



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA

CARRERA DE MEDICINA

“MIELOMA MÚLTIPLE”

TRABAJO DE TITULACIÓN

TIPO: ANÁLISIS DE CASOS

Presentado para optar el grado académico de:

MÉDICO GENERAL

AUTOR: JESSENIA CAROLINA SAGÑAY CUJILEMA

DIRECTOR: DR. MAURO OLWALDO ALULEMA ÁLVARO

Riobamba – Ecuador

2019

@2019, Jessenia Carolina Sagñay Cujilema.

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo Jessenia Carolina Sagñay Cujilema declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras **Fuentes** están debidamente citados y referenciados.

Como autor (a) asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 2019

Jessenia Carolina Sagñay Cujilema

060495254-9

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA
CARRERA DE MEDICINA

El Tribunal del trabajo de titulación certifica que: El trabajo de titulación: Tipo Análisis de Casos, **MIELOMA MÚLTIPLE**, **Realizado por** la señorita: **JESSENIA CAROLINA SAGÑAY CUJILEMA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de titulación, El mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

| | FIRMA | FECHA |
|---|--------------|--------------|
| Dr. Marcelo Ramiro Montufar Silva PRESIDENTE DEL TRIBUNAL | _____ | _____ |
| Dr. Mauro Oswaldo Alulema Álvaro DIRECTOR/A DEL TRABAJO DE TITULACION | _____ | _____ |
| Dra. Silvia Aracelly Proaño Lucero MIEMBRO DE TRIBUNAL | _____ | _____ |

TABLA DE CONTENIDOS

| | Páginas |
|--|-----------|
| RESUMEN | x |
| ABSTRACT | xi |
| CAPITULO I | |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | i |
| <i>1.1 Estrategia de búsqueda.....</i> | <i>3</i> |
| <i>1.2 Criterio de elegibilidad.....</i> | <i>3</i> |
| <i>1.3 Selección de estudios y recopilación de datos</i> | <i>3</i> |
| <i>1.4 Mieloma múltiple</i> | <i>4</i> |
| <i>1.4.1 Concepto</i> | <i>4</i> |
| <i>1.4.2 Epidemiología</i> | <i>5</i> |
| <i>1.4.3 Patología</i> | <i>6</i> |
| <i>1.4.4 Manifestaciones clínicas:</i> | <i>7</i> |
| <i>1.4.5 Diagnóstico.....</i> | <i>10</i> |
| <i>1.4.6 Estadificación y evaluación de riesgos.....</i> | <i>13</i> |
| <i>1.4.7 Tratamiento.....</i> | <i>14</i> |
| CAPITULO II | |
| 2. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO..... | 20 |
| <i>2.1 Anamnesis</i> | <i>20</i> |
| <i>2.2 Antecedentes</i> | <i>20</i> |
| <i>2.2.1 Antecedentes patológicos personales:</i> | <i>20</i> |
| <i>2.2.2 Antecedentes patológicos familiares:</i> | <i>21</i> |

| | | |
|------|--|----|
| 2.3 | <i>Motivo de consulta:</i> | 21 |
| 2.4 | <i>Enfermedad actual:</i> | 21 |
| 2.5 | <i>Revisión actual de aparatos y sistemas:</i> | 21 |
| 2.6 | <i>Examen físico</i> | 22 |
| 2.7 | <i>Diagnostico presuntivo</i> | 23 |
| 2.8 | <i>Exámenes complementarios</i> | 23 |
| 2.9 | <i>Análisis</i> | 27 |
| 2.10 | <i>Diagnóstico definitivo</i> | 28 |
| 2.11 | <i>Tratamiento</i> | 28 |
| 2.12 | <i>Evolución</i> | 28 |
| 2.13 | <i>Ingreso al hospital Eugenio Espejo</i> | 29 |

CAPITULO III

| | | |
|----|------------------------|----|
| 1. | HALLAZGOS | 32 |
|----|------------------------|----|

| | | |
|--|---------------------------|----|
| | CONCLUSIONES | 34 |
|--|---------------------------|----|

| | | |
|--|------------------------------------|----|
| | LISTA DE ABREVIATURAS | 35 |
|--|------------------------------------|----|

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 2-1 Biometría hemática 05/02/2019..... | 23 |
| Tabla 2-2 Tiempos de coagulación 05/02/2019. | 24 |
| Tabla 2-3 Química sanguínea. 05/02/2019 | 24 |
| Tabla 2-4 Química Sanguínea 05/02/2019..... | 25 |
| Tabla 2-5 Frotis de sangre periférica 10/02/2019 | 27 |
| Tabla 2-6 Perfil estudio de Médula Ósea 11/02/2019..... | 29 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 2 1: Radiografía de Tórax..... | 26 |
| Figura 2 2 Radiografía lateral de cráneo..... | 26 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1.1: Tasa de incidencia del mieloma por edad..... | 5 |
| Gráfico 2.1: Tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico | 11 |

INDICE DE ANEXOS

Anexo A: Consentimiento informado

RESUMEN

El presente trabajo de titulación presentó el estudio del Mieloma Múltiple, con el análisis de un caso clínico del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, masculino de 32 años de edad sin antecedentes familiares, personales o quirúrgicos de importancia que acudió a esta casa de salud por presentar un cuadro de dolor lumbar de 6 meses de evolución tratado previamente en varios centros de atención primaria sin resolución, el cual es ingresando al servicio de Medicina Interna donde se realizan múltiples exámenes tanto de laboratorio como de imagen y que asociado a su sintomatología determinaron su diagnóstico motivo por el cual se realiza seguimiento a la evolución de su patología y debido a los requerimientos en el tratamiento el paciente es referido a un Hospital de Tercer nivel donde establecen su manejo y las opciones terapéuticas en base a sus características clínicas. En el presente estudio se utilizan como material para revisión, diversos estudios retrospectivos a nivel mundial que determinan los indicadores clínicos, laboratorio, imagen y sobre todo histológicos que coinciden con los que presento el paciente, aunque no se encuentra asociado a los datos epidemiológico pues se considera que la enfermedad es infrecuente en la población adulta joven, a pesar de ello se concluye que el diagnóstico, seguimiento y referencia fueron acertados para el paciente. El análisis de este caso nos lleva a reflexionar sobre las características de estas enfermedades infrecuentes y encaminarlas de manera rápida y concreta hacia su manejo más adecuado, para poder evitar sus complicaciones y aumentar su supervivencia y calidad de vida.

Palabras clave: <MIELOMA MÚLTIPLE>, <INSUFICIENCIA RENAL>, <OSTEOLISIS>, <CÉLULAS PLASMÁTICAS>, <ANEMIA>, <QUIMIOTERAPIA>.

ABSTRACT

This degree work was presented on the Multiple Myeloma study field, with a clinical case analysis performed at the General Teaching Hospital in Riobamba province, a 32-year-old male without family, personal or surgical history who came to this health clinic, presenting an lumbar pain symptom chart that consisted of 6 months evolutionary development duration previously treated in several primary health care centers without any resolution, whom was admitted into the internal medicine service where multiple laboratory and imaging tests were conducted and by being associated with his symptomatology, a diagnosis was determined for this reason according to his pathology evolution being monitored continuously and due to the requirements in the patient treatment who was transferred to a third level hospital where they decided his management and therapeutic options based on his clinical characteristics. In this case study, various retrospective studies are used as a review material worldwide that determine the clinical, laboratory, imaging and especially histological indicators that coincide with those presented by the patient, although it is not associated with epidemiological data as it is considers that the disease is uncommon in the young adult population, despite this, it is concluded that the diagnosis, follow-up and referral were correct for the patient. The analysis of this case leads us to reflect on the characteristics of these infrequent diseases and direct them quickly and concretely towards their most adequate management, in order to avoid their complications and increase patients' survival for a better life quality.

Keywords: <MULTIPLE MYELOMA>, <KIDNEY FAILURES>, <OSTEOLYSIS>, <PLASMA CELLS>, <ANEMIA>, <CHEMOTHERAPY>.

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

El primer caso de Mieloma Múltiple (MM) fue reportado en el año de 1845 y durante muchos años se consideró esta patología como un tumor óseo, este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y recientemente en las últimas décadas fue considerada como un desorden de las células plasmáticas que incluyen una amplia variación de fases desde una premaligna, denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), que puede evolucionar a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático” y finalmente al “mieloma múltiple sintomático” (MMS) (Borja, Bravo, and Morales 2014) (Fantl et al. 2012).

En la actualidad el MM se caracteriza por tener un gran impacto, tanto desde una visión social y sanitaria así como económica. Se estima que en los próximos años existirá un aumento de la incidencia relacionado a los avances en las técnicas diagnósticas y también se espera un incremento de la prevalencia debido al aumento de la tasa de supervivencia con la introducción de nuevos fármacos (Stolses and Borim 2018).

En términos generales, los pacientes con MM se caracterizan por tener una edad avanzada, presentar numerosas comorbilidades y manifestar determinadas anomalías citogenéticas. La sospecha clínica debe hacerse en todo paciente que se presente con un cuadro clínico de etiología inexplicable caracterizado por: deterioro progresivo de la función renal, síndrome anémico en algunas ocasiones asociado a citopenias, dolor a nivel óseo y además trastornos endocrinológicos de diagnóstico reciente (Stolses and Borim 2018) (Borja, Bravo, and Morales 2014).

El MM es considerado hasta el día de hoy como una enfermedad incurable cuyo tratamiento se dirige a obtener una mayor tasa de supervivencia libre de síntomas; por lo que es importante el diagnóstico precoz, su pronóstico ha mejorado y cada vez hay más series que superan los 5 años de mediana de supervivencia. Todo se lo atribuye a la introducción de 3 nuevos fármacos con

gran eficacia en la enfermedad: talidomida, lenalidomida y bortezomib (García-Sanz, Mateos, and San Miguel 2007) (Borja, Bravo, and Morales 2014).

Durante los últimos años se han logrado grandes avances en los tratamientos, lo que produce una mejor supervivencia general y permite que los pacientes tengan una buena calidad de vida durante años. La complejidad de esta patología hace necesaria una atención especializada e integral por parte de distintos especialistas (Degennaro 2013) (Stolses and Borim 2018).

El Registro Nacional de Tumores que lleva la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), en sus últimas estadísticas señala que este tipo de neoplasia se encuentra entre los primeros 25 tumores del Ecuador, a pesar de que el promedio en nuestro país es bajo en relación a los registros mundiales, el MM tiene una frecuencia considerable y existen pocas publicaciones que aporten con la investigación sobre la enfermedad en el país y a nivel de Latinoamérica, lo que hace indispensable el conocimiento de su patogénesis, su cuadro clínico y tratamiento adecuado, para poder remitir al paciente a un centro especializado lo más pronto posible y que mejore su pronóstico y calidad de vida.

1.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda metodológica de la literatura fue realizada de manera independiente, por autores utilizando varias fuentes bibliográficas como Pubmed, Medline, Scielo, Clinical Practice Guideline, Paper OMS, Cochrane Library. La revisión del caso incluye búsquedas tanto integradas como separadas con los términos principales mieloma, insuficiencia renal, osteolisis, anemia, quimioterapia; los mismos que son nuestra referencia de lectura para el análisis y discusión del caso.

1.2 Criterio de elegibilidad

Los estudios elegibles incluyen artículos de revisión, informes de casos, estudios y análisis de los mismos, dentro de los cuales se presentaron pacientes con mieloma múltiple y sus diferentes complicaciones clínicas. Los estudios describen las características sociales, demográficas, clínicas, resultados de laboratorio, imagen e histopatológicos de los pacientes, después del seguimiento continuo se consideró que el paciente tiene un diagnóstico de mieloma múltiple si presenta las características clínicas de esta patología.

1.3 Selección de estudios y recopilación de datos

El procedimiento para la selección inició con la revisión del título, los argumentos y características propias, excluyendo los manuscritos sin ninguna correlación con la patología de análisis. Los estudios publicados se clasificaron de acuerdo a las características, profundidad y criterios de inclusión de cada uno.

Posteriormente, los artículos considerados como elegibles se los considero para la revisión del texto.

1.4 Mieloma múltiple

1.4.1 Concepto

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia que se distingue por la proliferación de células plasmáticas a nivel de la médula ósea, cuando estas células se transforman en malignas se aumenta la producción de proteína M conocida como inmunoglobulina monoclonal o paraproteína, la cual actúa interfiriendo la formación de anticuerpos por lo que el organismo es más proclive a sufrir infecciones. (S. K. Kumar et al. 2018) (Stolses and Borim 2018).

El Grupo Internacional de Trabajo para el Mieloma Múltiple (IMWG) estableció en el año 2014 los criterios para la clasificación de trastornos caracterizados por la proliferación de células plasmáticas que producen la inmunoglobulina monoclonal, en tres tipos (Mosebach et al. 2019).

- Gammapatía monoclonal de significado indeterminado o incierto (MGUS): se ve un reducido número de células plasmáticas y ausencia de daño óseo u otros síntomas, la tasa de progresión a MMS es del 1% al año (Mosebach et al. 2019).
- Mieloma múltiple asintomático o latente (SMM). Se trata de una condición intermedia, cuya tasa de progresión supera el 10% al año, durante los primeros 5 años luego de su diagnóstico (Alvarado-Ibarra et al. 2015).
- Mieloma múltiple sintomático. Se diferencia básicamente por la aparición de lesiones ocasionadas por la infiltración de células plasmáticas en la médula o por la paraproteína M. En esta fase de la enfermedad es cuando se administra los tratamientos disponibles (Stolses and Borim 2018).

Según algunas consideraciones actuales se estima que el MM en realidad es una colección de varias neoplasias malignas de células plasmáticas de distintas variedades citogenéticas (Rajkumar 2019).

1.4.2 Epidemiología

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el MM representa el 1% de todas las neoplasias malignas y del 10-15% de las hematológicas, siendo la segunda hemopatía maligna en términos de prevalencia luego de los linfomas (Alvarado-Ibarra et al. 2015) (Dimopoulos et al. 2017).

Esta enfermedad pocas ocasiones afecta a sujetos menores de 30 años de edad, por lo que se considera que es más frecuente en la población de la tercera edad, con una media de 70 años, de hecho aproximadamente el 90% de los casos son pacientes mayores de 50 años y se considera que más del 75% ocurre en una población mayor a 60 años, además cabe recalcar que solo se ha registrado un 3% en menores de 40 años (Stolses and Borim 2018) (Borja, Bravo, and Morales 2014).

Este mismo patrón se observa en un estudio realizado en el 2012, en donde denota claramente que la población adulta mayor presenta la mayor tasa de incidencia.

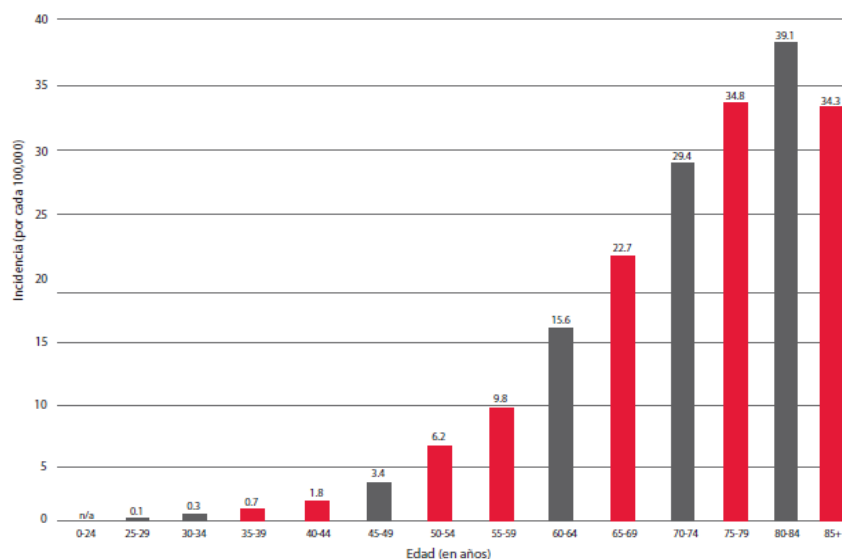


Gráfico 1.1: Tasa de incidencia del mieloma por edad.

Fuente: Cancer Statistics Review 2012

Realizado por: Sagñay, Jessenia. 2019

La incidencia de MM es muy variable entre los países, pero ha incrementado de manera uniforme desde 1990, a nivel mundial en 2016 hubo 138509 casos nuevos con una tasa de incidencia por

edad de 2.1 por 100 000 habitantes, los casos incidentes entre 1990 a 2016 aumentaron en un 126% a nivel mundial (Bensenor et al. 2018)

Según las últimas estadísticas en 2018, se diagnosticaron 30770 nuevos casos en los Estados Unidos, lo que representa el 1.8% de todos los nuevos casos hallados. El número de muertes en 2018 fue de 12770, lo que representa el 2.1% de todas las muertes por cáncer. (Content et al. 2019)

Aproximadamente unas 15.000 personas se diagnostican de mieloma múltiple en América cada año. En los países occidentales, la incidencia anual ajustada es de 5.6 casos por cada 100,000 personas. (Palumbo 2011) (Low 2011).

Hasta el momento no se han identificado diferencias relevantes en la incidencia por sexos y, respecto a la raza, se presume una mayor incidencia en negros americanos y población caribeña respecto a otras poblaciones. (García-Sanz, Mateos, and San Miguel 2007)

En esta enfermedad excepto por una exposición en dosis elevadas de radiaciones ionizantes, no se ha identificado claramente ningún factor predisponente. Aunque se han descrito casos familiares, los mismos que son excepcionales. El riesgo de sufrir MM es 3.7 veces mayor para los individuos con un familiar de primer grado que haya sufrido la enfermedad. (Alvarado-Ibarra et al. 2015). (I. Charlot-Lambrecht, J.-H. Salmon, L. Gagneux-Lemoussu and Eschard 2007)

Por otro lado, debido al pronóstico heterogéneo difícil de predecir se estima que la mediana de supervivencia varía entre los 5 años que no supera el 40% en muchos casos, puede llegar incluso hasta los 6 o 7 años teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles hasta el momento (Stolses and Borim 2018) (Borja, Bravo, and Morales 2014).

A pesar de los datos anteriores se estima que en pacientes con una edad menor de 60 años, la supervivencia en el 30% alcanza los 10 años. (Palumbo 2011)

1.4.3 Patología

Esta alteración se debe principalmente al conjunto de aberraciones cromosómicas identificables en el 20 al 60% de los casos, tanto en su número como en su estructura, que por sus características lo convierten en una entidad molecular bastante heterogénea. (Mosebach et al. 2019)

Se considera que el origen de la célula es un linfocito B poscentro germinal que se aloja en la médula ósea y se ha diferenciado a célula plasmática, una vez formada su proliferación y supervivencia dependen de varias citosinas principalmente la interleucina 6 (IL-6) considerado un importante factor de crecimiento para dichas células. (V. Kumar, Abbas, and Aster 2010)

Las células plasmáticas neoplásicas median la destrucción ósea, debido a la producción de la proteína MIP1 α que estimula la síntesis del receptor del ligando NF- κ B (RANKL) por las células del estroma de la médula ósea, lo cual a su vez, activa los osteoclastos, otros factores liberados desde las células de mieloma, como los moduladores de la vía Wnt, son inhibidores potentes de la función de los osteoblastos, el efecto neto es una reducción en la reabsorción ósea, lo que provoca hipercalcemia y fracturas patológicas. (V. Kumar, Abbas, and Aster 2010) (I. Charlot-Lambrecht, J.-H. Salmon, L. Gagneux-Lemoussu and Eschard 2007).

El aumento de la resorción ósea y la supresión de la médula ósea hematopoyética normal dan como resultado los siguientes síntomas clásicos: anemia, hipercalcemia y osteólisis. La producción de paraproteínas también produce insuficiencia renal (Mosebach et al. 2019).

Básicamente se considera que el MM como se ha mencionado anteriormente, surge de una proliferación premaligna de células plasmáticas monoclonales que se derivan de células B, es decir evoluciona más comúnmente a partir de una MGUS que progresa a SMM y, finalmente, a mieloma sintomático (Palumbo 2011).

1.4.4 Manifestaciones clínicas:

En las primeras etapas del MM algunos pacientes no tienen signos ni síntomas de la enfermedad, es por ello que aproximadamente un tercio de los que presentan la patología se detecten antes de que aparezcan los síntomas, a menudo cuando los resultados de exámenes de laboratorio que fueron parte de un examen médico de rutina muestran alteraciones (Degennaro 2013).

Cuando aparecen manifestaciones clínicas estas están relacionadas con el daño de órgano blanco, manifestado esencialmente por anemia, hipercalcemia, daño renal, lesiones óseas, e infecciones bacterianas recurrentes, entre otras (Borja, Bravo, and Morales 2014).

1.4.4.1 Efectos en los huesos

El dolor óseo es el síntoma más frecuente que generalmente se manifiesta en el 60-80% de los pacientes en el momento del diagnóstico, se ubica sobre todo en huesos con gran cantidad de médula ósea, es decir, por orden de frecuencia: cráneo, columna vertebral, costillas y pelvis, el origen del dolor son lesiones osteolíticas, osteoporosis grave o fracturas, ocasionadas por un desequilibrio entre resorción y formación ósea (García-Sanz, Mateos, and San Miguel 2007).

Una de las complicaciones que se puede observar es que el daño óseo progresivo puede provocar fracturas de los huesos largos o fracturas por compresión en la columna vertebral (R Mhaskar et al. 2017).

1.4.4.2 Efectos en la sangre y en médula

Dentro de los efectos en la sangre que podemos encontrar uno de los más comunes es la anemia, pues según estudios se presentan hasta en el 50% de los pacientes una de tipo moderada (10 g/dl) y en un 25% de los casos una anemia grave (< 8 g/dl), su causa es multifactorial jugando un papel importante: la reducción de eritropoyetina circulante, debido al aumento de citocinas y a la posible lesión renal asociada, y la activación de la apoptosis en los progenitores eritroides. Otras de las causas de anemia pueden ser: la invasión de la médula ósea, el efecto diluyente de la hiperproteinemia plasmática y la quimioterapia. Por ende también son frecuentes los síntomas

constitucionales siendo la fatiga el síntoma prevalente en un 82% (García-Sanz, Mateos, and San Miguel 2007) (Alvarado-Ibarra et al. 2015).

Cuando la enfermedad avanza, también puede disminuir la concentración de otras células como la cantidad de glóbulos blancos y plaquetas (Degennaro 2013).

Otra característica importante es la hipercalcemia, presente en un tercio de los pacientes cuando se diagnostican y un 30% adicional se desarrolla durante el progreso de la enfermedad (García-Sanz, Mateos, and San Miguel 2007).

Se ha determinado que aproximadamente el 13% tiene concentraciones de calcio mayores de 11 mg/dL, lo que conlleva a presentar: fatiga, estreñimiento, náusea, sed, confusión. Además este exceso de calcio se precipita en los túbulos renales, lo que exacerba el daño renal. (Alvarado-Ibarra et al. 2015)

Por otro lado si consideramos la médula normal hay relativamente pocas células plasmáticas, en pacientes con mieloma, las células plasmáticas a menudo se encuentran en cantidades anormalmente altas, estas se acumulan de manera no controlada y forman tumores en la médula (Degennaro 2013).

1.4.4.3 Efecto en el riñón

La insuficiencia renal (IR) aparece en un 25-30% de los pacientes, su origen es multifactorial, pero esencialmente se debe a la proteinuria de Bence Jones (cadenas ligeras). Dos mecanismos podrían explicar la toxicidad renal de estas proteínas, en primer lugar, algunas cadenas ligeras son directamente tóxicas para las células epiteliales y en segundo lugar, las proteínas de Bence Jones se combinan con una glucoproteína urinaria que en condiciones ácidas forman cilindros tubulares que obstruyen la luz tubular e inducen una reacción inflamatoria a su alrededor conocido como “riñón de mieloma” o “nefropatía por cilindros de cadenas ligeras”. (V. Kumar, Abbas, and Aster 2010)

Otras causas identificables son: hipercalcemia, hiperuricemia, deshidratación, infecciones urinarias de repetición y amiloidosis. Suele ser una IR crónica, pero en ciertas ocasiones también puede manifestarse como IR aguda (García-Sanz, Mateos, and San Miguel 2007).

Se ha determinado que cerca del 25% de los pacientes tienen concentraciones plasmáticas de creatinina mayor de 2 mg/dL (Alvarado-Ibarra et al. 2015).

1.4.4.4 Otros efectos

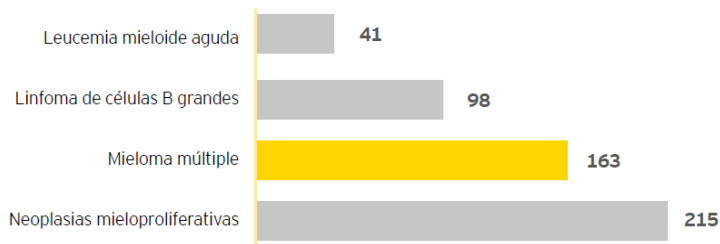
El síndrome de hiperviscosidad es raro aproximadamente del 4-8% y suele manifestarse con: cefalea, visión borrosa, somnolencia, edema papilar, hemorragias retinianas, sangrado gastrointestinal, e insuficiencia cardíaca (Alvarado-Ibarra et al. 2015).

También se ha relacionado el MM con infecciones consideradas la primera causa de mortalidad con una incidencia de 0,8 a 2,2 episodios por paciente y año, y se considera que se encuentran entre 7 y 15 veces por encima de la observada en pacientes hospitalizados por otros motivos (García-Sanz, Mateos, and San Miguel 2007).

Aunque no es muy común se ha visto pacientes con síntomas de compresión de nervios raquídeos afectando a 5% durante el transcurso de la enfermedad, las manifestaciones clínicas son variantes en dependencia del sitio donde ocurre la compresión, y podemos encontrar: pérdida de la sensibilidad, parestesias, debilidad de los miembros inferiores, dificultad para la marcha, entre otros. (Alvarado-Ibarra et al. 2015).

1.4.5 Diagnóstico.

El MM es una patología con un diagnóstico significativamente más tardío que otros tumores hematológicos como la leucemia (41 días) o algunos linfomas (98 días). (Stolses and Borim 2018)



Fuente: D. A. Howell, A. G. Smith et al. "Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network". BMC Hematology, 2013

Gráfico 2.1: Tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico

Fuente: A report from the Haematological Malignancy Research Network. 2013

Realizado por: Sagñay, Jessenia. 2019

Según los especialistas, aproximadamente en un 70% de los casos, la primera sospecha de MM tiene lugar en los centros de atención primaria. Asimismo, la enfermedad también puede ser detectada en el área de urgencias o por otros especialistas como traumatólogos o nefrólogos, debido a que un 80% de los pacientes presentan osteoporosis o fracturas óseas en el instante del diagnóstico y un 25% de los mismos padecen insuficiencia renal. Aun así, el diagnóstico definitivo lo determina el hematólogo (Stolses and Borim 2018).

1.4.5.1 Exámenes complementarios

El diagnóstico de MM debe basarse en los siguientes exámenes:

Se debe realizar la detección y evaluación del componente monoclonal por electroforesis de proteínas en suero o también en orina (recolección de orina en 24 horas). También se evaluará la infiltración de células plasmáticas, por medio de la aspiración y/o biopsias de médula ósea que en la actualidad son las opciones estándar para valorar el número y las características de las células plasmáticas. Es indispensable además el recuento completo de células sanguíneas, frotis de sangre periférica, con creatinina sérica, aclaramiento de creatinina y nivel de calcio (Dimopoulos et al. 2017).

Un pilar importante dentro del diagnóstico de esta entidad es la evaluación de las lesiones del hueso lítico mediante la tomografía computarizada (TC) de baja dosis en todo el cuerpo que constituye el nuevo estándar pues en ella se ven signos de osteolisis, osteopenia y fractura patológica además de evaluar los signos morfológicos de respuesta luego del tratamiento, otros

exámenes como la radiografía convencional también se utiliza si la tomografía no está disponible. La resonancia magnética se recomienda cuando se sospecha de compresión en la médula espinal. Se puede además usar resonancia magnética según su disponibilidad para evaluar la presencia de lesiones focales óseas. La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) se puede realizar para evaluar las lesiones óseas, de acuerdo con la disponibilidad y los recursos. (Dimopoulos et al. 2017). (Mosebach et al. 2019)

Un estudio realizado por el IMWG publicado en 2017 pudo mostrar que una cuarta parte de los pacientes examinados de mieloma que corresponden al 22% tenían un estudio radiográfico normal, pero eran visibles lesiones osteolíticas adicionales en la tomografía computarizada de bajas dosis, por lo tanto, requerían tratamiento. Es por ello que las directrices de la Red Europea de Mieloma (EMN) recomiendan el uso de tomografía computarizada en todo el cuerpo como el nuevo estándar para detectar lesiones osteolíticas relevantes (Mosebach et al. 2019).

1.4.5.2 Criterios diagnósticos

Los nuevos criterios de diagnóstico están destinados a definir una población de pacientes con mieloma que son sintomáticos o pronto se volverán sintomáticos y, por ende, requieren terapia urgente. Con estos nuevos criterios, muchos pacientes que anteriormente se habrían definido como mieloma latente ahora se definirán más apropiadamente como activos. La intención es facilitar la detección y tratamiento tempranos, con el fin de mejorar la supervivencia (Content et al. 2019).

Los criterios del IMWG publicado en 2014 son utilizados actualmente. El diagnóstico de MM requiere la evidencia de 10% o más de células plasmáticas en examen de médula ósea o plasmacitoma probado por biopsia. Además se debe considerar las características de CRAB establecidas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones de hueso lítico y tres biomarcadores específicos: células plasmáticas de 60% o más, relación de cadena ligera libre de suero ≥ 100 y más de una lesión focal en el estudio de resonancia magnética (Rajkumar 2019).

A continuación se detalla cada uno de estos criterios, para establecer el diagnóstico se deben cumplir ambos criterios presentados a continuación:

1. Células plasmáticas clonales de médula ósea $\geq 10\%$ o plasmacitoma óseo o extramedular probado por biopsia
2. Uno o más de los siguientes eventos que definen el mieloma:

○ Evidencia de daño a órgano blanco:

- Hipercalcemia: calcio sérico >1 mg/dL más alto del límite superior de lo normal o >11 mg/dL.
- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica >2 mg/dL)
- Anemia: hemoglobina > 2 g/dL por debajo del límite inferior normal o <10 g/dL
- Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía, tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET-TC).

○ Según Rajkumar también debe tener uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:

- Porcentaje clonal de células plasmáticas en médula ósea $\geq 60\%$
- Relación de cadena ligera libre de suero implicada / no implicada ≥ 100 mg / l
- Dos o más lesiones focales basadas en estudios de resonancia magnética del esqueleto cada lesión debe tener u tamaño mínimo de 5 mm (Rajkumar 2019).

Un diagnóstico de mieloma sintomático requiere la presencia de proteína monoclonal o proteína M en suero, orina o ambos, el 97% de las personas con MM tienen proteína M presente (R Mhaskar et al. 2017).

1.4.6 Estadificación y evaluación de riesgos

Una vez realizado el diagnóstico el médico puede tener una visión clara de las características del mieloma y puede realizar el estadiaje del mismo, el cual indica la evolución del mieloma y con ello refleja las expectativas de vida para cada paciente (Mateos 2016).

En 1975, Durie y Salmon crearon un sistema de estadificación basado en los niveles de hemoglobina y calcio sérico, lesiones óseas, gradiente M y función renal para reflejar la carga tumoral y encontraron una correlación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia. En 2003, se presentó el sistema de estadificación “Durie & Salmon Plus”, que proponía etapas de enfermedad en función del número de lesiones focales utilizando resonancia magnética o PET/CT, cabe señalar que esta último estadiaje no está respaldado por estudios y es el resultado de una definición bastante arbitraria, por lo que actualmente no es utilizada (Mosebach et al. 2019).

Desde 2005, el reconocido sistema internacional de estadificación (ISS) clasificó la enfermedad en base a β 2-microglobulina y albúmina en suero en 3 etapas: I: β 2-microglobulina < 3.5 mg/mL y albúmina sérica > 3.5 g/dl con sobrevida media de 62 meses. II: ni I ni III con una sobrevida media de 44 meses. III: β 2-microglobulina > 5.5 mg/mL con una sobrevida media 29 meses. Normalmente, se considera que un buen estadiaje de la patología predice la tasa de supervivencia de un paciente con un 70% de precisión (Stolses and Borim 2018).

1.4.7 Tratamiento.

Lo primero y más importante es determinar si el paciente requiere tratamiento, los pacientes con MGUS y MMS no deben someterse a tratamiento, por el contrario deben ser vigilados de manera estrecha y mantenerse en observación y evaluación periódica cada tres a seis meses (Alvarado-Ibarra et al. 2015).

1.4.7.1 Tratamiento de soporte

Entre los medicamentos más utilizados tenemos la eritropoyetina 40 000 U SC semanales en pacientes con menos de 10mg/dl de hemoglobina y se debe discontinuar cuando el valor llegue a 11 g/dl, se debe tener cuidado por el riesgo de presentar trombosis especialmente en el uso concomitante con talidomida (Martinez 2017).

Además se recomienda el uso de los bifosfonatos en el manejo de pacientes que presentan lesiones líticas u osteoporosis demostrada por estudios de gabinete, aunque según varios metanálisis no se demostró asociación entre los bifosfonatos y la mortalidad en comparación con el placebo. Los bifosfonatos se asociaron con tasas más bajas de fracturas vertebrales patológicas y dolor en comparación con placebo (Rahul Mhaskar and Djulbegovic 2018).

Se ha demostrado según múltiples estudios que el uso de bifosfonatos se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula (ONM). Por cada 1000 participantes tratados con bifosfonatos, aproximadamente un paciente sufrirá de ONM (R Mhaskar et al. 2017).

Para este medicamento se recomienda la infusión de pamidronato 90mg en 2 horas o ácido zoledrónico 4mg en 15 minutos cada 3 a 4 semanas (Martinez 2017).

Las guías de práctica actuales recomiendan que todos los pacientes con MM reciban bifosfonatos (con monitorización para osteonecrosis de la mandíbula y disfunción renal) o denosumab para pacientes con insuficiencia renal (Rahul Mhaskar and Djulbegovic 2018).

1.4.7.2 Tratamiento antineoplásico

El tratamiento del mieloma ha mejorado sustancialmente en la última década, el primer avance importante fue el desarrollo del trasplante autólogo de células madre (ASCT) en la década de 1980 y 1990. Los llamados nuevos agentes se desarrollaron por primera vez a fines de la década de 1990 y principios de la década de 2000, comenzando con los inmunomoduladores (IM): talidomida y lenalidomida, seguidos por los inhibidores del proteosoma (IP). Más recientemente, los anticuerpos monoclonales también han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) (Bensenor et al. 2018).

Tratamiento inicial en pacientes elegibles para trasplante

El tratamiento para el MM depende de aptitud del paciente y estado de salud subyacente, para aquellos con buena salud y tienen menos de 70 a 75 años, el tratamiento preferido para aquellos recién diagnosticados comprende un régimen de agente triple, que generalmente incluye un IM y PI en combinación con glucocorticoides, seguido de ASCT y terapia de mantenimiento con dosis bajas IM o PI (Bensenor et al. 2018).

Por lo general, los pacientes son tratados con aproximadamente 3 a 4 ciclos de terapia de inducción con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VLd) antes de la recolección de células madre. Si la lenalidomida no está disponible o existe insuficiencia renal aguda, se pueden usar bortezomib/talidomida/dexametasona (VTd). Después los pacientes pueden someterse a un ASCT de primera línea o reanudar la terapia de inducción que retrasa el ASCT hasta la primera recaída (Rajkumar 2019) (Kunacheewa and Orłowski 2019).

Bortezomib

Es un inhibidor de proteasoma que se utiliza con frecuencia para tratar el mieloma recientemente diagnosticado y el recurrente. Según estudios de meta análisis: los pacientes que recibieron bortezomib tienen mejores tasas de respuesta al tratamiento, un mayor tiempo sin progresión de la enfermedad y una mayor tasa de supervivencia en comparación con los pacientes que no lo recibieron, sin embargo se registra que los pacientes que recibieron bortezomib presentaron más efectos secundarios (Scott et al. 2016).

El tratamiento con bortezomib ocasiona varios efectos secundarios, como: disminución de los niveles de glóbulos, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos; daño nervioso y parestesias en las manos y los pies, así como infección (Scott et al. 2016).

La neurotoxicidad de bortezomib se puede disminuir enormemente administrando bortezomib una vez por semana en lugar de dos veces por semana y administrando el medicamento por vía subcutánea en lugar de vía intravenosa (Rajkumar 2019).

Las combinaciones a base de bortezomib ahora son estándar de atención y su éxito aumentó el interés en desarrollar otras moléculas dirigidas al proteasoma para obtener un beneficio terapéutico. Entre estas moléculas más nuevas se encuentran el carfilzomib y el ixazomib, que han ampliado aún más los beneficios de la inhibición del proteasoma (Kunacheewa and Orlowski 2019).

Las nuevas opciones para la terapia inicial en pacientes más jóvenes incluyen carfilzomib/lenalidomida/dexametasona (KLd); daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DLd); y daratumumab más VLd. Pero se necesitan datos adicionales sobre el impacto de estos regímenes en comparación con el de VLd. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo aleatorio en los Estados Unidos (denominado ensayo “Endurance”) que compara VLd versus KLd como terapia inicial (Rajkumar 2019).

En un metaanálisis en donde se incluyó 24 estudios con un total de 2594 pacientes con mieloma múltiple. Carfilzomib se relacionó con una incidencia significativa de eventos adversos cardiovasculares (Waxman et al. 2017).

Talidomida

La talidomida fue el primer agente en la clase de inmunomoduladores que se encontró que tenía una actividad sustancial contra el mieloma múltiple, y se evaluó inicialmente debido a sus características antiangiogénicas. Los derivados de la talidomida se desarrollaron para reducir algunas de sus toxicidades, entre las que se encuentran el estreñimiento, la sedación y la neuropatía, y la lenalidomida ha ganado una aceptación particular dado su perfil favorable en estas áreas (Kunacheewa and Orlowski 2019).

Dexametasona

En general, se prefiere el régimen de dosis bajas de dexametasona 40 mg una vez a la semana, para minimizar la toxicidad. En un ensayo aleatorizado, el enfoque de dosis bajas de dexametasona se asoció con una supervivencia superior y una toxicidad significativamente más baja (Rajkumar 2019).

Dentro de otros efectos adversos tenemos: neutropenia, aumento de creatina fosfoquinasa y alanina aminotransferasa (Kunacheewa and Orlowski 2019).

Tratamiento inicial en pacientes no elegibles para trasplante

En pacientes con MM recién diagnosticados que no son candidatos para ASCT debido a la edad u otras comorbilidades, la terapia inicial con VLd se administra durante aproximadamente 8 a 12 ciclos, seguida de terapia de mantenimiento con lenalidomida. Las alternativas a VLd incluyen VTd (Rajkumar 2019).

Trasplante de células madre

Un ensayo reciente comparó ASCT temprano versus tardío en pacientes tratados con VLd seguido de mantenimiento con lenalidomida. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir VLd (3 ciclos) seguido de ASCT y luego consolidación de VLd (2 ciclos) versus VLd × 8 ciclos con ASCT reservado para la recaída. Ambos brazos recibieron mantenimiento con lenalidomida durante 1 año. Se observó un aumento en la supervivencia libre de progresión (SLP) como se esperaba con el ASCT temprano, pero hasta ahora esto no se ha traducido en una diferencia significativa en la supervivencia general (SG) (Rajkumar 2019).

Terapia de mantenimiento

El mantenimiento con lenalidomida es el estándar de atención para los pacientes después de la terapia inicial. En un metanálisis de ensayos aleatorizados, se observó un aumento considerable

en la SLP. Para los pacientes de alto riesgo, se debe considerar el mantenimiento basado en bortezomib (Rajkumar 2019).

En un metaanálisis donde se incluyeron once ensayos y 8 tratamientos con un total de 5073 participantes, se identificó lenalidomida sola como la mejor opción, seguido de bortezomib/talidomida y bortezomib/prednisona (Davies et al. 2018).

Inmunoterapia

El trasplante alogénico de células madre, se ha considerado durante muchos años un enfoque de potencialmente curativo para el mieloma. Sin embargo, las altas tasas de enfermedad de injerto contra huésped, con sus riesgos asociados de morbilidad y mortalidad, así como la pequeña población de pacientes que tienen donantes aceptables y edad cronológica y fisiológica adecuada, han limitado su utilidad (Kunacheewa and Orłowski 2019).

CAPITULO II

2. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

2.1 Anamnesis

Datos de Filiación

Paciente masculino de 32 años de edad, mestizo, unión libre, primaria completa, nacido y residente en Guano, albañil, católico.

2.2 Antecedentes

2.2.1 Antecedentes patológicos personales:

2.2.1.1 Antecedentes Clínicos

- Enfermedad Acido Péptica: Gastritis por H. Pylori por examen de heces el 8 de mayo del 2017 recibe tratamiento triple esquema: omeprazol, claritromicina y amoxicilina por 7 días.
- Lumbociatalgia diagnosticado el 11 de enero de 2019 en tratamiento con diclofenaco.

2.2.1.2 Antecedentes Quirúrgicos

No refiere

2.2.1.3 Alcoholismo

No refiere

2.2.1.3 Tabaquismo:

No refiere

2.2.1.4 Alergias

No refiere

2.2.2 Antecedentes patológicos familiares:

No refiere

2.3 Motivo de consulta:

Dolor lumbar

2.4 Enfermedad actual:

El paciente refiere que desde el 15 de diciembre del 2018 como fecha real, el 19 de Enero del 2019 como fecha aparente sin causa aparente, presenta dolor lumbar de gran intensidad 9/10 en escala de EVA, se incrementa con la posición de pie, que le dificulta la deambulaci3n, acompañado de astenia y anorexia. Con esta sintomatología acude a facultativo donde le prescriben medicaci3n analgésica (diclofenaco), el cuadro no mejora. El día 30 de enero del 2019 acude al a un segundo facultativo que administra paracetamol, dicha sintomatología no desaparece. El día 4 de febrero del 2019 acude nuevamente por exacerbaci3n del cuadro clínic3, es referido al servicio de Emergencia del Hospital General Provincial de Riobamba y se decide su ingreso, al momento el paciente continúa con dolor lumbar y dolor esternal de gran intensidad.

2.5 Revisi3n actual de aparatos y sistemas:

- Constitucional: pérdida de peso: 2kg en un mes.
- Órganos de los Sentidos: Sin patología aparente
- Respiratorio: Sin patología aparente
- Cardiovascular: Sin patología aparente
- Gastrointestinal: Sin patología aparente
- Genitourinario: Sin patología aparente
- Ano perineal: Sin patología aparente
- Endócrino-metabólico: Sin patología aparente
- Hemolinfático: Sin patología aparente
- Osteomuscular: Lo referido en la enfermedad actual.
- Neurológico: Sin patología aparente

2.6 Examen físico

A su llegada la paciente presentó los siguientes signos vitales:

- Tensión arterial (TA): 116/88 mmHg
- Frecuencia cardíaca (FC): 99 latidos por minuto.
- Pulso: 99 por minuto
- Frecuencia respiratoria (FR): 22 respiraciones por minuto.
- Temperatura Axilar: 37.3 °C
- Saturación de oxígeno: 89% aire ambiente.

Datos antropométricos:

- Peso: 47.2 kg
- Talla: 1.50 m
- IMC: 20.9.

Al examen físico general, paciente consciente orientado, afebril, hidratado, álgico, caquéctico

- **Piel:** palidez generalizada ++
- **Cabeza:** Normocefálica, cabello de implantación acorde al sexo y edad
- **Ojos:** Pupilas isocóricas normoreactivas a la luz y a la acomodación, conjuntivas pálidas ++.
- **Nariz:** Fosas nasales permeables
- **Boca:** Mucosas orales húmedas, Orofaringe no congestiva.

- **Cuello:** Simétrico, móvil, se palpan adenopatías cervicales bilaterales.
- **Tórax:** asténico, simétrico, expansibilidad conservada,
- **Pulmones:** Murmullo vesicular conservado.
- **Corazón:** rítmico con el pulso, no se auscultan soplos.
- **Abdomen:** suave, depresible, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaereos presentes.
- **Región Lumbar:** dolor a la digito presión a nivel de la columna dorso lumbar.
- **Región Inguino-genital:** sin patología.
- **Región ano perineal:** no se explora.
- **Extremidades:** Tono, fuerza y movilidad conservada. No edemas en miembros inferiores. Pulsos distales bilaterales presentes.
- **Examen Neurológico:** Normal.

2.7 Diagnóstico presuntivo

- Neoplasia de origen a determinar
- Anemia en estudio
- Lumboartrosis.

2.8 Exámenes complementarios

Tabla 2-1 Biometría hemática 05/02/2019.

| BIOMETRÍA HEMÁTICA | |
|--------------------|--------------------------|
| PRUEBA | RESULTADO |
| GLÓBULOS BLANCOS | 5.4 *10 ³ /uL |
| NEUTRÓFILOS | 63.3 % |
| LINFOCITOS | 24.4% |
| MONOCITOS | 6.8% |
| EOSINÓFILOS | 2.8% |
| BASÓFILOS | 0% |
| GLÓBULOS ROJOS | 1.94*10 ⁶ /uL |
| HEMOGLOBINA | 5.7 g/dL |
| HEMATOCRITO | 18.3 % |
| MCV | 94 fL |
| MCH | 29.4 pg |

| | |
|---|-------------------------|
| MCHC | 31.1 g/dL |
| AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA CV | 21.3 % |
| AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA SD | 72 fL |
| CONTAJE DE PLAQUETAS | 164*10 ³ /uL |
| MPV | 7.6 fL |
| PLAQUETOCRITO | 0.1 % |
| OBSERVACIONES: CONTAJE MANUAL DE PLAQUETAS 155 000/mm ³ | |

Fuente: Laboratorio – Hospital Provincial General Docente de Riobamba- MSP

Realizado por: Sagñay, Jessenia, 2019.

INTERPRETACIÓN: se evidencia una anemia severa de tipo normocítica normocrómica, además se evidencia trombocitopenia, por lo que se requiere transfusión sanguínea.

Tabla 2-2 Tiempos de coagulación 05/02/2019.

| CUAGULACIÓN | |
|-------------|-----------|
| PRUEBA | RESULTADO |
| TTP | 32.9 seg |
| TP | 16.5 seg |
| TP % | 43.5 % |
| INR | 1.51 |

Fuente: Laboratorio – Hospital Provincial General Docente de Riobamba- MSP

Realizado por: Sagñay, Jessenia, 2019.

INTERPRETACIÓN: se observa una prolongación del tiempo de protrombina, mientras que los demás parámetros de la coagulación se encuentran dentro de parámetros normales.

Tabla 2-3 Química sanguínea. 05/02/2019

| QUÍMICA SANGUÍNEA | |
|-----------------------|-------------|
| PRUEBA | RESULTADO |
| GLUCOSA | 105.6 mg/dL |
| CREATININA | 2.04 mg/dL |
| ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE | 8.8 mg/dL |
| BUN | 32.3 mg/dL |
| PERFIL BILIRRUBINAS | |
| BILIRRUBINA TOTAL | 0.49 mg/dL |

| | |
|-----------------------|------------|
| BILIRRUBINA DIRECTA | 0.16 mg/dL |
| BILIRRUBINA INDIRECTA | 0.33 mg/dL |
| TGO | 26.2 U/L |
| LDH | 79.07 U/L |

Fuente: Laboratorio – Hospital Provincial General Docente de Riobamba- MSP

Realizado por: Sagñay, Jessenia, 2019.

Tasa De Filtración Glomerular (TFG)/ CKD-EPI: 41.87ml/min/1,73m2

INTERPRETACIÓN: Existe un aumento de la creatinina mayor a 2, lo que resulta en una tasa de filtrado glomerular de 41.87 ml/min, que corresponde al grado III.

Tabla 2-4 Química Sanguínea 05/02/2019

| QUÍMICA SANGUÍNEA | |
|-------------------|-------------|
| CALCIO EN SUERO | 12.64 mg/dl |

Fuente: Laboratorio – Hospital Provincial General Docente de Riobamba- MSP

Realizado por: Sagñay, Jessenia, 2019.

INTERPRETACIÓN: se evidencia un aumento de los valores de calcio en suero, lo que estaría indicando una de las causas de su daño renal y otros de los parámetros característicos del CRAB.



Figura 2 1: Radiografía de Tórax

Fuente: Imagenología – Hospital Provincial General Docente de Riobamba- MSP



Figura 2 2 Radiografía lateral de cráneo

Fuente: Imagenología – Hospital Provincial General Docente de Riobamba- MSP

INFORME: lesiones mal definidas radiolúcidas, redondas, de tipo "sacabocado" que corresponden a múltiples áreas osteolíticas.

Tabla 2-5 Frotis de sangre periférica 10/02/2019

| BIOMETRÍA HEMÁTICA | |
|---|---------------------------|
| GLÓBULOS BLANCOS | 3.10 *10 ³ /uL |
| NEUTRÓFILOS | 25.4% |
| LINFOCITOS | 59.7% |
| MONOCITOS | 9.8% |
| EOSINÓFILOS | 4.7% |
| BASÓFILOS | 0.4% |
| GLÓBULOS ROJOS | 2.63*10 ⁶ /uL |
| HEMOGLOBINA | 7.8 g/dL |
| HEMATOCRITO | 25.0% |
| MCV | 95.0 fL |
| MCH | 29.7pg |
| MCHC | 31.3 g/dL |
| AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA CV | 19.0 % |
| AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIASD | 65 fL |
| CONTAJE DE PLAQUETAS | 142 *10 ³ /uL |
| MPV | 7.3 fL |
| PLAQUETOCRITO | 0.1% |
| OBSERVACIONES: PRESENCIA DE ANISOCITOSIS Y POQUILOCITOSIS CON HIPOCROMÍA CENTRAL FORMACIÓN DE ROLEAUX | |

Fuente: Laboratorio – Hospital Provincial General Docente de Riobamba- MSP

Realizado por: Sagñay, Jessenia, 2019.

INTERPRETACIÓN: se evidencia Roleaux característico del mieloma múltiple.

2.9 Análisis

Dentro del estudio del caso clínico, analizando la sintomatología de varios meses de evolución del paciente sin resolución con analgésicos de varios tipos, más el análisis obtenido de los exámenes de gabinete, se deduce que el paciente cumple los criterios CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal con una TFG de 41.87, la anemia severa con hemoglobina de 5.7 g/dL y

lesiones líticas que se muestran en la radiología, confirmando el diagnóstico de mieloma múltiple, se recomienda aspirado de la médula ósea y biopsia de hueso.

2.10 Diagnóstico definitivo

Mieloma múltiple.

Insuficiencia renal crónica reagudizada.

2.11 Tratamiento

1. Hidratación
 - a) Cloruro de Na al 0.9% pasar 1000 ml Intravenoso (IV) 80 ml/hora
2. Medicación
 - a) Tramadol 100mg en 100cc de Solución salina pasar IV lento
 - b) Metoclopramida 10 mg IV
 - c) Omeprazol 40 mg IV cada día
 - d) Pasar 3 paquetes globulares
 - e) Pasar 3 plasma fresco congelado
 - f) Fitomenadiona 10 U IV cada 8 horas

2.12 Evolución

Desde el 05 al 10 de febrero de 2019

Se transfunde paquetes globulares y plasma fresco congelado se observa un aumento de la hemoglobina a 7.4 g/dL y un hematocrito de 24.1%. En el nuevo control realizado se evidencia además marcada leucopenia de $2.2 \times 10^3/uL$ y trombocitopenia con plaquetas de $127 \times 10^3/uL$

El 11/02/2019 se envía al paciente para la realización de un aspirado de médula ósea con biopsia de esternón, se receptan los siguientes resultados:

Tabla 2-6 Perfil estudio de Médula Ósea 11/02/2019

| PERFIL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA | |
|-------------------------------|---|
| ASPIRADO | ESTERNAL |
| OBTENCIÓN | FÁCIL, HUESO MUY SUAVE |
| MATERIAL | CON GRÁNULOS |
| MUESTRA | HIPOCELULAR |
| SERIE MEGACARIOCITICA | AUSENTE |
| SERIE ERITROIDE | ESCASA |
| SERIE GRANULOCITICA | ESCASA |
| SERIE LINFOIDE | ESCASA |
| PORCENTAJE DE BLASTOS | INFILTRACIÓN POR CÉLULAS PLASMÁTICAS, ALGUNAS BINUCLEADAS 89% |
| IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA | MIELOMA MÚLTIPLE |

Fuente: Laboratorio – Hospital Eugenio Espejo- MSP

Realizado por: Sagñay, Jessenia, 2019.

INTERPRETACIÓN: se evidencia una infiltración de células plásticas en un 89% que confirma el diagnóstico de mieloma múltiple.

Con los resultados se recomienda transferencia a tercer nivel: servicio de hematología del hospital Eugenio Espejo.

El 27/02/2019 se realiza por petición de tercer nivel hisopado rectal que presenta organismo aislado: Klebsiella Pneumoniae ssp sensible a amikacina, se realiza un nuevo control de creatinina con 2.58 mg/dL. Se inicia tratamiento antibiótico con amikacina 250 mg IV QD a dosis de ajuste renal, por 7 días y es derivado el 06/03/2019 al servicio de hematología del hospital Eugenio Espejo.

2.13 Ingreso al hospital Eugenio Espejo

El 07/03/2019 paciente ingresa al servicio de emergencia del hospital Eugenio Espejo de Quito hemodinamicamente estable con los siguientes signos vitales: TA: 110/70 mmHg, FC: 80, FR: 18, T°: 36.9 °C, SatO2: 90% al aire ambiente. Al examen físico el paciente se encuentra

consciente, Glasgow 15, presencia de palidez generalizada, mucosas orales semihumedas, con presencia de estigmas de sangrado a nivel de encías. Tórax, abdomen y extremidades sin anormalidades. En columna existe resistencia a valoración por dolor. Se inicia tratamiento analgésico con tramadol 100mg IV cada 8 horas, paracetamol 1gr IV cada 8 horas, además se añade metoclopramida y la hidratación con SS a 125 ml/h.

Es valorado por hematología, quienes recomiendan nuevo aspirado medular e ingreso al servicio; evaluado por infectología por klebsiella pneumoniae anteriormente diagnosticada quienes sugieren suspender antibiótico porque ha completado el esquema.

El 09/03/2019 presenta edema en miembros inferiores ++/+++, e inician con furosemida 40 mg IV cada 12 horas y esquema de quimioterapia: bortezomib/dexametasona/talidomida, se añade prednisona 60mg VO.

El 12/03/2019 le realiza estudio de inmunofenotipos para investigar leucemia de células plasmáticas, los mismos que fueron compatibles para mieloma múltiple.

El 14/03/2019 el paciente el examen físico presenta múltiples placas blanquecinas a nivel de los carrillos dentales por lo que se añade enjuagues bucales de nistatina cada 6 horas.

El 19/03/2019, Se continua con medicación habitual y se añade trimetropin sulfametoxazol 800/160mg VO cada 12 horas, este medicamento indicado debido al riesgo de infección por Pneumocystis jirovecii como profilaxis en primeros 2 ciclos de quimioterapia.

Valorado por la especialidad de traumatología al examen físico no presenta dolor a nivel de columna ROTS 2/2. Fuerza 5/5, ASIA E. se valoran placas radiográficas en donde se evidencian el radiografía de columna lumbar fracturas patológicas por compresión de L1 – L2 -L4 - L5, al momento paciente sin sintomatología neurológica.

El 21/03/2019 se recibe resultados de exámenes obteniendo una creatinina de 1.09 mg/dL, con normalización de su valor, albumina 3.44 g/dL, β 2-microglobulina 4 mg/mL, estadio II sobrevida media: 44 meses.

El 27/03/2019 es revalorado por el servicio de traumatología quienes indican la colocación de faja y además la limitación funcional para evitar mayor daño en la columna. El paciente se encuentra en mejores condiciones generales ha disminuido el dolor considerablemente, hemodinamicamente estable, es dado el alta y control por consulta externa continua con quimioterapia hasta completar el octavo ciclo.

Paciente es manejado por el departamento de hematología del hospital Eugenio Espejo con el protocolo de quimioterapia completando hasta el 05/08/2019 el octavo ciclo; se encuentra en fase de remisión y se evaluara en el mes de octubre con un nuevo aspirado de médula ósea, si requiere trasplante medular o no.

CAPITULO III

1. HALLAZGOS

La revisión de este caso clínico nos lleva a analizar varios puntos en cuanto a la enfermedad que presenta el paciente, si bien el mieloma múltiple es una enfermedad infrecuente dentro de las neoplasias en el Ecuador según datos estadísticos se encuentra dentro de los 25 cánceres más prevalentes, su incidencia se incrementa conforme pasan los años pues las guías diagnósticas nos acercan cada vez más a su identificación temprana, por ello es necesario conocer la clínica del mismo para encaminar al paciente hacia el mejor manejo y tratamiento.

El mieloma múltiple es relativamente infrecuente en este grupo poblacional ya que según datos epidemiológicos apenas cerca del 3% se presenta en pacientes menores a 40 años, lo que sin duda nos aleja cada vez más de la sospecha diagnóstica si nos basamos únicamente en la descripción demográfica.

Según estudios más del 70% de los diagnósticos se realizan en centros de atención primaria, en el caso clínico presentado el paciente acude a 3 centros de atención primaria donde resuelven su cuadro clínico con analgesia de manera momentánea sin embargo no cede la sintomatología por lo que se lo refiere a un centro de salud de segundo nivel, donde se diagnostica al paciente y se envía a un centro de tercer nivel donde se trata la patología del paciente.

Si bien el cuadro del paciente desde el inicio con su síndrome constitucional nos guía hacia una patología de características neoplásicas, no es sino hasta el análisis de sus elementos clínicos, de laboratorio y de imagen en lo que se logra dilucidar de manera completa su cuadro clínico. El paciente ya se encuentra en su fase sintomática, según los criterios del IMG con toma de órgano blanco por parte de la enfermedad, presenta calcio en suero elevado, insuficiencia renal, anemia y lesiones líticas a nivel óseo, que nos orientan hacia la realización de la biopsia para la confirmación de la enfermedad.

La inmunodeficiencia suele aparecer en pacientes con mieloma múltiple, según varios registros principalmente por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarrhalis* y *Neisseria meningitidis*. En el paciente sin duda por el largo tiempo de estadía que permaneció el paciente en cuestión es indiscutible la sobreinfección que presentó, en este caso por *Klebsiella pneumoniae* aunque no muy común según el registro literario, y su manejo enfocado a la preservación de la función renal con amikacina que según la referencia bibliográfica con la tasa de filtrado glomerular que presentaba el paciente se requería de 9-12 mg/kg/día en concordancia a lo indicado para el paciente.

Según meta-análisis hasta enero de 2016, se encontraron 16 estudios que incluyeron a 5626 pacientes con mieloma en el cual indican que los pacientes que recibieron bortezomib pueden lograr un aumento en la tasa de supervivencia, un tiempo más largo sin progresión de la enfermedad y mejor respuesta en comparación con los pacientes que no recibieron el tratamiento, el paciente en el caso clínico presentado recibió bortezomib, talidomina y dexametasona y tras 8 ciclos de quimioterapia, se encuentra en remisión hasta un nuevo control en meses posteriores.

CONCLUSIONES

El estudio inicial de un paciente con una patología infrecuente dentro de su grupo etario hace indispensable el análisis más exhaustivo de su clínica, cada vez más patologías son tratadas únicamente sintomáticamente y no etiológicamente por lo que se debe considerar a fondo las características individuales de cada paciente y poder dilucidar su diagnóstico para derivarlo de manera adecuada.

Las múltiples complicaciones que maneja la enfermedad hacen indispensable el trabajo multidisciplinario que debe abarcar, las condiciones clínicas que implican la enfermedad hacen que múltiples profesionales se vean involucrados y deban trabajar de manera conjunta para mejorar la calidad de vida del paciente.

La instauración del tratamiento en base a su efectividad y actualización mejoran la evolución de la patología del paciente, los estudios científicos corroboran la eficacia del tratamiento que se instauro en el paciente y por ende su mejoría clínica.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|---|
| <i>(MM)</i> | <i>Mieloma múltiple</i> |
| <i>(IMWG)</i> | <i>Grupo Internacional de Trabajo para el Mieloma Múltiple</i> |
| <i>(MGUS)</i> | <i>Gammapatía monoclonal de significado incierto</i> |
| <i>(MMS)</i> | <i>Mieloma múltiple sintomático</i> |
| <i>(OMS)</i> | <i>Organización Mundial de la Salud.</i> |
| <i>(IR)</i> | <i>Insuficiencia Renal</i> |
| <i>(EMN)</i> | <i>Red Europea de Mieloma</i> |
| <i>(TC)</i> | <i>Tomografía Computarizada</i> |
| <i>(PET-TC)</i> | <i>Tomografía por Emisión de Positrones</i> |
| <i>(ISS)</i> | <i>Sistema Internacional de Estadificación</i> |
| <i>(ONM)</i> | <i>Osteonecrosis de la mandíbula</i> |
| <i>(ASCT)</i> | <i>Trasplante autólogo de células madre</i> |
| <i>(IM)</i> | <i>Inmuno moduladores</i> |
| <i>(IP)</i> | <i>Inhibidores del proteosoma</i> |
| <i>(FDA)</i> | <i>Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos</i> |
| <i>(VLd)</i> | <i>Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona</i> |
| <i>(VTd)</i> | <i>Bortezomib/Talidomida/Dexametasona</i> |
| <i>(KLd)</i> | <i>Carfilzomib/Lenalidomida/Dexametasona</i> |
| <i>(DLd)</i> | <i>Daratumumab/Lenalidomida/Dexametasona</i> |
| <i>(SLP)</i> | <i>Supervivencia libre de progresión</i> |

BIBLIOGRAFÍA

Alvarado-Ibarra, Martha, José Luis Álvarez-Vera, Irene Anaya-Cuéllar, Antonio de la Peña-Celaya, Laura García-Fernández, Eleazar Hernández-Ruiz, Wilfrido Herrera-Olivares, et al. “Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple Por Hematólogos Del ISSSTE.” *Revista de Hematología* [en línea], 2015, pp. 306–332. [Consulta: 18 julio 2019], ISSN 1616. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re154i.pdf>.

Bensenor, Isabela, Maria Paula Curado, Kyle Foreman, Rahul Gupta, Deepesh Lad, Lorenzo Mantovani, Vuong Minh Nong, et al. “Global Burden of Multiple Myeloma”, [en línea], 2018. 9812, pp. 1–7. [Consulta: 18 julio 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>.

Borja, James Neira, Roberto Correa Bravo, and Roxana Estrada Morales. “Mieloma Múltiple: Aspectos Biológicos, Clínicos, Diagnóstico, Tratamiento Con Nuevos Agentes y Estadificación. Revisión de Dos Casos Clínicos”. 2014 2: 87–94.

Content, Associated, Appendix Data, Supplement Author, This American Society, Clinical Oncology, Cancer Care Ontario, Clinical Practice Guideline, et al. “Treatment of Multiple Myeloma : ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.”, [en línea], 2019. [Consulta: 12 septiembre 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02096>.

Davies, Faith, Juan José Lahuerta, Xavier Leleu, Sara Brinchen, Andrea Evangelista, Charlotte Pawlyn, Massimo Offidani, Andrew Spencer, Roman Hájek, and Evangelos Terpos. 2018. “Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma A Systematic Review and Network Meta-Analysis.” [en línea] 2018. [Consulta: 07 septiembre 2019] Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2961>.

Degennaro, De Louis J. “Mieloma.” *Leukemia and Lymphoma Society*. 2013

Dimopoulos, M A, H Ludwig, H Einsele, S Zweegman, T Facon, M Cavo, and E Terpos. “Multiple Myeloma : ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis , Treatment and Follow-Up”. [en línea], 2017, [Consulta: 18 julio 2019], pp. 52–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.

Fantl, Dra, Dorotea Dra Curutchet, María del Carmen Kusminsky, Gustavo Labanca, Valentín Orlando, Sergio Quiroga, Luis Sánchez Avalos, Julio César Dra Slavutsky, Dra Dorotea Fantl Comité Asesor, and Novartis Julio Ávalos Comité Asesor Novartis Raffo Sergio Orlando Comité Asesor Novartis. “Mieloma Múltiple.” *Sociedad Argentina de Hematología*, 2012, pp. 291–315.

García-Sanz, Ramón, María Victoria Mateos, and Jesús Fernando San Miguel. “Mieloma Múltiple.” *Medicina Clinic*. [en línea], 2007, [Consulta: 18 julio 2019], pp. 104–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1157/13107365>.

Ivans. Charlot-Lambrecht, J.-H. Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, and J.-P. Eschard. “Mieloma Múltiple.” In *Medicina Clinica*, [en línea], 2007, [Consulta: 18 julio 2019], pp. 104–115. Disponible en: <https://doi.org/10.1157/13107365>.

Kumar, Shaji K, Natalie S Callander, Melissa Alsina, Djordje Atanackovic, and J Sybil Biermann. “Multiple Myeloma, Featured Updates to the NCCN Guidelines.” *NCCN Guidelines Insight*, [en línea], 2018, [Consulta: 18 julio 2019], pp. 11–20. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0002>.

Kumar, Vinay, Abul Abbas, and Jon Aster. *Patología Estructural y Funcional*. 2010. Octava. Barcelona. pp 895-914.

Kunacheewa, Chutima, and Robert Z Orlowski. “New Drugs in Multiple Myeloma.”, 2019, pp. 14-69.

Low, Eric. *Myeloma - Your Essential Guide*. AEAL, 2011, Asoc. Madrid.

Martinez, Jose. “Guía De Practica Clinica Gpc.”, 2017, México.

Mateos, Marina. ¿Qué Es El Mieloma Múltiple?, *MM Guía Para Pacientes Y Familiares*. 2016. pp 56-87.

Mhaskar, R, A Kumar, B Miladinovic, and B Djulbegovic. “Bisphosphonates in Multiple Myeloma : An Updated Network Meta-Analysis (Review),” [en línea], 2017, [Consulta: 18 julio 2019], Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003188.pub4.www.cochranelibrary.com>.

Mhaskar, Rahul, and Benjamin Djulbegovic. “Bisphosphonates for Patients Diagnosed With Multiple Myeloma,” [en línea], 2018, 9–10. [Consulta: 18 julio 2019], Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13773>.

Mosebach, Jennifer, Heidi Thierjung, Heinz-peter Schlemmer, and Stefan Delorme. “Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates : Implications for Imaging Leitlinien Zum Multiplen Myelom Und Ihre Aktuellen Anpassungen : Konsequenzen Für Die Bildgebung Authors Importance of Imaging in the Diagnosis of MM Background of Multiple Myeloma.” [en línea], 2019, [Consulta: 18 septiembre 2019], Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-0897-3966>.

Palumbo, Antonio. “Multiple Myeloma.” *The New England Journal of Medicine*, 2011, pp. 1046–1060.

Rajkumar, S Vincent . “Multiple Myeloma : Every Year a New Standard ?”, [en línea], 2019, [Consulta: 18 septiembre 2019], pp. 62-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hon.2586>.

Scott, K, Hayden Pj, A Will, K Wheatley, and I Coyne. “Bortezomib for the Treatment of Multiple


Myeloma (Review),” [en línea], 2016, [Consulta: 18 septiembre 2019], Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2.www.cochranelibrary.com>.

Stolses, Priscila Maria., and José Borim. “Situación Actual y Retos Del Mieloma Múltiple En España.” *Ernst and Young SL*, [en línea], 2018, [Consulta: 18 septiembre 2019], pp.1-60 Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1809-98232013000400007>.

Waxman, Adam J, Suparna Clasen, Wei-ting Hwang, Alfred Garfall, Dan T Vogl, Joseph Carver, Rupal O Quinn, et al. 2017. “Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events A Systematic Review and Meta-Analysis” [en línea], 2017, [Consulta: 18 septiembre 2019], Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>.

ANEXOS

Anexo A: Consentimiento informado.



ESPOCH
ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

ESCUELA DE MEDICINA – UNIDAD DE TITULACIÓN

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Formulario de consentimiento informado

Yo Luis Gerardo Cacho Cacho doy mi consentimiento para información sobre mi / mi hijo o pupilo / mi pariente que se publicará en Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Análisis de caso, realizada por Jovanna Gabriela Sanguino Cujiloma

Entiendo que la información se publicará sin mi / mi hijo o pupilo del / de mi pariente (círculo como apropiado nombre) unida, pero que el anonimato completo no puede ser garantizada.

Entiendo que el texto y las imágenes o videos publicados en el artículo estarán disponibles gratuitamente en Internet y puede ser visto por el público en general.

Las imágenes, videos y texto también pueden aparecer en otros sitios web o en la impresión, puede ser traducido a otros idiomas o utilizado con fines educativos.

Se me ha ofrecido la oportunidad de leer el manuscrito.

La firma de este formulario de consentimiento no quita mis derechos a la privacidad.

Nombre Luis Gerardo Cacho Cacho

Fecha 28 / Mayo / 2019

Firmado Luis Gerardo Cacho Cacho

Nombre del autor Jovanna Gabriela Sanguino Cujiloma

Fecha 28 / Mayo / 2019

Firma Jovanna Gabriela Sanguino Cujiloma