizada en la clasificación internacional (Tabla 1).

Tabla 1. Estadificación de Durie-Salmon

	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Masa de células tumorales	Bajo: Todos los siguientes	Medio: No clasifica en estadio I o III	Alta: Una o más de los siguientes
IgG Monoclonal (g/l)	<50		>70
IgA Monoclonal (g/l)	<30		>50
Excreción de BJP (g/24h)	<4		>12
Hb (g/dl)	>10		>8,5
Ca ²⁺ sérico (mmol/l)	≤2,6 (≤12 mg/dl)		>2,6 (>12 mg/dl)
Lesiones Líticas:	Ausentes o Una		Avanzado
Estadio A: Creatinina sérica. Estadio B: Creatinina sérica.	<175 micromol/l (<2,0 mg/dl) ≥ 175 micromol/l /(≥ 2,0 mg/dl)		

Pacientes del Hospital Universitario de Tegucigalpa, Honduras

Se captaron 16 pacientes que oscilan de la edad de 32 a 85 años. Desde el año 2012 al 2014. Habían 3 pacientes con plasmocitoma. A nivel de médula espinal los cuales fueron referidos al Servicio de Radioterapia. Hay dos que fallecieron con avance a MM y otro permanece en control.

Un paciente presentó simultáneamente plasmocitoma y mieloma múltiple. De los 13 pacientes con MM 12 fueron IgG y uno IgA. Los pacientes han sido manejados con Talidomida con dosis que han oscilado de 100 a 200 mg. Dos de los pacientes se ha manejado con VAD con preparación para un trasplante autólogo de médula ósea

Anemia fue el síntoma común en todos, 4 pacientes con insuficiencia renal, 4 con hipercalcemia, lesiones líticas en 5 de ellos, Bence Jones en orina en dos pacientes. En general hay 4 fallecidos y dos perdidos. Una paciente se encuentra con Bortezomib y Lenalidomida, y continúa su tratamiento.

En el Instituto Hondureño del Seguro Social los diagnósticos de mieloma múltiple se han basado en:

- Inmunolectroforesis,
- Biopsia de médula ósea,
- Serie ósea metastásica,
- Beta 2 microglobulina,
- Función renal,
- Niveles de calcio.

Los anticuerpos monoclonales como CD138 y CD38, CD45 por citometría de flujo como la expresión de CD117 expresión que es asociada con pronóstico más favorable. No se realiza la FISH; que orientaría para compromisos de *IgL* locus, incluye 11q13 (ciclina D1), 4p16, 6p12 (ciclina D3), 16q23, y 20q11, presentes en 40 a 50% de los casos de mieloma y gammapatía monoclonal.

Otras translocaciones son t(4;14), t(14;16) y t(11;14), y anormalidades de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21 ocurren pero son menos específicos y pueden reflejar progresión de la enfermedad.

La más frecuente anomalía cromosómica es del(13), encontrado en cerca la mitad de los pacientes que desregula *c-MYC*, son vistos arriba del 20% de todos los MGUS y MM.

Posteriormente se asoció con punto de mutación de oncogenes *N-RAS* y *K-RAS*, o bien con la mutación de *TP53* en pacientes con enfermedad extra medular.

Beta 2 microglobulina

Es el factor pronóstico importante según el nivel inferior o superior de 3 mg/l. Correlacionado a la masa tumoral y la función renal.

Complicaciones

Síndrome de hiperviscosidad por hiperproteinemia.

- Es raro.
- Se asocia a grados variables:
- Somnolencia, cefalea, coma;
- Edema retiniano.
- Síndrome hemorrágico.
- Se Justifica plasmaferesis de urgencia para disminuir rápidamente el componente monoclonal.

Complicaciones óseas

- Osteólisis.
- Fracturas patológicas.
- Compresión radicular o medular por osteólisis vertebral o infiltración tumoral intrarraquídeo.
- Hipercalcemia.

Complicaciones hematológicas

- Anemia Normocítica Normocrómica aregenerativa y multifactorial
 - por invasión;
 - por insuficiencia renal
- la neutropenia y la trombocitopenia son frecuentes en curso de la enfermedad.

Tratamiento

El mieloma múltiple responde pobremente. Hasta hace poco tiempo la combinación de Melfalán 6 a 9 mg/m² diario junto con Prednisona (40 a 60 mg/día) por 4 a 7 días; con ciclos. Con ciclos de cada 4 a 6 semanas, fue el tratamiento estándar para mieloma múltiple, y la mediana sobrevida fue de 3 años. Luego se intentó con un esquema con Vincristina, Adriamicina y Dexametasona (VAD) y C-VAMP que ha sido de poco beneficio. Aunque la respuesta es rápida, no prolonga significativamente la sobrevida.

Las nuevas terapias han mejorado en los últimos 20 años. Esto incluye quimioterapia intensa con trasplante autólogo. Y soporte con nuevas drogas como son Talidomida, Lenalidomida, Bortezomib, y bifosfonatos. Intenso tratamiento con trasplante autólogo. Principalmente con altas dosis de Melfalán con 140 a 200 mg/m² con o sin irradiación corporal total.

La dificultad para lograr la curación y la recaída es por la re infusión muy posible de células tumorales. Mejora la sobrevida por lo que este tratamiento de elección a pacientes de menos de 65 años.

El mejor tratamiento más recientemente son la Talidomida sorprendente es combinado con Dexametasona. La toxicidad es la neuropatía sensorial y el riesgo de tromboembolia. La dosis se ha establecido en 200 mg con Melfalán y Prednisona.

El manejo en personas mayores es con Melfalán, Prednisona y Talidomida. Los que no son elegibles para intensa quimioterapia y trasplante autólogo. Lenalidomida muestra eficacia junto con Dexametasona. La dosis de Revlimid es de 25 mg día por 21 días. Con secuencial dosis de Dexametasona de 1-4 días, 9-12, y 17-20. Bortezomib puede ser administrado con dosis de 1,3 mg/m²/día intravenosa días 1, 4, 8, 11 asociado con Dexametasona días 1-2, 4-5, 8-9, 11-12.

Manejo de las complicaciones

El manejo del dolor tiene que ser más preventivo con evitar más lesiones líticas. Con manejo de bifosfonatos con la inhibición de la osteólisis. Pamidronato de 90 mg cada mes por 6 aplicaciones. Reduce la incidencia de fracturas. Prevenir la hipercalcemia y disminuye el dolor óseo. Los colapsos vertebrales tienen que manejarse como una emergencia.

Altas dosis de esteroides más irradiación se debe de administrar rápidamente. Se puede necesitar una laminectomía y descompresión. La hipercalcemia y la insuficiencia renal aguda mejora usualmente con mejoría con el tratamiento. La hidratación y esteroide y la quimioterapia. Se puede administrar furosemida 20 mg cada 12 horas.

Referencias

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Hematol.* 2007; 20(4): 637-64.
2. Chng WJ, Glebov O, Bergsagel PL, Kuehl WM. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Hematol.* 2007; 20(4): 571-96.
3. Podar K, Richardson PG, Hideshima T, Chauhan D, Anderson KC. The malignant clone and the bone-marrow environment. *Best Pract Res Clin Hematol.* 2007; 20(4): 597-612.
4. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol.* 2008; 141(4): 413-22.
5. Avent-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillermin G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Wetterwald M, Dumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Franco-phone du Myelome. *Blood.* 2007; 109(8): 3489-95.
6. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, Kyle RA, Greipp PR, Witzig TE, Reeder CB, Lust JA, Russell SJ, Hayman SR, Roy V, Kumar S, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Stewart AK. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(3): 323-41.
7. Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. *Blood* 2014; 124(23): 3380-8.
8. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, Vidus Rosin M, Albertini R, Moratti R, Merlini G, Schönland S. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014; 124(15): 2325-32.
9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, Leleu X, García-Sanz R, Munshi N, Anderson KC, Terpos E, Ghobrial IM, Morel P, Maloney D, Rummel M, Leblond V, Advani RH, Gertz MA, Kyriakou C, Thomas SK, Barlogie B, Gregory SA, Kimby E, Merlini G, Treon SP. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood.* 2014; 124(9): 1404-11.





MIELOMA MÚLTIPLE

México

Mieloma Múltiple en México

José Ramiro Espinoza Zamora¹, José Luis Álvarez Vera¹

1. Instituto Nacional de Cancerología, Centro Médico Nacional "20 de noviembre", ISSS-TE, Hospital Español de México. Ciudad de México, México.

Introducción

En los Estados Unidos Mexicanos la atención de salud se encuentra garantizada por el Artículo 4 de la Constitución Nacional. Hasta 2003 la mitad de la población ⁽¹⁾, por motivos de sus estatus laboral, disfrutaba de seguridad social y, por lo tanto, de derechos en salud legislados. La otra mitad había quedado marginada y recibía servicios bajo un esquema estrictamente asistencial. El sistema mexicano de salud, de hecho, es un sistema segmentado con tres grandes grupos de beneficiarios:

1. Trabajadores del sector formal de la economía, jubilados y sus familias.
2. Auto-empleados, trabajadores del sector informal, desempleados y personas que se encuentran fuera del mercado de trabajo, y sus familias.
3. Población con capacidad de pago.

Así nacieron las instituciones de seguridad social como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto de Seguridad y Servicios de Salud para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) ⁽²⁾.

El 15 de octubre de 1943, nace la Secretaría de Salubridad y Asistencia, hoy denominada Secretaría de Salud (SS), ese año se crearon además otras dos importantes instituciones de salud: el IMSS y el Hospital Infantil de México, el primero de los institutos nacionales de salud (Figura 1) ⁽¹⁾. El IMSS ofrece un conjunto de prestaciones en especie (atención médica, medicinas, hospitalización, intervenciones quirúrgicas, etc.) y en dinero o económicas (subsidios, ayudas y pensiones) a los trabajadores asalariados de la economía formal y sus familias ⁽³⁾; mientras que la Secretaría de Salud, cuyo nombre asumía implícita una concepción asistencial, para atender principalmente a los mexicanos de escasos recursos ⁽¹⁾.

Así, nuestro sistema de salud nació dividido al separar a la población entre aquellos que tenían derechos sociales perfectamente definidos - a quienes llamó derechohabientes - y aquellos que eran sujetos a la acción asistencial del Estado, a quienes eventualmente se les denominó como población abierta. Posteriormente y bajo esta misma división de origen entre la seguridad social y los servicios públicos, se crearon en paralelo otras instituciones de seguridad social. Entre ellas, la creación en 1960 del ISSSTE que ofrece cobertura en salud para los trabajadores de la administración pública federal (Figura 1) ⁽¹⁾.

La creación del Sistema de Protección Social de Salud, que se ha denominado Seguro Popular de Salud (SPS) dirigido a brindar protección económica a la población no derechohabiente, mediante un seguro de salud, público y voluntario, orientado a reducir el gasto de bolsillo y fomentar la atención oportuna a la salud.

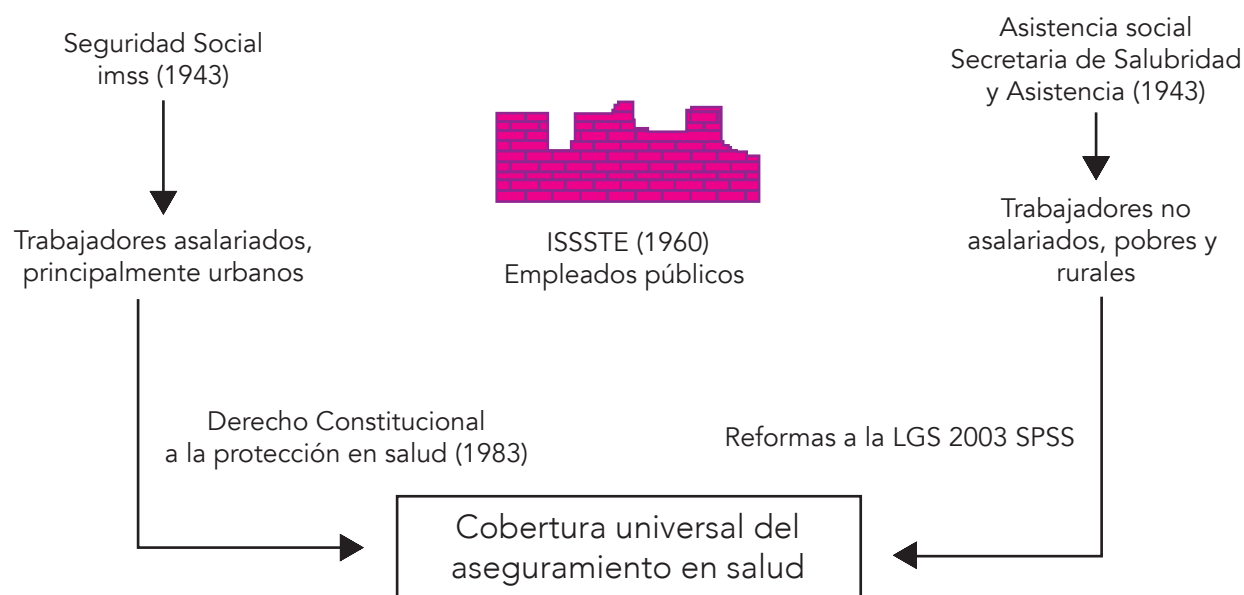


Figura 1. Distribución de los sistemas de cobertura en salud y nivel de cobertura en México.

El sistema de salud en México está conformado por dos sectores: el público y el privado. El sector público incluye a las instituciones de seguridad social (IMSS, ISSSTE, Petróleos Mexicanos (PEMEX), Secretaría de la Defensa (SEDENA), Secretaría de Marina (SEMAR) y las instituciones de seguridad social para los trabajadores de los gobiernos estatales, así como a las instituciones y programas que protegen o prestan servicios a la población sin seguridad social (SS, Servicios de Salud (SESA), IMSS-OPORTUNIDADES y SPS).

El sector privado incluye a las compañías aseguradoras privadas y a los prestadores

de servicios que trabajan en consultorios, clínicas y hospitales privados, en general bajo un sistema lucrativo. Este sector comprende también a los proveedores de servicios de medicina alternativa, que por lo general trabajan en consultorios o unidades ambulatorias de salud ⁽¹⁾.

En la Tabla 1, muestra resultados estadísticos que refieren que en México, se ha alcanzado hasta el 31 de agosto de 2010 una cobertura en salud equivalente a un 90,96% de la población, toda vez que el número de afiliados en las diferentes instituciones de salud hasta esa fecha son un total de 101.554,3 millones de habitantes afiliados.

Tabla 1. Cobertura universal en salud en México (en millones de habitantes) al 31 de agosto de 2010

Referencia	Número	% afiliados
Derechohabientes IMSS	51.258,6 ⁹⁷	5,4
Derechohabientes ISSSTE	9.764,9 ⁹⁸	9,6
Afiliados de Seguro Popular	39.050,7 ⁹⁹	38,4
Otras instituciones (Pemex, SDN, SM)	1.452,1 ¹⁰⁰	1,4
Total afiliados	101.554,3	100
Número de habitantes	112.322,7 ¹⁰¹	
Habitantes sin cobertura	10.768,4	9,04
Cobertura universal en salud en México	90,96%	

Con la anterior introducción pretendemos explicar a toda América Latina como es que se constituyeron y dividen actualmente el sistema de salud mexicano y su cobertura. En base a lo anterior ampliaremos el panorama y distribución de los casos de mieloma múltiple en la república mexicana pretendiendo que se entienda en el extranjero como estamos distribuidos y los diferentes niveles de coberturas en salud que tenemos.

Para 1998 el cáncer en nuestro país era la segunda causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 54,7%; las enfermedades hematológicas ocupan el séptimo sitio. De igual manera, se registraron como casos nuevos a 87.910 neoplasias. En ese mismo año se reportó como causa de muerte en 595 casos al mieloma múltiple (MM) y aproximadamente 400 casos nuevos con un predominio en mayores de 40 años y ligeramente mayor en hombre (58%) que en mujeres 41,2% ⁽⁴⁾.

En 1999 se registraron 53.669 defunciones por tumores malignos 1,1% fueron secundarios a MM (tasa 0,64 x 100.000 habitantes) colocando al MM dentro de las 20 principales causas de mortalidad por tumores malignos en hombres siendo la tercera entidad hematológica maligna más frecuente ⁽⁵⁾.

Estatus epidemiológico del mieloma múltiple en México

Como es conocido en la mayor parte de los países latinoamericanos la epidemiología del mieloma múltiple se basa en re-

ferencias estadounidenses o anglosajonas y existen pocas y vagas referencias al respecto. Existen algunas publicaciones que hacen alusión a la experiencia de centros de referencia de manera aislada a lo largo de América Latina. En México no es muy diferente sin embargo; existen referencias y múltiples publicaciones de autores Mexicanos que de manera independiente compartieron sus registros que bien pudieran sentar las bases de la epidemiología nacional en lo que respecta al mieloma múltiple.

La historia apremia a los médicos fundadores de la hematología nacional cuyas publicaciones de antaño solo refieren a una serie de casos de pacientes mexicanos con mieloma tratados con androstanos de manera paliativa por el Dr. Luis Sánchez Medel a quien reconocemos como en fundador de la hematología nacional. Quizá una de las primeras series publicadas de pacientes mexicanos con mieloma la registró en Dr. Báez Villaseñor al documentar 28 casos de mexicanos con MM en 1903 ⁽⁶⁾.

Los maestros mexicanos Guillermo Ruiz Arguelles y David Gómez Almaguer publicaron en el 2003 la experiencia de un solo centro de la república mexicana en el estado de Puebla que por 20 años evaluó al paciente con MM. Describe un grupo de 66 pacientes con MM que representa un 7,7% para la población del estado, cifra que contrastan con lo reportado para los caucásicos que era del 10-15%.

De su población registrada informaron que hubo dos pacientes <40 años de edad; la mediana de edad fue de 66 años. El dolor óseo estuvo presente en el 54%, la fatiga

en el 66% y la pérdida de peso en el 47%. La anemia estuvo presente en el 75% de las mujeres y en el 96% de los hombres en el momento del diagnóstico; la hemoglobina media fue de 10,2 g/dl; el pico monoclonal anormal tenía una mediana de 2,87 g/dl (rango 0-9,9).

Se identificaron cuatro casos (6%) de mielomas no secretores. La proteinuria de Bence Jones estuvo presente en 51 casos (77%). Cuarenta y seis individuos fueron seguidos durante >3 meses (97-7.054 días, mediana 2.371 días). Su supervivencia (VS) fue de 51% a los 540 días. Los pacientes tratados con Melfalán / Prednisona tuvieron una SV media de 33 meses con un SV de 72 meses de 30%. Los pacientes tratados con Vincristina / Adriamicina / Dexametasona presentaron un VS de 40% a los 42 meses, mientras que los que recibieron alta dosis de quimioterapia y rescate de células madre autólogas tuvieron un SV del 80% a los 22 meses.

Concluyeron que las características clínicas de los pacientes mexicanos con MM no fueron significativamente diferentes a la de los reportados para otras poblaciones, y que los mejores resultados del tratamiento hasta esa época se observaron en pacientes recibieron un trasplante autólogo de células madre ⁽⁷⁾.

EL Dr. Jorge Duque-Rodríguez publicó en 1998 que en el estado de Chihuahua se tenía un registro de 11 casos con mieloma. En cambio el Dr. Renán A. Góngora-Biachi reportó de un análisis de 462 pacientes mayores de 14 años, del Hospital General "Dr. Agustín O'Horán" y del Hospital Regional del ISSSTE, atendido en los años 2000 y 2001, por médicos hematólogos en Yucatán. De donde se describió que el 1,9% de este grupo de pacientes correspondía al mieloma múltiple ⁽⁴⁾.

Vela, Majluf y Mayani identificaron de enero de 1989 a enero del 2000 en Centro Médico La Raza IMSS. A 201 pacientes con

MM de novo, a los que se les realizó de forma consecutiva una aspiración con aguja de biopsia de grasa-almohadilla (FPB-NA) que se tiñó con rojo Congo. Sesenta y ocho pacientes (34%) tuvieron Amiloidosis (AL) y una enfermedad de pronóstico más baja: menor rendimiento, presencia de síntomas B, valores más altos de LDH y calcio y peor respuesta a la quimioterapia.

El modelo de regresión de Cox para la supervivencia global detectó tres variables con significado pronóstico independiente: la presencia de AL (RR = 3,4, p<0,004). Concluyeron que el estudio de rutina del tejido graso periumbilical debe ser obligatorio en todos los pacientes con MM por su importancia pronóstica ⁽⁸⁾.

El Dr Jorge Vela y et al. evaluaron entre agosto de 1993 y noviembre de 2004, a un grupo de 54 pacientes con MM que fueron sometidos a autotrasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (AutoT-CPH) con dos modalidades de acondicionamiento a base de dosis altas de Melfalán (140 mg/m²) ya sea oral o intravenosa (28 y 26 pacientes) en combinación con epóxido y carmentina. De una población de cuatro hospitales de México (Ciudad de México, Puebla, Guadalajara y Monterrey) con una mediana de dos (rango, 0-13) esquemas de quimioterapia previa ⁽⁹⁾.

Este mismo grupo reportó en la experiencia del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza IMSS de la ciudad de México, a un grupo de 27 paciente con MM, que fueron sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas de sangre periférica en el periodo de febrero de 1995 a agosto de 2004. Veintidós pacientes fueron hombres y cinco mujeres, con una media de edad de 47 años (28-65 años).

Veintitrés pacientes (85%) se encontraban en primera o segunda remisión parcial al momento del trasplante y cuatro (15%) tenían actividad tumoral.

El intervalo entre el diagnóstico y el TACH fue de 18 meses (6-98) y la media de ciclos recibidos de quimioterapia antes del trasplante fue de 8 (2-19).

En todos los pacientes se aplicó el esquema de acondicionamiento BEM (BCNU 450 mg/m², etopósido 1.600 mg/m² y Melfalán oral 140 mg/m²). Veintidós pacientes (81%) recibieron G-CSF posterior al trasplante.

La cantidad de células mononucleares aplicada en promedio fue 2,9 x 10⁸/kg (0,7-7,5), y de CD34 5,2 x 10⁶/kg (0,2-27,2).

El injerto en neutrófilos, eritrocitos y plaquetas se observó en promedio a los días 13 (8-22), 16 (9-33) y 15 (7-33), respectivamente. La media de transfusiones después del trasplante fue de dos (0-6) concentrados eritrocitarios y de cuatro (0-13) donaciones de plaquetas por aféresis ⁽¹⁰⁾.

El grupo de Agustín Avilés y Mary Nambo del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la ciudad de México realizó un ensayo clínico controlado entre marzo de 1999 y diciembre del 2001 para evaluar si el ácido zoledrónico puede tener actividad clínica en 94 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente a los que se les maneja con quimioterapia convencional: (CVMP)

1. Cyclophosphamide, 600 mg/m², iv, d 1.
2. Vincristine, 2 mg, iv, standard dose.
3. Melphalan, 9 mg/m², po, d 1-4.
4. Prednisone, 60 mg/m², po, d 1-4.

Posteriormente fueron asignados al azar a recibir ácido zoledrónico (4 mg, iv, 28 d) o no (grupo de control).

El punto final del presente estudio fue evaluar la mejoría en el resultado, medido por la supervivencia libre de eventos (EFS) y la supervivencia global (OS), y el segundo punto final fue confirmar la eficacia en la prevención de eventos esqueléticos.

En un análisis de intención de tratar, todos los pacientes estaban disponibles para su eficacia y toxicidad. La mediana de seguimiento fue de 49,6 meses (rango: 34-72 meses).

Las curvas actuariales de cinco años mostraron que el EFS fue del 80% en el grupo ácido zoledrónico, que fue estadísticamente diferente del 52% en el grupo control (p<0,01). La OS actuarial de 5 años fue del 80% en el brazo de ácido zoledrónico y del 46% en el grupo de control (p<0,01) ⁽¹¹⁾.

Para el año 2009 y 2011 se realizan quizás los primeros consensos que agrupó a múltiples centros hospitalarios de la república Mexicana con la finalidad muy similar de formar las guías de manejo y diagnóstico para los pacientes mexicanos con mieloma múltiple.

Las del 2009 liderado por el entonces presidente de la Agrupación Mexicana para el Estudios de la Hematología (AMEH) Dr. Raúl Cano Agrupación que agremia todos los Hematólogos del país ⁽¹²⁾.

Quien se dió a la tarea de reunir a un comité importante de expertos (Tabla 2) de los diferentes centros de toda la república mexicana.

Tabla 2. Comité de expertos en mieloma múltiple

Este documento fue realizado por hematólogos mexicanos expertos en mieloma múltiple, miembros de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)	
Hospital General de Tapachula, Tapachula, Chiapas.	
Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS Monterrey, Nuevo León.	
Centro Médico Nacional de Occidentes, Guadalajara, Jalisco.	
Hospital Universitario de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.	
Centro Médico Nacional Ávila Camacho, IMSS Pueblo, Puebla.	
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE México, DF.	
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.	
Unidad Médica de Alta Especialidad, ISSSTE Mérida, Yucatán.	
Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional, siglo XXI, México, DF.	
Hospital General de México, México, DF.	
Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz, Puebla, Puebla.	
Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.	
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.	
Hospital ABC, México, DF.	
Hospital Centro Sur, PEMEX México, DF.	

La segunda consenso realizado a finales 2010 liderado por el Dr. Juan Rafael Labardini Méndez entonces jefe del departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología ⁽¹³⁾.

Desafortunadamente ambos consensos solo se limitaron a estadificar, diagnósticas y tratar al paciente con MM dejando por lado la información epidemiológica local.

Posteriormente cruzamos una etapa compleja para el MM en nuestro país donde las únicas opciones terapéuticas prometedoras era el auto trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, por lo tanto, toda la información al respecto descansaba sobre aquellos profesores que tenían y siguen teniendo el expertis de trasplantar

a este grupo de pacientes. Por un lado el grupo del Dr. Ruiz Argüelles y David Gómez en el noroeste del país en el Hospital Universitario de Monterrey Nuevo León y por el otro en la capital de la república mexicana en el Distrito Federal.

Los doctores Jorge Vela, Mary J. Nambo y Agustín Avilés del Centro Médico Nacional la Raza y siglo XXI respectivamente pertenecientes al IMSS, aportaban en los múltiples foros y eventos académicos en el país su casuística y que hemos venido recolectando a lo largo de 2 años con la finalidad de dar a conocer la epidemiología nacional con esta (Tabla 3) y varias recopilaciones que presentaremos más adelante y que forman parte de información.

Tabla 3. Información presentada en distintos foros académicos nacionales sobre la experiencia de mieloma múltiple de los principales centros con experiencia en auto TCPH

Autores	Número de Pacientes	Edad media	Sexo	Inmunoglobulina	Ds/iss
Ruiz-Arguelles, David Gómez 2004	66	66 años	45% hombres	IgG 60% IgA 17% CL 15%	I 29 II 62 III 99
Aviles / Nambo 2007	94	66 años	55% hombres	IgG 67% IgA 21% CL 8%	
Vela-Ojeda et al. 2005	37	Auto 47 (28-65) Alo 35(20-48)	80% Hombres		
Vela-Ojeda et al. 2005	54	Oral 46 (28-65) Iv 49(41-69)	53% Hombres	IgG 61% IgA (7%/ 23%) CL (18%/ 4%)	II 5% III 81%
Vela-Ojeda et al. 2005	201	58 Años	52% Hombres	IgG 50% IgA 37% CL 18%	II 22% III 78%

Abreviaturas: CL, cadenas ligeras; Ig, inmunoglobulinas.

Para el año 2013 con el advenimiento de las nuevas modalidades diagnósticas y terapéuticas se aporta nueva información y otros grupos comienzan y emergen con más experiencias y casuística de sus centros exponiendo así más regiones representativas del país abarcando (Tabla 4) a una mayor población de paciente con MM como lo es el Hospital Regional de Mérida del ISSSTE atiende a los derechohabientes de los estados de Campeche, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán.

Que presenta la población derechohabiente del ISSSTE del sureste de México del período de 1993 a 2012. De la cual recopilamos los datos de la libreta de registro de casos nuevos de la consulta de hematología desde el año 1993 y se realizó una estadística descriptiva de dicha población.

De donde se identificaron 60 casos de mieloma múltiple de los cuales 62% son del sexo masculino y en el 80% de los casos se presentó la enfermedad por arriba de los 50 años ⁽¹⁴⁾.

De igual manera para ese mismo año nosotros presentamos la experiencia de nuestro centro donde describimos las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y respuesta al tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología (IN-Can) en la ciudad de México que atiende a población de escasos recursos no derechohabiente al IMSS ni al ISSSTE. Mediante un estudio retrospectivo donde se incluyeron a los pacientes atendidos en la clínica de mieloma múltiple del INCan, en el periodo comprendido desde enero de 2009 al 2013.

Registramos los datos demográficos, las características clínicas, los resultados de pruebas bioquímicas correspondientes a actividad tumoral, la extensión de la enfermedad y el pronóstico de 179 pacientes con MM de los cuales el 55% (98 pacientes) son hombres, y 45% (81) mujeres, la mediana de edad de presentación fue de 58 años, tanto en hombres como en mujeres. En el 16% el síntoma inicial fue fractura patológica. El 48,2% corresponde a MM con IgG Kappa, el 20,2% IgG Lambda, 15,3% IgA Kappa, 13,9% IgA lambda, IgM 1,3%. Según su riesgo pronóstico se clasificó como ISS I en 37%, ISS II 28% e ISS III 34%.

En el 3,9% al momento del diagnóstico se presentó con creatinina sérica mayor o igual a 2; con los criterios actuales para insuficiencia renal aguda AKIN, sería un 12,3% de los pacientes con algún grado de insuficiencia renal al diagnóstico. Quince pacientes (8,4%) fueron llevados a tras-

plante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH). De los cuales, 6 se encuentran con enfermedad estable, 7 con respuesta completa, 1 con muy buena respuesta parcial y uno falleció ⁽¹⁵⁾.

Al mismo tiempo el grupo del Hospital General de México se propuso a establecer las relaciones entre los hallazgos bioquímicos en los pacientes con mieloma mediante un estudio retrospectivo, observacional, prolectivo que realizó un análisis factorial incluyendo 14 factores como la edad, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, número de células plasmáticas, proteínas totales, albúmina, lactato-deshidrogenasa, calcio, creatinina, urea y beta 2 microglobulina ($\beta 2M$). Realizando un test KMO para adecuación de la muestra y un test de esfericidad de Bartlett. Utilizando para el análisis la matriz de componentes rotados mediante una rotación varimax. En 75 casos, 61 cumplieron criterios de inclusión, excluyéndose 14 por datos insuficientes ⁽¹⁶⁾.

Tabla 4. Pacientes analizados por 3 diferentes centros uno representativo de todo el Sureste del país y 2 centros de alta referencia para paciente con MM no derechohabientes al IMSS ni al ISSSTE en la capital de la república

	Número de pacientes	Edad media	Sexo	Inmunoglobulina	Ds/iss
Herrera-Aguilar et al. 2013 (1993-2012) Issste sureste	60	+50 Años	62% Hombres	NA	
Espinoza-Zamora et al. Incan 2013	179	+50 Años	55% Hombres	IgG 68% IgA 29% IgM 1,3% CL 8%	I 37% II 28% III 34%
Reyes-Atrisco et al. Hgm 2013	70	+50 Años	52% Hombres	NA	I 27% II 18% III 55%

Abreviaturas: CL, cadenas ligeras; Ig, inmunoglobulinas; NA, no aplicable.

Para los siguientes años con el advenimiento de las nuevas modalidades diagnósticas y la inclusión de nuevas modalidades terapéuticas en el país, ante el surgimiento de los inhibidores de proteosomas de nueva generación, de los nuevos inmunomoduladores y junto el surgimiento de la inmunoterapia, los anticuerpos monoclonales y con la finalidad de estimar sus posibilidades

comerciales en el país comienzan a ocurrir una serie de foros y eventos académicos con cada una de la diferentes moléculas anti-mieloma, invitando a la gran mayoría de hematólogos que pertenecen a diferentes centro de alta especialidad y que manejan MM. Donde a muchos de ellos se les solicitó que mostraran su experiencia en MM con las drogas de uso cotidiano.

Sin quererlo se fue configurando los diferentes reportes con múltiples muestras representativas de paciente con mieloma a lo largo y ancho de la república mexicana. Fue el Dr. Álvarez Vera del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE y colaborador de este capítulo quien en abril del 2015 en un foro en la ciudad de Guanajuato, hace la primera recopilación con fines epi-

demiológicos basándose en la captura de las memorias de los diferentes foros académicos donde se presentaron casuísticas de paciente mexicanos con mieloma múltiple (Tabla 5). A partir de entonces nosotros nos propusimos a darle un seguimiento a la cada vez más creciente cifras de pacientes mexicanos con mieloma con fines de estimar la epidemiología nacional del MM.

Tabla 5. Casuística de paciente con MM presentados en las diferentes conferencias donde se exhibe algunas de las características de 390 pacientes con MM de 4 centros de alta referencia

	Nº	Edad media	Sexo	Ig	ISS	Hemoglobina	Creatinina	Calcio	Lesiones Líticas
Gómez Almaguer David 2007-2015 Hospital Universitario Monterrey nl	112	62 años (30-89)	54% Masc.	IgG 57% IgA 25% CL 15% NS 1%	I 26% II 35% III 39%	>10 g/dl en 61%	>2 mg/dl 20%	>10.5 mg/dl 26%	85%
Pérez Rocha Fernando 2013-2015 Centro Medico Nacional Siglo XXI IMSS Ciudad de México	28	55 años (33-78)	46% Masc.	IgG 47% IgA 30% CL 14% NS 10%	3,1 g/dl (1,2-8,1)	8,5 g/dl (4,5-15)	1,4mg dl(0,5-6,3)	9,2mg/dl (8,3-15)	40%
Martínez Baños Deborah 2007-2013 Instituto Nacional De la Nutrición Salvador Subirán Ciudad de México	98	62 años (35-87)	45% Masc.	IgG 50% IgA 30% CL 18%	I 15% II 61% III 64%	9,8g/dl (5,6 16)	1,04mg/dl(0,38-11,6)	9,3mg/dl (6,8-15)	-
Alvarez Vera José Luis 2004-2014 Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE Ciudad de México	152	58 años (30-92)	56% Masc.	IgG 50% IgA 25% CL 20%	I 14% II 44% III 42%	10,5g/dl (4,8-16)	1,5mg/dl(0,3-13)	10mg/dl (7,7-17)	

Durante el transcurso de este año 2017 la participación de todos los compañeros fue más activa en los que al tema del mieloma se refiere muestra de ello fue el pasado LVIII Congreso Nacional de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) en la ciudad de León en el estado de Guanajuato ⁽¹⁷⁻²⁶⁾.

Donde se presentaron diferentes trabajos libres con información robusta en cuanto número de casos de mieloma y con algunas de sus características clínicas y epidemiológicas dependiendo del centro y del objetivo que se perseguía describir en el trabajo original (Tablas 6, 7 y 8). También se hace evidente algunas actualizaciones a sus datos como en caso del Instituto Na-

cional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Subirán (INNCMSZ) (Tabla 7) ⁽²⁶⁾ pero en otras solo se exhibe el número total de pacientes sin más características clínicas que fueron irrelevantes por el objetivo general del trabajo presentado ⁽¹⁷⁾ (Tabla 8). Además incluimos un trabajo con casos de Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) debido a que fue una casuística interesante reportado en una zona del sureste mexicano y debido a que MGUS ⁽¹⁹⁾ se considera el precursor del mieloma múltiple (MM) con un riesgo de progresión aproximado de 1% anual y su prevalencia se incrementa con la edad y varía por raza sin embargo, los resultados no fueron muy los esperados pero su número total de caso es interesante (Tabla 8).

Tabla 6. Trabajos libres presentados en el pasado LVIII Congreso de la agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología en la Ciudad de León Guanajuato abril / mayo 2017

	Nº	Edad media	Sexo	Ig	Ds/iss
Rico Curiel et al. HOSPITAL ANGELES DEL CARMEN (2006-2016) Guadalajara. Jal.	49	69 años	59% Hombre	IgG 55% IgA 18%	I 14% II 12% III 22%
Ramírez Alba et al. UMAE NUM 25 IMSS (2002-2016) Monterrey NL.	111	58 años	52% Hombre	IgG 66% IgA 20% CL 10%	I 12% II 32% III 56%
Martínez Acosta et al. UMAE HE CMNO IMSS Guadalajara. Jal	48	61 (16-92)	48% Hombre	IgG 47% IgA 27%	I 20% II 25% III 55%
López et al. HOSPITAL LOPEZ-MATEOS ISSSTE (2005-2015) Ciudad de México	50	64 (41-85)	48% Hombre	NA	NA

Aproximadamente 600 pacientes mexicanos con mieloma de diferentes centros fueron analizados y presentados durante el transcurso de este 2017, y desde 1903 a la fecha se han estudiado en México por mieloma a poco más de 2.000 pacientes y sus datos se han compartido en diferen-

tes foros y publicaciones ⁽¹⁷⁻²⁶⁾. Existe gran interés al respecto y un incremento en el número de caso reportados cada vez más por centro lo cual será pieza clave para el seguimiento y el establecimiento de la epidemiología nacional.

Tabla 7. Trabajos libres presentados en el pasado LVIII Congreso de la agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología en la Ciudad de León Guanajuato abril / mayo 2017

	Nº	Edad media	Sexo	Ig	Iss	Hemoglobina	Creatinina	Calcio	Lesiones básicas
Best Aguilera Carlos Roberto Lomelí Guerrero Abel Robles Rodríguez Arianna Hospital general de Occidente Guadalajara. Jal	28	61 años		IgG 54% IgA 36% Ligaras 7% No secretor 10%					
Martínez Baños Deborah 2006-2014 Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán Ciudad de México	175	62 años (35-92)	45% Masc.	IgG 50% IgA 30% CL 18%	I 12% II/III 88%	9,8g/dl (5,6 16)	1,04mg/dl (0,38-11,6)	9,3mg/dl (6,8-15)	–

Tabla 8. Trabajos libres presentados en el pasado LVIII Congreso de la agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología en la Ciudad de León Guanajuato abril / mayo 2017

	Nº	Enfermedad
Campos Cabrera Gregorio Laboratorio Fátima Morelia Michoacán	85	MM
Ku Chulim Carlos Alberto Clínica Mérida	52	MGUS

Nosotros por nuestra parte continuamos esta tarea emprendida desde hace poco más de tres años y nos hemos dado a la tarea en recolectar cada vez más datos epidemiológicos básicos utilizando diferentes plataformas: la primera surgió en base a la necesidades de contar con datos cada vez más claros con respecto al

mieloma por lo cual acudimos con todos nuestro compañeros que se encuentra al frente de los pacientes con MM a lo largo de todo el país y quienes de manera positiva accedieron a compartir su información hasta este momento tenemos más de 15 centros participantes con poco más de 1.200 pacientes (Tabla 9).

Tabla 9. Centro que ha decidido unirse al desarrollo epidemiológico del MM en el país con sus aportaciones e información se ha permitido ampliar el panorama de casos incidencia y prevalencias aunque de manera parcial. (Agradecemos a todos los participantes)

Centro	Autores
INCan	Espinoza Zamora JR et al.
ISSSTE 20 Noviembre	Alvarez/ Alvarado M/ Ortiz/Mena
PEMEX	Mijangos F/ Bahema M
Hospital Universitario Monterrey	Gomez Alnaguer
INNSZ	Martinez Deborha
COEM	Diaz Vargas G
SEMAR	Ventura Janeth
SEDENA	Campos Alvaro
Médica Sur	Cervera Ceballos / Zapata Canto
Hospital Angeles del Pedregal	Coronel Ayala
Hospital Regional ISSSTE Cue Mor	Garcia Laura
Hospital General de México	Ramos Peñasfiel Cristian
Hospital Hidalgo Aguascalientes	Cardiel Mariela
Hospital Regional ISSSTE "Gral I. Zaragoza"	Oscar Perez/ Reséndiz
Hospital Civil Culiacán	Emanuel Medina
Hospital Español de México	Alvarez JL

La segunda la venimos trabajando desde el año 2015 con basado en métodos de proyección y prevalencias e Incidencia estimada de pacientes mexicanos con mieloma múltiple en la población, este método al que denominamos "Modelo Epidemiológico Mexicano o Epimodel" ⁽²⁷⁾ y que próximamente publicaremos, utilizó una estimación en base a la población mexicana en el 2015 y las diferentes proporciones de poblaciones descritas en la literatura mundial. De lo cual logramos estimar una prevalencia de 2.569 del total de pacientes con mieloma múltiple atendidos / detectados en el sistema nacional de salud de México 2015. De los cuales 93,97% son mayores de 40 años y el 48,41% son mayores de 60 años ⁽²⁷⁾.

La edad promedio es de 59 años (16-92 años). Queremos destacar que muy probablemente en México existan dos picos de edad predominante en pacientes con MM. El primero muy importante ya que al ser una enfermedad mortal y/o incapacitantes afecta a población joven (económicamente activa) en un 45,56% para pacientes de entre 40 a 59 años. Durante la cúspide de la etapa más productiva para los jefes de familia que aportan y dan sustento. El segundo son aquellos mayores de 60 años (48,41%) ⁽²⁷⁾ que van acorde con lo descrito en la literatura internacional. Lo anterior nos obliga a seguir aportando mayores datos con la finalidad de procurar una mayor protección a estos pacientes con mieloma múltiple.

Referencias

1. Frenk J, Gómez Dantés O. Para entender el sistema de salud en México. México D.F.: Nostra ediciones; 2008.
2. Pérez Argüelles M. Cinco miradas sobre el derecho a la salud: Estudios de caso en México, El Salvador y Nicaragua. México D.F.: Centro de Análisis e Investigación; 2010.
3. Ruiz Medina MI. Prestaciones de la Ley del IMSS, medios de subsistencia para el recurso humano. Tesis Maestría en Administración de Recursos Humanos, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa; 2007.
4. Duque-Rodríguez J. Epidemiología de las enfermedades hematológicas en el ámbito nacional: Factores ambientales, neoplasias hematológicas y mecanismos moleculares. Gac Med Mex. 2002; 138 Supl(1): S-13.
5. Secretaría de Salud y Asistencia. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas Compendio/Morali-dad/Morbilidad/1999. Dirección General de Epidemiología.
6. Díaz-Maqueo JC. Historia del Mieloma Múltiple. Rev Biomed. 2006; 17: 225-9.
7. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ. Multiple Myeloma in Mexico: A 20-year ex-perience at a single institution. Arch Med Res. 2004; 35: 163-7.
8. Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y, Sánchez-Cortes E, García-Chávez J, Mon-tiel-Cervantes L, Reyes-Maldonado E, Majluf-Cruz A, Mayani H. Multiple mieloma associated amyloi-dosis is an independent high-risk prognostic factor. Ann Hematol. 2009; 88: 59-66.
9. Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Rangel D, Morales-Toquero A, Ruiz-Delgado GJ, Delgado-Lamas JL, Ruiz-Argüelles GJ. Auto-logous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus I.V. melphalan. Ann Hematol. 2007; 86(4): 277-82.
10. Vela-Ojeda J, García Ruiz-Esparza MA. Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. Rev Invest Clin. 2005; 57: 305-13.
11. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Castañeda C, Cleto S, Huerta-Guzmán J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple mieloma. Med Oncol. 2007; 24(2): 227-30.
12. Cano-Castellanos R, Cedillo-de la Cerda JL, Garcés-Ruiz OM, Gómez-Almaguer D, Limón-Flores A, López-Hernández M, Martínez-Baños D, May-Magaña EM, Nambo-Lucio MJ, Rivas-Vera S, Ruiz-Argüelles GJ, Sobrevilla-Calvo P, Vela-Ojeda J, Villalobos-Prieto A, Zárate-Rodríguez PA. Guías mexicanas de diag-nóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). Hematología. 2010; 11(1): 40-62.
13. Labardini Méndez JR, et al. ONCO-Múltiple. Cancerologia. 2011; 6: 121-4.
14. Herrera-Aguilar AA, Pérez-Parra CC, Trejo-Tejero R, Martínez-Campos C, Mis-Paredes R, Vargas-Co-rrera J, Morales-Adrián JD. Epidemiología de los últimos 20 años de las patologías hematológicas en el sureste de México en la población derechohabiente del ISSSTE. Rev Hematol. 2013; 14 Supl(1): S156, A1129.
15. Espinoza-Zamora JR, Grimaldo-Gómez FA, Acosta-Maldonado BL, Cervera-Ceballos EE, Candela-ria-Hernández MG, Valero- Saldaña LM, Zurita-Martínez H, Sosa-Espinoza A, Espinoza-Zamora VJ, La-

bardini-Méndez JR. Mieloma múltiple. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. Rev Hematol. 2013; 14 Supl(1): S157, A1140.

16. Reyes-Atrisco MDS, Ramos-Peñafiel C, García-Castillo JA, Ventura-Enríquez Y. Análisis factorial de hallazgos bioquímicos, hematológicos y la escala ISS en pacientes con mieloma múltiple de novo. Rev Hematol. 2013; 14 Supl(1): S157, A1151.
17. Campos Cabrera G, Campos Cabrera S, Campos Villagomez JL, Campos Cabrera V. Osteonecrosis del maxilar por ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple: experiencia de una sola institución Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S104, 1009.
18. Alvarez-Vera JL, Cervantes I, Alvarado-Ibarra M, Ortiz-Zepeda SM, Mena-Zepeda V, Espitia-Rios ME, Pacheco-Arias MA. Re-tratamiento con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple, experiencia del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S105, 1147.
19. Ku Chulim CA, Vera Aviles O, García Ortega V, Lugo Tavera M. Determinación de la prevalencia y factores de riesgo de progresión a malignidad en casos de MGUS en la población de la Península de Yucatán, México. Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S105, 1155.
20. Rico Curiel E, Alfaro Christian G, Velázquez Ferrari MA. Características al diagnóstico y tratamiento inicial de mieloma múltiple en un centro privado de Guadalajara, Jalisco: serie de casos Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S106, 1161.
21. Ramírez Alba N, Sorkee HP, Cedillo de la Cerda JL, Hernández Valdez R, Baltazar Arellano S, De Leon Cantu RE, Carrizales Villareal A, Pequeño Luevano MP, Guajardo Leal ML, González Barrera LG, Rojas Zaldivar E, Barrera Plata VH, Rodriguez Cardenas R, Vidauri Martinez JS, Baez De La Fuente E. Prevalencia y asociación de diabetes mellitus 2 (DM2) en mieloma múltiple de novo con estadio avanzado de la enfermedad en una población del noroeste del país, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE Núm. 25 IMSS). Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S106, 1170.
22. Martínez Acosta G, Robles Espinoza AI, Guzmán Silahua S, Rubio Jurado B, Nava Zavala AH. Aspectos clínicos, respuesta y sobrevida en pacientes con mieloma múltiple Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S107, 1180.
23. López FJ, Leyto Cruz F, Gopar R. Sobrevida de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple tratados con inhibidores del proteasoma en el Hospital Regional Adolfo López Mateos. Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S107, 1228.
24. González Prieto SG, Aguilar López LB, Borjas Gutiérrez C, Garces Ruíz OM, Rubio Jurado B, Vega Ruíz A. El bortezomib mejora la sobrevida global en pacientes previamente tratados con agentes quimioterapéuticos convencionales: experiencia en Centro Médico Nacional de Occidente. Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S108, 1273.
25. Lozano Valdivia J, Best Aguilera CR, López Sánchez MC, Michel Viniegra FG, Orozco Jiménez KI, Lomelí Guerrero A, Robles Rodríguez A. Ciclofosfamida fraccionada en el tratamiento del mieloma múltiple (MM): profundidad de la respuesta y supervivencia global (SG) Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S109, 1311.
26. Bourslon de los Ríos C, Vargas Serafin CO, Martinez Baños D. Mieloma múltiple: experiencia en el INCM-NSZ. Rev Hematol Mex. 2017; 18 Supl(1): S110, 1336.
27. Espinoza Zamora JR, Zapata Canto NP, Labardini Méndez JR, Díaz Vargas G, García Fernández L, Ramos Peñafiel C, Alvarado M, Álvarez Vera JL. Modelo Epidemiológico Mexicano para la identificación del mieloma múltiple "Epimodel" (en prensa).





MIELOMA MÚLTIPLE

Perú

Mieloma Múltiple en Perú

Rodrigo Motta Guerrero¹, Ivonne Guerrero Alva¹, Denisse Castro Uriol¹

1. MAMLAB CENTER Centro de ADN y Clínica Médica. Lima, Perú.

El presente capítulo recopila hallazgos reportados en las principales series de pacientes peruanos con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) y atendidos en instituciones públicas del país durante el periodo 1952-2013.

Investigaciones publicadas entre los años 1970-2016, nos permiten identificar los cambios en el manejo de los pacientes hasta la fecha; revisión de la experiencia nacional con la cual contribuimos al conocimiento de la situación actual del MM en América Latina objeto de esta publicación.

Nuestro reconocimiento a oncólogos peruanos, Andrés Solidoro, Nicolás Ramírez, CF. Dancuart, Luis Dulanto, Alipio Jeri, Luis Casanova, Antonio Carrasco, Ninoska Rojas, Miguel Lamilla, Walter Pando, Juan Navarro, Jule Vásquez, Sergio Murillo, al equipo del laboratorio de Genética HERM, entre otros especialistas, por su valiosa contribución al conocimiento y manejo de esta patología a lo largo del tiempo, experiencia que reporta la clínica, epidemiología, citogenética, factores de riesgo, tratamiento y pronóstico del MM de pacientes peruanos hasta la fecha.

El primer paciente reportado en el mundo con esta patología fue Thomas Alexander McBean en el año 1845, siendo el término “Mieloma Múltiple” impulsado por Rustizki en 1873; posteriormente Wright descubriría una asociación con las células plasmáticas en el año 1900; caracterizándose desde entonces al MM por la proliferación maligna de células plasmáticas productoras de proteínas monoclonales como respuesta a una estimulación antigénica, aún desconocida y constante, en el microambiente de la médula ósea; patología maligna de linfocitos de estirpe B de diferenciación tardía, que provoca destrucción ósea, falla medular, producción de una proteína monoclonal o componente M detectable en sangre u orina y disfunción orgánica asociada, llegando incluso a lesionar otros órganos como el riñón.

En nuestro país se ha tomado especial importancia acerca de esta patología desde la segunda mitad del siglo XX enfocándose en la prevalencia y manifestaciones clínicas encontradas con mayor frecuencia.

Durante las últimas décadas, aumentaron el número de estudios dedicados al MM, unos se publicaron en revistas médicas y otros correspondieron a investigaciones publicadas como tesis de postgrado dándole mayor énfasis a la dificultad diagnóstica, diferencias entre estadios clínicos y pronóstico del paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Series de pacientes peruanos con mieloma múltiple: 1952-2013

Autor	Institución	Serie	Nº Casos	Año de Publicación
Ramírez N.	Centro Médico Naval	1956-1969	7	1970
Dulanto Monteverde L.	Hospital General Base Cayetano Heredia	1969-1985	23	1985
Dancuart Traverso C.	Instituto de Enfermedades Neoplásicas	1952-1972	115	1975
Aguilar A.	Instituto de Enfermedades Neoplásicas	1975-1985	110	1993
Jeri Castilla A.	Hospital Rebagliati	1972-1988	150	1994
Pando Rojas W.	Hospital Dos de Mayo	1994-1997	17	1998
Lamilla Valdez M.	Hospital Militar Central	1988-1998	35	1999
Carrasco Yalán A.	Hospital Rebagliati	1994-1999	161	2002
Grados Carnero P.	Hospital Almenara	1996-1999	17	2003
Rojas Soto N.	Hospital Almenara	1998-2005		2006
Delgado Mercado E.	Hospital Rebagliati	2003-2005	68	2006
Rivera Buendía S.	Hospital Rebagliati	2003-2006	109	2007
Mechan Méndez V.	Hospital Dos de Mayo	Reporte 2009	1	2010
Navarro Cabrera J.	Hospital Rebagliati	2000-2011	88	2011
Vásquez Chávez J. y Casanova Márquez L.	Instituto de Enfermedades Neoplásicas	2002-2006	135	2013
Vásquez Chávez J.	Instituto de Neoplásicas	2008-2013	59	2016

Solidoro ⁽¹⁾, médico oncólogo, basado en su experiencia a lo largo de más de 40 años, resume el año 2005 las características clínicas y laboratoriales del MM en pacientes peruanos (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y laboratoriales del mieloma múltiple ⁽¹⁾

Patofisiología de la clínica del mieloma múltiple	
Alteraciones esqueléticas	Lesiones osteolíticas únicas o múltiples Osteoporosis difusa
Efectos de la osteólisis	Hipercalcemia Hipercalciuria Pérdida de peso
Mieloma extra esquelético Sangre periférica	Compromiso de partes blandas Anemia Coagulopatía Leucopenia Trombocitopenia Leucemia de células plasmáticas Linfocitos B monoclonales circulantes (precursoras de células de mieloma)
Proteinopatía	Hiperproteinemia Hipervolemia Inmunoglobulina monoclonal: IgG, IgA, IgM, IgD, cadena ligera Amiloidosis Elevación de la β 2M Disminución de seroalbúmina Elevación de Proteína C reactiva
Anormalidades renales	Proteinuria, cilindruria sin leucocitos/eritrocitos Disfunción tubular con acidosis Uremia (insuficiencia renal)

En las series peruanas, el promedio de las paraproteínas IgG e IgA fue del 56,09% y el 26,58% respectivamente, mostrando predominio de la IgG, siendo coincidente con el de la literatura mundial ⁽²⁻⁸⁾. El promedio para IgD fue del 2,45% y solo una serie reportó IgM en un paciente con 2,86% ^(2,4,6) (Figura 1).

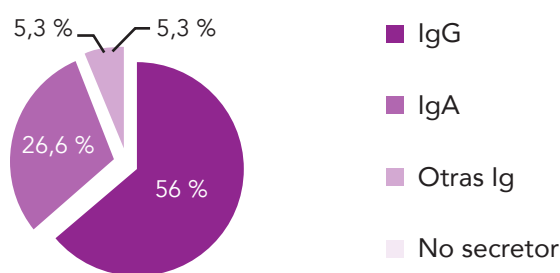


Figura 1. Distribución porcentual según el tipo de inmunoglobulina en 740 pacientes con MM.

El 13,75% de los pacientes presentaron proteínas de cadena ligera, con predominio de la cadena ligera kappa 46,3% vs 36,5% de la cadena lambda, y 3,8% fueron mielomas no secretores, coincidente también con lo reportado en la literatura mundial (<5%) ^(2,3,5-8).

En las series revisadas, la anemia es un compromiso frecuente de la médula ósea, como consecuencia de algunas citoquinas y de la disfunción renal provocada por el depósito de cilindros tubulares de cadenas ligeras κ o λ e hipercalcemia, que condicionan nefritis intersticial o riñón de mieloma.

Jeri, en su serie de 150 pacientes reporta 28 casos con enfermedad a cadenas ligeras, de los cuales 60,7% presentaron parámetros de insuficiencia renal crónica y mayor tiempo de supervivencia.

Las cadenas tipo lambda en la orina se asociaron más frecuentemente a riñón de mieloma y menor tiempo de supervivencia. Además, se evidenció que debido a la expansión de la masa tumoral, ésta podía llegar a comprimir la médula espinal produciendo efectos neurológicos y el depósito de material amiloide paraneural en polineuropatías ⁽²⁾.

Epidemiología

La literatura mundial señala que de todos los tipos de cáncer, el MM representa entre el 0,8 % y el 10% de todas las neoplasias hematológicas, siendo su edad al momento del diagnóstico entre 65 y 70 años ^(10,11).

Según la estimación de la Agencia Internacional para la investigación sobre Cáncer 2018 (Globocan), en Perú la tasa de incidencia estimada según la edad es de 2,9 por 100.000 habitantes, representando la decimoctava neoplasia más frecuente y la tercera neoplasia hematológica más frecuente luego del linfoma y la leucemia ⁽¹⁰⁾.

Además para el año 2019, la Sociedad Americana Contra el Cáncer calcula que se van a diagnosticar aproximadamente 32.110 nuevos casos de MM (18.130 hombres y 13.980 mujeres) y señala que alrededor de 12.960 personas morirían por causa de esta patología (6.990 hombres y 5.970 mujeres) ⁽¹²⁾.

En el Perú no tenemos un Registro Nacional de Cáncer por lo que no es posible conocer la real magnitud de esta neoplasia.

Sin embargo, cada hospital procura con sus investigaciones retrospectivas establecer frecuencias institucionales como punto de referencia de la magnitud del MM; en

el periodo de las series revisadas 1952-2013, la casuística reporta 1.175 pacientes peruanos con MM (Figura 2).

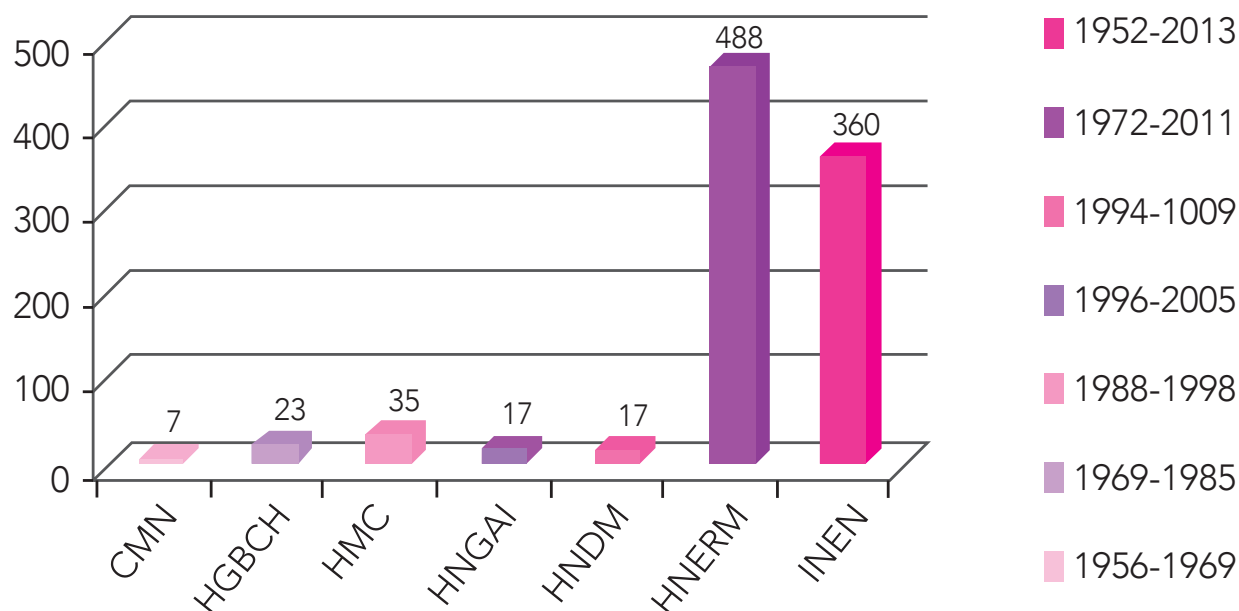


Figura 2. Frecuencia de pacientes peruanos con MM atendidos en instituciones públicas durante el periodo 1952-2013.

Precisamos que los textos de varias series publicadas no pudieron ser ubicados y de las recopiladas los investigadores reportaron la exclusión de muchos casos por presentar omisiones en los datos de las historias clínicas con las cuales se habrían sobrepasado largamente mil quinientos pacientes con MM.

La casuística más antigua fue estudiada en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara (CMN), donde de 47.111 pacientes hospitalizados entre julio de 1956 a abril de 1969 se reportaron 7 pacientes, que ingresaron con diagnósticos diferentes y que al final de la evaluación se confirmaron como MM (Enfermedad de Kahler-Bozolo, Mieloma Difuso, Seudo Leucemia, Enfermedad o Reticulosis Plasmocitomatosa o Plasmoma Maligno; todos nombres sinónimos utilizados en aquel tiempo para referirse al MM) ⁽¹³⁾.

El Hospital General Base Cayetano Heredia (HGBCH) evaluó las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio, manejo terapéutico y evolución del MM en el periodo 1969-1985; reportando 23 casos y determinando en su sede, que la frecuencia era de un caso por cada 660 pacientes hospitalizados ⁽¹⁴⁾.

El Hospital Militar Central (HMC), reportó 35 pacientes con MM atendidos entre enero 1988 y diciembre 1998 ⁽⁴⁾. El Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), en un estudio retrospectivo entre enero 1994 y diciembre 1997, reportó 17 pacientes, determinando en su institución una prevalencia de 6 por 100.000 pacientes con MM en el periodo estudiado de cuatro años ⁽³⁾.

En otra serie elaborada en el mismo nosocomio durante el periodo 1998-2003, consideraron el MM como la tercera neoplasia hematológica más frecuente en su sede.

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), ha contribuido con una de las casuísticas más grandes, 576 pacientes con MM estudiados en cinco series: En el periodo 1972-1988; se revisaron 150 casos clínicos con discrasia de células plasmáticas reportando un promedio de 10 y 12 casos al año ⁽²⁾.

En el periodo 1994-1999, se estudiaron los factores clínicos, laboratoriales y terapéuticos que determinan el grado de respuesta y sobrevida global de la quimioterapia sola versus combinada en 161 pacientes con MM. Cabe mencionar que en el año 2002 en el que se publicó esta revisión, el MM era una de las patologías malignas hematopoyéticas atendidas con mayor frecuencia, con un promedio de 30-40 nuevos casos al año, constituyendo entre el 15-20% del total de las neoplasias hematológicas que se atendieron en el HNERM y remarcan que la mayor parte de los pacientes atendidos se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad y con compromiso multisistémico ⁽⁸⁾.

En una tercera serie, entre enero 2003 y diciembre del 2005, evaluaron retrospectivamente las diferencias clínico-epidemiológicas de pacientes con MM de acuerdo a los diferentes estadios de la enfermedad, reportando 68 pacientes en ese periodo ⁽¹⁵⁾.

En la cuarta serie, julio 2003 a junio 2006, determinaron la incidencia, prevalencia y características clínicas de pacientes con MM sintomático, reportando un total de 109 pacientes con diagnóstico de MM sintomático en los cuatro años estudiados y en el 2011 reportaron una serie de 88 pacientes reclutados en el periodo 2000-2011 ⁽⁵⁾.

El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) reportó dos series; una de 17 pacientes con MM en el periodo 1996-1999 y una segunda en la que compararon el nuevo sistema de estadiaje internacional versus el sistema de estadiaje Durie-Salmon en 80 pacientes con MM, periodo 1998-2005 ^(16,30).

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), publicó en cuatro series una casuística de 419 pacientes con MM. En 1975, reportaron la serie más antigua (1952-1972) con un estudio clínico de 115 casos de MM ⁽⁹⁾.

En 1993 analizaron la utilidad de las variables pronósticas y estadiaje clínico en un estudio retrospectivo de 110 casos atendidos durante el periodo 1975-1985 ⁽⁷⁾. En el 2013 reportaron la respuesta del tratamiento a la primera línea de 135 pacientes con MM, atendidos en el periodo 2002-2006 ⁽⁶⁾.

En el 2016, en una serie de 59 pacientes atendidos en el periodo 2008-2013 analizaron el uso de la ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD) como terapia inicial para pacientes con diagnóstico de novo de MM ⁽³³⁾.

- El Registro de Cáncer de Lima Metropolitana a partir de 1998 nos reporta la Frecuencia y Tasas de incidencia por Cáncer.

En la Tabla 3, se muestra la tasa de incidencia de MM en Lima-Metropolitana durante los periodos 1990-1993, 1994-1997 y 2004-2005 para hombres, mujeres y ambos sexos, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (RCLM).

Durante el periodo 1990-1997, el MM fue la 25ava a 26ava neoplasia más frecuente y para el periodo 2004-2005 representó la 23ava neoplasia más frecuente; lo cual significa un incremento de los casos durante los últimos años. La tasa de incidencia estandarizada (TEE) para ambos sexos fue de 1,22, 1,82 y 1,97 por 100 mil personas,

respectivamente, para cada periodo de estudio (1990-1993, 1994-1997 y 2004-2005); es decir, de 12 casos con MM por cada 10 mil personas durante el periodo 1990-1993; y para el periodo 2004-2005 se diagnosticaron 20 casos aproximadamente por cada 10 mil personas ⁽⁸⁻¹⁷⁾.

Tabla 3. Frecuencia y tasas de incidencia por cáncer para MM

Ranking del MM	Localización	No casos	TC	Ranking del MM	TEE	Sexo
PERIODO 1990 – 1993						
26	mieloma múltiple	216	0,84	25	1,22	Ambos
21	mieloma múltiple	128	1,02	21	1,51	Hombres
25	mieloma múltiple	88	0,67	24	0,95	Mujeres
PERIODO 1994 – 1997						
25	mieloma múltiple	364	1,32	23	1,82	Ambos
19	mieloma múltiple	206	1,51	18	2,25	Hombres
24	mieloma múltiple	158	1,13	24	1,45	Mujeres
PERIODO 2004 – 2005						
23	mieloma múltiple	320	1,90	23	1,97	Ambos
18	mieloma múltiple	189	2,29	18	2,52	Hombres
23	mieloma múltiple	131	1,53	23	1,50	Mujeres
(TC) Tasa cruda por 100.000				(TEE) Tasa estandarizada por edad por 100.000		

En Lima Metropolitana, según el registro de cáncer del 2010-2012, la tasa de incidencia estandarizada alcanzaba a 2,1 casos por cada 100.000 habitantes en ambos sexos ⁽²⁰⁾.

Además la Guía de práctica clínica del INEN en el 2013 y la guía del 2018; señalan que el diagnóstico se realiza con más frecuencia en personas mayores de 65 años, encontrándose la neoplasia en solo 1% de pacientes menores de 35 años. El promedio de edad al diagnóstico en las series peruanas revisadas para esta presentación, es de 69 años, y los que presentan una probabilidad mayor de padecer MM son los hombres en comparación con las mujeres ^(21,22).

Otra importante contribución la proporciona el Registro Hospitalario de Cáncer

de la Red Asistencial Lambayeque, en la costa norte del Perú, para el periodo 2007-2012, reporta en la región una incidencia de 0,94% (51 casos con MM) ⁽²³⁾.

- En la casuística revisada no se reporta específicamente la frecuencia de pacientes con MM relacionada con alguno de los mestizajes de la población, sea éste, con los grupos étnicos: negro, blanco o asiático.

Citogenética y oncogenes

La proliferación premaligna de las células plasmáticas del MM es hasta ahora desconocida. Investigadores han logrado identificar anomalías genéticas primarias

y secundarias que se presentan en las células plasmáticas tumorales durante la patogénesis del mieloma sin que esto signifique que sea considerada una enfermedad hereditaria ^(11,24).

Anomalías complejas en el oncogén c-MYC, caracterizarían la fase inicial del proceso de carcinogénesis de las células plasmáticas; las mutaciones en oncogenes de la familia RAS (N-RAS, K-RAS o c-MYC) se asociarían a la fase recurrente del mieloma y la delección del gen supresor de tumor TP53, que caracterizaría fases avanzadas y, al parecer, estaría más relacionada a la progresión y diseminación del MM hacia otros órganos, que con el origen de la enfermedad ^(11,24).

Las anomalías citogenéticas constituyen importantes factores de pronóstico, en los pacientes con MM, así; la t(4;14)(p16.3;q32), t(14;16)(q32;q23), la delección de 17p13 y del cromosoma 22 o alteraciones del cromosoma 1, son consideradas de alto riesgo. Por el contrario la t(11;14)(q13;q32) sugiere un efecto neutro y las trisomías de

los cromosomas 9, 11 y 17 se relacionan a buen pronóstico ^(11,24). Una delección total o parcial en el cromosoma 13 estaría fuertemente asociada a un comportamiento más agresivo del tumor y a la resistencia de este a determinados tratamientos, aunque analizada por FISH no constituye "per se" un factor pronóstico desfavorable.

En la experiencia del HNERM, la Bióloga Citogenetista Mariela Flores Fachín, integrante del equipo de especialistas del Servicio de Genética, señala que durante el periodo enero 2007 y agosto 2014 el laboratorio de citogenética realizó el estudio de cariotipo a 61 pacientes (47 del HNERM, 5 del Hospital Sabogal del Callao y 9 del Hospital de Arequipa al sur del país) con diagnóstico de MM (data no publicada).

De ellos, el 62% correspondió a pacientes varones y 38% a mujeres; el rango de edad osciló entre 24-87 años, con un promedio de 65,2 años al momento del estudio genético (Tabla 4).

Tabla 4. Citogenética de Pacientes con MM – Hospital Rebagliati periodo enero 2007-agosto 2014

Año	Nº	Paciente mujer	Paciente hombre	Cariotipo normal	Cariotipo complejo
2007	4	2	2	4	
2008	7	1	6	6	
2009	8	2	6	8	
2010	16	7	9	14	
2011	5	4	1	2	2
2012	4	2	2	2	
2013	12	4	8	10	2
Agosto 2014	5	1	4	4	1
Total	61	23	38	50	5

Cabe resaltar que el 82% de los pacientes presentaron un cariotipo normal, sólo el 8,19% tuvo un cariotipo complejo (múltiples alteraciones).

En el 1,63% se observó metafases que no llegaron a 20, reportándose como escasa celularidad, y en el 8,9% no hubo crecimiento celular por muestras insuficientes (Figura 3).

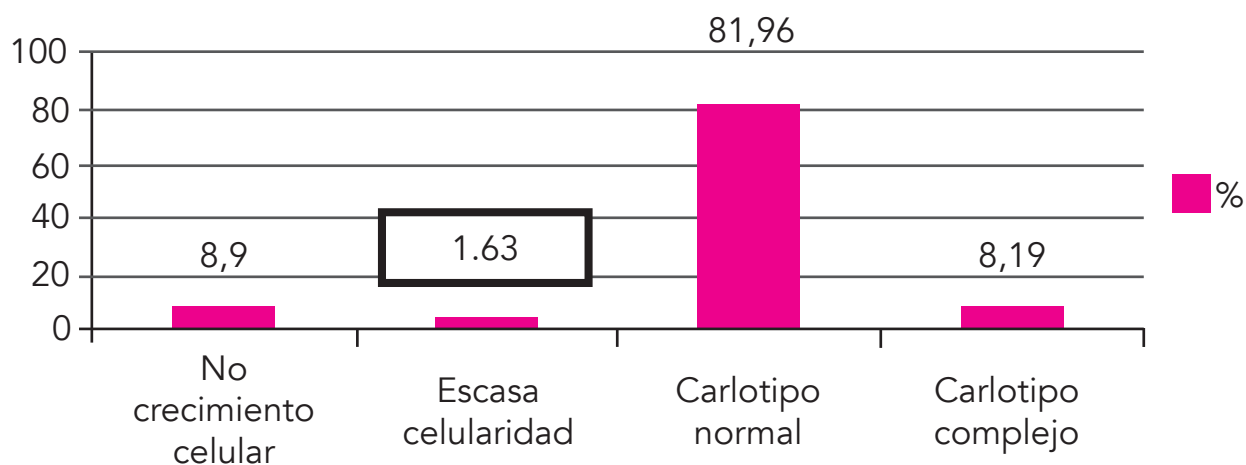


Figura 3. Frecuencia de cariotipos normales en pacientes con MM. Hospital Rebagliati enero 2007-agosto 2014.

La relación porcentual de complejidad y normalidad observada en los cariotipos de cada uno de los cinco pacientes con cariotipo complejo fue muy variable; así por ejemplo, el caso 2013-A correspondiente a una paciente mujer de 75 años

presentó doble línea celular, 10% cariotipo normal y 90% con hiperploidía (84 cromosomas) y el caso 2012-B, 50% cariotipo normal y 50% cariotipo complejo (Tabla 5, Figuras 4 y 5).

Tabla 5. Complejidad de los cariotipos hiperploides de pacientes con MM

Caso	% Cariotipo normal	% Cariotipo complejo	Cariotipo Hiperploide
2013- A	10	90	46,XX/84,XXXX,+1(4),+3(5),+4(3),+5(3),+6(4),+7(3),+12(3),+13(3),+14(3),+15(4),+16(4),+17(3),+18(3),+19(4),+20(4),+21(7),+22(5)
2012- B	50	50	45,X-Y,t(4;12)(q21;q13),add(7)(q22),-16/46,XY
Laboratorio de Genética - HNERM, data no reportada			

Para los pacientes con cariotipos complejos, la Guía de Práctica Clínica de MM del INEN del 2013 y la guía del 2018; sugieren evaluar con pruebas moleculares (PCR, FISH, Citometría de flujo) en relación al estado de los genes supresores de tumores como *TP53* y *RB* e inmunofenotipo que contribuyan con el monitoreo más preciso del paciente con MM ^(21,22). El análisis por hibridación in situ fluorescente (FISH),

con un panel inicial para *RB* (13q14), *TP53* (17p13), *IgH* (14q32) y si se observaran rearrreglos en *IgH* (inmunoglobulina de cadena pesada), continuar el estudio con paneles de sondas adicionales, asociadas a pronóstico favorable (*CCND1/IgH* [t(11;14)(q13;q32)]) y a pronóstico malo o intermedio *FGFR3-MMSET/IgH* [t(4;14)(p16;q32)] para una mejor valoración del pronóstico de la enfermedad ⁽²¹⁾.



Figura 4. Cariotipo hiperploide de una paciente con MM – HNERM.

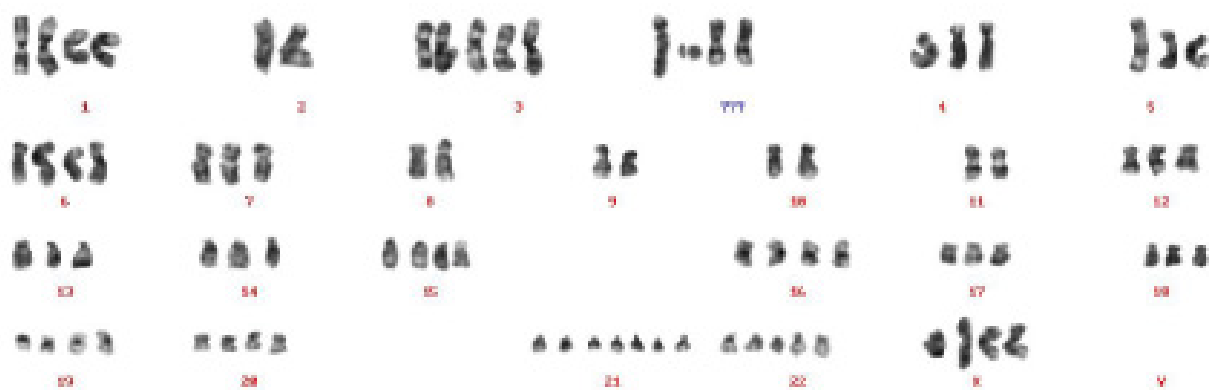


Figura 5. Cariotipo complejo de un paciente con MM – HNERM.

- Las últimas series revisadas de pacientes con MM publicadas en el 2013 y 2016, aún no incluyen resultados de citogenética, FISH o los perfiles de expresión de genes GEP que faciliten la estratificación de riesgo del MM. A pesar de contar con laboratorios especializados en algunas de nuestras instituciones estatales y privadas, estas pruebas, por el alto costo de los insumos y de las pruebas finales, no se han introducido en la rutina hospitalaria, y en las clínicas privadas se hace difícil reclutar información, por lo que aún no se cuenta con una casuística que analice los perfiles reales de las pruebas inmunohistoquímicas y/o moleculares y/o genéticas empleadas en la evaluación del paciente con MM y su correlación con el estadio y pronóstico de la enfermedad.

Antecedentes y segundas neoplasias asociadas

Dos series en la casuística revisada, reportan la infrecuente presentación de mieloma múltiple con otra neoplasia maligna, esta asociación produce dificultades en el diagnóstico e interferencias en el tratamiento de ambas patologías, con repercusión indudable en el pronóstico.

Lamilla Valdez, en su serie de 35 pacientes en el HMC observó, que el 17,15% tuvieron antecedentes neoplásicos de cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon y cáncer de mama ⁽⁴⁾.

Jeri, en el HNERM describió la presentación simultánea de MM con otra neoplasia maligna en el 2,6% de su serie; un caso con seminoma, dos con cáncer de próstata y un paciente con leucemia mieloide crónica; en todos ellos la evolución de los procesos condujeron a la muerte en corto tiempo.

Cabe señalar que solo uno de los pacientes desarrolló una transformación del MM a leucemia mieloide aguda (M-4 FAB) después de 3 años de su inmunopatía y falleciendo en muy corto tiempo durante el tratamiento de la leucemia ⁽²⁾.

Los casos donde un tumor precede o coincide con el diagnóstico de MM, podría deberse a predisposición genética individual, la exposición a carcinógenos aún no determinados o al tratamiento recibido; siendo importante a futuro el estudio de la huella molecular individualizada para dilucidar o descartar probable asociación.

Factores de riesgo

La literatura mundial señala que algunos grupos poblacionales podrían tener más predisposición que otros para desarrollar algún tipo de cáncer. En los pacientes peruanos con MM se han observado algunos factores descritos también en otras poblaciones y que podrían aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Aunque relacionados directamente son pocos los factores probablemente asociados y no necesariamente el tenerlos son condicionante de llegar a presentar la enfermedad a posteriori.

Edad, en la mayoría de las casuísticas a nivel mundial el riesgo de padecer MM aumenta con la edad y la supervivencia es menor a mayor edad ⁽¹²⁾. En las series peruanas también observamos esta relación. Según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, en el periodo 1990-1993, las tasas de incidencia por grupos de edad, reportan una tasa cruda (TC) por 100.000 de 0,84 y para el periodo 1994-1997 las tasas de incidencia, reportaron una TC de 1,32 ^(17, 18). El promedio de edad de los pacientes al diagnóstico en las series revisadas es 65,7 años, el rango osciló entre 29-90 años y el intervalo más frecuente de presentación de la enfermedad se observó entre 60-79 años ^(2-9, 13-15).

En el HNERM, Rivera Buendía señala que el 33% de los pacientes estuvieron entre 40 a 60 años y solo el 2,8% tenían menos de 40 años para ambos sexos ⁽⁵⁾. En las series del INEN, se atendió al paciente con MM más joven, 26 años, y en el HMC al paciente más anciano de 90 años ^(4, 7).

Género, con respecto a este factor la experiencia peruana es coincidente con la literatura, más hombres que mujeres padecen de MM ^(5, 15, 25). Sin embargo, una de las series peruanas más antiguas en el CMN, periodo 1956-1969 reportó mayor frecuencia de mujeres (86%) que hombres (14%) ^(12, 13).

En 1998, Pando reporta una distribución porcentual referente al sexo notoriamente significativa, con una preponderancia de 88% para el sexo masculino y 12% para el sexo femenino en comparación a lo publicado en la literatura de entonces, hecho que los investigadores relacionaron a que el HNDM atiende preferencialmente a población masculina con mayor número de salas para pacientes varones ⁽³⁾. Por el contrario, en la experiencia del HMC no evidenciaron un predominio específico a un determinado género, y en el HNGAI fue ligeramente común en varones ^(4, 16).

En el HNERM, Carrasco reporta la relación hombre: mujer de 1,51:1 y en el INEN, Vásquez y Casanova reportan 65,7% pacientes varones y 34,3% pacientes mujeres, con una relación hombre: mujer de 1,91:1 concordante con los valores internacionales ^(6, 8).

Según el Registro de Cáncer de Lima-Metropolitana para el periodo 1990-1993, 128 pacientes fueron de sexo masculino

y 88 femenino; con una tasa estandarizada por edad de 1,51 para los hombres y de 0,95 para las mujeres; para el periodo 1994-1997, señala una incidencia de 1,6 x 100.000 en hombres y de 0,8 x 100.000 en mujeres, alcanzando una incidencia de 1,2 x 100.000 para ambos sexos y una mortalidad de 1,1 x 100.000 habitantes, y solo para el periodo 2004-2005, reportaron 189 pacientes hombres y 131 mujeres, observándose un incremento evidente de pacientes peruanos con MM en cada reporte para ambos géneros ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Grupo étnico, hasta el momento por causas aún no determinadas las personas de grupo étnico negro tienen mayor riesgo de padecer MM en comparación con la población caucásica independientemente de su origen geográfico. Por el contrario la población asiática tiene una menor prevalencia de gammapatías monoclonales ⁽¹²⁾.

El mestizaje de la población peruana, desde la colonia, con otras poblaciones provenientes de Europa, África o Asia, no ha sido especificado con precisión en las series, desconociéndose la diferencia de mayor o menor riesgo para padecer MM relacionado a alguna de ellas. En las series peruanas se hace referencia a pacientes mestizos.

Antecedentes familiares, la mayoría de los pacientes con MM descritos en la literatura no presentan antecedentes familiares directos; se postula sin embargo, que si alguno de los padres o algún hermano tuvieran MM, se tendría una probabilidad mayor a cuatro veces de padecer la enfermedad en la edad adulta.

En la experiencia peruana, solo la serie del HMC, Lamilla señala la relación de parentesco en el 17,14% (n=6) de los pacientes atendidos, estadísticamente significativo ($p>0,01$). Demostró tendencia familiar en tres parejas de pacientes consanguíneos. La primera pareja formada por dos hermanos por línea paterna, ambos varones, uno de 90 años y el otro de 66 años.

La segunda pareja constituida por dos hermanos de padre y madre, un varón de 80 años y la hermana de 72 años y la tercera pareja un varón de 74 años y su hija de 52 años, sin ningún antecedente familiar que recordaran o patológico que pudiera sugerir un origen común de la enfermedad, observándose una posible tendencia familiar para padecer MM en los casos señalados, hallazgo que no tuvo una comprobación genético molecular ⁽⁴⁾.

Antecedentes ocupacionales, en la literatura internacional las investigaciones sobre la exposición a probables factores de riesgo en el lugar de trabajo no nos reportan con precisión relación con el desarrollo de MM. En la casuística nacional, son pocos los estudios que señalan la ocupación exacta de los pacientes y de ellos ninguno confirma asociación de riesgo para desarrollar mieloma.

Sin embargo, cabe resaltar en la experiencia, del HNMD, Pando reporta que la principal ocupación de sus pacientes fue la de agricultor, 47%, sugiriendo que probablemente la frecuencia de MM en estas personas podría estar asociada a la exposición prolongada a sustancias químicas (pesticidas, insecticidas) que se emplean en la agricultura y que son considerados factores de riesgo genotóxico. Datos sobre los productos químicos no se consignaron en las historias clínicas, por lo que no pudo ser evaluado al detalle, dándosele en este caso un valor meramente observacional pero importante para investigar a posteriori ⁽³⁾.

Lugar de origen dentro del país, dentro de las características epidemiológicas reportadas como lugar de origen y lugar de procedencia, estas difieren en nuestras series; por la gran migración de la sierra a la costa, preferentemente a la capital, Lima. Rivera Buendía, reportó en su serie el 73,4% de pacientes procedentes de Lima y el 26,6% de provincias de la sierra ⁽⁵⁾.

En la serie de Pando Rojas, el 52,9% fueron naturales de la costa y el 47,1% de la sierra; de ellos el 76,5% señaló como lugar de residencia la costa y solo el 23,5% vivía en la sierra ⁽³⁾.

El lugar de origen es un factor interesante no solo por la relación que guarda con la ocupación de agricultor que desempeñan la mayoría de los pacientes provenientes de la sierra en los grupos estudiados; sino por el abandono del tratamiento y seguimiento de la enfermedad relacionado por a la dificultad de trasladarse desde las zonas agrícolas de la sierra hacia la zona urbana; según dato reportado en el HNMD esta correlación ocurrió en el 47% de su serie.

Cabe notar que ninguna de las series revisadas reporta pacientes con MM naturales o procedentes de la región de la selva en Perú.

Signos y síntomas

Cuadro clínico: El cuadro clínico es una de las áreas de interés en las revisiones peruanas, intentando encontrar en los primeros estudios publicados, las manifestaciones clínicas más frecuentes que pudiesen orientar de una manera más eficaz y rápida el diagnóstico del MM.

En el año 2005, Solidoro ⁽¹⁾ enumera los síntomas y signos que, junto a algunos exámenes auxiliares, podrían orientar al diagnóstico (Tabla 6).

Tabla 6. Cuadro clínico del mieloma múltiple

Dolor óseo	Fractura patológica
Fatigabilidad	Anemia
Poliuria	Hipercalcemia
Naúsea y vómito	Uremia, hipercalcemia
Infecciones recurrentes	Bajo nivel de Ig no comprometida; <CD4
Paraplejia	Compresión medular
Confusión, síntomas de com. del SNC	Hiperviscosidad o hipercalcemia
Cuadro neurológico	Compromiso nervioso, Amiloidosis, POEMS
⁽¹⁾ Solidoro Santisteban - Apuntes de Cancerología. 2005: 434 – 441.	

En la Guía de Práctica Clínica de MM del 2013 señala al dolor óseo como parámetro clínico de referencia, localizado en la región torácico-lumbar acentuado por el movimiento, el cual no se presenta en reposo. Se señala también que la estatura del paciente puede verse reducida como consecuencia del aplastamiento vertebral y el 20% de los pacientes con MM podrían ser asintomáticos al diagnóstico ⁽²¹⁾.

Las características clínicas reportadas con mayor frecuencia en los pacientes de las series revisadas, fueron, anemia en el 77,52%, daño renal en el 70% y dolor óseo en el 57,43% ^(2,3,5).

Pando Rojas, describe en su casuística la tetrada de las principales manifestaciones clínicas observada en su serie: anemia, dolor óseo, baja de peso y palidez, asociadas al mayor deterioro renal ⁽³⁾. Ramírez, refiere como principal síntoma el cuadro anémico progresivo y con pobre respuesta al tratamiento ⁽¹³⁾. El 70% de los pacientes que acudieron a su primera consulta en las series peruanas presentaban síndrome ané-

mico, siendo mayor el tipo de anemia normocítica y normocrómica y solo el 2,6% en una serie tuvo componente hemolítico. Dulanto, reportó anemia moderada en el 54%, severa en el 32% y leve en el 14% de sus pacientes al diagnóstico ^(2-5, 14).

En la revisión de julio 1956 a abril 1969, realizada en el CMN, la complicación más frecuente fue el daño renal, compromiso hallado en el 70% de los mielomas avanzados. El daño al sistema nervioso, se describe por causa del efecto mecánico comprensivo o acción tóxica, provocando en los pacientes paraplejas, impotencia sexual, dificultad para iniciar la micción y parestesias.

Además, encontraron compromiso gastrointestinal en forma de diarrea, hematemesis y melena ⁽¹³⁾. El dolor óseo fue evidente en el 57,43 % de los pacientes en las casuísticas revisadas de preferencia lumbar o dorsal acompañado de algún grado de anemia; también se presentaron fracturas óseas patológicas tanto en costillas como en la clavícula y el esternón y otras formas

clínicas como tumoraciones óseas a nivel de la cintura escapular y pélvica, tórax, esternón y columna vertebral ^(3-5, 13, 15).

En la serie de Vásquez-Casanova, el tipo de Ig más frecuente fue la IgG con el 41,2% de casos, seguido por la IgA con 30,4%, IgD con 2,9%, no detectaron IgE.

Reportaron MM solo de cadenas ligeras en el 16,7%, no observaron secreción biclonal en ningún caso, el 4,9% de los pacientes no secretó proteína monoclonal; y el 3,9% no fue consignado en ningún caso ⁽⁶⁾.

Criterios de diagnóstico

Para el diagnóstico del MM la Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple INEN-2013 ⁽²¹⁾ recomendaba los criterios para el diagnóstico, inmunofenotipo y diagnóstico diferencial que se señalan a continuación:

Tabla 7. Evidencia de daño de órganos

Hipercalcemia (C: Calcio elevado)	Calcio sérico >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) mayor al límite superior normal o >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)
Insuficiencia renal (R: complicaciones renales)	Depuración de creatinina <40 ml por minuto o creatinina sérica >177 umol/l (>2 mg/dl)
Anemia (A: Anemia)	Hemoglobina >2 g/dl debajo del límite inferior normal o hemoglobina menor a 10 g/dl
Lesiones óseas (B: bone disease)	Una o más lesiones líticas en radiografía o tomografía, o PET-CT.

⁽²²⁾ Guía de Práctica Clínica, Manejo multidisciplinario de MM. AUNA-ONCOSALUD- Perú 2018.

Tabla 8. Biomarcadores de malignidad

60% ó más de las células plasmáticas en médula ósea
Relación de cadenas ligeras libres anormal mayor o igual 100 mg/dl (kappa) ó menos de 0,01 mg/dl (Lambda)
Más que una lesión focal en resonancia magnética y que sea mayor o igual a 5 mm.

⁽²²⁾ Guía de Práctica Clínica, Manejo multidisciplinario de MM. AUNA-ONCOSALUD-Perú 2018.

Inmunofenotipo

- Marcadores de expresión frecuente: CD38, CD138, CD28 (45%), CD56 (75%).
- Marcadores de expresión débil o negativa: CD27, CD81.
- Marcadores casi siempre negativo: CD19

Diagnóstico

Proteína M	En sangre u orina (*)
Células plasmáticas	> 10% o Plasmocitoma (#)
Disfunción de tejido u órgano relacionado	(+)

(*). La proteína M en la mayoría de los casos es >30 g/l de IgG o >25 g/l de IgA o >1 g/24h de cadenas libres en orina, pero algunos pacientes con mieloma sintomático tienen niveles más bajos. (#). El 5% de pacientes con mieloma sintomático tienen <10% de células plasmáticas. (+). El criterio más importante para MM sintomático con manifestaciones de daño de órgano: anemia, hipercalcemia, lesiones líticas, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis o infecciones recurrentes.

- En la actualidad, en la guía de práctica de AUNA del 2018 y que se basa en la realizada por el grupo internacional de trabajo en Mieloma actualizó los criterios diagnósticos en el 2014 ⁽²²⁾, siendo:
- Células plasmáticas mayor o igual al 10% o biopsia de médula ósea o plasmocitoma extramedular y alguno o más de las siguientes características CRAB (acrónimo en inglés) y eventos definitivos de mieloma (Tablas 7 y 8).

Diagnóstico diferencial

- Gammapatías monoclonales de significado incierto o transitorias
- Plasmocitomas solitarios
- Enfermedades de cadenas pesadas

- Macroglobulinemia de Waldestrom (linfoma linfoplasmocítico)
- Amiloidosis primaria

Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio clínico de rutina o especializados, complementarios o adicionales según el caso, son los que también se describen y sugieren en la Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple 2013 y la guía del 2018 ^(21, 22).

Complementarios:

- Hemograma
- Bioquímicos: creatinina, electrolitos, calcio sérico, proteínas totales, DHL, β 2M, VSG, TGO, TGP
- Proteinograma electroforético: en suero y orina
- Inmunofijación: en suero y orina
- Dosaje de cadenas ligeras en suero
- Dosaje de inmunoglobulinas
- Survey óseo
- Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso unilateral
- Citogenética, citometría de flujo
- FISH: del13, del17p13, t(4;14), t(14;16), t(14;20), amplificación 1q21

Adicionales:

- RM de columna total
- TAC (evitar contraste si presenta injuria renal)
- PET/SCAN
- Biopsia de tejido para diagnóstico de plasmocitoma solitario
- Densitometría ósea
- Viscosidad sanguínea
- Tinción para amiloidosis en tejido subcutáneo mucosa labial

Estadíaie

El estadíaie del Mieloma Múltiple determina la extensión de la enfermedad, proporciona datos pronósticos y constituye una orientación para administrar el tratamiento más adecuado.

La Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple 2013, INEN y la de 2018 refieren el Sistema de Clasificación por Estadios Clínicos donde se comparan los sistemas de Durie-Salmon (DS), Sistema Internacional (ISS) y el sistema internacional revisado ^(21, 32) (Tablas 9 y 10).

Tabla 9. Sistemas de clasificación DS e ISS

Estadios	Durie-Salmon	Sistema internacional	Mediana de sobrevida
I	Todos los siguientes: - Hemoglobina > 10 g/dl - Calcio sérico normal o <=12 mg/dl - Lesiones óseas solitarias (plasmocitoma) o ausentes - Niveles bajos de proteína M: IgG <5 g/dl, IgA<3 g/dl - Proteína de Bence Jones<4 g/24h	$\beta 2M$ <3,5 mg/l Albúmina >3,5 g/dl	62 meses
II	ni Etapa I ni Etapa III	ni Etapa I ni III	44 meses
III	Uno o más de los siguientes: - Hemoglobina < 8,5 g/dl - Calcio sérico >12 mg/dl - Múltiples lesiones óseas líticas avanzadas - Proteína M alta: IgG >7 g/dl, IgA>5 g/dl - Proteína de Bence Jones>12 g/24h	$\beta 2M$ >5,5 mg/l	29 meses
Subclasificación			
A	Función renal normal (nivel de creatinina sérica <2,0 mg/dl) o 177 mmol/l		
B	Función renal anormal (nivel de creatinina sérica >2,0 mg/dl) o 177mmol/l		

(19) Vidaurre Rojas Tatiana.. Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple. Lima – Perú. 2013: 1 – 10. www.inen.sld.pe.

Tabla 10. Sistema internacional de estadiaje revisado (R-ISS)

Estadiaje	Criterios	Sobrevida global y sobrevida libre de progresión a 5 años
I	ISS estadio I	88%/55%
II	Ni ISS estadio I, Ni ISS estadio III	62%/36%
III	ISS estadio III y al menos uno de los dos criterios: Riesgo alto de CA por FISH y LDH elevada	43/29%
Anormalidades cromosómicas (CA): Riesgo alto: Presencia de la delección 17p y/o traslocación t(4;14) y/o traslocación t(14;16). Riesgo estándar: No riesgo alto		
Lactato deshidrogenasa (LDH): LDH alta: mayor al límite superior normal		

(22) Guía de Práctica Clínica, Manejo multidisciplinario de MM. AUNA-ONCOSALUD- Perú 2018.

Factores pronósticos

Buen Pronóstico: Ausencia de factores genéticos de riesgo desfavorable y presencia de hiperploidía, t(11;14) (q13;q32) o t(6;14) por FISH. **Mal Pronóstico:** Presencia de: delección 13q, delección 17p13, t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;23), t(14;20) por FISH. Amplificación 1q21. Hipodiploidías. Cuando se publicó la serie 1956-1969 del CMV, aun no existían los sistemas de

clasificación de DS ni ISS, es a partir del año 1975 cuando se emplea el sistema Durie-Salmon en Perú. Jeri, señala que en la revisión clínica de su serie 1972-1988 la mayoría de sus pacientes se hallaban en estadio II o III ^(2, 13).

En la serie del HNMD, el 90 % de los pacientes clasificó como estadio III con 35% en sub clasificación B, con un evidente incremento de la beta 2 microglobulina ($\beta 2M$) y compromiso renal en el 94,1% y el

47% hizo abandono del control luego de un seguimiento de 8 meses. ⁽³⁾ En la serie del HMC, el estadio clínico más frecuente a su ingreso según Durie-Salmon, fue el IIIA (48,5%), IIIB (22,9%), y el menos frecuente IA (2,9%), hallazgos explicables por el diagnóstico tardío de la enfermedad y por la interpretación muy superficial del significado de la anemia y el dolor óseo en el periodo estudiado (1988-1998) ⁽⁴⁾.

En la serie del HNGAI, en el periodo 1998-2005; estratificaron a sus pacientes en forma retrospectiva con el sistema Durie-Salmon (DS) y con el Estadiaje Internacional para Mieloma Múltiple (ISS). Con el sistema DS la mayoría de sus pacientes se ubicó en el Estadio IIIA (56%), seguido por IIA y IIIB, no encontraron pacientes en estadio IB y solo uno fue catalogado como Estadio IIB, lo que explicó los niveles de creatinina sérica >2 mg% como un marcador de progresión de enfermedad.

Con el sistema ISS, predominó discretamente el Estadio III (38,6%). Cuando compararon el ISS con el de DS, la mayoría de los pacientes que cayeron en el Estadio I del ISS correspondían al IIA (35%) y IIIA (45%), y para los pacientes catalogados como Estadio IIIA de DS tuvieron 23% en el Estadio I del ISS, 46% en el II y 31% en el III, observando un gran desbalance de distribución en la estratificación usando ambos sistemas al mismo tiempo en el mismo paciente ⁽¹⁶⁾.

Rojas Soto, concluyó que los pacientes en Estadio III (ISS) y IIIB (DS) tuvieron muy pobre pronóstico. El sistema ISS fue fácil de aplicar y fue posible obtener significancia pronóstica.

Por el contrario, con DS tuvieron limitaciones sobre todo en la categorización ósea y no encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la sobrevida global de sus pacientes ⁽¹⁶⁾.

En la serie 2003-2005, del HNERM, atendieron pacientes en estadio II y estadio III en el 82,36% (41,1% en cada estadio). Al compararlos de acuerdo al estadio de la enfermedad, no encontraron diferencias en cuanto a grupos de edad ni a sexo ⁽¹⁵⁾.

Rivera Buendía, reporta que durante el periodo evaluado (junio 2003-junio 2006) ingresó al HNERM un alto porcentaje de pacientes con MM en estadios avanzados II y III (73,4%) lo que evidenciaba que la enfermedad seguía siendo subdiagnosticada y solo se atendía en las fases avanzadas de la enfermedad. Basados en índice del sistema Internacional, ISS, encontraron 26,6% en Estadio I, 43,1% en Estadio II y 30,3% en Estadio III, con un alto porcentaje de mortalidad (31,2%) en los tres años estudiados ⁽⁵⁾.

Aguilar, en la serie (1975-1985), y Vásquez y Casanova, en la serie (2002-2006), casuísticas del INEN, señalan el estadio clínico EC III como el más frecuente, 60% y 85% respectivamente, con una distribución de pacientes, en la serie 2002-2006, según los estadios IA, IIA, IIB, IIIA y IIIB de 7,8%, 4,9%, 2,0%, 63,7% y 21,6% respectivamente ^(6, 7).

Tratamiento – sobrevida

El tratamiento para MM tiene como objetivo un control efectivo y rápido de los sín-

tomas, evitar o revertir las complicaciones y consolidar con el trasplante siempre y cuando sea un candidato elegible. La mejora de la calidad de vida y alcanzar la respuesta completa se relacionan a la supervivencia global ⁽¹¹⁾.

- Antes del empleo de la quimioterapia (antes de 1960) la supervivencia media no era mayor de 7 meses desde el momento que se iniciaba el tratamiento sintomático.
- En la serie (1956-1969) emplearon Melfalán para tratar a sus pacientes con MM. Señalaron en su experiencia que a pesar del empleo de las drogas citostáticas e inmunosupresoras los resultados fueron muy desalentadores ⁽¹³⁾.
- Desde la introducción de agentes alquilantes en 1981, los resultados mejoraron dando lugar a la prolongación de la supervivencia de hasta 3 años en el 50% de pacientes. Por décadas el estándar de quimioterapia empleado para MM fue Melfalán y Prednisona (MP) en cursos intermitentes ^(6, 26). Posteriormente aparecieron los esquemas terapéuticos Vincristina-Adriamicina-Dexametasona VAD y Dexametasona a altas dosis, esquemas empleados también paulatinamente en el tratamiento del MM en los pacientes peruanos ^(1, 2, 6-8, 27).

Los pacientes en la serie del HNERM de 150 casos (1972-1988) reportada por Jeri, recibieron como él lo describió, "QT clásica empleada desde hace más de 20 años", la asociación Melfalán/Prednisona mensual, por espacio de 10 meses continuos, previos los controles humorales, con prácticamente 80% de remisiones completas y parciales. Los criterios de esta respuesta fueron en el momento los correspondientes al Grupo de oncología del sudoeste (Southwest Oncology Group-SWOG) ⁽²⁾.

Jeri, resalta que el mayor porcentaje de sus pacientes (41,0%), tuvo una supervivencia de alrededor de 36 meses y el 13,6% sobrevivió alrededor de 48 meses.

Además, señala que pese a no ser válido estadísticamente randomizar pacientes retrospectivamente, el 8,6% sobrevivió más de 5 años y la mayoría con buena calidad de vida ⁽²⁾.

Aguilar, en el estudio realizado en la serie 1975-1985 en pacientes del INEN, reporta como tratamiento más utilizado el esquema que incluía Melfalán (M) en el 46,3%; con una mediana de supervivencia global de 20,5 meses ⁽⁷⁾.

Carrasco, en una serie posterior de 161 pacientes del HNERM (1994-1999), reporta como quimioterapia de Inducción (QTI); dos esquemas: a) MP = terapia con Melfalán 0,20-0,025 mg/Kg por cuatro días vía oral y Prednisona a razón de 1 mg/Kg por cuatro días, administrada en ciclos cada 28-30 días por lo menos durante 6 meses. Durante este periodo se aceptó terapia para el dolor, incluyendo cobaltoterapia, así como la administración por una sola vez de agentes alquilantes endovenosos; y b) QTC= quimioterapia combinada con al menos dos quimioterapias endovenosas más la asociación de corticoides e inclusive Melfalán. En el 59,6% recibió MP, el 22,3% recibió QTC y 25 casos no recibieron quimioterapia alguna ⁽⁸⁾.

Carrasco, afirma que no se pudo lograr aumentar la supervivencia total (ST) en los pacientes con MM mediante la incorporación de QTC; la terapia con MP en líneas generales no fue superada por QTC en el tratamiento de inducción en MM. Al evaluar las diferencias en la ST, sometió los diferentes subgrupos estratificados por datos clínicos al diagnóstico a la QTI con MP o QTC, observando mayor ST total en pacientes sometidos a la inducción con MP. La diferencia en la supervivencia total se hizo más notoria cuando empleó MP en QTI en los pacientes varones mayores de 65 años, con hipoalbuminemia, proteinuria >150mg/dl y LDH normal; con mielograma con menos del 34% de células plasmáticas y Bence y Jones negativo; con cadena pesada G, cadena ligera Lambda y proteína M G-Lambda; finalmente, en pacientes con estadio clínico III ⁽⁸⁾.

Carrasco señaló que la sobrevida total en promedio fue de 43,19 meses, con una media de 23,09 meses y ST a los 5 años menor al 20% y puntualizó, en el año 2002 de la publicación, que la sobrevida de pacientes con MM en los últimos 16 años, no se había modificado, destacando que en la serie estudiada se observaba la influencia de algunos factores al diagnóstico, los cuales correlacionaron con mayor ST como: pacientes menores de 65 años, creatinina < de 2 mg/dl, albuminemia > 3 g/dl, β 2M < de 6 mg/dl, células plasmáticas en médula ósea menor del 33%, proteína M kappa sin cadenas pesadas, Estadio clínico II, más aún IIa; MP como QTI. La ST en todas las estratificaciones fue estadísticamente significativa.

Estos parámetros coincidieron con aquellos validados en las puntuaciones pronósticas de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI) y al SWOG. Rivera, reporta que aunque el estudio de su serie (2003-2006) en el HNERM no fue un diseño analítico, observó que los factores ya conocidos que intervienen en el pronóstico de sobrevida de los pacientes con mieloma múltiple como; la anemia, hipoalbuminemia y elevación del valor de β 2M, también se presentaron más alterados en el grupo de pacientes que fallecieron, resaltando el valor de la β 2M como marcador pronóstico relacionado a mayor mortalidad con un valor de $p < 0,05$ ($p = 0,005$) ⁽⁵⁾.

Rojas Soto, en la serie (1998-2005) reportada el 2006, señaló las tendencias en el tratamiento: la quimioterapia en base a agentes alquilantes llamada Estándar (QtE), y la quimioterapia de alta dosis

que predominó en un 61,8%, incluso en pacientes mayores de 70 años en un casi 20%; sin embargo remarca que ninguno de ellos fue a consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) autólogo, lo cual fue explicado por el alto costo que implicaba a la institución. En cuanto a la sobrevida general (SE), señala la mediana de 37 meses, en el rango de 1-93 meses (IC 95%), mucho menor (68 meses a más) a la SG para pacientes que van a TPH ⁽¹⁶⁾.

Cuando se evaluó el sistema de estadiaje Internacional (ISS) en base a la mediana de SG, separó a sus pacientes en 3 grupos de 66 meses (I), 52 meses (II) y 15 meses (III), estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), comprobando el pobre pronóstico de los pacientes en el Estadio III. Por otro lado, al evaluar el Sistema Durie-Salmon (DS) en el mismo grupo, la mediana de SG fue 30 meses (Ia), 37 meses (IIa), 49 meses (IIIa) y 13 meses (IIIb) con un valor $p = 0,147$. Rojas Soto, concluyó que la QtE versus Alta dosis sin consolidación con Autotrasplante no tiene diferencias estadísticamente significativas con respecto a la SG en los pacientes con MM en el HNGAI y que a mayor edad menor SG y mayor tendencia a tener estadio avanzado, pero no demostró ser significativa para el pronóstico ⁽¹⁶⁾.

En la serie de Vásquez-Casanova, publicada el 2013, reportan la respuesta al tratamiento de primera línea de los pacientes con MM atendidos en el INEN durante el periodo 2002-2006. Los investigadores revisaron 253 historias clínicas, 135 de ellas cumplieron con los criterios de inclusión propuestos para el estudio ⁽⁶⁾.

El diagnóstico de MM se basó en la clasificación de la WHO, y el estadiaje en los criterios de Durie-Salmon modificado⁽¹¹⁾.

La respuesta al tratamiento fue codificada como a) Respuesta completa, b) Respuesta Parcial, c) Enfermedad Estable, d) Progresión de Enfermedad (Tabla 11) ^(6, 28-29).

Tabla 11. Tipo de respuesta

Respuesta Completa (RC)
Inmunofijación del suero y orina negativa y
Desaparición de cualquier plasmocitoma y
<5% de células plasmáticas en médula ósea
Respuesta Parcial (RP)
Reducción de >50% de proteína M sérica y reducción de la proteína M en la orina de 24 horas en <90% o <200 mg por 24 horas
Si la proteína M en suero y orina son inmensurables, se requiere una disminución >50% en la diferencia entre los niveles de cadena ligera libres involucradas y no involucradas en lugar de los criterios de proteína M
Si la proteína M en suero y orina son inmensurables y la determinación sérica de cadenas ligeras libres es inmensurable, se requiere >50% de reducción en células plasmáticas de la MO en lugar de la proteína M, si el porcentaje inicial fue >30%
Además del criterio anterior, si está presente al inicio del estudio, también se requiere una reducción >50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos
Enfermedad Estable (EE)
Que no cumplan los criterios para RC, RP o Progresión de enfermedad
Progresión de Enfermedad (PE)
– requiere uno o más de los siguientes:
– aumento > del 25% de la respuesta basal en:
El componente M sérico (incremento absoluto debe ser >0,5 g/dl) y/o
El componente M de la orina (incremento absoluto debe ser >200 mg/24horas) y/o
Solo en pacientes sin niveles medibles de proteína M en suero y orina: la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres involucrados y no involucrados (incremento absoluto debe ser >10 mg/dl)
Porcentaje de células plasmáticas en MO (porcentaje absoluto debe ser de 10%)
Desarrollo definido de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos o claro aumento en el tamaño de las lesiones óseas existentes o plasmocitomas de tejidos blandos
Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl) que se puede atribuir exclusivamente al desorden de proliferación de células plasmáticas

⁽⁶⁾ Vázquez y Casanova. *Acta Cancerológica* 2013. Vol. 112 (1): 7-16.

Los criterios para dar inicio al tratamiento se basaron en su totalidad en la sintomatología por MM; principalmente dolor óseo, seguido de anemia. El tratamiento médico de primera línea más frecuente fue VAD (Vincristina-Adriamicina-Ciclofosfamida) en el 62,7% de los casos, seguido de Ciclofosfamida-Prednisona (CP) con el 28,4%.

La cantidad de cursos según el esquema de tratamiento fueron: Esquema VAD de 2 a 3 cursos en 17 pacientes (26,5%), de 4 a 5 en 19 (29,7%) y de 6 en 28 (43,8%); el número de cursos utilizados para VAD fue predominantemente el número óptimo de 6 (43,8%), y el 74% un número aceptable (>4) (Tabla 12).

Tabla 12. Tratamiento médico de primera línea

Tratamiento	No	%
VAD	64	62,7
Ciclofosfamida Prednisona	29	28,4
Talidomida Dexametasona	6	5,9
CIFOSIP	1	1,0
Dexametasona a altas dosis	1	1,0
DTPACE	1	1,0
Número de cursos de VAD		
2 a 3	17	26,5
4 a 5	19	29,7
6	28	43,8
Número de cursos de Ciclofosfamida – Prednisona		
2 a 4	5	17,4
5 a 8	17	58,6
9 a 12	5	17,2
13 a mas	2	6,9

⁽⁴⁾ Vásquez y Casanova. *Acta Cancerológica* 2013. Vol. 112 (1): 7-16.

La respuesta terapéutica al tratamiento de primera línea para los esquemas aplicados mostró respuesta completa (RC) en 18 pacientes (17,4%), respuesta parcial (RP) en 30 pacientes (29,4%), 21 (20,6%) con enfermedad estable (EE), 21 (20,6%) con progresión de la enfermedad (PE) y 12 (11,8%) con respuesta no evaluable (NE). Con VAD encontraron RC en el 20,3% y RP en el 25%, con tasa de respuesta global de 45,3%, la cual

se encuentra por debajo de lo reportado en anteriores estudios. Vásquez y Casanova señalaron que por ser un estudio retrospectivo se tienen limitaciones en valorar la respuesta, observable en el 15,6% de respuesta no evaluable (Tabla 13) y que la tasa de respuesta con los tratamientos de primera línea aplicada ⁽⁶⁾, no puede ser comparada con otros estudios peruanos por haberse empleado diferentes esquemas.

Tabla 13. Respuesta terapéutica general y de VAD entre el periodo 2002-2006

	General N° (%)	VAD N° (%)
Respuesta completa	18 (13)	17,6 (20,3)
Respuesta parcial	30 (16)	29,4 (25,0)
Enfermedad estable	21 (12)	20,6 (18,8)
Progresión de enfermedad	21 (13)	20,6 (20,3)
No evaluable	12 (10)	11,8 (15,6)

⁽⁴⁾ Vásquez y Casanova. *Acta Cancerológica* 2013. Vol. 112 (1): 7-16.

Vásquez y Casanova, reportan una mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) de 12 meses, con una mediana del tiempo de seguimiento de 11 meses (rango 1-112 meses), estimándose la SLP a los 5 años en 11,5%, la cual puede ser comparada con los 13 meses de SLP lograda por el esquema Melfalán-Prednisona en el estudio de Palumbo ⁽²⁴⁾.

Los pacientes con β 2M microglobulina de 3,5-5 y mayor de 5,5 mg/l presentaron una menor SLP con una mediana de 8 meses, remarcando a la β 2M como un factor pronóstico de sobrevida. Aquellos con deterioro renal presentaron también menor SLP, evidenciando una clara diferencia en la sobrevida cuando se considera solo este parámetro (Tabla 11).

Tabla 14. Sobrevida Libre de Progresión según las características clínicas y patológicas

Características	Nº	Mediana meses	SLP a 5 años	Valor p
Edad, años Menos de 65 años 65 a mas	65 37	12 13	18,3 0,0	0,311
Sexo Hombres Mujeres	67 35	15 12	10,0 14,0	0,906
% células plasmáticas 0 – 30 31 – 61 61 – 100	35 20 29	18 11 8	18,4 6,6 4,5	0,156
β 2M al debut Menos de 3,5 3,5 – 5,5 más de 5,5	29 10 22	18 8 8	16,7 0,0 5,5	0,017
Tratamiento de primera línea VAD Ciclofosfamida	64 29	12 17	15,1 3,9	0.66
Deterioro renal EC IIA + IIIB (sin deterioro) EC IIB + IIIB (con deterioro)	70	16	15,2	0,002

⁽⁴⁾ Vásquez y Casanova. *Acta Cancerológica* 2013. Vol. 112 (1): 7-16.

La mediana de sobrevida alcanzada fue de 33 meses, muy por encima de otros estudios peruanos (Aguilar 20,5 meses y Carrasco 23,09 meses) y una superior sobrevida global a 5 años de 31,5%, probablemente debido al uso de VAD y a que el 31% de los pacientes recibieron segunda línea de tratamiento, lo cual sin duda influyó en la mediana de sobrevida. Coincidentemente con la SLP, pacientes con la β 2M mayor de 3,5 y con deterioro renal mostraron menor sobrevida global, con medianas de 21 y 19 meses respectivamente, obser-

vándose además otras dos importantes variables, tener entre 61 – 100% de células plasmáticas y haber recibido solo 2 o 3 cursos de VAD con medianas de SG de 26 y 13 meses respectivamente. Estimaron que, al momento no hay estudios prospectivos para analizar datos precisos sobre la tasa de respuesta y sobrevida. Sin embargo, los estudios en las series peruanas permiten afirmar que el MM en pacientes peruanos afecta predominantemente a hombres, que el tratamiento más utilizado y con mejor respuesta global es VAD, con

una SLP de 12 meses. Que la SLP es menor principalmente con las variables β 2M y deterioro renal. Que la SG es de 33 meses, y

que esta es menor con las variables β 2M, deterioro renal y el número de cursos de VAD (Tabla 15).

Tabla 15. Estimación de la sobrevida global según las características clínicas y patológicas

Características	N°	Mediana, meses	SG a 5 años, %	Valor p
Edad, años				
Menos de 65 años	65	36	37,4	0,177
65 a mas	37	28	22,2	
Sexo				
Hombres	67	33	30,7	0,321
mujeres	35	41	32,9	
% células plasmáticas				
0 – 30	35	30	38,2	0,014
31 – 61	20	44	30,9	
61 – 100	29	26	12,8	
β 2M al debut				
menos de 3,5	29	61	50,6	0,012
3,5 – 5,5	10	49	35,6	
más de 5,5	22	21	16,5	
Tratamiento de primera línea				
VAD	64	36	31,0	0,832
CP	24	36	32,5	
Deterioro renal				
EC IIA + IIIA (sin deterioro)	70	41	37,8	0,005
EC IIB + IIIB (con deterioro)	24	19	19,3	
Cursos de VAD				
2 a 3	18	13	15,7	0,006
4 a 5	19	31	36,9	
6 a mas	27	41	37,3	
Cursos de CP				
2 a 4	5	49	0,0	0,582
5 a 8	17	26	32,3	
9 a 12	5	57	40,0	

⁽⁴⁾ Vásquez y Casanova. Acta Cancerológica 2013; 112(1): 7-16.

Otro reporte publicado en el 2016 por Vásquez Jule et al., considera un parámetro importante y predominante en nuestra población, la falta de recursos de la gran mayoría de pacientes peruanos para acceder a los nuevos agentes, en ese escenario, evalúan

la terapia convencional con Ciclofosfamida oral, Talidomida y Dexametasona (CTD) como una alternativa para el tratamiento de los MM recién diagnosticados en una serie de 59 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, tratados en el

INEN entre enero 2008 y julio 2013, de los cuales el 59% fueron hombres. El 88,1% correspondió a DS III, la mediana de ciclos de tratamiento fue de 11 (rango 4-12). La tasa de respuesta global fue de 69,5%, el 1,7% con RC estricta, 5,1% con RC y el 32,2% con muy buena RP. El 6,7% de pacientes murieron por causas relacionadas al tratamiento; los eventos adversos presentados con más frecuencia fueron, neutropenia de todos los grados (44,1%) y neutropenia febril (grado III/IV 18,6/11,9%)⁽³³⁾.

- El manejo del MM ha sufrido importantes cambios en ésta última década debido a un mejor entendimiento de su biología molecular.
- Las Guías de Práctica Clínica Oncológica para Mieloma Múltiple del 2013 y 2018 recomiendan los tratamientos para pacientes peruanos estratificados como candidatos o no para TPH^(21, 22).

El trasplante de mieloma múltiple en el Perú

El trasplante de medula ósea fue practicado por primera vez en 1970 por el doctor Donald Tomas. En Perú, el año 1994 se realizó en la Red Asistencial Almenara el primer trasplante de medula ósea y de forma ininterrumpida se desarrolla el Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) en el HNERM de EsSALUD. El oncólogo Sergio Murillo Vizcarra destaca que siguiendo los lineamientos internacionales, han logrado resultados similares a los obtenidos por otros servicios equivalentes en países de Europa y América.

En la primera década del nuevo siglo el HNERM amplía el trasplante para los portadores de Mieloma Múltiple con buena respuesta inicial o a los refractarios primarios dentro del “programa de tratamiento integrado”, en el cual consideran el tratamiento moderno del mieloma con uno o dos

trasplantes autólogos o con TPH alogénico dependiendo del paciente. El primer trasplante de MM se realizó en mayo del 2000.

En octubre del 2014, EsSalud presentó la remodelada Unidad de Trasplante de Médula Ósea del HNERM. El hematólogo oncólogo Juan Navarro Cabrera, Jefe del Departamento de Hematología, informó que en 20 años de intenso trabajo, el HNERM, no solo es la primera unidad de su tipo en Perú, también es la que más trasplantes ha realizado en el país.

Atendió 675 trasplantes a pacientes que padecían enfermedades como leucemia, insuficiencia medular, mieloma múltiple o linfoma; de los cuales 226 fueron autólogos, 443 alogénicos y seis singénicos, todos desarrollados de manera exitosa.

Navarro, señala que actualmente entre las neoplasias hematológicas el MM representa el 10% y afecta anualmente a 4 de cada 100 mil personas; por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos, constituye una estrategia terapéutica, importante para el tratamiento de esta patología.

En el 2011 presentó una data (no publicada) de 88 TPH con MM en el periodo mayo 2000-noviembre 2011, de ellos 84 pacientes tuvieron trasplantes autólogos, 4 tuvieron 2 auto-trasplantes y uno se sometió a 3 auto-trasplantes. De cuatro trasplantes alogénicos, tres pacientes permanecen vivos a la fecha y un paciente tiene 11 años post-trasplante alogénico.

También señaló que el MM con inducción + altas dosis y trasplante con Melfalán, logra entre 10 a 15 años de sobrevida global en aproximadamente un 70% de pacientes; que el factor pronóstico para SG es el grado de respuesta post – trasplante y que aquellos que logran RC post trasplante alcanzan una Sobrevida Global promedio de 10 años frente a 4 años para aquellos con solo RP. Navarro, concluye que por ahora no pueden curar, pero que es posible con au-

to-trasplante convertir al MM en una enfermedad crónica con excelente calidad de vida por largo tiempo y que el factor pronóstico más importante para la supervivencia es alcanzar RC. Finalmente señala que el Trasplante es de gran ayuda para alcanzar la RC y las nuevas drogas combinadas mejoran esta respuesta.

El HNGAI, en junio de 2012 con un equipo multidisciplinario encabezado por los doctores Antonio Carrasco Yalán y Alejandro Kobashikawa Miyahira, realizaron el primer trasplante autólogo de médula ósea a una mujer de 48 años, quien recibía atención médica por presentar anemia, baja de peso y dolor óseo intenso, síntomas que determinaron un cuadro de mieloma múltiple, por el cual, la paciente fue sometida a altas dosis de quimioterapia antes del trasplante, encontrándose en buenas condiciones de salud hasta la fecha. En enero de 2013, en el Hospital Almanzora Aguinaga de ESSALUD de Chiclayo, Lambayeque, al norte del país, el doctor José Aguilar realizó el primer trasplante de médula ósea a una mujer de 38 años con diagnóstico de MM de aproximadamente dos años de evolución, sometida a varias sesiones de quimioterapia y a trasplante autólogo, encontrándose actualmente en controles.

En diciembre de 2013, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas aprueba mediante resolución Jefatural No 631-2013-J/INEN la Guía de Práctica Clínica para Trasplante de Precursores hematopoyéticos. Señalándose en ella las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos en MM, tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguido

por TPH autólogo es considerado el tratamiento estándar en pacientes diagnosticados de MM. El TPH alogénico es el único tratamiento que tiene potencial de curación en pacientes con MM; sin embargo es limitado incluso en candidatos ideales por la alta tasa de mortalidad relacionada al tratamiento y porque su eficacia comparado con TPH autólogo no está completamente demostrado ⁽³²⁾.

Tratamiento antineoplásico para candidatos a TPH autólogo

El empleo de Bortezomib ha demostrado ser un medicamento costo – efectivo y que mejora la calidad de vida de los pacientes. Esquemas que incluyan Bortezomib como agente de inducción, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y citogenética de pronóstico adverso.

En la actualidad la guía del 2018, recomienda para paciente candidatos a TPH autólogo, el uso de la inducción con Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona (Categoría 1, fuerte a favor).

Otras opciones que se recomiendan; Bortezomib/Doxorrubicina/Dexametasona (Categoría 1, débil a favor), Bortezomib/Ciclofosfamida /Dexametasona (Categoría 2A, fuerte a favor), Ixazomib/Lenalidomida/Dexametasona (Categoría 2B, débil a favor), Bortezomib/Talidomida/Dexametasona (Categoría 1, Fuerte a favor), Bortezomib/Dexametasona (Categoría 1, dé-

bil a favor), Lenalidomida/Dexametasona (Categoría 1, débil a favor) y Dexametasona /Talidomida/Cisplatino/Doxorrubicina/Etopósido/Bortezomib (Categoría 2A, débil a favor) ⁽²²⁾.

La obtención de células para el trasplante autólogo debe considerarse al terminar 4 ciclos de quimioterapia con el esquema elegido inicialmente de acuerdo a los resultados de la respuesta lograda ⁽²¹⁾.

No tenemos aún estudios que hayan evaluado la respuesta de estos nuevos agentes en pacientes peruanos.

Tratamiento antineoplásico para pacientes no candidatos a TPH

Los esquemas esencialmente son los mismos al de los pacientes que son candidatos a TPH. La Guía recomienda el uso de Melfalán-Prednisona asociado a Bortezomib o Lenalidomida o Talidomida, como tratamiento inicial en pacientes que no son candidatos a trasplante. Otra opción comparable en resultados al uso de 3 drogas es el empleo de Lenalidomida + Dexametasona a bajas dosis de manera continua. Para pacientes que son de alto riesgo citogenético recomienda utilizar Bortezomib-Melfalán-Prednisona ⁽⁶⁾.

Tratamiento de mantenimiento

En pacientes que hayan sido sometidos a TPH autólogo o no y que hayan obtenido respuesta o enfermedad estable luego de la terapia de inducción o primera línea; debe iniciar tratamiento de mantenimiento con: Lenalidomida (Categoría 1), Talidomida (Categoría 1) y Bortezomib (Categoría 1). Estos agentes han demostrado ampliar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global

y en la actual guía del 2018 ya se incorporan estos agentes para mantenimiento tan igual como en las guías internacionales ⁽²²⁾.

Tratamiento antineoplásico para recurrentes y refractarios

Todo paciente que no es candidato a trasplante y no obtiene respuesta (recaída o progresión) tras la inducción o primera línea, que recaen o progresan luego del TPH autólogo o alogénico o pacientes refractarios (sin respuesta) al tratamiento; deben ir a tratamientos de rescate ⁽²²⁾.

Surgen nuevos agentes para ello, como: Pomalidomida y Daratumumab. Pomalidomida, es un agente inmunomodulador, antineoplásico y antiangiogénico que fue aprobado por la FDA en el 2013. Daratumumab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que fue aprobado por la FDA en mayo de 2018 ⁽¹¹⁾.

La guía del 2018 sugiere; Daratumumab/Bortezomib/Dexametasona (Categoría 1), Daratumumab/Lenalidomida/Dexametasona (Categoría 1), Ixazomib/Lenalidomida/Dexametasona (Categoría 1), Pomalidomida/Dexametasona (Categoría 1), Lenalidomida/Dexametasona (Categoría 1), Daratumumab/Pomalidomida/Dexametasona (Categoría 2A), Pomalidomida/Bortezomib/Dexametasona (Categoría 2A), Pomalidomida/Ciclofosfamida/Dexametasona (Categoría 2A), Ixazomib/Pomalidomida/Dexametasona (Categoría 2A), Ixazomib/Dexametasona (Categoría 2A).

La DIGEMID (Dirección general de medicamentos, insumos y drogas), es la entidad reguladora en nuestro país, donde agentes aprobados por la FDA, como Carfilzomib, Panobinostat y Elotuzumab no están comercializados aún en nuestro país y por lo tanto no los recomienda la guía ⁽³⁴⁾.

Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria-essalud

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) es una entidad de desarrollo y gestión a nivel nacional y regional, el cuál toma decisiones en salud para optimizar los recursos a fin de lograr y extender los servicios de salud de calidad para la población peruana en el Seguro Social.

En la actualidad Bortezomib es parte de su petitorio farmacológico para el manejo del MM como tratamiento de primera línea con daño renal debut o pacientes recidivantes / refractarios a uno o más tratamientos previos ^(35, 56).

- En diciembre 2015, se emitió el dictamen preliminar de aprobación de Bortezomib en paciente con MM sin tratamiento previo y con daño renal debut; el cual está vigente hasta diciembre de 2019, según el dictamen N° 007-SDEPF-yOTS-DETS-IETSI-2015 ⁽³⁵⁾.
- En julio de 2016 se aprobó además el dictamen preliminar de Bortezomib en pacientes, con MM refractario primario (aquellos que no respondieron al tratamiento de ningún tipo) y con mieloma recidivante y refractario (quienes presentaron respuesta menor o superior al tratamiento; y eventualmente no responden al tratamiento en la etapa de rescate o en casos en los que la enfermedad progresa dentro de los sesenta días de iniciado el tratamiento) dándole a partir de la fecha una vigencia de dos años al dictamen N° 045-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016 ⁽³⁶⁾.

Estamos lejos de atender a un gran número de pacientes por el alto costo del tratamiento, por lo que se espera que las políticas de salud sobre la plataforma del aseguramiento universal en salud y mediante un apoyo sostenido beneficie a la población en general, dándole prioridad a las personas de escasos recursos en lista de espera de ser sometidos a tratamiento.

Pronóstico

El MM es una patología que presenta mal pronóstico en Perú debido a la falta, o a la inespecificidad, de sus manifestaciones clínicas que retrasan la búsqueda de atención médica, por parte de los pacientes y dificultan el diagnóstico precoz en los primeros niveles de atención de salud. Razón fundamental por la cual la mayoría de pacientes son clasificados en estadios avanzados, con múltiples complicaciones asociadas al momento de realizarse el diagnóstico de MM, reportado en las series revisadas ^(2, 4, 6, 14).

La clasificación de Durie y Salmon (D&S) se viene utilizando desde 1975, para determinar el pronóstico de los pacientes con MM, basado en la masa tumoral estimada. Estudios posteriores determinaron parámetros de significación pronóstica como la $\beta 2M$, el índice de actividad proliferativa de las células plasmáticas (proporción de células en fase S), deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, alteraciones genéticas y perfil de expresión genética. El sistema de clasificación (International Staging System, ISS) permite obtener en forma fácil y

precisa el pronóstico, separa a los pacientes en tres grupos pronósticos en función de las concentraciones séricas de $\beta 2M$ y albúmina en el período basal.

Cabe resaltar el análisis de Jeri, sobre la serie de pacientes peruanos publicada en 1994. Señaló que uno de los aspectos interesantes del MM es el relacionado al pronóstico, el cual resultó en su experiencia de la evaluación de algunos factores que permitieron evaluar por anticipado el mayor tiempo de supervivencia de cada paciente, siendo los más importantes:

1. la función renal: nivel de creatinina en sangre,
2. la masa tumoral,
3. el tiempo de progresión o crecimiento de la masa celular mielomatosa y su influencia sobre el tiempo de supervivencia,
4. la eliminación de cadenas ligeras en cualquier tipo de mieloma, y
5. otros factores como las infecciones, controles de hiperuricemia, hipercalcemia y/o hiperviscosidad en caso de producirse ⁽²⁾.

Considerando los factores mencionados y aunque no pudieron realizar el estudio por citometría de flujo y solo 14 pacientes fueron evaluados con $\beta 2M$ por radioinmunoensayo, observaron en su serie, sensibilidad celular a la quimioterapia re-

presentada en la disminución progresiva del componente M electroforético, comprobando en un gran número de casos que aquellos pacientes que respondían un tanto lentamente, tenían remisiones más prolongadas comparados a los que mostraban caída rápida de la paraproteína. Los "pacientes con componente inmune IgG mostraron siempre mejor pronóstico que aquellos con IgA" y los pacientes con enfermedad a cadenas ligeras estarían situados entre estos dos tipos. Con respecto a la Supervivencia, el mayor porcentaje de su serie sobrevivió alrededor de 36 meses (41%), seguido por el 13,6% al grupo que sobrevivió 48 meses.

Las causas de muerte fueron las complicaciones infecciosas, especialmente de las vías respiratorias, sepsis; luego el compromiso de la función renal con estados de uremia severa y en menor proporción otras causas.

Antes de la aparición de los agentes alquilantes como primera línea de tratamiento del mieloma, la mediana de supervivencia de los pacientes era menor de un año; actualmente con las nuevas líneas terapéuticas el tiempo de supervivencia está aumentando, logrando sobrepasar supervivencias mayores de 10 años.

Conclusiones

El Mieloma múltiple en Perú:

- Representa la 18ava neoplasia más frecuente, con un incremento durante los últimos años y la tercera en frecuencia en neoplasias hematológicas luego de los Linfomas y las Leucemias.
- El 82% de los pacientes con estudio citogenético presentaron cariotipo normal.
- El 89,6 % de pacientes son atendidos en estadios avanzados de la enfermedad, II y III, debido a la inespecificidad de la clínica y retraso en el diagnóstico debido a la lejanía geográfica.
- El esquema VAD fue el tratamiento médico de primera línea más utilizado y con mejor respuesta global.
- La inducción a altas dosis y posterior TPH autólogo con Melfalán, se logró entre 10 a 15 años de sobrevida global en aproximadamente 70% de pacientes.
- Los pacientes que lograron respuesta completa post-TPH alcanzaron una sobrevida global promedio de 10 años versus a 4 años para aquellos con solo respuesta parcial.
- Con el esquema CTD se obtienen respuestas duraderas con toxicidad tolerable siendo éste régimen un enfoque eficaz para pacientes de bajos recursos.
- Bortezomib está aprobado en primera línea para pacientes con compromiso renal y en pacientes refractarios /recidivantes en EsSALUD.
- Daratumumab y Pomalidomida, medicamento nuevo que ha ingresado sólo a instituciones privadas en Perú.

- DIGEMID es la entidad reguladora de medicamentos en Perú.
- IETSI es una entidad de desarrollo y gestión a nivel nacional y regional que toma decisiones en salud para optimizar los recursos a fin de lograr extender los servicios de salud de calidad para la población peruana en el Seguro social.

Con la misión de promover, prevenir y garantizar la atención del paciente oncológico, y contribuir con el manejo asistencial y abordaje terapéutico adecuado del Mieloma Múltiple, neoplasia hasta ahora incurable, el INEN aprobó la Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple mediante Resolución Jefatural No 650-2013 – J/INEN ⁽¹⁹⁾.

Confiamos que para nuestros pacientes sea determinante de la respuesta al tratamiento y del pronóstico la utilización de los parámetros genético moleculares, la Guía Clínica de MM y los resultados del dictamen preliminar de evaluación de medicamentos de - ESSALUD ⁽³¹⁾ con el objetivo de uniformizar criterios y canalizar a posteriori una adecuada información de los pacientes con MM, que nos garanticen estudios epidemiológicos sobre la real magnitud de la enfermedad en pacientes peruanos, sus limitaciones y necesidades actuales con visión de futuro. En estas últimas líneas, un reconocimiento a los investigadores latinoamericanos que continúan en la búsqueda del mejor tratamiento para una mejor calidad de vida del paciente, a pesar de las limitaciones propias de cada país.

Referencias

1. Solidoro Santisteban A. Apuntes de Cancerología 2005; 434-41.
2. Jeri Castilla A. Mieloma múltiple: una revisión de 150 casos clínicos. Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Diagnostico. 1994; 33(1-2): 30-9.
3. Pando Rojas WÍ. Prevalencia de Mieloma Múltiple en el Hospital Nacional Dos de Mayo, enero 1994-diciembre 1997. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima; 1998.
4. Lamilla Valdez MH. Mieloma múltiple en el Hospital Militar Central ¿tendencia familiar? enero-diciembre 1998. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima; 1999.
5. Rivera Buendía SA. Evidencias epidemiológicas y características clínicas del mieloma múltiple en pacientes hospitalizados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, julio 2003-junio 2006. Tesis Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima; 2007.
6. Vásquez Chávez J, Casanova Márquez L. Respuesta al tratamiento de primera línea de los pacientes con mieloma múltiple, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2002-2006. Acta Cancerológica. 2013; 112(1): 7-16.
7. Aguilar A. Mieloma múltiple: Utilidad de las variables pronósticas y estadiaje clínico en un estudio retrospectivo de 110 casos. INEN 1975-1985. Tesis Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima; 1993.
8. Carrasco Yalán AA. Factores clínicos y laboratoriales que determinan el grado de respuesta y sobrevida total a la quimioterapia oral vs combinada en pacientes con mieloma múltiple. Experiencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 1994-1999. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima; 2002.
9. Dancuart Traverso CF. Mieloma múltiple. Estudios clínicos de 115 casos. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tesis Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima; 1975.
10. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of world side burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. (IARC). Section of Cancer information.
11. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17046.
12. Mieloma múltiple. American Cancer Society 2018. [Internet]. Disponible en: <http://www.cancer.org/mieloma-multiple-pdf>.
13. Ramírez RN, Manrique De Lara G, Balarezo BG. Mieloma múltiple. Revista de la Sanidad del Perú. 1972; 17-36.
14. Dulanto Monteverde LE. Mieloma Múltiple en el Hospital General Base Cayetano Heredia. Tesis Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima; 1985.
15. Delgado Mercado EN. Diferencias clínico epidemiológicas entre pacientes con Mieloma Múltiple según estadios de enfermedad en el Hospital Edgardo Rebagliati 2003-2005. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima; 2006.
16. Rojas Soto NJ. Comparación del nuevo sistema de estadiaje internacional vs sistema de estadiaje Durie-Salmon en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, periodo 1998-2005. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima; 2006.
17. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1990-1993. Centro de Investigación en Cáncer Maes Heller. Agosto 1998; II.
18. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997. Centro de Investigación en Cáncer Maes Heller. Diciembre 2004; III.
19. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Estudio de Incidencia y Mortalidad 2004-2005. 2013; IV: 1-206.
20. INEN. 2019. [Internet] Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02_092016.pdf

21. Departamento de Oncología Médica - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de práctica clínica de mieloma múltiple. Lima-Perú, 2013; 1-10. [Internet] Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013.
22. AUNA-ONCOSALUD. Guía de Práctica clínica. Manejo multidisciplinario de Mieloma Múltiple. Lima-Perú, 2018. [Internet] Disponible en: <https://sites.google.com/auna.pe/gydp/documentos-auna/guías-de-práctica-clínica>.
23. Registro Hospitalario de Cáncer 2007-2012 Red Asistencial Lambayeque. 1-19.
24. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364(11): 1046-60.
25. Mehan Méndez V, Chipana Sotomayor M, Aguilar Herrera S, Alfaro Lozano A, Mehan Escalante D. Mieloma múltiple (MM) de cadenas ligeras asociado a plasmocitomas óseos (PO). Evolución de PO a MM. Hospital Dos de Mayo. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2011; 24(4): 212-7.
26. Woodruff R. Treatment of multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 1981; 8(4): 225-70.
27. Segeren C, Sonneveld P, Van De Holt B, Baars JW, Biesma DH, Cornellissen JJ, Croockewit AJ, Dekker AW, Fibbe WE, Löwenberg B, van Marwijk Kooy M, van Oers MH, Richel DJ, Schouten HC, Vellenga E, Verhoef GE, Wijermans PW, Wittebol S, Lokhorst HM. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1999; 105(1): 127-30.
28. Steven H, Campo E, Harris L, et al. WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. International Agency of Research on Cancer (IARC) 4th Edition, Lyon. 2008; 200-2.
29. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV, International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1467-73.
30. Grados Carnero PJ. Mieloma múltiple en el Servicio de Medicina Interna N°2 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, julio 1996-junio 1999. Tesis Universidad San Martín de Porres. Lima; 2003.
31. Durie BG, 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*. 1975; 36(5): 842-54.
32. Departamento de Oncología Médica-Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos. Lima-Perú. 2013; 1-80. [Internet] Disponible en: <http://www.inen.sld.pe>.
33. Vásquez Chávez JF, Ruiz Mendoza RE, Aliaga Llerena KM, Valencia F, Enríquez D, Palacios V, Casanova L. Cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl.): 8051.
34. DIGEMID. 2019. [Internet] Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>
35. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de bortezomib en pacientes con mieloma en primera línea con compromiso renal. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPF-YOTS-DETS-IETSI-2015. Lima-Perú. Diciembre 2015.
36. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima-Perú. Julio 2016.

MIELOMA MÚLTIPLE

Uruguay



Mieloma Múltiple en Uruguay

Gabriel Borelli¹, Eloísa Riva², Raúl Gabús¹

1. Servicio de Hematología y Transplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Maciel – ASSE. Montevideo, Uruguay.
2. Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas de Montevideo. Montevideo, Uruguay.

Introducción

Uruguay es un país de 176.215 km², con 3,3 millones de habitantes, de los cuales 40% viven en Montevideo, concentrándose 93% de la población en zonas urbanas. La tasa cruda de nacimientos es de 14,5/1.000 y 14% de la población tiene más de 65 años. La expectativa de vida al nacer es 77 años ⁽¹⁾. El Sistema Nacional Integrado de Salud del Uruguay se constituye por los subsectores público y privado ⁽²⁾.

El sector público se integra por varias instituciones, de las cuales la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) es la principal, dando cobertura al 36% de la población total del país. En el sector privado se ubican las instituciones de Asistencia Médica Colectiva (instituciones sin fines de lucro). Son 47 instituciones prestadoras de servicios de salud (12 en Montevideo y las demás en el interior del país) que dan cobertura a 1.806.750 personas.

Hay además 7 seguros privados que dan servicios asistenciales a 74.789 personas. Los actos médicos de alto costo, ya sea en el sector público o privado, están financiados por una agencia del Estado denominada Fondo Nacional de Recursos (FNR). El FNR recibe aportes de los sueldos de los trabajadores y de las instituciones de asistencia sanitaria y financia algunos tratamientos que hayan demostrado beneficio significativo en la sobrevida global, que por su elevado costo estén fuera del alcance tanto de las instituciones de salud como de los individuos por sus propios medios. El cáncer representa la segunda causa de muerte en Uruguay. El mieloma múltiple (MM) es el 2,3% de los cánceres en el hombre y 1,86% en la mujer, según datos aportados por la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer ⁽³⁾. La incidencia estimada es de 120 casos nuevos por año con tasas ajustadas de incidencia de 1,86/100.000 en el hombre y 2,45/100.000 en la mujer. La tendencia de mortalidad tuvo un aumento estadísticamente significativo en el período 1990-2010, para ambos sexos ⁽³⁾.

Acceso a evaluación para diagnóstico, pronóstico y estadificación: el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MM está estandarizado y es factible de realizar adecuadamente. Son de acceso universal mielograma, biopsia de médula ósea, valoración inmunoproteica básica (proteínograma electroforético, inmunofijación en suero y orina, dosificación de inmunoglobulinas), rutinas y exámenes de valor pronóstico (LDH, beta 2 microglobulina - β 2M). El análisis de cadenas livianas libres (sFLC) tiene disponibilidad más limitada, realizándose en una institución pública (sin costo para el paciente) y varias privadas (con costo). Las técnicas de inmunofenotipo, citogenética convencional e hibridación in situ fluorescente (FISH) para t(4;14), 17p-, t(14;16) están centralizadas en Montevideo, en laboratorios públicos y privados. El envío de muestras desde centros asistenciales del interior del país es sencillo, dadas las características geográficas del país.

Algunas instituciones no otorgan cobertura para estos estudios, que deben ser financiados por los pacientes a un costo elevado y cuya no realización inhabilita para la solicitud de medicación del FNR.

La radiología convencional se realiza en todos los centros de asistencia, existiendo además numerosas instituciones que cuentan con tomógrafo. Para ampliar la evaluación ósea con resonancia nuclear magnética (RNM) se debe trasladar al paciente a Montevideo. El Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM) centraliza la realización de PET-CT, financiado por el FNR, con cobertura sin costo adicional a todos los pacientes en los que la imagen tomográfica o de RNM no sea concluyente y/o se requiera la búsqueda de compromiso extramedular.

En relación al tratamiento, en Uruguay están fácilmente accesibles y al alcance de toda la población las drogas quimioterápicas clásicas utilizadas en protocolos de tratamiento de mieloma: Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Melfalán, así como Talidomida. Bortezomib está disponible y financiado por el FNR desde 2012 para pacientes de alto riesgo al diagnóstico y para pacientes en progresión /recaída. Desde principios de 2019, el FNR amplió la cobertura de Bortezomib para todos los casos al debut de la enfermedad; y en recaída o refractariedad si no ha recibido Bortezomib previamente o si recae por lo menos 12 meses luego de finalizado este fármaco y no fue refractario al mismo. Lenalidomida está financiada por el FNR en primera línea y recaída en pacientes con intolerancia o contraindicación a Bortezomib y en pacientes con recaída precoz a Bortezomib (<1 año de finalizado el tratamiento).

La cobertura de mantenimiento se otorga por 2 años, con Bortezomib en MM de alto riesgo o intolerantes a Lenalidomida, o con Lenalidomida si el MM es de riesgo estándar y el tratamiento previo logró al menos respuesta parcial ⁽⁴⁾.

Pomalidomida se encuentra registrada en el país pero sin cobertura por el sistema. No hay disponibilidad de Carfilzomib, Ixazomib ni anticuerpos monoclonales. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en todas sus modalidades también es financiado por el FNR, sin costo para los usuarios. Existen tres centros de trasplante para adultos, dos privados y uno público, todos ellos ubicados en Montevideo.

El paciente puede elegir dónde realizarse el procedimiento, independientemente del sector de asistencia sanitaria del cual procede. Para pacientes con MM, el FNR autoriza la realización de autotrasplante (aTPH) hasta los 65 años, que logran al menos respuesta parcial con tratamiento de inducción. En pacientes con muy buen estado general y aceptable expectativa de vida, el autotrasplante se autoriza hasta más de 70 años. También se autoriza un 2º aTPH en caso de recaída, si la respuesta al primer trasplante tuvo una duración de al menos 18 meses, o en modalidad tándem en pacientes de muy alto riesgo.

El trasplante alogénico tiene idéntica cobertura y en indicaciones estándar, de las cuales el MM no forma parte. El uso de TPH alogénico en MM en Uruguay se reduce a casos anecdóticos. Las medidas de soporte como agentes estimulantes de la eritropoyesis, fijadores de calcio, soporte transfusional, profilaxis antiviral, vacunas, cuidados nefrológicos, están disponibles para todos los pacientes tanto en el sector público como privado sin restricciones.

Con la normativa disponible, los esquemas de tratamiento habituales en primera línea son los siguientes:

1) Pacientes candidatos a aTPH

- Riesgo citogenético estándar: planes que contengan Bortezomib, asociado a Dexametasona, Adriamicina, Ciclofosfamida o Talidomida.
- Alto riesgo citogenético: Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona (VRd). En

casos seleccionados (leucemia de células plasmáticas, compromiso extramedular) se recurre a planes de poliquimioterapia intensa como VDT-PACE o VDL-PACE.

2) Pacientes no candidatos a aTPH

- Riesgo citogenético estándar: Bortezomib asociado a Melfalan y Prednisona (VMP), Talidomida (VTD) o Ciclofosfamida (CyBorD).
- Alto riesgo citogenético: dependiendo de edad, comorbilidades y características particulares de cada paciente, los planes pueden ir desde planes basados en Melfalan o Ciclofosfamida oral hasta VRd.

En el sector público, los pacientes con mieloma se asisten fundamentalmente en dos policlínicas especializadas:

- Unidad de Mieloma y Amiloidosis de la Cátedra de Hematología (Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Hospital de Clínicas, Montevideo);
- Policlínica de Mieloma del Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores. Hematopoyéticos (Administración de los Servicios de Salud del Estado (A.S.S.E.), Hospital Maciel, Montevideo).

Con los datos recabados hasta la fecha, podemos decir que entre ellas se diagnostican y controlan alrededor del 50% de las gammopatías monoclonales del país.

En el año 2014 se inició el Registro Nacional de Mieloma Múltiple, primer esfuerzo interinstitucional que recabó los datos de todos los pacientes adultos con debut de esta enfermedad en un período reciente (2012-2015) a nivel nacional, público y privado ⁽⁵⁾.

Tabla 1. Características clínicas del MM al debut (N=222)

Edad (mediana): 66 años (33-94)
Género M: 54,5%
Durie-Salmon III: 79,5%
ISS 3: 48,6%
Subtipo Ig
- IgG: 50,4%
- IgA: 23,3%
- Cadenas livianas: 18,7%
- No secretor: 2,2%
- IgM <1%
Lesiones óseas: 70,3%
Anemia (hemoglobina <10g/dl): 60,9%
Insuficiencia renal (creatinemia >2 mg/dl): 28,8%
Hipercalemia (>11,5 mg/dl): 11,2%
- Citogenético alto riesgo (N=150)
- Convencional: 6,3%
- FISH: 19%

Con una cobertura del 70% de las instituciones del país, se consignaron los datos clínicos, paraclínicos y de respuesta a tratamiento al debut y primera recaída.

Se incluyeron 222 pacientes. La mediana de edad fue 65 años (33-94 años), 54% sexo masculino, 9,9% menores de 50 años y 34,5% mayores de 70 años. Las características principales al debut se muestran en Tabla 1, destacando por frecuencia dolor óseo, anemia e insuficiencia renal.

La mayoría se diagnostica en estadio Durie-Salmon avanzado (79,5% EIII) y casi la mitad de los pacientes en estadio 3 del International Scoring System (ISS). El subtipo predominante fue IgG, seguido de IgA y cadenas livianas, como se reporta a nivel internacional.

En ese período, la normativa nacional de cobertura contemplaba la autorización de Talidomida en todos los casos y bortezomib únicamente al debut para MM de alto

riesgo citogenético o insuficiencia renal. El aTPH tenía la misma cobertura que la actual. No se disponía de Lenalidomida ni cobertura para mantenimiento.

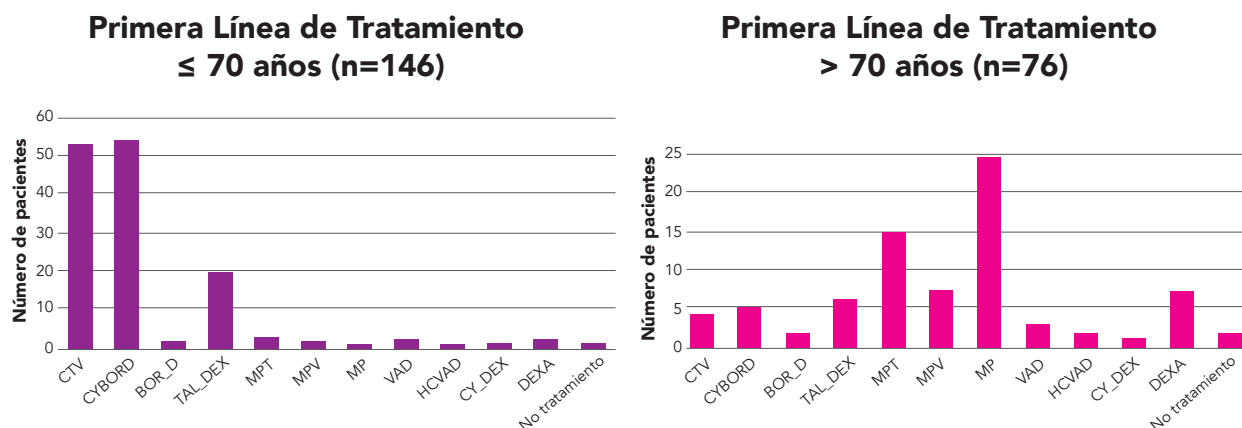


Figura 1. Tratamiento según grupo etario.

Como tratamiento de primera línea, 80% recibió Talidomida y/o Bortezomib (92,5% en ≤70a y 50% en >70a), 100% corticoides y 83% bifosfonatos. La respuesta global (≥ PR) fue 81,9%; 42,9% muy buena respuesta parcial (VGPR), 22,6% completa (CR), 10%

estable y 7,3% refractarios. La respuesta fue más profunda en ≤ 70a (≥VGPR 51,2% vs 25% en >70a) y en tratados con Bortezomib (≥VGPR 50% vs 34,1%, p=0,035). Los planes y respuesta se muestran en las Figuras 1 y 2.

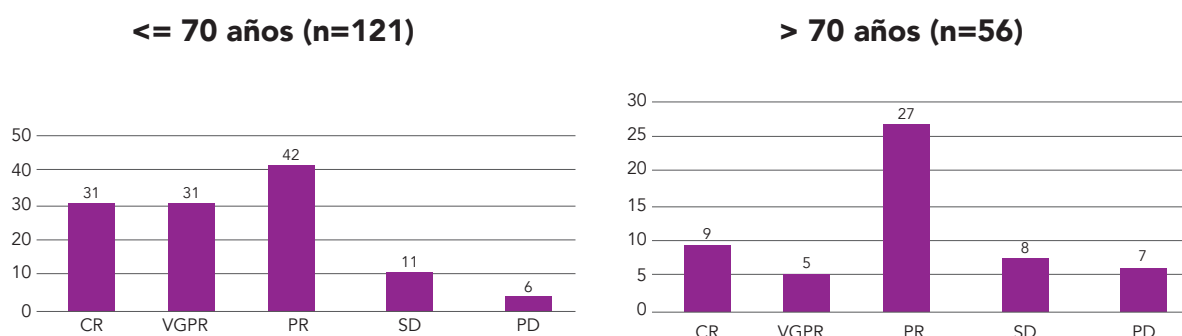


Figura 2. Respuesta según grupo etario.

Hubo 93 MM de alto riesgo por citogenética y/o IR (63 recibieron Bortezomib), logrando CR 27%, VGPR 20,3%, PR 36,5% y 10% refractarios.

Se indicó mantenimiento en 15,3%, sobre todo Talidomida, con mediana de 12 me-

ses (rango 1-52 m). De un total de 146 potenciales candidatos a aTPH, solamente 70 lo recibieron (48%).

De los 76 que no lo recibieron, 28 tenían causa que lo explica, en tanto en los demás no surge de los datos una razón.

Esto será sin dudas un área a abordar en futuros trabajos. Las complicaciones más frecuentes fueron infección (27%), neuropatía periférica (17,6%), citopenias (5,9%) y trombosis (5,4%).

La sobrevida libre de progresión fue 18 meses, sin diferencias por grupo etario (17 vs 20 meses; $p=0,37$). A 32 meses de seguimiento, 68 pacientes recayeron

(30,6%); la mediana de sobrevida global fue 61,8%, inferior en >70 años (32 m vs no alcanzada (NR) en ≤ 70 años), pacientes de alto riesgo (39m vs NR, $p=0,03$) y no tratados con nuevos fármacos (22 m vs NR; $p<0,001$).

En la Figura 3 se muestra los resultados de sobrevida global (OS) según grupo etario y tratamiento.

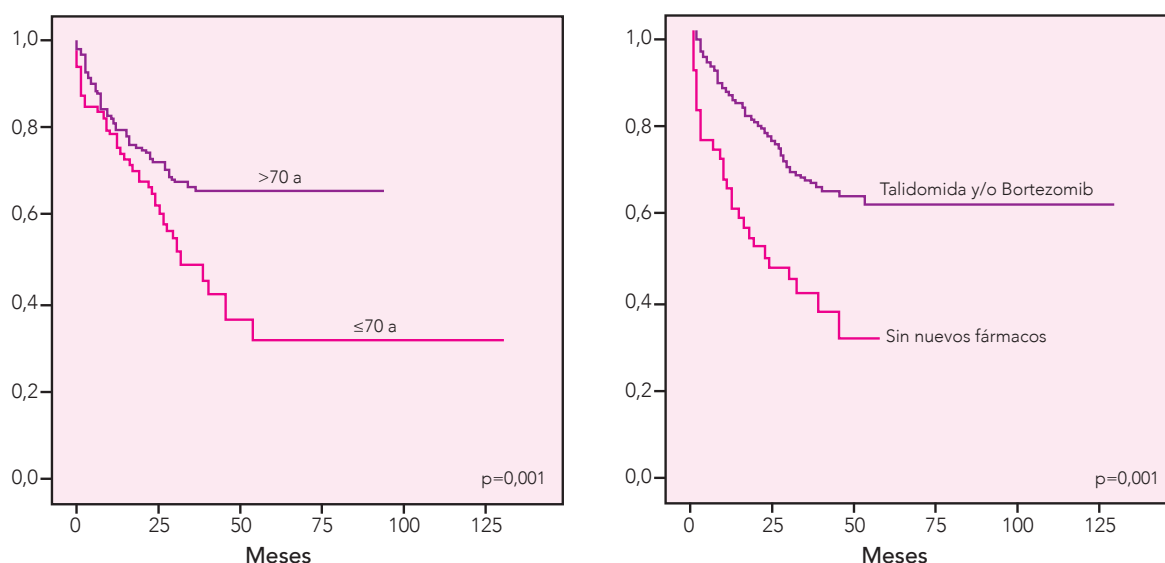


Figura 3. Sobrevida global (%) en pacientes según edad y tratamiento con nuevas drogas.

La principal causa de muerte fue la infección, seguida de progresión del MM. Un elevado porcentaje de pacientes con hipalbuminemia (49%), mal performance status (30%) y enfermedad avanzada (80%) podrían explicar este hallazgo.

Con los datos analizados podemos concluir que la presentación del MM se asemeja a la de reportes similares, si bien con mayor insuficiencia renal y estadio avanzado.

Es posible realizar un diagnóstico correcto y completo según las guías internacionales, si bien hay estudios imprescindibles que continúan siendo de alto costo para el usuario. El rendimiento de la citogenética convencional y FISH es muy bajo comparado con los reportes internacionales, posiblemente explicado porque la mayoría de los centros no lo realiza con previa selección de células plasmáticas. Esto es relevante dado que es un estudio caro, a

cargo del usuario en la mayoría de los casos y cuyo resultado condiciona la estrategia de tratamiento. Con la actualización de pautas de cobertura, se puede realizar tratamiento de primera línea adecuado a pautas internacionales.

El tratamiento de recaídas es subóptimo, por no disponer de los agentes que han mostrado mayor beneficio. Los pacientes añosos, de alto riesgo y/o que no reciben nuevos fármacos tienen peor respuesta y mayor toxicidad. No existe una estrategia uniforme para la profilaxis de infecciones.

Este trabajo nos permitió, por primera vez,

tener datos confiables sobre nuestra realidad y definir prioridades y estrategias para mejorar los resultados, minimizando problemas que surgen de extrapolar resultados de otros contextos.

En este aspecto, resulta evidente que debemos mejorar la detección precoz de la enfermedad y reducir las complicaciones infecciosas. La existencia de equipos de trabajo especializados en el área, permite delinear estos objetivos y sistematizar el estudio y tratamiento, constituyendo una inmejorable oportunidad para optimizar el manejo clínico del MM en nuestro país.

Agradecimientos

Se agradece la colaboración en el aporte de datos al registro de Mieloma Múltiple a las Dras. Virginia Bove y Fiorella Villano.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística. Uruguay en cifras 2014. [Internet]. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy>.
2. Ley N° 18.211 Sistema Nacional Integrado de Salud. Normativa referente a su creación, funcionamiento y financiación. [Internet]. Disponible en: <http://www.parlamento.gub.uy>.
3. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. [Internet]. Disponible en: <http://www.comisioncancer.org.uy/>
4. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamiento del mieloma múltiple con Bortezomib y/o Lenalidomida. [Internet]. Disponible en: <http://www.fnr.gub.uy>.
5. Riva E, Bove V, Villano F, Noria A, Petruskevicius P, Mori M, Córdova C, Cardeza A, Díaz L. Real-World Data on Multiple Myeloma: A Prospective National Registry in Uruguay. *Blood*. 2015; 126(23): 5614.





MIELOMA MÚLTIPLE

Venezuela

Mieloma Múltiple en Venezuela

Aida Falcón de Vargas¹

1. Unidad de Genética, Hospital Vargas de Caracas, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, Venezuela.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) constituye el prototipo de gammapatía monoclonal maligna y se caracteriza por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina de carácter monoclonal. Dicha proliferación da lugar a destrucción esquelética con osteoporosis y/o osteólisis, hipercalcemia, anemia y, en ocasiones, plasmocitomas extramedulares. Por otra parte, el exceso de producción de la proteína monoclonal puede conducir a insuficiencia renal, infecciones bacterianas a repetición y a síndrome de hiperviscosidad.

Aunque los primeros casos bien documentados de MM se describieron en 1844 y 1850, esta enfermedad fue rara vez reconocida hasta la descripción que Kahler efectuó en 1889. El MM es una forma de cáncer que afecta a las células plasmáticas, un tipo de glóbulo blanco que se localiza preferentemente en la médula ósea. Es un tumor maligno de las células plasmáticas. Afecta la médula ósea e interfiere en la producción de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas ⁽¹⁻⁶⁾.

La prevalencia es de 3 por cada 100.000 habitantes. Su incidencia es elevada con 30-50 nuevos casos por millón de habitantes y año, cifra que representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de los cánceres de la sangre, del 10 al 15 % de las neoplasias hematopoyéticas y el 2% de las muertes por cáncer. La incidencia anual del MM en U.S.A, es de 4 casos nuevos por año por cada 100.000 habitantes. El mieloma múltiple es el segundo cáncer hematológico más común en el mundo. Anualmente son diagnosticados 5.000 casos en el mundo. La base de datos de la Sociedad de Leucemia y Linfoma de Estados Unidos (actualización 2013) muestra una tasa de 5,9 por 100.000 habitantes para MM en todo el mundo ⁽⁶⁻¹¹⁾.

Se produce en todos los grupos étnicos y áreas geográficas. No existe un claro predominio sexual. La edad media de los pacientes con MM es de 65 años, siendo muy infrecuente antes de los 50 años. Incide principalmente en personas mayores de 60 años. En España se diagnostican 2.200 casos cada año y se calcula que en esa nación existen 12.000 pacientes con esta patología ⁽¹²⁻¹⁵⁾.

La causa del MM no se conoce a ciencia cierta, sin embargo, se le ha asociado con exposición a radiaciones, productos químicos (como el benceno y fármacos), procesos inflamatorios crónicos y enfermedades hepatobiliares, dado que de éstos surgen estímulos antigénicos prolongados ^(16, 17).

Durante el proceso de desarrollo del MM ocurren diferentes eventos genéticos que son responsables de la progresión a formas clínicamente más avanzadas y agresivas de esta malignidad.

En relación con esta afirmación, se ha reportado que diferentes oncogenes y genes supresores de tumores tales como *RAS*, *FGFR3*, *c-maf*, *MUM1*, *ciclina D1*, *TP53* y *RB* están implicados en la patogénesis del MM ⁽¹⁸⁾.

El MM se caracteriza por una gran heterogeneidad en cuanto a las alteraciones genéticas que presentan. Como consecuencia de esta gran inestabilidad genómica, se ha producido un retraso del conocimiento de los patrones de alteraciones cromosómicas del MM en contraste con otras neoplasias hematológicas, genéticamente mejor caracterizadas.

El estudio citogenético es un factor pronóstico fundamental en el estudio de MM. En los últimos años el estudio del análisis cromosómico ha demostrado ser esencial para el asesoramiento genético con relación al diagnóstico y pronóstico, y en cierta medida sugiere precozmente el tratamiento más adecuado tanto para esta entidad como para otras malignidades hematológicas ^(15, 16, 18).

En el MM las alteraciones cromosómicas frecuentes reportadas en la literatura internacional son los cambios numéricos complejos con ganancias, especialmente 3, 5, 7, 9, 11, 15, 18, 21 y pérdidas, particularmente 8, 13, 16, así como cambios estructurales de los cromosomas 1, 14, 16 (Tabla 1) ^(11, 15, 18).

La presencia de translocaciones y de anomalías de los cromosomas 11, 13, 16 se asocia a formas agresivas de la enfermedad y a un pronóstico desfavorable, mientras que los pacientes con trisomías de los cromosomas 6, 9, 17 tienen una sobrevida prolongada.

Tabla 1. Alteraciones Citogenéticas más frecuentes en mieloma múltiple

Numéricas	
Ganancias	3,5,7,9,11,15,18,19,21
Pérdidas	8,13,14,16,22,X,Y
Estructurales	
1q	trisomías parciales
1p	deleciones
14q	t(11;14)(q24;q32)
8q	t(8;14)(q24;q32)/ t(8;22)(q24;q11)/ t(2;8)(p12;q32)
11q	t(11;14)(q13;q31.2) / ganancias
6q	deleciones
16q/16p	t(1;16)(q11)
22q11	deleciones
19q /19p	translocaciones

La morbilidad por cáncer en Venezuela se obtiene del Registro Central de casos del Departamento de Oncología y de la información epidemiológica de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. La mortalidad se obtiene de los Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital hasta 1996 y de allí en adelante, de los Anuarios de Mortalidad, publicados por el mismo ministerio.

Según las últimas estadísticas disponibles, se registran anualmente unos 40 mil casos de neoplasias, en los últimos 5 años y en el año 2000, se registraron 15.211 defunciones por todo tipo de cáncer, lo cual representa el 14,4% de la mortalidad general diagnosticada ese año en todo el país.

Esto coloca al cáncer como la segunda causa de mortalidad en Venezuela, después de las enfermedades cardiovasculares. De acuerdo a la contribución de las tasas específicas por grupos de edades a la tasa general de mortalidad por cáncer, se ha registrado en el último año disponible, un incremento de las correspondientes a las de

mayores de 64 años, del 46% al 50%, entre 1980 y 2000. Esto significa que la muerte ocurre cada vez más tardíamente. Esto se refleja también en el orden de las principales causas de muerte, según se jerarquicen de acuerdo a su porcentaje sobre la mortalidad general diagnosticada o el porcentaje de años potenciales de vida perdidos.

Según el primer criterio el cáncer ocupa el segundo lugar (como se mencionó al principio), pero sí se adopta el segundo, pasa al cuarto lugar, porque en los últimos años la muerte está ocurriendo en los grupos de mayor edad.

De acuerdo al promedio de muertes registradas, entre 1996 y 2000, en los hombres, la localización del cáncer ocurre en orden descendente en: tráquea, bronquios y pulmón, próstata, estómago, colon y recto; leucemias, hígado y vías biliares, páncreas, linfoma no Hodgkin y otros, laringe y labio, boca y faringe.

En las mujeres, las localizaciones en orden descendente son: útero, mama, tráquea, bronquios y pulmón, estómago, colon y recto, leucemias, hígado y vías biliares, ovario, páncreas, linfoma no Hodgkin y otros ⁽¹²⁾.

En Venezuela aún se desconoce la incidencia del MM y del resto de las gammopatías monoclonales, posiblemente debido a fallas en su diagnóstico, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad y en la caracterización de los distintos tipos de presentación.

Sin embargo, en el Banco Municipal de Sangre, en un estudio de los últimos 12

años encontró que es la enfermedad neoplásica hematológica de mayor frecuencia después del linfoma no Hodgkin (datos no publicados).

A diferencia de otros países del mundo, Venezuela no cuenta con un registro de la enfermedad. Para este capítulo se presentan todos los pacientes diagnosticados con MM, entre 1985 y 2014, de cuatro centros: Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia; Unidad de Genética, Laboratorio de Genética y Citogenética Humana, Hospital José María Vargas de Caracas, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas; Unidad de Genética, Laboratorio de Genética y Citogenética Humana, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, y el Instituto Anatómico "Dr. José Izquierdo Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales. UCV, Caracas.

En los tres primeros se realizaron estudios de citogenética en médula ósea en pacientes venezolanos con mieloma múltiple y en el cuarto se realizó un estudio de mutaciones del gen *TP53* en pacientes venezolanos con MM.

El diagnóstico de MM se realizó en todos los pacientes de acuerdo a los criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio establecidos previamente con los valores de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, urea, creatinina, calcio, albúmina, Láctico deshidrogenasa (LDH), beta 2 microglobulina ($\beta 2M$).

Unidad de Genética Médica, Laboratorio de Citogenética de la Universidad del Zulia

En la Unidad de Genética Médica, Laboratorio de Citogenética de la Universidad del Zulia se estudiaron muestras de médula ósea (MO), para estudio cromosómico, provenientes de pacientes con al menos uno de sus progenitores venezolanos, de ambos sexos, con diagnóstico de MM, clasificados según Durie y Salmon ⁽⁴⁾, en el período de enero 1998 a septiembre 2002.

Se recibieron para estudio cromosómico, 22 muestras de MO, de las cuales 19 (86%) aportaron material adecuado, seis (32%) mostraron cariotipo normal, 13 (68%) anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. De las anomalías observadas, ocho fueron numéricas (62%) y de ellas tres casos (38%) correspondieron a hiperdiploidías, que involucraron los cromosomas 3, 5, 7, 15, 17, 18, 19.

Cuatro casos (50%) mostraron hipodiploidías con pérdida de los cromosomas 8, 13, 16, 17, 18, X, Y, y se halló un caso de triploidía (12%). Cuatro casos correspondieron a anomalías estructurales (31%), como las deleciones 5p11, 11p14, 14q32, 17p11 y un caso presentó una combinación de anomalías tanto numéricas como estructurales (7%).

El estudio demuestra la presencia de anomalías cromosómicas en la mayoría de los pacientes, los cuales presentan algunas diferencias con lo reportado en otras investigaciones.

Las muestras de MO se extrajeron mediante aspiración a nivel esternal y todas sin excepción, se cultivaron previo a la quimioterapia con citostáticos.

Los cultivos para la obtención de cromosomas se realizaron siguiendo la técnica descrita por Yunis en 1981 ⁽⁸⁾, con una mo-

dificación importante representada en la utilización del Amniomax C-100 (Gibco, BRL) como medio de cultivo utilizado, suplementado con suero fetal al 20% y 1% de glutamina, sin la utilización de ningún agente estimulante (mitógeno).

La incubación se realizó a 37°C durante 24 a 48 horas, y los cultivos se recogieron siguiendo esta técnica. La coloración fue realizada según el método de Bandas G, descrita por Summer et al., utilizando colorante de Wrigth (GSW) ^(9, 10).

Los cariotipos fueron analizados mediante el sistema llamado "Computer-Assisted Karyotyping System" que produce imágenes digitalizadas que son rápidamente reemplazadas por impresiones fotográficas.

Los cariotipos fueron descritos según versión referida en el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética 1995 (ISCN 1995) ⁽¹¹⁾. Fueron considerados clones anormales aquellos que se repetían 2 o más veces en el caso de anomalías estructurales y 3 o más veces en el caso de pérdidas o ganancias de cromosomas ⁽⁵⁾.

La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 49 y 70 años (promedio de edad 57 años), con predominio del sexo masculino, el cual estaba más frecuentemente afectado en los grupos etarios entre 51-60 años y 61-70 años.

Los resultados obtenidos por este grupo de investigadores zulianos muestran clones citogenéticos anormales en el 68% de los pacientes con MM sin tratamiento con citostáticos, hallazgo que corresponde a un porcentaje mucho más alto de lo que hasta ahora ha sido reportado por otros autores.

Esto puede deberse a la utilización de un medio de cultivo más enriquecido que ha permitido la obtención de metafases de mejor calidad, o a la variabilidad geográfica descrita por algunos autores ⁽¹⁹⁾.

En 19 de las 22 muestras cultivadas, se obtuvo material adecuado para análisis citogenético. En seis (32%) se observó un cariotipo normal, y en 13 (68%) se encontraron anomalías cromosómicas tanto numéricas como estructurales.

Las anomalías cromosómicas observadas estuvieron representadas por las anomalías numéricas en ocho de los casos (62%), tres casos (38%) correspondieron a hiperdiploidías, cuatro casos (50%) a hipodiploidías y un caso con triploidía (12%). Las anomalías estructurales correspondieron a cuatro casos (31%). Un caso presentó combinación de anomalías numéricas y estructurales. Se analizaron entre 13 y 29 metafases por paciente, esto dependió de la calidad y cantidad obtenida para cada caso. De acuerdo con la revisión de la literatura nacional, este es el primer reporte en Venezuela sobre alteraciones citogenéticas en esta enfermedad ⁽¹⁹⁾.

Unidad de Genética del Hospital Vargas de Caracas

Se estudiaron 35 pacientes venezolanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 50 y los 66 años de edad con diagnóstico de MM, estudiados en la Unidad de Genética, Laboratorio de Citogenética, Hospital Vargas de Caracas, en el período comprendido entre los años 1985 y 2000.

Las muestras de MO se extrajeron mediante aspiración a nivel esternal y todas sin excepción, se cultivaron previo a la quimioterapia con citostáticos. Se em-

pleó el protocolo estándar de citogenética convencional para muestras de médula ósea. Los cultivos para la obtención de cromosomas se realizaron siguiendo la técnica descrita por Yunis en 1981 ⁽⁸⁾, con medio de cultivo RPMI-1640, suplementado con suero fetal al 20% y 1% de glutamina, sin la utilización de ningún agente estimulante (mitógeno).

La incubación se realizó a 37°C durante 24 a 48 horas, y los cultivos se recogieron siguiendo esta técnica. Choque hipotónico y fijador de Carnoy. Se trabajó con cromosomas de baja, media y alta resolución. La coloración fue realizada según la técnica de bandeo Bandas G, descrita por Summer et al., utilizando colorante de Wrigth (GSW) ^(9,10).

Se examinaron un mínimo de 20 metafases en cada caso. Los cariotipos fueron analizados mediante el sistema de análisis y microfotografía convencional. Los cariotipos fueron descritos según versión referida en el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética 1995 (ISCN 1995) ⁽¹¹⁾.

Fueron considerados clones anormales aquellos que se repetían 2 o más veces en el caso de anomalías estructurales y 3 o más veces en el caso de pérdidas o ganancias de cromosomas ⁽⁵⁾.

De las 35 muestras cultivadas, se obtuvo crecimiento de buena calidad en 25 pacientes y 10 pacientes con no metafases. De los 25 pacientes analizados bajo los criterios antes expuestos, 10 fueron considerados normales y 15 con alteraciones cromosómicas (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Anomalías Cromosómicas en mieloma múltiple en 15 de 25 pacientes estudiados. Enero 1985-2000; Unidad de Genética, Laboratorio de Citogenética, Hospital Vargas de Caracas

Pacientes	Edad	Sexo	Cariotipo	Observaciones
1	50	M	46,XY/45,XY,-13	N/A;NuAu
2	50	F	46,XX/47,XX,+9	N/A;NuAu
3	52	M	46,XY/47,XY,+21	N/A;NuAu
4	52	F	46,XX/45,XX,-13/45,X,-X	N/A/A;NuAu/S;CC
5	56	F	46,XX/45,XX,-8	N/A;NuAu
6	60	M	46,XY/45,XY,-13	N/A;NuAu
7	62	F	46,XX/45,XX,-15	N/A;NuAu
8	62	M	46,XY/45,XY,-8/44,XY,-8,-21	N/A/A;NuAu;CC
9	64	M	46,XY/46,XY,1q+	N/A;EAu
10	64	M	46,XY/47,XY,+7	N/A/NuAu
11	64	M	46,XY/45,XY,-Y	N/A;NuS
12	65	F	46,XX/46,XX,t(8;14)(q24;q32)	N/A;EAu
13	65	M	46,XX/45,X,-X	N/A;NuS
14	65	M	46,XY/45,XY,-22/45,X,22,-Y	N/A/A;NuAu/S;CC
15	66	M	46,XY/45,X,-Y	N/A;NuS

N, Normal; A, Anormal; Au, Autosomas; S, Sexuales; Nu, Numérico; E, Estructural; CC, Cariotipo Complejo.

Trece pacientes presentaron alteraciones cromosómicas tipo numéricas, involucrando autosomas en nueve y cromosomas sexuales en cuatro. Dos pacientes presentaron alteraciones numéricas consideradas complejas involucrando más de un cromosoma autosómico y sexual. Dos pacientes presentaron alteraciones estructurales.

Las alteraciones numéricas fueron ganancia de cromosomas 7, 9, 21, pérdida de cromosomas 13, 8, 15, 21, 22 y las estructurales 1q+ y t(8;14)(q24;q32) (Tablas 2 y 3) (datos no publicados). Se observó presencia de cariotipos considerados complejos en dos casos, -X[1], -8, -8, -13, -21, con tres líneas celulares en ambos casos (Tabla 3).

Tabla 3. Alteraciones Citogenéticas en 15 pacientes con MM. Enero 1985-2000; Unidad de Genética, Laboratorio de Citogenética, Hospital Vargas de Caracas

Numéricas
Ganancias +7(1), +9(1), +21(1)
Pérdidas -8(2), -13(3), -15(1), -21(1), -22(1), -X(2), -Y(3)

Estructurales	
1q	1q+ trisomía parcial
8q	t(8;14)(q24;q32), 11q
Cariotipos Complejos	-8;-8,-21(1)* -13;-X(1) * -22,-Y (1) **
* 3 líneas celulares	** A/S

Unidad de Genética Hospital de Clínicas Caracas

En la Unidad de Genética, Laboratorio de Citogenética del Hospital de Clínicas Caracas se realizó estudio citogenético en MO en 20 pacientes con diagnóstico de MM, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 50 y los 70 años, estudiados durante el período comprendido entre los años 1985 y 2013.

En el grupo de 20 pacientes con MM estudiados en la Unidad de Genética del Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, se siguieron los mismos criterios de clasificación clínicos y protocolos de laboratorio antes descritos ^(15, 16). Se obtuvo crecimiento de buena calidad en las 20 muestras procesadas.

En algunos casos se realizó la hibridación in situ fluorescente (fluorescent in situ hybridization, FISH), la cual es similar a la prueba citogenética. Utiliza tintes fluorescentes especiales que sólo se adhieren a ciertas partes de los cromosomas. La prueba FISH puede encontrar la mayoría de los cambios cromosómicos (como translocaciones y deleciones) que son visibles bajo un microscopio en las pruebas citogenéticas convencionales, así como algunos cambios que son demasiado pequeños para verlos con la prueba citogenética usual.

Se puede usar para detectar cambios específicos en los cromosomas, en muestras regulares de sangre y médula ósea. Esta prueba es muy precisa y debido a que las

células no tienen que crecer primero en el laboratorio, a menudo los resultados están disponibles en lapsos cortos de tiempo. De las 20 muestras analizadas, ocho fueron normales y 12 con alteraciones citogenéticas (Tabla 4).

De los doce pacientes que presentaron alteraciones cromosómicas, diez presentaron alteraciones cromosómicas tipo numéricas, siete involucrando autosomas y tres cromosomas sexuales. Dos pacientes presentaron alteraciones numéricas consideradas complejas involucrando más de un cromosoma autosómico y sexual.

Tres pacientes presentaron alteraciones estructurales, uno de ellos en cariotipo considerado complejo. Las alteraciones numéricas fueron ganancia de cromosomas +15[1], +21[1], pérdida de cromosomas -X[1], -13[2], -16[1], -19[1], y las estructurales 1q+[1], 1q-[1]; de los cariotipos anormales, fueron considerados cariotipos complejos en dos pacientes con tres líneas celulares -X[1], -Y[1], 1q-, -14, -14, (Tablas 4 y 5) (datos no publicados).

Tabla 4. Anomalías Cromosómicas en mieloma múltiple. 2000-2013; Unidad de Genética, Laboratorio de Citogenética, Hospital Vargas de Caracas

Pacientes	Edad	Sexo	Cariotipo	Observaciones
1	50	M	46,XY/46,XY,1q+	N/A;EAu
2	52	F	46,XX/45,XX,-13	N/A;NuAu
3	58	M	47,XY/47,XY,+15	N/A;NuAu
4	60	M	46,XY/47,XY,+21	N/A;NuAu
5	60	M	46,XY/46,XY,1q+	N/A;EAu
6	61	F	46,XX/45,X,-X	N/A;NuS
7	62	F	46,XX/45,X,-13	N/A;NuAu
8	63	M	46,XY/45,XY,-19	N/A;NuAu

9	64	F	46,XX/45,XX,-14/44,X,-14,-X	N/A;NuAu/S/CC
10	66	F	46,XX/45,X,-16	N/A;NuAu
11	67	F	46,XX,1q-	N/A;EAu/S/CC
12	70	M	46,XY/46,XY,1q-/45X,-Y	N/A;EAu/NuS/CC

N, Normal; A, Anormal; Au, Autosomas; S, Sexuales; Nu, Numérico; E, Estructural; CC, Cariotipo Complejo.

Tabla 5. Alteraciones Citogenéticas en 12 pacientes con MM. 2000-2013; Unidad de Genética, Laboratorio de Citogenética, Hospital Vargas de Caracas

Numéricas	
Ganancias	+15(1), +21(1)
Pérdidas	-13(2), -16(1), -19(1), -X(1)
Estructurales	
1q+	trisomía parcial (2)
1q-	deleción 1q (2)
Cariotipos Complejos	-14;-14,-X (1) */** 1q-;-Y (1) */***
* 3 líneas celulares	** Nu/A/S ***E/NuS

Instituto Anatómico "Dr. José Izquierdo"

En el Instituto Anatómico "Dr. José Izquierdo", Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, UCV, Caracas, Venezuela, investigadores venezolanos, Silvia Montila, Adrián Da Silva, Daniel Cueva, Gilberto Gómez, Anabel Arends, realizaron un estudio de mutaciones del gen *TP53* en pacientes con mieloma múltiple.

En muestras de sangre periférica y MO de una población de 31 pacientes con características consistentes de MM y un paciente con SMM, con edades comprendidas entre 44 a 82 años, que asisten a consulta en el Servicio de Hematología "Dr. Tulio Arends" del Hospital Universitario de Caracas, HUC.

Del total de los pacientes, 16 (52%) representaban al sexo masculino y 15 (48%) al sexo femenino.

Estudiaron un grupo de 31 pacientes con diagnóstico de MM y un paciente con SMM, siendo la edad promedio 63 años. De los 31 pacientes, un total de tres de ellos se encontraban en remisión parcial y los 27 restantes presentaban una enfermedad activa. Del grupo estudiado 15 (48%) pacientes presentaron un patrón de migración sugestivo de mutación mediante el análisis de SSCP para el gen *TP53*.

La distribución de los patrones de migración sugestivos de mutaciones a lo largo de los 5 exones estudiados mediante SSCP fue la siguiente: diez para el exón 5 (48%), seis para el exón 6 (29%), uno para los exones 7 y 9 (5%) y por último tres para el exón 8 (14%).

Los 15 pacientes con patrón de migración electroforética anormal para el gen *TP53*, detectados por SSCP, fueron secuenciados automáticamente y se confirmó la presencia de la alteración solamente en cinco de los casos. Se identificaron tres mutaciones de tipo delecional (-TT, -T y -A) y una mutación silenciosa producto de la transición T/C.

En uno de los cinco casos con mutación se encontró la deleción -T, mientras que en los cuatro casos restantes se identificó la deleción -TT, ambas localizadas en el codón 212 a nivel del exón 6. Dentro de estos cuatro casos, uno presentó la deleción -A en el codón 139, dentro del exón 5 y otro portaba la transición T/C en el codón 185, ubicado en el exón 5, además de la deleción -TT. Todas las mutaciones encontradas se hallaban en la región del gen que codifica para el dominio de unión al ADN de la proteína *TP53*.

Mutaciones en el gen *TP53* fueron encontradas en cinco de 31 pacientes (16%) con diagnóstico de MM. En concordancia con otros trabajos, estas mutaciones fueron encontradas con una baja incidencia y relacionadas con las formas más agresivas y avanzadas del MM.

La delección -A en el codón 139 del gen *TP53* afecta una región altamente conservada de la proteína, que probablemente es esencial para su actividad biológica e interacciones con otras proteínas celulares y virales.

La transición T/C en el codón 185 afecta uno de los dominios de unión al zinc (L2) en la proteína *TP53*, específicamente en uno de los dinucleótidos CpG.

Estas transiciones en dinucleótidos CpG son un hallazgo notable en cánceres humanos y ocurren en un tercio de los tumores, principalmente carcinoma de colon, mientras que transversiones en estos mismos dinucleótidos son encontradas predominantemente en carcinoma de hígado y pulmón.

Los dinucleótidos CpG representan blancos de mutaciones que surgen espontáneamente en células mamíferas debido a la presencia de residuos 5-metilcitosina ⁽²⁰⁾.

Discusión

Los resultados reportados hasta hoy, ya son sugerentes de la importancia que representa el estudio cromosómico no solo por el valor predictivo sino además por la identi-

cación de las alteraciones moleculares que aún están siendo aclaradas, las cuales permitirán conocer el papel de estos cambios en la patogénesis del MM ^(19, 21).

Se recomienda, la inclusión del estudio cromosómico en forma rutinaria en los pacientes afectados con MM como parte de su evaluación inicial, puesto que los mismos podrían ayudar a la escogencia de una terapia más adecuada así como a identificar probables sitios de genes involucrados en esta patología, cooperando a aclarar más la patogénesis de esta enfermedad.

La detección de anomalías cromosómicas en MM utilizando técnicas convencionales de Bandas "G" puede ser incluida en el procedimiento rutinario de estudio de pacientes en los que se sospeche MM. Sin embargo, los hallazgos son limitados debido a la baja actividad proliferativa de las células plasmáticas malignas, así como al escaso número de células plasmáticas en la muestra de medula ósea.

En general se ha determinado que utilizando técnicas citogenéticas convencionales (CC) se obtiene un 40% de cariotipos patológicos por CC y de estos un 11,5% pertenecían a estudios con recuentos de CP $\leq$ 20% por citomorfología.

La técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) es una técnica citogenética para detectar y localizar una secuencia específica de ADN en un cromosoma. Se basa en exponer los cromosomas a una pequeña secuencia de ADN llamada sonda que tiene una molécula fluorescente pegada a ella (National Human Genome Research Institute).

Utiliza tintes fluorescentes especiales que solo se adhieren a ciertas partes de los cromosomas. La prueba FISH puede detectar la mayoría de los cambios cromosómicos (como translocaciones y deleciones) que son visibles en las pruebas citogenéticas convencionales, así como algunos cambios que son muy pequeños para verlos con la prueba citogenética convencional. La técnica de FISH ha aumentado hasta un 68% los cariotipos patológicos ⁽¹⁹⁾.

La tecnología del microarray está basada en la hibridación molecular y se basa en el estudio de partes del perfil genético de cada individuo. Los microarray permiten: a.-medir la expresión de genes (Microarray Expression analysis), por ejemplo en un tumor; b.-estudiar la mutación de un gen (Microarray for mutation analysis), por ejemplo en enfermedades hereditarias; c.-la hibridación genómica o CGH (Comparative Genomic Hybridization) permite un escaneado global de segmentos del genoma, o bien del cariotipo, para detectar la presencia de ganancias (amplificaciones o duplicaciones) o pérdidas (deleciones) con respecto a un patrón conocido.

Estas tecnologías han permitido superar algunos inconvenientes y detectar específicos arreglos así como cambios en el número de copias cromosómicas. La máxima utilidad de esta tecnología se desarrolla en el campo del diagnóstico clínico, de la proteómica y de la farmacogenómica.

En el campo de la hemato-oncología y del cáncer en general está adquiriendo cada vez más relevancia el uso de los microarrays. Es ideal para conocer la huella genética de un tumor (fingerprint); de la hibridación de una muestra de tejido tumoral con "manchas" (spots) de secuencias conocidas, se permite deducir la presencia o no de genes activados relacionados con la muestra estudiada, lo que permitiría conocer la etiopatogenia de los procesos neoplásicos, identificar a los individuos con predisposición genética al cáncer por

ejemplo, en entornos familiares con una alta incidencia de neoplasias. Además nos permitiría establecer un pronóstico cuando se ha diagnosticado un cáncer, al existir correlaciones estrechas entre la expresión de determinados genes y el pronóstico de la enfermedad.

Los estudios de secuenciación masiva realizados en los últimos años en un gran número de pacientes con mieloma múltiple, han permitido profundizar el conocimiento genómico de la enfermedad. La identificación de mutaciones driver como potenciales dianas terapéuticas ofrece una oportunidad para explorar estrategias de tratamiento dirigido a nivel molecular en el mieloma. Esto es parte de lo que se maneja en la tan mencionada en la actualidad medicina personalizada, cuyo objetivo fundamental es administrar el tratamiento adecuado a cada paciente según las características específicas de la enfermedad. En cuanto a las alteraciones encontradas en algunos de los laboratorios de Citogenética de las diferentes Unidades de Genética de nuestro país, los reportes son similares a los reportados en la literatura internacional.

Ganancias de 1q: Las alteraciones del cromosoma 1 se encuentran entre las anomalías citogenéticas más frecuentes del mieloma múltiple ^(20, 22). Afectan principalmente al brazo largo del cromosoma 1 (1q) presentándose como ganancias y al brazo corto (1p) como deleciones ⁽²³⁾. En la mayoría de los casos son producto de isocromosomas, duplicaciones o translocaciones "jumping" en la banda del cromosoma 1q, que resultan de la descondensación pericentromérica de heterocromatina que se asocia frecuentemente a progresión de la enfermedad ^(23, 24). Algunos grupos han demostrado que la sobreexpresión del gen *CKS1B*, localizado a nivel de 1q21, se relaciona fuertemente con pronóstico adverso, probablemente induciendo la proliferación y la mayor supervivencia de la célula del mieloma.

También se ha demostrado que las ganancias de 1q21 detectadas mediante FISH constituyen un factor independiente de mal pronóstico ⁽²³⁾, aunque otros grupos no han reproducido este hallazgo ni por FISH ni por el nivel de expresión CKS1B ^(24, 25).

En nuestros grupos estudiados está presente tanto la ganancia de 1q como la pérdida de 1q, no habiendo sido posible el seguimiento para precisar valor pronóstico. La naturaleza heterogénea de los cariotipos encontrados en MM es consistente con la bien conocida heterogeneidad clínica de la enfermedad. En MM se han reportado cariotipos complejos con hiperdiploidías, hipodiploidías, monosomías, trisomías y anomalías estructurales como translocaciones y deleciones. Las alteraciones más frecuentes son cambios numéricos complejos con ganancias de cromosomas, especialmente 3, 5, 9, y 11 o pérdidas de cromosomas particularmente 8, 13 y 16, así como cambios estructurales del cromosoma 1.

Por otra parte se han descrito correlaciones clínico cariotípicas como del (6q) asociada a osteólisis severa; del (7q) (localización del gen MDRI) asociado a resistencia farmacológica, t(8;14) asociada a MM IgA ⁽³⁾. Otra alteración descrita corresponde a adiciones en el brazo largo del cromosoma 14, las cuales generalmente provienen del cromosoma 11, ejemplo de ello lo constituye la t(11;14)(q13;q32) ⁽¹³⁾.

Zandecki y et al. en el año 1996 ⁽²⁶⁾ analizando población americana, reportó en su mayoría pacientes con anomalías cromosómicas numéricas entre las cuales se incluían

hiperdiploidías, hipodiploidías, pseudodiploidías y cerca de la tetraploidía, siendo las más frecuentes las hiperdiploidías ^(25, 26). Los hallazgos en población venezolana comprenden hiperdiploidías que incluyen principalmente trisomía de los cromosomas 5, 17, 19, en un grupo, y +7, +9, +15 y +21 hecho que contrasta con lo reportado por otros autores, quienes estudiando población francesa hallaron solo un 7,5% de pacientes con esta anomalía ⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Clark y et al. en su serie publicada en el año 1989 ⁽³¹⁾, entre otras trisomías reportó las correspondientes a los cromosomas 5 y 19, observadas en el primer estudio y que fueron señaladas con un patrón sugerente a posible progresión clínica. Avet-Loiseau y et al., valorando las alteraciones numéricas mediante la utilización de técnicas de FISH evaluaron 15 cromosomas diferentes, que mostraron trisomía 17 en 10 de 46 pacientes analizados ⁽²⁸⁾, hecho que fue interpretado por Pérez y et al. como hallazgo de buen pronóstico ⁽³²⁾. Esta constituye una de las trisomías más frecuentemente halladas en nuestros grupos estudiados.

En relación con las pérdidas cromosómicas, la monosomía o deleción del cromosoma 13 ha sido una de las anomalías más consistentemente encontrada y ha sido señalada junto con las anomalías complejas con altos niveles de calcio en el suero y relacionadas con peor pronóstico ^(25, 26, 28).

En nuestros pacientes venezolanos estudiados, la monosomía 13 es una alteración frecuente, que observamos en seis casos y otro con anomalía compleja, en los cuales se evidenció este hallazgo ^(6, 7, 15, 16, 19).

Así mismo, se encontraron otras monosomías entre las que se incluyen las monosomías 8, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 22. Otras alteraciones numéricas han sido descritas en nuestros grupos estudiados, pudiendo deberse a lo que otros autores han sugerido en el sentido de que es posible la existencia de variabilidad geográfica en el hallazgo de anormalidades cromosómicas, lo cual a su vez traduciría determinadas diferencias entre los grupos étnicos ⁽³⁰⁾.

En cuanto a las alteraciones estructurales, las del(13)(q12-q14) y del(14)(q32), así como los rearrreglos que involucran estas regiones han sido reportadas más comúnmente ^(16, 30-32). En el primero de nuestros estudios ⁽¹⁹⁾, los hallazgos muestran un caso con del(14)(q32). Otras alteraciones estructurales encontradas corresponden a delección de los cromosomas 11(p11), 17(p13) y 5(p11).

Konigsberg et al. y col. ⁽³³⁾ estudiando el papel predictivo de estos pacientes utilizando la interfase citogenética, encontró rearrreglos estructurales en diferentes cromosomas, pero no reporta alteración en el cromosoma 5, y por otro lado en el cromosoma 11 se señala a nivel de la regiones del brazo largo 13 y 23, hecho que pudiera implicar la presencia de nuevos genes involucrados en esta patología. Todas estas alteraciones han sido consideradas de mal pronóstico.

En una investigación previa hecha por Schreiber et al. ⁽³⁴⁾ donde realizaron un análisis de la densidad de los microvasos de la médula ósea, encontraron que aquellos pacientes con características citogenéticas desfavorables como la delección de los cromosomas 13q14, 17q13 y 11q, presentaron mayor profusión vascular en comparación con aquellos que tenían ausencia de anomalías citogenéticas.

Los resultados reportados hasta hoy, evidencian la importancia que representa el estudio cromosómico no solo por el valor predictivo que comienza a conocerse, sino

además por la identificación de las alteraciones moleculares que aún están siendo aclaradas ⁽³⁵⁻³⁹⁾, las cuales permitirán conocer el papel de estos cambios en la patogénesis del MM ⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾.

Se recomienda, la inclusión del estudio cromosómico en forma rutinaria en los pacientes afectados con MM como parte de su evaluación inicial, puesto que los mismos podrían orientar en la escogencia de una terapia más adecuada así como a identificar probables sitios de genes involucrados en esta patología, contribuyendo a aclarar la patogénesis de esta enfermedad. En los últimos años se han llevado a cabo estudios que han identificado una gran variedad de factores que permiten predecir el curso clínico de los pacientes con MM de forma más aproximada.

Algunos como la albúmina sérica o la β 2M se han integrado en modelos de estratificación de riesgo ampliamente validados como el International Staging System (ISS), o el reciente ISS revisado (R-ISS)2, que incorpora no solo variables relacionadas con el paciente, sino también con la biología de la célula plasmática tumoral, como son las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico detectadas por hibridación in situ fluorescente (t(4;14), t(14;16) o del17p) y los niveles de lactato deshidrogenasa.

Esto ha dado origen a una mejor clasificación pronóstica de los pacientes, permitiendo evaluar la eficacia de fármacos en subgrupos de pacientes, así como establecer estrategias adaptadas al riesgo en la práctica clínica, como la propuesta por la Clínica Mayo, mSMART, que asegura un tratamiento más intensivo en los pacientes de alto riesgo ⁽⁴⁵⁾.

La identificación y validación de biomarcadores moleculares específicos que permitan predecir la respuesta a terapias dirigidas es motivo de múltiples proyectos de investigación.

No debemos olvidar, sin embargo, que el desarrollo de una medicina de precisión en el MM no es tarea fácil, debido a la heterogeneidad genética del MM.

Los estudios recientes de secuenciación masiva en paralelo del genoma o exoma completo de casi 1000 pacientes con MM han confirmado esta gran heterogeneidad y complejidad a nivel genómico ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾, reiterando el hecho conocido de que en el MM no se ha encontrado una alteración única, específica o predominante, como en la Leucemia Mieloide Crónica, entidad en la que el cromosoma Filadelfia, t(9;22) o el oncogén *BCR/ABL*, permiten el diagnóstico, un tratamiento dirigido con inhibidores de tirosina quinasa (que bloquean selectivamente la proteína de fusión *BCR-ABL* controlando la enfermedad) y una monitorización de la respuesta mediante la detección del producto de fusión por técnicas de citogenética o biología molecular ^(50, 51).

En nuestro país, al igual que en otros países Iberoamericanos, cada centro maneja sus propios datos. El Banco Municipal de Sangre de Caracas, maneja cifras no publicadas de 400 pacientes con MM, incluidos los que se refieren de otros estados del país.

Probablemente existe un subregistro de la enfermedad, a pesar de que es la segunda patología maligna más frecuente después del linfoma de Hodgkin. La incidencia de mieloma en Venezuela es inferior a lo informado a nivel mundial según lo demuestran los pocos casos estudiados en nuestro medio.

Especialistas Hematólogos venezolanos que pertenecen a la Fundación Internacional de Mieloma múltiple se han dedicado a dar conferencias para que se conozca no sólo la enfermedad, sino también las nuevas drogas que han mejorado la supervivencia de los pacientes, que ha pasado de 24 meses a 5 años, gracias a los nuevos medicamentos y al trasplante autólogo con las células madres del paciente.

Los Genetistas venezolanos dedicados al área de la Hemato-oncología hacen lo propio, difundiendo la importancia de realizar estudios citogenéticos y moleculares en los casos de Mieloma múltiple de reciente diagnóstico, como parte del protocolo de estadía, así como por su gran valor pronóstico y de orientación terapéutica.

Los estudios epidemiológicos y genéticos del mieloma múltiple en Venezuela, como en la mayoría de Latinoamérica son escasos, por lo que consideramos que la Red conformada entre diversos países de Iberoamérica, permitirá el intercambio de información entre los países miembros, lo que contribuirá a establecer las bases para un manejo adecuado de nuestros pacientes con mieloma múltiple en la región ⁽⁵²⁾.

En relación a las nuevas tecnologías aplicadas en el estudio de las alteraciones genéticas del mieloma múltiple, será necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados en grupos de pacientes venezolanos utilizando estas herramientas diagnósticas, con el fin de evaluar la eficacia de las nuevas tecnologías, su valor diagnóstico y pronóstico, evaluar la eficacia de las nuevas terapias dirigidas, así como validar

biomarcadores de respuesta que permitan seleccionar los candidatos idóneos para recibir tratamientos específicos, de acuerdo en cierta forma a los lineamientos de la medicina personalizada y a la concepción cada vez más aceptada de que con las nuevas herramientas diagnósticas de la genómica y el creciente desarrollo de las terapias dirigidas hacia dianas moleculares, nos encontramos en la transición hacia la medicina personalizada en cáncer.

En este capítulo hemos revisado algunos aspectos de tecnología y análisis citogenético, FISH y genética molecular para el estudio y caracterización genética de pacientes con Mieloma múltiple. El advenimiento de nuevas tecnologías permitirá incorporar nuevas herramientas diagnósti-

cas y pronósticas, utilizando biomarcadores cada vez más específicos, que nos permitirá incorporarnos a la era de las terapias genómicamente dirigidas en un futuro cercano, siendo, no obstante necesario, tener presente los alcances y limitaciones de cada una de estas tecnologías.

En cuanto la Next Generation Sequencing (NGS) que es ya herramienta de uso rutinario en los laboratorios de países con alto nivel de desarrollo, no lo es para la mayoría de nuestros países como una herramienta diagnóstica de rutina, siendo el cariotipo convencional, el FISH y el análisis por microarray los métodos más confiables con los que contamos y que podemos utilizar en la caracterización genética de nuestros pacientes con MM.

Referencias

1. Beutler E, Coller B, Seligson U, Lichtman M, Kipps T. Williams Hematology. 6a Ed. Estados Unidos: McGraw - Hill Medical Publishing; 2001; 1279-91.
2. Lee R, Lukens J, Greer J, Foerster J, Paraskevas F, Rodgers G. Wintrobe's Clinical Hematology. 10a Ed. Estados Unidos: Editorial Williams & Wilkins; 1999; 2631-55.
3. Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons J. Hematología Clínica. 4a Ed. España: Ediciones Harcourt, S.A.; 2001; 574-9.
4. Durie B. The epidemiology of multiple myeloma. Semin Hematol. 2001; 38(Suppl 3): 1-5.
5. Rooney D, Czepulkowski B. Human Cytogenetics. A Practical Approach. 2a Ed. Estados Unidos: Series Editors: D. Rickwood y B. D. Hames; 1992; 121-51.
6. Gutiérrez NC, Hernandez JM, Garcia JL, Almeida J, Mateo G, González MI, Hernández J, Fernández-Calvo J, San Miguel JF. Correlation between cytogenetic abnormalities and disease characteristic in multiple myeloma: monosomy of chromosome 13 and structural abnormalities of 11q are associated with a high percentage of S-phase plasma cells. Haematologica. 2000; 85(11): 1146-52.
7. Rojas-Atencio A, Pineda L, González S, Soto M, Avila E, Urdaneta B, Prieto-Carrasquero M, González R. Anomalías cromosómicas en enfermedades hematológicas malignas. Acta Cient Venez. 2000; 51: 109-14.
8. Yunis J. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. Hum Pathol. 1981; 12: 540-9.
9. Bernard J. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. 7a Ed. España: Todd Sanford Davidsohn, Salvat Editores; 1984; 1279-91.
10. Barch M, Knutsen T, Spurbeck J. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. 3a Ed. Estados Unidos: Lippincott - Raven Publishers; 1997; 269-336.
11. Mitelman F. An International System for Human Cytogenetics Nomenclature. S. Karger, Basel. ISCN 1995.
12. Avilán Rovira JM. Morbilidad y mortalidad por cáncer en Venezuela. Gac Méd Caracas. 2004; 112(3).
13. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003; 78(1): 21-33.
14. Pardo P, Besses C. Mieloma múltiple. En: Sans-Sabrafen, Besses C, Castillo R, Florensa L, Pardo P, Vives J, editores. Hematología Clínica. 3a Ed. Barcelona, España: Doyma Libros, S.A.; 1994; 457-73.
15. Falcon de Vargas A, Roetter de Lucani C, Vargas Atenas RE, Lucani M, Vargas Falcón AB, Miquilena A, Guerra D. Alteraciones Cromosómicas (ACR) en 34 pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y otras enfermedades linfoproliferativas: Trabajos Libres II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna 2001; 28: 29.
16. Falcon de Vargas A, Roetter de Lucani C, Vargas Arenas RE, Lucani M, Vargas Falcón AB, Miquilena A, Guerra D. Alteraciones Cromosómicas (ACR) en 48 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y otras enfermedades linfoproliferativas. Trabajos Libres II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna 2001; 29: 29.
17. Salamanca F. Citogenética Humana. México: Editorial Médica Panamericana; 1993; 235-54.

18. Sawyer J, Waldron J, Jagannath S, Barlogie B. Cytogenetics findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1995; 82:41-9.
19. Quintero M, Rojas-Atencio A, Ruiz A, González M, Herrera J, Atencio F, Delgado W, Urdaneta K, Pérez F. Anomalías cromosómicas en pacientes venezolanos con mieloma múltiple. *Invest Clín.* 2003; 44(4): 327-35.
20. Montilla S, Da Silva A, Cueva D, Gómez G, Arends A. Estudio de mutaciones del gen TP53 en pacientes con mieloma múltiple. *Rev Venez Oncol.* 2009; 21(1): 49-57.
21. Gutierrez NC, Garcia JL, Hernández JM, Lumbreras E, Castellanos M, Rasillo A, Mateo G, Hernández JM, Pérez S, Orfao A, San Miguel JF. Prognostic and biologic significance of chromosomal imbalanced assessed by comparative genomic hybridization in multiple myeloma. *Blood.* 2004; 104(9): 2661-6.
22. Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology.* 2005; 10: 117-26.
23. Shaughnessy JD, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, Stewart JP, Kordsmeier B, Randolph C, Williams DR, Xiao Y, Xu H, Epstein J, Anaissie E, Krishna SG, Cottler-Fox M, Hollmig K, Mohiuddin A, Pineda-Roman M, Tricot G, van Rhee F, Sawyer J, Alsayed Y, Walker R, Zangari M, Crowley J, Barlogie B. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007; 109(6): 2276-84.
24. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR, Hollmig K, Zangari M, Pineda-Roman M, van Rhee F, Cavallo F, Burington B, Crowley J, Tricot G, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increase from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood.* 2006; 108(5): 1724-32.
25. Zandecki M, Bernardi F, Luc La J, Facon T, Izydorzyc V, Bauters F, Cosson A. Image analysis in multiple myeloma at diagnosis. Correlation with cytogenetic study. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994; 74: 115-9.
26. Zandecki M, Lai JL, Facon T. Multiple myeloma; almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol.* 1996; 94: 217-27.
27. Avet-Loiseau H, Facon T, Godon C, Rapp MJ, Harousseau JL, Grosbois B. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineated multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myelome. Cancer Res.* 1999; 59: 4546-50.
28. Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, Callet E, Terré Ch, Lafage M. Cytogenetic, interphase, and multicolor in situ analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the intergroupe Francophone du Myélome and the groupe français de cytogenétique Hématologique. *Blood.* 2001; 67: 3822-5.
29. Durie BG. The biology of multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 1988; 6: 77-81.
30. Gould J, Goodacre A, Pathak S, Hecht B, Barlogie B. Plasma cell karyotype in multiple myeloma. *Blood.* 1998; 71: 453-6.
31. Clark RE, Geddes AD, Whittaker JA, Jacobs A. Differences in bone marrow cytogenetic characteristics between treated and untreated myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989; 25: 1789-93.
32. Pérez-Simón JA, García-Sanz R, Tabernero MD, Almeida J, González M, Fernández-Calvo J, Moro M, Hernández J, San Miguel J, Orfao A. Prognostic value of numerical chromosome aberration in multiple myeloma: a FISH analysis of 15 different chromosome. *Blood.* 1998; 91(9): 3366-71.
33. Konigsberg R, Zoger N, Ackermann J, Kromer e, Kittler H, Fritz E, Kaufmann H, Noslinger T, Riedl L, Gisslinger H, Jager U, Simonitsch I, Heinz R, Heinz I, Heinz H, Drach J. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2000; 18(4): 804-12.
34. Schreiber S, Ackermann J, Obermair A, Kaufmann H, Urbauer E, Aletaha K, Gisslinger H, Chott A, Huber H, Drach J. Multiple myeloma with deletion of chromosome 13q is characterized by increased bone marrow neovascularization. *Br J Haematol.* 2000; 110: 605-9.

35. Joy Ho P. Chromosomal and genetic abnormalities in myeloma. *Clin Lab Haematol.* 2002; 24(5): 259-69.
36. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Gresp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia or amyloidosis. *Blood.* 1985; 66(2): 380-90.
37. Barlogie B Jr, Shaughnessy JD. Early results of total therapy II in multiple myeloma: Implication of cytogenetics and FISH. *Int J Hematol.* 2002; 1: 137-9.
38. Cigudosa J, Calasanz M, Odero M, Prosper F, Etxaniz A, Marin J, Rifon J, Gullon A, Rocha E. Cytogenetics data in 41 patients with multiple myeloma. Karyotype and other clinical parameters. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994; 78: 210-3.
39. Ankathil R, Madhavan J, Gangadharan V, Rajasekharan Pillai G, Krisman NM. Nonrandom karyotype abnormalities in 36 multiple myeloma patients. *Cancer Gene Cytogenet.* 1995; 83: 71-4.
40. Nilsson T, Lenhoff S, Turesson I, Rylander L, Mitelman F, Westin J, Hoglund M, Johansson B. Cytogenetic features of multiple myeloma: Impact of gender, age, disease phase, culture time and cytokine stimulation. *Eur J Haematol.* 2002; 68: 345-53.
41. Johanson B, Mertens F, Mitelman F. Geographic heterogeneity of neoplasia associated chromosome aberration. *Genes Chrom Cancer.* 1991; 3: 1-7.
42. Chan L, Kwong Y, Liu H, Chan T, Tod D, Ching M. Cytogenetics analysis of hematological malignancies in Hong Kong. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994; 62: 154-9.
43. Seong Ch, Delasalle K, Hayes K, Weber D, Dinopoulos M, Swankowski J, Hun Y, Glassman A, Chaplin R, Alexanian R. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1998; 101: 189-94.
44. Fassas A, Spencer T, Sawyer J, Zangari, Kee Lee CH, Anaissie E, Muwalla F, Morris Ch, Barlogie B, Tricot G. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2002; 118: 1041-45.
45. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 360-76.
46. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* 2011; 471: 467-72.
47. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014; 5: 2997.
48. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell.* 2014; 25: 91-101.
49. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3911-20.
50. Gonzalez-Calle V, Fonseca R. Retos y avances hacia la medicina de precisión en el Mieloma múltiple. *Medicina (B Aires).* 2017; 77(3).
51. Saxe D, Seo EJ, Berger MB, Han JY. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 2019; 41(1): 5-14.
52. Leone PE, Montesdeoca B, Chiliza D, Morales I, Sánchez ME, Buenaño ME, Cevallos F, Espin VH, Ocampo L, Paz-y-Miño C. Datos de Ecuador en la red iberoamericana para la investigación de mieloma múltiple. *Rev Oncol Ecu.* 2013; 23(1): 7-16.



MIELOMA MÚLTIPLE

Estados Unidos

III. Cuidado paliativo en pacientes con mieloma múltiple en Estados Unidos

Andrés F. Leone^{1,2}

1. Hospice and Palliative Medicine Services, Prisma Health Palliative Care. Columbia, Estados Unidos.
2. University of South Carolina, School of Medicine. Columbia, Estados Unidos.

¿Qué es mieloma múltiple?

La enfermedad de mieloma múltiple (MM) es un cáncer de tipo hematológico, es decir, un cáncer que crece en la sangre. Las células plasmáticas de la sangre se encuentran dañadas y empiezan a reproducirse rápidamente y sin control. Estas células de tipo cancerígeno se sobreponen e interfieren con el sistema inmune y el metabolismo normal de los huesos ^(1, 2).

La sangre humana contiene muchos tipos de células que son necesarias para que el sistema inmune se mantenga intacto y provea protección y defensa contra infecciones. Las células plasmáticas son un tipo de células blancas que son fabricadas en el tejido blando y esponjoso de la médula ósea que se encuentra en el centro de los huesos largos. Estas células están encargadas de crear anticuerpos que ayudan al cuerpo a reconocer, atacar y matar gérmenes.

El mieloma múltiple es el segundo cáncer hematológico en orden de frecuencia e incluye aproximadamente el 1% de todos los cánceres con una incidencia de aproximadamente 4,5 casos por 100.00 habitantes ⁽³⁾.

La supervivencia con la enfermedad ha aumentado en los últimos 15 años y hoy en día, no es sorprendente ver pacientes que viven 10 a 15 años con este diagnóstico ⁽⁴⁾.

¿Cómo se lo diagnostica?

Mieloma múltiple es un tipo de neoplasia o cáncer de las células plasmáticas que producen inmunoglobulinas.

La mayoría de los pacientes con MM presentan signos o síntomas relacionados con la infiltración de esas células plasmáticas en los huesos o en otros órganos. Algunas de las presentaciones típicas incluyen anemia, dolor óseo, creatinina elevada (en el examen de química sanguínea) o proteínas elevadas en el suero. Además pueden presentar fatiga, e hipercalcemia (elevación del calcio en la sangre). Rara vez, los síntomas iniciales incluyen una compresión de la médula espinal o calcio tan elevado que puede amenazar la supervivencia del paciente ⁽⁵⁾.

Si alguien aparenta tener síntomas o signos clásicos de la enfermedad, deberían someterse a pruebas confirmatorias que incluyen electroforesis de las proteínas en el suero sanguíneo con inmunofijación, y análisis o mediciones de cadenas ligeras libres en suero. Si se diagnostica MM, una confirmación con colección de orina de 24 horas con electroforesis e inmunofijación debe ser realizada. Para proveer una evaluación más completa y confirmatoria, una aspiración y biopsia de la médula ósea debería ser incluida, con un análisis esquelético para descartar enfermedad con metástasis. Adicionalmente, una biometría hemática y una química sanguínea deben ser obtenidas para evaluar el funcionamiento básico de los órganos. El diagnóstico de MM requiere la presencia de 10% o más de células plasmáticas clonales en la médula ósea o la presencia de un plasmocitoma en el hueso probado por biopsia o en el tejido blando y al menos uno de los siguientes:

- Presencia de insuficiencia de un órgano atribuible al desorden proliferativo de las células plasmáticas (por ejemplo:

calcio elevado, insuficiencia renal, anemia, lesiones líticas del hueso).

- Presencia de un biomarcador asociado con la progresión casi irreversible de falla del órgano [como por ejemplo: más de 60% de células plasmáticas en la médula ósea; proporción de cadenas ligeras libres (afectadas/no afectadas) de 100 o más (o más de 100mg/l); o resonancia magnética con más de una lesión focal] ⁽⁶⁾.

Escogiendo un tratamiento de mieloma múltiple

En los Estados Unidos se utilizan una gran variedad de terapias para el tratamiento de mieloma múltiple. La meta de la primera parte de este capítulo es intentar enumerar y revisar de manera sucinta las estrategias básicas para el manejo del mieloma múltiple. La decisión de favorecer el uso de ciertas terapias sobre otras se ha basado en experiencias y evidencias positivas con esos tratamientos específicos, y se ha basado en consensos acerca de cuáles son los mejores tratamientos disponibles, y cómo progresa la investigación científica y clínica ⁽⁷⁾.

a. Terapias clínicas para mieloma múltiple: El deseo de proveer tratamiento de cáncer de manera completa y comprehensiva, ha impulsado el desarrollo de grupos multidisciplinarios para la evaluación y manejo de pacientes que han sido diagnosticados con formas diversas de cáncer. Estos grupos de profesionales de variadas disciplinas incluyen médicos, enfermeras, farmacéutas, consejeros, nutricionistas, capellanes y trabajadoras sociales entre otros, y se encargan de revisar y discutir los casos médicos de manera individual y específica. El manejo de mieloma múltiple requiere un conocimiento de los síntomas experimentados por el paciente, entendimiento del nivel

general de salud del paciente al inicio de la enfermedad y otros problemas médicos que pueden ocurrir concomitantemente. La meta del tratamiento es eliminar las células de mieloma, controlar el crecimiento del tumor, controlar el dolor y permitir que los pacientes puedan continuar teniendo una vida activa.

b. En pacientes asintomáticos: Supervisión activa y monitoreo: Pacientes con estadios tempranos de mieloma y que no están experimentando síntomas, se les conoce como smoldering mieloma múltiple (SMM). Estos pacientes pueden ser seguidos con visitas regulares al médico. Esta aproximación de tratamiento se lo conoce como "supervisión activa o espera vigilante". Si los síntomas de la enfermedad aparecen, entonces se procederá en ese momento a iniciar tratamiento. Actualmente, hay estudios clínicos que están tratando de identificar pacientes que tengan SMM pero que pertenezcan a un grupo de alto riesgo para reconocer la enfermedad tempranamente y tratarla de manera más agresiva para cambiar la progresión de la enfermedad. Esos pacientes serán aquellos que desarrollen síntomas en un período de 18 a 24 meses ⁽⁷⁾. Al tratar de identificar la enfermedad más tempranamente, se espera poder ayudar con la supervivencia de estos pacientes y también tratar de controlar la severidad de la enfermedad.

Si el paciente está sintomático. ¿Cuáles son las alternativas?

El tratamiento de mieloma múltiple se enfoca en 2 partes: 1) el tratamiento directo de la enfermedad, y 2) tratamiento para mejorar la calidad de vida del individuo (paliativo), que incluye tratamiento de síntomas y buena nutrición.

El tratamiento directo de la enfermedad, generalmente incluye terapia farmacológica, como terapias específicas (target o de blanco) o quimioterapia, ya sea con o sin esteroides de manera adjunta.

El plan de tratamiento incluye diferentes fases que incluyen:

1. Terapia de inducción: provee control rápido del cáncer y ayuda a aliviar los síntomas relacionados con el mieloma múltiple.
2. Terapia de consolidación: incluye más quimioterapia y trasplante de células madre.
3. Terapia de mantenimiento: la cual continúa por un período largo de tiempo para prevenir la recurrencia del cáncer.

a. Terapias de blanco o específicas (Target).

Estas terapias tratan de atacar directamente el problema de manera específica, enfocándose en genes específicos, proteínas, ambiente del tejido que permite que el cáncer crezca y sobreviva. Este tipo de terapias bloquean el crecimiento y la propagación de las células cancerígenas, siempre tratando de limitar el daño a las células sanas. En los últimos años, este tipo de terapia ha probado ser muy eficaz contra el mieloma. No todos los tumores tienen los mismos receptores blancos, y por esta razón, médicos especialistas tratan de identificar los genes, proteínas y otros factores específicos del individuo y así proveer terapia personalizada e individualizada. Las medicinas: Lenalidomide (Revlimid), Pomalidomide (Pomalyst) y Talidomida (Synovir, Thalomid) detienen el crecimiento de las células de mieloma en la médula ósea. Estas drogas fortalecen las células inmunes de la persona para que

ataquen a las células del cáncer. También ellas hacen que las células cancerígenas mueran de hambre al bloquear la formación de vasos sanguíneos y el proceso de angiogénesis ⁽⁷⁾. Las medicinas: Bortezomib (Velcade) y Carfilzomib (Kyprolis) están categorizadas como inhibidores de proteosomas, y eligen como blanco enzimas específicas llamadas proteosomas que digieren proteínas en las células. Ya que las células de mieloma producen muchas proteínas, esta aproximación las hace vulnerables a este tipo de tratamiento. La medicina: Panobinostat (Farydak) es un inhibidor de una enzima llamada Histona deacetilasa (HDAC). Estas enzimas ayudan a mantener el ADN envuelto de manera compacta, mientras que Panobinostat hace que el ADN se desenvuelva y active genes que detienen el crecimiento de las células del cáncer. Las medicinas: Talidomida, Lenalidomide y Bortezomib pueden ser usadas para tratar pacientes que han sido diagnosticados recientemente, mientras que Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib y Panobinostat son más efectivas para el tratamiento de mieloma de tipo recurrente. Terapias de blanco utilizadas en combinación con quimioterapia o esteroides pueden a veces tener mejores resultados que drogas usadas individualmente. Por ejemplo: las medicinas Lenalidomide, Bortezomib y Dexametasona, así también como Bortezomib, Ciclofosfamida y Dexametasona se ofrecen hoy en día en combinación. Pacientes que han recibido o van a recibir terapias de blanco pueden tener tratamiento con células madres antes o después del tratamiento. Estos detalles importantes deben ser discutidos con el paciente que está preparán-

dose para el tratamiento. Investigación en este ámbito ha mostrado que terapia de mantenimiento con Lenalidomide extiende la supervivencia de pacientes con y sin experimentar los efectos del mieloma de manera activa.

b. Quimioterapia: El propósito de la quimioterapia es el de destruir las células cancerígenas, normalmente deteniendo su crecimiento y división celular a través de medicinas. La quimioterapia se puede dar a través inyecciones intravenosas o a través de pastillas o cápsulas orales. Sin importar la administración, la meta de estas medicinas es que sean distribuidas de manera sistémica (viajando por el flujo sanguíneo a todo el cuerpo). El régimen de quimioterapia será proveído en un horario regular que incluye ciclos de administración de una o varias medicinas. Los quimioterapéuticos usados más frecuentemente en mieloma múltiple son: Ciclofosfamida (Cytosan, Neosar), Doxorubicina (Adriamycin, Doxil), Melfalán (Alkeran), Etopósido (Toposar, VePesid), Cisplatino (Platinol) y Carmustine (BiCNU) ⁽⁸⁾. Usualmente, más de una droga es usada a la vez. Por ejemplo la combinación de Melfalán, Prednisona (un esteroide) y Bortezomib (una terapia de blanco) es común y ha sido aprobada por la Administración de Comidas y Drogas de los Estados Unidos (U.S. FDA) para el tratamiento de nuevos casos de mieloma múltiple ya que prolonga la supervivencia de la persona comparado con Melfalán y Prednisona únicamente. Otra alternativa en combinación incluye Melfalán, Prednisona y Talidomida ^(9, 10). Los efectos de la quimioterapia dependen de la persona y de las dosis utilizadas, pero suelen incluir fatiga, aumento del riesgo de infección, náusea, vómito, pérdida de cabello, pérdida de apetito, diarrea o estreñimiento. Otros efectos incluyen neuropatía periférica (adormecimiento y hormigueo de los pies y las manos), problemas de coagulación de la sangre y bajas cuentas sanguíneas. Estos efectos generalmente desaparecen una

vez que el tratamiento es descontinuado. Ocasionalmente puede ocurrir una reacción de tipo alérgica como urticaria o sarpullido. En esos casos, el tratamiento no se continúa. El tratamiento con quimioterapia normalmente continúa hasta que el mieloma está bajo control.

c. Otros tipos de terapias farmacológicas: Medicinas de tipo esteroidal como Prednisona y Dexametasona pueden ser administradas solas o con otras terapias como la quimioterapia o terapia de blanco como explicamos anteriormente ⁽⁷⁾. Un ejemplo de esto, es la combinación de Lenalidomide (Revlimid) con Dexametasona como agentes de terapia de inducción y de mantenimiento, especialmente para pacientes que no van a poder recibir terapia con células madres. Pacientes que tienen mieloma también suelen recibir inyecciones mensuales de bisfosfonatos que previenen la pérdida de hueso asociado con esta enfermedad.

d. Trasplante de células madre y trasplante de médula ósea: El trasplante de células madre es un procedimiento médico en que la médula ósea que contiene el cáncer es reemplazada por células altamente especializadas llamadas células madres hematopoyéticas. Estas células madre hematopoyéticas son células que forman células sanguíneas y que pueden encontrarse en la médula sanguínea o en la sangre que circula. A este procedimiento se lo llama trasplante de células madres que no es trasplante de médula ósea, pues son esas células madres de la sangre las que son trasplantadas y no tejido de médula ósea. Hay dos tipos de trasplantes de células madres dependiendo de la fuente: Alogénico y Autólogo. El trasplante alogénico usa células madres que fueron donadas por otro individuo. El trasplante autólogo utiliza las células del propio individuo ⁽¹¹⁾. Para pacientes con mieloma múltiple, el trasplante autólogo es el más común. En ambos tipos de trasplantes, la meta es destruir las células de cáncer en la médula, sangre y otras partes del cuerpo usando quimioterapia

y/o radiación, y entonces proveer células madres sanas para reemplazar las que fueron removidas.

e. Terapia de radiación: La terapia de radiación utiliza rayos X de alta energía y otras partículas para destruir las células cancerígenas. El tipo más común de radiación utilizada se la conoce como terapia de radiación de haz externo, pues es radiación provista por la máquina desde afuera del cuerpo. La terapia de radiación también se provee en un horario de tratamientos o fracciones ⁽⁷⁾. Esta terapia puede ser recomendada para pacientes con dolor proveniente del hueso y también cuando la quimioterapia no ha sido efectiva ⁽¹²⁾. Hay que recordar que el dolor que proviene de huesos de la espalda puede ser causado por daño estructural del hueso y en esos casos, la radiación no ayudará, y puede que no permita que la médula ósea responda a otros tipos de tratamiento necesarios.

f. Intervención quirúrgica (Cirugía): No existe en este momento ningún tipo de cirugía para el tratamiento de mieloma múltiple, aunque ciertas cirugías especialmente para complicaciones de tipo óseas o debidas a compresión causada por el tumor o plasmocitomas pueden ser necesarias para aliviar síntomas como dolor, neuropatías o problemas de tipo obstructivo.

Supervivencia

Estudios actuales han encontrado una relación entre la respuesta al tratamiento inicial y la supervivencia de pacientes afec-

tados con mieloma múltiple. Pacientes que no responden al tratamiento tienen un pronóstico pobre con supervivencia de aproximadamente 19 meses. Pacientes que responden al tratamiento de manera marcada, parcial o completa suelen tener una supervivencia media de 42 a 43 meses ⁽¹³⁾. Estudios adicionales desglosan este número aún más y muestran que aquellos que tienen remisión completa sin células plasmáticas clonales sobreviven en promedio 6,6 años. Aquellos que tienen remisión completa pero tienen células plasmáticas clonales presentes sobreviven 4,4 años en promedio, mientras que aquellos que tienen respuestas parciales al tratamiento sobreviven alrededor de 3,3 años ^(14, 15).

Mieloma que no responde al tratamiento

A este tipo de mieloma se lo conoce como "refractario" cuando no responde al tratamiento. Estos pacientes deben tener conversaciones abiertas con el médico y considerar la posibilidad de visitar un médico que tenga experiencia con este tipo de casos. Puede que el paciente requiera una segunda opinión de otro especialista. Como alternativa, algunos pacientes pueden considerar la posibilidad de participar en estudios investigativos o ensayos clínicos de nuevas drogas experimentales u otros procesos alternativos.

a. Remisión y la posibilidad de recurrencia: Se le llama remisión al período en que un cáncer ya no puede ser detectado en el cuerpo, y el paciente ya no tiene síntomas.

Esta remisión puede ser temporal o permanente. El hecho de que no hay certeza si la enfermedad volverá a ocurrir puede causar mucha ansiedad y preocupación a muchos individuos. Si el mieloma múltiple regresa, se lo llama mieloma “recurrente o con recaída.” Cuando esto ocurre, se procede con un ciclo de pruebas que permitirán determinar lo más que se pueda acerca de este caso y una vez más, permitirá determinar las mejores alternativas de tratamiento. Algunos tratamientos como los mencionados anteriormente pueden ser usados, pero con una combinación diferente o a una velocidad o ritmo diferente. El médico puede también sugerir la posibilidad de intentar participar en un estudio o ensayo clínico de investigación, como mencionamos en párrafos anteriores, si es que otras terapias de tratamiento no han sido efectivas. En este momento, hay 2 anticuerpos monoclonales que están siendo investigados y están en las últimas etapas de estudio y prueba, e incluyen Elotuzumab y Daratumumab. Pacientes que han experimentado la recurrencia del mieloma múltiple suelen sentir emociones intensas de incredulidad y miedo. Es importante que se anime a los pacientes para que conversen con sus proveedores de salud acerca de sus sentimientos y determinar qué clase de soporte psicosocial tiene el individuo para enfrentar la situación. Para muchos pacientes, el diagnóstico de recaída del cáncer es causa de gran estrés, y muy difícil de manejar. Así que conversar con el médico, enfermeras, familiares, grupos de apoyo o personas que hayan pasado por situaciones similares, puede ser de gran ayuda.

b. Cuando el tratamiento para mieloma múltiple falla: A pesar de todos los tratamientos disponibles, hay pacientes que no podrán recobrase de esta enfermedad. Si el cáncer no entra en remisión o es controlado, la enfermedad continuará avanzando y contribuirá a la muerte del individuo. Es importante proveer apoyo, como mencionamos

previamente, pero es igualmente importante tener discusiones abiertas y honestas en las cuales el paciente pueda expresar sus preocupaciones, preferencias, miedos, sentimientos y preguntas⁽¹⁶⁾. Es importante asegurarse de que síntomas como dolor, ansiedad, insomnio, depresión y otros sean tratados apropiadamente. Pacientes que tienen cáncer avanzado y que se prevea que vivirán menos de 6 meses, deberían considerar el apoyo del equipo de hospicio. Este equipo tiene la meta de proveer la mejor calidad de vida posible al final de la vida. Los pacientes se verán confrontados con la opción de pasar sus últimos días en el hospital, en una casa de hospicio de enfermos terminales o en el hogar. Pacientes terminales y sus familias deberían tener reuniones con su equipo de salud para determinar la opción que honra de mejor manera sus deseos y favorece su independencia. Una vez que el paciente fallezca, su familia requerirá apoyo para enfrentar sus sentimientos de pesar, tristeza y aflicción.

Mieloma múltiple y cuidado paliativo

a. ¿Qué es cuidado Paliativo? Cuidado paliativo es un tipo de cuidado médico que se especializa en la atención de personas con enfermedades serias y severas. Se enfoca en proveer alivio de síntomas, dolor y estrés relacionado a enfermedades como el mieloma múltiple. La meta del cuidado paliativo es mejorar la calidad de vida de la persona y su familia⁽¹⁷⁾. Este tipo de cuidado es proveído por un equipo de médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, terapistas, capellanes y otros especialistas que trabajan conjuntamente con los médicos para proveer una capa de apoyo y soporte. Este cuidado es apropiado a cualquier edad y en cualquier estadio de la enfermedad.

Tratamiento con cuidado Paliativo puede ser ofrecido al mismo tiempo que el tratamiento curativo, pues no se excluyen

mutuamente como en el caso de cuidado de Hospicio o cuidado terminal.

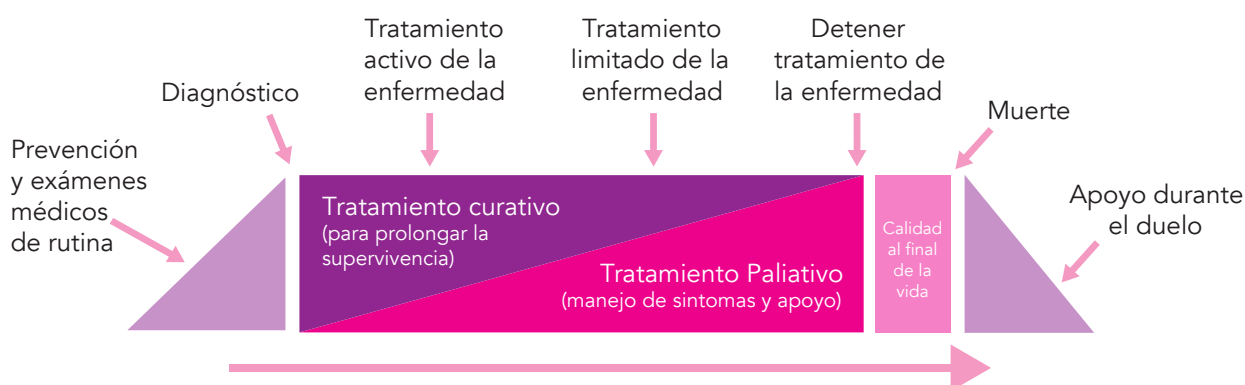


Figura 1. Modelo proactivo de cuidado paliativo para enfermedades avanzadas.

Nota: Los diferentes elementos que ayudan a que un paciente tenga buena calidad de vida varían mucho entre diversos pacientes. Ciertos individuos consideran tener buena calidad de vida bajo ciertas circunstancias que no serían aceptables para otra persona.

A pesar de todo esto, existen muchas herramientas que permiten medir la calidad de vida que tiene un paciente de manera indirecta, algunos ejemplos incluyen: la escala Karnofsky, la escala de calidad de vida relacionada con la salud (health related quality of life – HRQoL), el índice funcional en cáncer (the functional living index-cancer) ^(3, 4, 18).

Tabla 1. La Escala Karnofsky, también llamada, KPS, es una de las formas de medir la capacidad de realizar tareas rutinarias de los pacientes con cáncer ⁽¹⁹⁾.

100	Normal. Sin evidencia de enfermedad
90	Actividad normal. Síntomas menores
80	Actividad normal con esfuerzo. Algún síntoma
70	Se vale por sí mismo, pero no puede llevar una actividad normal
60	Requiere asistencia ocasional. Cuidados para la mayoría de las cosas
50	Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico
40	Incapacitación. Requiere especial asistencia y cuidados
30	Muy incapacitado. Hospitalizado. No muerte inmediata
20	Muy enfermo. Necesita tratamiento de soporte
10	Moribundo. Proceso en progresión rápida
Buen pronóstico en 5 años para resultados >70%	

b. ¿Cómo puede ayudar el equipo de cuidado paliativo?

Una pregunta que escuchamos de manera típica concierne a las terapias que pueden ser ofrecidas para manejo sintomático de pacientes con mieloma múltiple: ¿Que más se puede hacer? A pesar de que esta enfermedad no puede curarse habitualmente, pacientes que padecen mieloma múltiple pueden vivir por años con la enfermedad. Avances recientes en su tratamiento ha hecho que esta enfermedad sea de tipo crónico, de larga progresión y que sea manejable con buen cuidado médico. Los síntomas de mieloma múltiple suelen empeorar con el tiempo, ya que parecen tener una presentación acumulativa. Entre ellos vemos: dolor, fatiga (falta de fuerza y cansancio) y fracturas óseas. Es importante recalcar adicionalmente que ciertos tratamientos, como la quimioterapia, que ayudan a batallar esta forma de cáncer, tienden a dañar las células normales del individuo. Por esta razón, pacientes con mieloma múltiple tratados con medicinas quimioterapéuticas, experimentan infecciones, sangrado, náusea, vómito, pérdida de apetito y pérdida de cabello. El sistema inmune que está afectado también deja que el individuo tenga predisposición a tener neumonías, varicela zoster e infecciones urinarias entre otras. Otros síntomas pueden incluir depresión y ansiedad. Estos síntomas generalmente causan que la persona tenga que bajar su ritmo de vida y que tenga que depender más de su familia o seres queridos. Es importante recordar que pacientes que están recibiendo tratamiento para mieloma múltiple suelen experimentar más síntomas físicos, psicológicos, financieros y sociales. Además estos pacientes suelen tener menor calidad de vida que aquellos que no reciben tratamiento (20). Los especialistas de cuidado paliativo tienen pericia y conocimiento para tratar los síntomas de mieloma múltiple. Ellos pueden ayudar a los pacientes a que comprendan información médica compleja y que los pacientes puedan esco-

ger tratamientos que encajan bien con sus necesidades personales y sus metas personales de tratamiento. El equipo de cuidado paliativo está siempre dispuesto a escuchar las preocupaciones del paciente para que no haya retardo en el tratamiento del malestar, dolor, depresión y ansiedad. Este grupo de especialistas ayuda al individuo y a su familia para que puedan tomar decisiones grandes y pequeñas que están sintonizadas con sus valores personales y espirituales. Tener un equipo de cuidado paliativo tiende a mejorar la comunicación entre el individuo, la familia y el equipo médico.

c. ¿Cuáles son complicaciones típicas del mieloma múltiple y como pueden tratarse?

El tratamiento de cáncer causa en muchas instancias efectos secundarios ya que suele ser considerado un tratamiento muy fuerte y tóxico para el cuerpo. Como mencionamos previamente, el tratamiento de mieloma múltiple incluye terapias para retardar, detener y eliminar el cáncer, pero además es importante tratar los síntomas que experimente el paciente y los efectos secundarios a los tratamientos recibidos. A este enfoque, se lo conoce como cuidado paliativo o de apoyo, e incluye otras formas de administrar apoyo físico, emocional y social. Tratamientos de tipo paliativo varían de manera amplia, e incluyen medicamentos, cambios dietéticos y nutricionales, técnicas de relajación, apoyo emocional, y otras terapias. Para las personas afectadas con mieloma múltiple, el cuidado de soporte reduce el efecto y la carga de los síntomas y las complicaciones relacionadas con el mieloma, estas terapias pueden incluir:

- Uso de antibióticos e inmunoglobulinas administradas de manera intravenosa suelen ser beneficiosos. Estos ayudan tratando y previniendo infecciones de tipo bacterial. En el caso de mieloma múltiple, trimetoprima sulfametoxazol e IGIV (inmunoglobulina intravenosa humana) suelen ser utilizados más frecuentemente ⁽³⁾.

- Uso de plasmaferesis, que se utiliza para reducir el exceso de proteínas en el plasma que cause aumento del espesor y viscosidad de la sangre y de esa manera aliviar síntomas. Durante este procedimiento, la sangre es removida a través de una vena y el plasma es removido del cuerpo. Una vez que se lo ha separado de las células blancas y rojas. Las células son mezcladas con un plasma sustituto (generalmente una solución de la proteína albúmina y se la regresa al paciente.) Este procedimiento es generalmente hecho de manera continua por una máquina llamada "separador celular-sanguíneo" ⁽²¹⁾. Aliviar un aumento en la viscosidad sanguínea puede ayudar a prevenir problemas con coágulos en la vasculatura, pero también mejora el flujo sanguíneo a través de órganos y el sistema de arterias y venas.
- Uso de anticoagulantes que previenen la formación de coágulos para aquellos pacientes que están recibiendo una combinación de un agente inmunomodulador como la Talidomida (Thalidomid) o Lenalidomide (Revlimid) o Pomalidomide (Pomalyst) y Dexametasona (una medicina esteroide). Los anticoagulantes más usados son aspirina, warfarina y enoxaparina ⁽²²⁾.
- Uso de analgésicos o medicinas para el manejo del dolor, especialmente para pacientes que sufren dolor que se origina en el hueso. Una queja frecuente en personas que sufren mieloma múltiple es el dolor que ocurre de manera constante o con exacerbaciones. Este dolor a veces es causado por las lesiones de tipo cancerígeno que causan que los huesos se vuelvan huecos, y cuando

esto sucede, pueden infiltrar la médula ósea y dejar el hueso debilitado y proclive a las roturas o fracturas. Estas medicinas pueden incluir acetaminofén u opiáceos. Anti inflamatorios no esteroideos como ibuprofeno y naproxeno deberían ser evitados porque pueden causar problemas de insuficiencia renal, sangrado gastrointestinal y aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca.

- Uso de medicinas antivirales que pueden tratar y prevenir infecciones causadas por virus como el virus del herpes, especialmente en pacientes que han sido tratados con inhibidores de proteosomas. La medicina más comúnmente utilizada suele ser Aciclovir ⁽³⁾.
- Uso de transfusiones sanguíneas y estimulantes de la formación de células sanguíneas (eritropoyetina) pueden ser de gran ayuda para tratar la presencia de anemia (cuenta baja de células rojas) ^(23, 24). Adicionalmente el uso de medicinas psicoestimulantes puede ayudar con excesivo cansancio y fatiga ⁽²⁵⁾.
- Uso de medicinas antidepresivas que son prescritas no solo para ayudar a los pacientes a lidiar con la reacción normal a un diagnóstico de cáncer, sino también para tratar el dolor causado por neuropatía originada por el mieloma de manera directa o por efectos secundarios de otros tratamientos que se estén usando para combatir el mieloma ⁽²⁶⁾. El instituto nacional de cáncer ha creado una clasificación de terminología para evaluar el grado de neuropatía y ayudar a proveer tratamiento apropiado ⁽²⁷⁾. El uso de medicamentos para depresión puede tener un efecto positivo en la prevención y exacerbación de síntomas depresivos ⁽²⁸⁾.

- Uso de medicinas antiácidas, inhibidores de las bombas de protones que suelen ser usados frecuentemente en pacientes que están tomando esteroides para tratar o evitar problemas gastrointestinales (como sangrados gástricos entre otros).
- Uso de bisfosfonatos que son medicinas que aumentan la densidad de los huesos. Esta terapia ayuda con el dolor de tipo óseo, reduce el riesgo de fracturas patológicas y complicaciones de los huesos ⁽²⁹⁾. Estas medicinas además previenen niveles elevados de calcio en la sangre y reducen los efectos adversos que un calcio elevado puede causar (problemas de conducción cardíaca entre otros) ⁽³⁰⁾.
- Se recomienda ejercicio regularmente ya que mantiene la fuerza muscular, pero también ayuda a los huesos, reduce la pérdida de calcio y previene el cansancio y la fatiga. Hacer ejercicio tiene un impacto notable en la percepción de agotamiento y debilidad ⁽³¹⁾.
- Uso de una dieta balanceada que es alta en calorías y proteínas para ayudar a prevenir el cansancio, infecciones y reemplazar las pérdidas de energía relacionadas a la enfermedad ⁽³¹⁾.
- También es generalmente recomendado que pacientes afectados con ésta y otras formas de cáncer prevengan situaciones que causan estrés y que descansen regularmente ⁽³²⁾.
- Tomar muchos líquidos, especialmente agua que mantiene flujo apropiado para los riñones, y ayuda a la limpieza de toxinas de la sangre.

Otras medidas de cuidado paliativo pueden ser muy similares a los tratamientos encaminados a eliminar el cáncer directamente, como la quimioterapia, la cirugía y radiación, pero en este caso la meta no es curativa, sino más bien el tratamiento de un síntoma. Por ejemplo, se puede hacer una cirugía para tratar de extirpar una masa de plasmocitoma que esté causando presión en la espina dorsal o bloqueando el funcionamiento normal de un órgano. También se puede tratar de restaurar el tamaño o la posición de una vértebra que sufrió una fractura de tipo compresiva para evitar dolor o impacto en la médula nerviosa (como en el caso de cifoplastia o vertebroplastia).

En resumen

Cuando un individuo presenta síntomas o signos de mieloma múltiple, el médico debe obtener exámenes confirmatorios para determinar si la enfermedad está presente, y el grado de compromiso anatómico y fisiológico de la enfermedad en el paciente. Una vez que el diagnóstico de MM es claro, el médico deberá determinar cuándo iniciar terapia de tratamiento siguiendo las guías competentes o pautas mencionadas anteriormente. Durante el tratamiento contra MM, los síntomas del paciente deben ser tratados de manera paliativa para mejorar la calidad de vida del paciente. Si el tratamiento contra la enfermedad no puede ser continuado, un tratamiento eminentemente enfocado en la comodidad del paciente y en evitar sufrimiento es indispensable.

Referencias

1. Get Palliative Care. Multiple Myeloma and Palliative Care. [Internet]. Disponible en: <https://getpalliativecare.org/whatis/disease-types/multiple-myeloma-palliative-care/>
2. Harbor Light Hospice. Palliative Care For Multiple Myeloma. [Internet]. Disponible en: <https://www.harborlighthospice.com/conditions-cared-for/palliative-care-for-multiple-myeloma-patients/>
3. Cömert M, Güneş AE, Şahin F, Saydam G. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. *Turk J Haematol*. 2013; 234-46.
4. Kvam AK, Waage A. Health-related quality of life in patients with multiple myeloma - does it matter? *Haematologica*. 2015; 100: 704-5.
5. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM*. 2007; 100(10): 635-40.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e538-48.
7. Cancer.Net. Multiple Myeloma: Types of Treatment [Internet]. Cancer.Net Editorial Board, 07/2018. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/types-treatment>
8. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009; 113(15): 3435-42.
9. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, et al. Thalidomide-dexamethasone versus interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multi-centre, randomised study. *Br J Haematol*. 2009; 144(5): 653-9.
10. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012; 120(13): 2581-8.
11. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996; 88(12): 4711-8.
12. Lee JW, Lee JE. Local radiotherapy for palliation in multiple myeloma patients with symptomatic bone lesions. *Radiat Oncol J*. 2016; 34(1): 59-63.
13. Bladé J, López-Guillermo A, Bosch F, et al. Impact of response to treatment on survival in multiple myeloma: results in a series of 243 patients. *Br J Haematol*. 1994; 88(1):117-21.
14. Alexanian R, Weber D, Giral S, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith T, Champlin R. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27(10):1037-43.
15. Kyle RA, Leong T, Li S, Oken MM, Kay NE, Van Ness B, Greipp PR. Complete response in multiple myeloma: clinical trial E9486, an Eastern Cooperative Oncology Group study not involving stem cell transplantation. *Cancer*. 2006; 106(9): 1958-66.
16. Healthline. If Treatment for Multiple Myeloma Stops Working. [Internet]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/managing-multiple-myeloma/when-treatment-stops-working#1>

17. Leone AF, Aung AP, Osgood KA, Owens WB, King LE, Liggett E, Drinkwater S, Singleton T, Brown S, Fonte G, Thompson B. Palliative Care Pearls. Columbia, SC: Palmetto Health; 2018.
18. Osoba D. Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2011; 3(2): 57-71.
19. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care*. 1996; 12(1): 5-11.
20. Kiely F, Cran A, Finnerty D, O'Brien T. Self-reported quality of life and symptom burden in ambulatory patients with multiple myeloma on disease-modifying treatment. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017; 34(7): 671-6.
21. Woźniak K, Urbanowska E, Snarski E. [Plasmapheresis in haematology]. *Wiad Lek*. 2015; 68(2): 173-8.
22. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(8): 986-93.
23. Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Intern Med*. 1995; 155(19): 2069-74.
24. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma - A randomized multicenter study. *Blood*. 1996; 87(7): 2675-82.
25. Berenson JR, Yellin O, Shamasunder HK, et al. A phase 3 trial of armodafinil for the treatment of cancer-related fatigue for patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2015; 23(6): 1503-12.
26. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 6: CD011006.
27. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016; 24(8): 3669-76.
28. Lydiatt WM, Bessette D, Schmid KK, et al. Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139(7): 678-86.
29. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5: CD003188.
30. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 21-33.
31. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(1): 30-67.
32. Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB, et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(12): 1335-42.





MIELOMA MÚLTIPLE Otros Países

Mieloma Múltiple en otros países de la región

Paola E. Leone¹

1. Coordinadora General, Red Iberoamericana para la Investigación del Mieloma Múltiple.

El objetivo de este libro es presentar la realidad de América en cuanto a aspectos epidemiológicos, de pruebas de laboratorio clínico, estudios genéticos, tratamientos y supervivencia en el Mieloma Múltiple (MM). Para la escritura de este documento aceptaron participar Argentina, Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, El Salvador, Honduras, México, Perú, Uruguay y Venezuela, contando su experiencia. Además, Estados Unidos, del cual esta información es ampliamente conocida, expone el escenario de los cuidados paliativos en Mieloma Múltiple, otro aspecto poco considerado en Latinoamérica.

Algunos de los países miembros de la REDIMM, sobre todo de América Central, que no aceptaron participar en el libro explicaban la falta de datos, de pruebas de laboratorio o de acceso a tratamientos, con lo que no querían exponer esa situación. Varios grupos de uno de los países de América del Sur nunca mostraron interés en ser miembros de la REDIMM ni aceptaron la invitación de la REDIMM y/o de TAKEDA en participar en este libro dejando claro que quieren, como país, ser totalmente independiente del resto de América Latina aunque han compilado información sobre algunos países del continente. Es así, que en este libro no queríamos dejar de mencionar el contexto de los otros países de la región, para lo cual se revisó la literatura existente sobre cada país.

Brasil

Brasil informa de la infección por *Phialemonium curvatum* en un paciente con MM

después de un trasplante alogénico de médula ósea ⁽¹⁾, los daños del cráneo en 3 casos de MM en un estudio retrospectivo a través de imágenes de resonancia magnética ⁽²⁾, un caso femenino de 55 años con proptosis como primer signo clínico de MM ⁽³⁾, un caso de plasmocitoma de la órbita que involucra la glándula lagrimal con transformación secundaria a MM en una mujer de 42 años ⁽⁴⁾, una paciente con leucemia linfocítica crónica de células B con trisomía del cromosoma 12 que desarrolla un MM ⁽⁵⁾, y un niño de 8 años con afectación ósea, renal y anemia grado 4 asociado a un diagnóstico de MM ⁽⁶⁾.

En cuanto a datos demográficos, se presenta la tasa de prevalencia e incidencia de MM dentro de un estudio prospectivo multicéntrico de enfermedades oncohematológicas en la región de Vale do Paraíba, estado de São Paulo ⁽⁷⁾, la descripción de un caso de leucemia de células plasmáticas ⁽⁸⁾, la caracterización clínica y supervivencia de 39 pacientes con MM en el estado de Rio Grande do Norte de Brasil entre enero 2001 a diciembre de 2014 ⁽⁹⁾.

En relación a las alteraciones cromosómicas se presentan los resultados de 86 pacientes con MM, diagnosticados consecutivamente entre febrero de 2007 y abril de 2011 en un hospital público de São Paulo, los cuales fueron evaluados por clg-FISH para la translocación t(4;14)(p16.3;q32), la delección de 13q14 y de 17p13 y su asociación con índices proliferativos (expresión de Ki-67) y apoptóticos (tinción de anexina-V) ⁽¹⁰⁾, y los datos de un estudio retrospectivo y multicéntrico con 152 pacientes diagnosticados de MM en cinco institucio-

nes públicas brasileñas entre 2002 a 2008, con reordenamientos de 14q32 incluyendo t(11;14), t(4;14) y t(14;16), delección de 13q y de 17p detectados por clg-FISH ⁽¹¹⁾.

Brasil informa sobre su experiencia con aplicación de diferentes tratamientos: el protocolo DD, con la administración de Daunorubicina liposomal y Dexametasona que podría recomendarse antes del trasplante autólogo ⁽¹²⁾, protocolos con Bortezomid y/o Talidomida y sus efectos adversos, principalmente la neuropatía periférica ⁽¹³⁾, y la comparación de la efectividad, en cuanto a efectos adversos y costos, de las terapias basadas en Talidomida versus Lenalidomida ⁽¹⁴⁾.

Costa Rica

En relación a Costa Rica, hay dos trabajos en revistas indexadas con la participación de autores de instituciones del país. Uno de la Universidad de Costa Rica con profesionales del Departamento de Inmunología y Transfusión de la Facultad de Medicina de Hannover, Alemania, sobre las características funcionales y bioquímicas de una actividad de inhibición de la proliferación de linfocitos B solubles producida por células de la médula ósea de pacientes con mieloma múltiple ⁽¹⁵⁾. Otro del Centro Nacional de Dolor y Cuidados Paliativos, San José, Costa Rica con el Instituto Nacional del Cáncer Ciudad de México, México en un estudio retrospectivo sobre el riesgo de nuevas fracturas en la vertebroplastia para el mieloma múltiple ⁽¹⁶⁾.

En una revista nacional, se encuentra la descripción de un caso de amiloidosis cardíaca

en una paciente de 48 años con MM ⁽¹⁷⁾. Una tesis sobre la propuesta de un modelo de manejo en casos de dolor óseo cita algunos datos sobre el MM en Costa Rica ⁽¹⁸⁾.

En noticias como el blog de la Caja Costarricense de Seguro Social ⁽¹⁹⁾ y de la Fundación Sonríe ⁽²⁰⁾ se comunica la realización de trasplantes de médula ósea en enfermedades hematológicas incluyendo el MM.

Cuba

Cuba tiene trabajos en relación a descripción de pacientes con MM, cinco en la revista de Arch Cuba Cancerol de 1950 a 1957, con reportes de casos y descripción de la enfermedad ⁽²¹⁻²⁵⁾; presentación de MM en Cuba en relación a edad, raza y sexo ⁽²⁶⁾; la supervivencia a los 3 años de pacientes con MM y los factores que influyen en ella ⁽²⁷⁾; primer reporte de MM en una mujer con 18 semanas de gestación en Cuba ⁽²⁸⁾; la frecuencia y manifestaciones clínicas del síndrome de hiperviscosidad en 31 pacientes diagnosticados de MM entre enero de 2007 a diciembre de 2011 ⁽²⁹⁾; la caracterización clínica y de laboratorio de 88 pacientes con MM atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología desde el año 2000 al 2010 ⁽³⁰⁾; la detección de un caso por dolor óseo ⁽³¹⁾; y la presentación de un caso de MM típico ⁽³²⁾.

Cuba cuenta con el trasplante autólogo en mieloma múltiple en donde la selección de donante-receptor se realiza en el Centro de Ingeniería Celular y Trasplante de Órganos y Tejidos del Instituto de Hematología e Inmunología ⁽³³⁾.

En un editorial se declara la existencia de guías de tratamiento y protocolos de actuación en varios centros asistenciales pero que no son el resultado de reuniones de consenso ni de estudios propios y se invita a realizar reuniones científicas a nivel local y nacional para debatir este tema ⁽³⁴⁾. En otro, se resume las presentaciones de 18 expertos de Estados Unidos, Unión Europea y Cuba en el taller “Immunotherapy in Multiple Myeloma: Accelerating on the Path to the Patient” celebrado en enero de 2017 en La Habana donde se discutió la importancia clínica de los recientes avances en inmunoterapias en MM, además de su estado actual y potencial terapéutico, temas clave desde diversas perspectivas regionales y oportunidades de colaboración para mejorar los resultados de los pacientes de MM ⁽³⁵⁾.

Guatemala

De Guatemala no hay mucha casuística, 14 casos por cada 100.000 habitantes ⁽³⁶⁾. Se ha descrito un caso de amiloidosis sistémica en un paciente de 71 años con MM ⁽³⁷⁾ y de la utilización del trasplante como tratamiento ⁽³⁸⁾. Profesionales de Guatemala, Panamá y Venezuela describen el caso de un MM en un anciano hispano con una manifestación clínica y de laboratorio inusual ⁽³⁹⁾.

Haití

Sobre pacientes de Haití, hay la descripción de un caso femenino con MM (IgA-k) como causa de muerte en un estudio de 21 autopsias realizadas a Haitianos en un pe-

rido de 33 meses entre 1979 y 1982 en el Hospital Jackson Memorial de Miami ⁽⁴⁰⁾.

Nicaragua

En Nicaragua se presenta un caso de MM correspondiente a una de las 10 autopsias oncológicas realizadas en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez entre 2007 y 2015 ⁽⁴¹⁾.

Panamá

Desde Panamá se presenta la historia clínica de un hombre de 70 años con amiloidosis cardíaca secundaria a MM ⁽⁴²⁾. En el año 2018 por el Día Mundial del Mieloma Múltiple algunos medios sacaron notas en las que puntualizan que la prevalencia es de 400 casos ^(43, 44).

Paraguay

En relación a Paraguay, se encontró un par de comunicados del Instituto de Previsión Social (IPS) sobre el Día Mundial del Mieloma Múltiple y los avances en el diagnóstico con la implementación de nuevas técnicas ⁽⁴⁵⁾ y el trasplante como esquema de tratamiento ⁽⁴⁸⁾. De la misma institución, en una entrevista a abc se informa que en el Servicio de Hematología del Hospital Central del IPS tienen protocolos basados en guías internacionales como trasplante autólogo y esquema terapéutico que utiliza bortezomid, talidomida y dexametasona ⁽⁴⁷⁾, y en una entrevista a la nación se

anuncia las drogas aprobadas y un plan de la Sociedad Paraguaya de Hematología y Medicina Transfuncional para realizar un registro nacional ⁽⁴⁸⁾.

República Dominicana

Una tesis como estudio observacional y transversal con recolección de datos prospectivo analiza la valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de MM que asistieron al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier entre octubre de 2017 a abril de 2018 ⁽⁴⁹⁾. Una noticia en El Día comunica sobre un laboratorio clínico como el único en el país para la determinación de cadenas ligeras libres kappa y lambda ⁽⁵⁰⁾.

De algunos países no se encontraron trabajos generados por cada país, en cambio hay análisis que los citan, por ejemplo, un estudio que reúne datos de MM en 17 países de América Latina, como los de incidencia, tomados de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer ⁽⁵¹⁾ para el período 1990-2007, y datos de mortalidad, obtenidos de la Organización Mundial de la Salud para el período 1995-2013 ⁽⁵²⁾.

En otros trabajos, se analizó la disponibilidad y acceso difícil de medicamentos contra el MM y el impacto en el manejo de la enfermedad en 16 países de América Latina en base a datos recopilados en 2015 ⁽⁵³⁾, y se ha recogido datos de tratamiento de pacientes entre 2006 a 2015, con al menos un año de seguimiento, procedentes de 30 hospitales de 7 países de América Latina ⁽⁵⁴⁾.

Referencias

1. Heins-Vaccari EM, Machado CM, Saboya RS, Silva RL, Dulley FL, Lacaz CS, Freitas Leite RS, Hernandez Arriagada GL. *Phialemonium curvatum* infection after bone marrow transplantation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001; 43(3): 163-6.
2. Amaral L, Chiurciu M, Almeida JR, Ferreira NF, Mendonça R, Lima SS. MR imaging for evaluation of lesions of the cranial vault: a pictorial essay. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3A): 521-32.
3. Pinho AR, Pinho EA, Alessandri EF, Pereira LS. Tumor orbitário como primeira manifestação clínica de mieloma múltiplo: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2009; 72(1): 106-8.
4. Romero IL, Campos FA, Damasceno RW, Vital Filho J, Bison SH. Plasmacytoma of the orbit involving lacrimal gland with secondary transformation into multiple myeloma: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2009; 72(2): 236-8.
5. Pereira WO, Bacal NS, Correia RP, Kanayama RH, Veloso ED, Borri D, Hamerschlak N, Campregher PV. Development of plasma cell myeloma in a B-cell chronic lymphocytic leukemia patient with chromosome 12 trisomy. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 433.
6. Crusoe Ede Q, da Silva AM, Agareno J, Chauffaille Mde L, Bonfim C, Moraes Hungria VT. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(1): e31-3.
7. Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, Vieira TD. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33(2): 120-5.
8. Souza CL, Perini GF, Hamerschlak N, Silveira PA. Plasma cell leukemia. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013; 11(1): 132.
9. da Silva FK, Rafael MJF, de Souza RPCDP, Campos DI, Fortes VA, Ferreira JMA. Caracterización clínica y supervivencia de pacientes con múltiple mieloma en un estado del noreste Brasil. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2017; 33(2): 1-9.
10. Linardi CC, Martinez G, Velloso ED, Leal AM, Kumeda CA, Buccheri V, Azevedo RS, Pelicario LM, Dorlhiac-Llacer P. Evaluation of chromosomal abnormalities by clg-FISH and association with proliferative and apoptotic indexes in multiple myeloma. *Braz J Med Biol Res*. 2012; 45(11): 1074-9.
11. Segges P, Braggio E, Minnicelli C, Hassan R, Zalcberg IR, Maiolino A. Genetic aberrations in multiple myeloma characterized by clg-FISH: a Brazilian context. *Braz J Med Biol Res*. 2016; 49(5): e5034.
12. Dulley FL, Saboya R, Hungria VT, Bueno ND, Mello FG, Frota MT, Chiattoni CS, Barros JC, Mori NS, Sturaro D, Macedo MC, Silva RL, Melo LM, Souza CA. Liposomal daunorubicin and dexamethasone as a treatment for multiple myeloma - the DD Protocol. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123(6): 266-70.
13. Castro TB, Hallack Neto AE, Atalla A, Ribeiro LC. Pharmacovigilance of patients with multiple myeloma being treated with bortezomib and/or thalidomide. *Braz J Med Biol Res*. 2016; 49(6): e5128.
14. Paumgarten FJR. The tale of lenalidomide clinical superiority over thalidomide and regulatory and cost-effectiveness issues. *Cien Saude Colet*. 2019; 24(10): 3783-92.
15. Quesada S, Leo R, Deicher H, Peest D. Functional and biochemical characteristics of a soluble B lymphocyte proliferation-inhibiting activity produced by bone marrow cells from multiple myeloma patients. *Cell Immunol*. 1995; 62(2): 275-81.

16. Rocha Romero A, Hernández-Porras BC, Plancarte-Sanchez R, Espinoza-Zamora JR, Carvajal G, Ramos Natarén RG, De Los Reyes Pacheco VA, Salazar Carrera IH. Risk of New Fractures in Vertebroplasty for Multiple Myeloma. A Retrospective Study. *Pain Med.* 2020; Mar 9.
17. Fallas-Mora I, Alvarado-Sánchez E, Brenes-Arguedas C. Amiloidosis cardíaca en un paciente con mieloma múltiple. *Acta Med Costarric.* 2019; 61(3): 131-3.
18. Maykall Mora S. Dolor óseo metastásico: propuesta de algoritmo de manejo. Tesis Posgrado en Especialidades Médicas, Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio; 2017.
19. Caja Costarricense de Seguro Social. Trasplante de médula ósea salvó la vida de 79 pacientes en el 2017. [Internet]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?trasplante-de-medula-osea-salvo-la-vida-de-79-pacientes-en-el-2017>.
20. Fundación Sonríe Conmigo. Trasplante autólogo – autotrasplante. [Internet]. Disponible en: <https://www.fundacionsonrieconmigo.org/Informate/Trasplantes/TrasplanteAutologo-Autotrasplante>.
21. Bidot Peralta C. Leucemia de células plasmáticas: informe de un caso. *Arch Cuba Cancerol.* 1950; 9(10-12): 323-31.
22. Guerra Rousseau R. Mieloma múltiple, hiperproteinemia y proteinuria de Bence Jones. *Arch Cuba Cancerol.* 1951; 10(7-9): 258-69.
23. Guerra Rousseau R, Toyo Gómez V. Mieloma múltiple, estudio de fracciones de proteínas sanguíneas en dos casos. *Arch Cuba Cancerol.* 1953; 12(10-11-12): 225-34.
24. Guerra Rousseau R, Figueras W, Bidot C, Beausoleil L. Plasmocitoma múltiple, leucemia de células plasmáticas. *Arch Cuba Cancerol.* 1957; 16(7-9): 303-8.
25. Guerra Rousseau R, Vidal R, Bidot C, Suárez Fernández JM. Plasmocitoma extramedular, cambios en la proteína sanguínea y su valor diagnóstico, informe de un caso. *Arch Cuba Cancerol.* 1957; 16(10-12): 413-9.
26. Mas Martin JC. 321 mielomas múltiples (Síndrome de Kahler) estudiados en relación con la edad, la raza y el sexo en Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 1978; 30(1): 3-8.
27. Fernández Águila JD, García Blay A, Corona Martínez LA, Cabrera Zamora M, Prieto Jiménez L, Guerra Alfonso T. Supervivencia a los 3 años de pacientes con mieloma múltiple. *Medisur.* 2006; 4(3): 8-13.
28. Ramón Rodríguez LG, Agramonte Llanes O, Hernández Padrón C, Espinosa Martínez E, Losada Buchiellón R, Ávila Cabrera O, Gutiérrez Díaz A, García Mazorra M, Hernández Cabezas A. Mieloma múltiple y embarazo. Primer reporte de caso en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2010; 26(1): 70-5.
29. Ramón Rodríguez LG, Avila Cabrera O, Izquierdo Cano L, Espinosa Estrada E, González Pinedo L, Quintero Sierra Y, Gutiérrez Díaz A, Roque García W, Sarduy Sáez S, Hernández Padrón C. Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 29(3): 259-71.
30. Ramón Rodríguez LG, Rivera-Keeling C, Arencibia-Núñez A, Avila-Cabrera OM, Izquierdo-Cano L, Espinosa-Estrada E, González-Pinedo L, Quintero-Sierra Y, Gutiérrez-Díaz A, Hernández-Padrón C. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 29(4) [Internet]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/53>.

31. Solís Cartas U, Torres Carballeira R, de Armas Hernández A, García González V. Dolor óseo como forma de presentación de un mieloma múltiple. *Rev Cubana Reumatología*. 2014; 16(3): 334-8.
32. Porto Franco L, Ramos Díaz DM, Torregrosa Cortinas L, Navarro Pírez D. Presentación de un caso de mieloma múltiple. *Rev Med Electron Portales Médicos*. 2015; [Internet]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/caso-de-mieloma-multiple/>.
33. Health in Cuba. Programas de Trasplantología. [Internet]. Disponible en: <http://www.healthincuba.com/trasplantologia.html>.
34. Fernández Águila JD. 5 de septiembre: Día mundial del Mieloma Múltiple. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016; 32(4) [Internet]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/495/261>.
35. Ghobrial I, Cruz CH, Garfall A, Shah N, Munshi N, Kaufman J, Boise LH, Morgan G, Adalsteinsson VA, Manier S, Pillai R, Malavasi F, Lonial S. Immunotherapy in Multiple Myeloma: Accelerating on the Path to the Patient. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(6): 332-44.
36. Samcam ME. Mieloma múltiple. Newmedia, Universidad Francisco Marroquín. 2009. [Internet]. Disponible en: <https://newmedia.ufm.edu/video/mieloma-multiple/>.
37. Chang P, Borjas L CA, Fernández Fernández V, Godínez F. Amiloidosis sistémica asociada a mieloma múltiple. *Dermatología CMQ*. 2008; 6(2): 131-4.
38. Sánchez B. Avances en el trasplante de células madres en Guatemala. 2010. [Internet]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=edpzLkKk8j0>.
39. Salguero DA, Barletta PA, Sierraalta W. Severe abdominal pain and diarrhea - unusual multiple myeloma presentation with a severe prognosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 70.
40. Moskowitz LB, Kory P, Chan JC, Haverkos HW, Conley FK, Hensley GT. Unusual causes of death in Haitians residing in Miami. High prevalence of opportunistic infections. *JAMA*. 1983; 250(9): 1187-91.
41. Vivas Moncada S. Caracterización de la Autopsia y los Hallazgos Clínicos en pacientes Fallecidos con Enfermedad Oncológica. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez 2007-2015. Tesis Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua; 2016.
42. Iglesias FJ, Wong A, Carrasco F, De Bernard C, Nuñez P. Amiloidosis cardíaca secundaria a mieloma múltiple detectada por ecocardiografía. *Rev Med Panama*. 1994; 19(3): 147-53.
43. Ducreux B. Mieloma múltiple, una enfermedad que se puede tratar. Día a día. 2018. [Internet]. Disponible en: <https://www.diaadia.com.pa/el-pais/mieloma-multiple-una-enfermedad-que-se-puede-tratar-342887>.
44. Vargas M. ¿Sabes qué es el mieloma múltiple? Telemetro. 2018. [Internet]. Disponible en: <https://www.telemetro.com/salud-y-bienestar/2018/09/10/sabes-mieloma-multiple/1110882.html>.

45. Instituto de Previsión Social. Septiembre mes de concienciación de los cánceres hematológicos. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://portal.ips.gov.py/sistemas/ipsportal/noticia.php?cod=1193>.
46. Instituto de Previsión Social. Paciente trasplantada de médula ósea número 124 del IPS fue dada de alta en óptimas condiciones de salud. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://portal.ips.gov.py/sistemas/ipsportal/noticia.php?cod=474>.
47. abc. Mieloma múltiple. 2016. [Internet]. Disponible en: <https://www.abc.com.py/edicion-impresa/suplementos/salud/mieloma-multiple-1460784.html>.
48. La Nación. Especialista explica innovaciones contra mieloma múltiple. 2016. [Internet]. Disponible en: <https://www.lanacion.com.py/2016/12/12/especialista-explica-innovaciones-mieloma-multiple/>.
49. Mora Apolinario L M. Valoración clínica y pronostica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Tesis Posgrado en Hematología Clínica, Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña. Distrito Nacional; 2018.
50. El Día. Prueba diagnóstica de mieloma múltiple en República Dominicana. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://eldia.com.do/prueba-diagnostico-de-mieloma-multiple-en-republica-dominicana/>.
51. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med*. 2018; 7(5): 2101-8.
52. Pessoa de Magalhães Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro Cabrera JR, Garcia DK, Vega GQ, Macias J, Oliveros Alvear JW, Royg M, Neves LA, Lopez Dopico JL, Espino G, Ortiz DR, Socarra Z, Fantl D, Ruiz-Arguelles GJ, Maiolino A, Hungria VTM, Harousseau JL, Durie B. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(1): e43-e50.
53. Tietsche de Moraes Hungria V, Chiattonne C, Pavlovsky M, Abenozza LM, Agreda GP, Armenta J, Arrais C, Avendaño Flores O, Barroso F, Basquiera AL, Cao C, Cugliari MS, Enrico A, Foggliatto LM, Galvez KM, Gomez D, Gomez A, de Iracema D, Farias D, Lopez L, Mantilla WA, Martínez D, Mela MJ, Miguel CE, Ovilla R, Palmer L, Pavlovsky C, Ramos C, Remaggi G, Santucci R, Schusterschitz S, Sossa CL, Tuna-Aguilar E, Vela J, Santos T, de la Mora O, Machnicki G, Fernandez M, Barreyro P. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings from the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *J Glob Oncol*. 2019; 5: 1-19.





MIELOMA MÚLTIPLE en América

Paola E. Leone / REDIMM

ISBN: 978-9942-40-856-3



9 789942 408563