



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA
CUMANÁ. ESTADO-SUCRE

**EVALUACION CLINICA Y PRONOSTICA DE PACIENTES CON
MIELOMA MULTIPLE EN HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO
PATRICIO DE ALCALÁ. CUMANÁ-ESTADO SUCRE ENERO 2022-
SEPTIEMBRE 2024.**

**(Trabajo Especial de Investigación como Requisito parcial para Optar al Título
de Especialista en medicina interna)**

TUTOR: Dra. María Marval.

AUTOR: Dr. Jesús Alemán

Cumaná, diciembre 2024



VICERRECTORADO ACADÉMICO
CONSEJO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Núcleo de: SUCRE
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

CEPNS - N° 001/2025

ACTA DE DEFENSA DE TRABAJO DE GRADO

Nosotros, Dra. María Marval, Dr. Eduard González, Dra. Luz Villafranca, Dr. Carlos Guaimare, integrantes del Jurado Principal designado por la Comisión Coordinadora del Programa de **POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**, para examinar el Trabajo de Grado intitulado: **EVALUACIÓN CLÍNICA Y PRONOSTICA DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN HOSPITAL UNIVERSITARIO "ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ" DURANTE EL PERIODO ENERO2022-SEPTIEMBRE 2024.** Presentado por el Dr. Jesús Gregorio Alemán Bravo, cédula de identidad N°17.674.144 para optar al grado de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA. hacemos constar que hemos examinado el mismo e interrogado al postulante en sesión privada celebrada hoy, 06/12/2024 a las 08:00 am. en el Auditorio de la Clínica Oriente.

Finalizada la defensa del trabajo por parte del postulante, el Jurado decidió **APROBARLO** por considerar, sin hacerse solidario de las ideas expuestas por el autor, que el mismo se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado de la Institución.

En fe de lo anterior se levanta la presente Acta, que firmamos conjuntamente con el Coordinador de Postgrado de Medicina Interna.

En la ciudad de CUMANÁ a los SEIS días del mes de DICIEMBRE de DOS MIL VEINTICUATRO.

Prof. Dra. María Marval
Prof. Dra. Luz Villafranca
Prof. Dr. Carlos Guaimare
Prof. Dr. Eduard González

(Tutor)

Coordinador del Programa de Postgrado:

Eduard Josué González González

Dr. Eduard González
INTERNISTA-UDO
MPPS: 109.830 / CMS: 3.941

INDICE

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	9
ANTECEDENTES.	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	18
General	18
Específicos	18
JUSTIFICACIÓN	19
MARCO TEORICO	21
MATERIAL Y METODOS	47
RESULTADOS	51
DISCUSIÓN	63
CONCLUSIONES	67
RECOMENDACIONES	68
BIBLIOGRAFÍA	69
APÉNDICE	71
HOJAS DE METADATOS	73

DEDICATORIA

A mi Madre, Zurima del Valle Bravo:

Mi negrita querida, siempre siendo mi pilar fundamental!!! Gracias por siempre impulsarme a lograr mis metas, este es otro logro más de ambos. Gracias por siempre creer en mí. Te Amo.

A mi Padre, Ysidro José Alemán:

Padre querido, gracias por estar siempre en los momentos cuando más te he necesitado, eres una de las personas más importantes en mi vida, gracias por enseñarme el valor de la vida y el significado de la paz y la conciliación Te Amo.

A mis Hermanos:

Franklin y Eduardo, por siempre recordarme que las metas deben ser cumplidas y por su apoyo incondicional. Los Amo.

A mi esposa Luisanyelis, por estar allí en todo momento, tener la paciencia y comprensión del proceso, también por entender que este trabajo amerita tiempo y dedicación. Te Amo amor.

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por darme la vida, por acompañarme en este caminar del día a día, porque contigo en el camino, las metas se hacen realidad, por darme fortaleza para continuar haciendo mi profesión dentro del marco de la humanidad y respeto a los demás.

A la Dra. María Marval:

Por sus sinceras consideraciones y acertadas respuestas en cuanto al tema de investigación. Gracias por su motivación y dedicación y ser un ejemplo a seguir.

A la Prof. Carmen Antonieta Guevara

Por su paciencia y dedicación al compartir sus conocimientos, para la realización correcta de este trabajo de investigación. Con su experiencia e intelecto hicimos posible la culminación de este trabajo.

Al Departamento de Hematología y de Historias médicas del Hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá:

Por darnos la oportunidad de elaborar esta investigación, sirviendo, así como fuente de origen del conocimiento de unas de las patologías relacionadas al cáncer en Venezuela y el estado Sucre.

LISTA DE TABLAS

Clasificación de Durie y Salmon -----	37
Tabla N^o 1. Distribución absoluta y porcentual según edad de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	51
Tabla N^o 2. Distribución absoluta y porcentual según el sexo de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	52
Tabla N^o 3. Distribución absoluta y porcentual según factores predisponentes de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	53
Tabla N^o 4. Distribución absoluta y porcentual según comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	54
Tabla N^o 5. Distribución absoluta y porcentual según criterios CRAB de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	55
Tabla N^o 6. Distribución absoluta y porcentual según signos y síntomas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	57
Tabla N^o 7. Distribución absoluta y porcentual según electroforesis de proteínas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	58
Tabla N^o 8. Distribución absoluta y porcentual según inmunoglobulinas alteradas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	59
Tabla N^o 9. Distribución absoluta y porcentual según porcentaje de células plasmáticas en medula osea de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	60
Tabla N^o 10. Distribución absoluta y porcentual según estadificación Durie y Salmon de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	61
Tabla N^o 11. Distribución absoluta y porcentual según causa de muerte de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.-----	62

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Distribución absoluta y porcentual según edad de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 51
- Figura 2** Distribución porcentual según el sexo de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 52
- Figura 3** Distribución absoluta y porcentual según factores predisponentes de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., --- 53
- Figura 4** Distribución porcentual según comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 54
- Figura 5** Distribución porcentual según criterios CRAB de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 55
- Figura 6** Distribución absoluta y porcentual según signos y síntomas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 57
- Figura 7** Distribución porcentual según electroforesis de proteínas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 58
- Figura 8** Distribución porcentual según inmunoglobulinas alteradas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 59
- Figura 9** Distribución porcentual según porcentaje de células plasmáticas en MO de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 60
- Figura 10** Distribución porcentual según estadio Durie Salmon de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 61
- Figura 11** Distribución porcentual según causa de muerte de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024., ----- 62



**EVALUACION CLINICA Y PRONOSTICA DE PACIENTES CON
MIELOMA MULTIPLE EN HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO
PATRICIO DE ALCALÁ. CUMANÁ-ESTADO SUCRE ENERO 2022-
SEPTIEMBRE 2024.**

RESUMEN

Objetivos: • Evaluar la clínica y el pronóstico de pacientes con mieloma múltiple en hospital universitario Antonio patricio de Alcalá. Cumaná-estado sucre enero 2022, septiembre 2024

Método: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de cohorte transversal, cualitativo, aplicado en el servicio de medicina interna y la consulta de hematología del Hospital Universitario” Antonio Patricio de Alcalá”, Cumana, Estado Sucre. La muestra estuvo compuesta por cuarenta (40) pacientes con diagnostico confirmado de mieloma múltiple, con el fin de analizar la clínica y el pronóstico en pacientes con mieloma múltiple en el periodo comprendido entre enero 2022-septiembre 2024., aplicando el cuestionario diseñado para el fin ya mencionado

Resultado: Según el instrumento de recolección se encontró que el rango de edad más frecuente fue de 51-69 años, evidenciado en 25 pacientes, con un 78%. La distribución por género, mayor porcentaje en mujeres en la población del estudio, constituido por 23 pacientes que constituyen un 72%. Dentro de los factores predisponentes evidenciados al momento del diagnóstico, el más frecuente fue la obesidad con 8 pacientes que corresponde al 25%. Según comorbilidades, 22 pacientes son hipertensos correspondiente al 69% de casos. Finalmente, Los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple del estudio, fallecieron 8 pacientes en total. Las causas de fallecimiento incluyen insuficiencia renal en un 38%.

Conclusión: El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple ingresados al servicio de medicina interna y consulta hematológica, representado por 40 pacientes en el periodo en estudio, evidenciando que 8 de estos pacientes fallecieron posterior al diagnóstico, con una sobrevida de 2 a 6 meses, con un diagnóstico tardío, por lo cual los pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento previo.

Palabras clave: Mieloma múltiple, hipertensión arterial, obesidad, insuficiencia renal.



Clinical assessment and forecast of patients with Multiple Myeloma in Antonio Patricio University Hospital. Cumaná-State Sucre January 2022-September 2024.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the clinical picture and prognosis of patients with multiple myeloma at the Antonio Patricio de Alcalá University Hospital. Cumaná-Sucre State January 2022, September 2024.

Method: A retrospective, descriptive, cross-sectional, qualitative cohort study was carried out, applied in the internal medicine service and the hematology consultation of the "Antonio Patricio de Alcalá" University Hospital, Cumana, Sucre State. The sample consisted of forty (40) patients with a confirmed diagnosis of multiple myeloma, in order to analyze the clinical picture and prognosis in patients with multiple myeloma in the period between January 2022-September 2024, applying the questionnaire designed for the aforementioned purpose.

Result: According to the collection instrument, it was found that the most frequent age range was 51-69 years, evidenced in 25 patients, with 78%. The distribution by gender, a higher percentage of women in the study population, made up of 23 patients who constitute 72%. Among the predisposing factors evidenced at the time of diagnosis, the most frequent was obesity with 8 patients, which corresponds to 25%. According to comorbidities, 22 patients are hypertensive, corresponding to 69% of cases. Finally, of the patients diagnosed with multiple myeloma in the study, 8 patients died in total. The causes of death include renal failure in 38%.

Conclusion: The prognosis of patients with multiple myeloma admitted to the internal medicine and hematological consultation service, represented by 40 patients in the study period, showing that 8 of these patients died after diagnosis, with a survival of 2 to 6 months, with a late diagnosis, for which the patients did not receive any type of previous treatment.

Key words: Multiple myeloma, high blood pressure, obesity, kidney failure.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple, fue descrito en 1848; a pesar de ello, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo. Este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y recién en las últimas décadas fue considerada como una gammapatía monoclonal. Ya en los primeros enfermos estudiados se comprobó la presencia en la orina de una proteína especial denominada proteína de Bence-Jones. Es una enfermedad perteneciente a un espectro de trastornos denominados “Discrasias de células plasmáticas”, que incluyen condiciones clínicamente malignas como el mieloma múltiple (MM) es el prototipo de gammapatía monoclonal (GM), caracterizado por una infiltración de células plasmáticas en medula ósea (> 10%), que segregan un componente monoclonal en suero y/u orina, junto a citosinas que producen lesiones óseas y daño a órganos blanco. La interacción de las células plasmáticas con el estroma medular es clave en la patogenia. Incidencia es de 3 a 5 casos por cien mil habitantes por año. Representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años, siendo rara su presentación antes de los 35 años. La edad media es de 65 años y solo el 15 por ciento tiene menos de 50 años. ¹

La incidencia de mieloma es más alta en afroamericanos e isleños del Pacífico, intermedia en europeos y blancos norteamericanos, y más baja en países desarrollados incluidos Asia. Es una enfermedad heterogénea ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras otros viven más de diez años. La supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha mejorado durante la última década con la introducción de medicamentos inmuno moduladores (Talidomida y Lenalidomida), y el inhibidor del proteosoma Bortezomib, Sin embargo, el mieloma múltiple sigue siendo incurable y se requieren nuevas terapias para el control continuo de la enfermedad. De hecho, varias drogas nuevas están actualmente sometidas a evaluación, y muchas parecen prometedoras en base a los resultados iniciales. ²

ANTECEDENTES

Se han publicado diversos estudios en la literatura internacional, con el objetivo de determinar características clínicas y epidemiológicas, así como la sobrevida y pronóstico de dichos pacientes. Uno de ellos consistió en la realización de un estudio retrospectivo, multi céntrico, en el cual participaron 6 centros hospitalarios de Chile, fue publicado en el 2007.³

Cinco hospitales correspondían a distintas áreas de Santiago: Hospital del Salvador (área oriente), Hospital Barros Luco Trudeau (área sur), Hospital San Borja Arriarán (área centro), Hospital Clínico de la Universidad de Chile (área norte), Hospital Sótero del Río (área sur). El otro centro participante fue el Hospital de Valdivia, vinculado a la Universidad Austral de Chile. El objetivo fue dar a conocer la epidemiología del MM en Chile y describir la sobrevida de los pacientes diagnosticados y tratados entre los años 1988 y 2002 con esta patología. En todos los casos, el diagnóstico de MM se fundamentó en la presencia de una para proteína en plasma u orina y un porcentaje de células plasmáticas superior a 10% en la médula ósea. A cada centro se le solicitó registrar la etapa de la enfermedad según el método de Durie y Salmon (D&S). La sobrevida de los pacientes se calculó como mediana de sobrevida en meses y se generaron curvas de sobrevida con el método de Kaplan Meier.³

Se recolectó información de 245 pacientes, obteniendo los siguientes resultados: La mediana de edad de los pacientes fue 66 años, 18 pacientes (7,3%) eran menores de 50 años de edad y 21 pacientes (8,6%) mayores de 80 años de edad. La relación de hombres y mujeres fue 1:1,1. Con respecto a las características demográficas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico de MM se destacó, una elevada frecuencia de anemia (50%), hipercalcemia (28%) e insuficiencia renal (30%). La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal reveló que la mayoría de los casos corresponde a IgG (51,8%), seguido

de IgA (25,3%) y cadenas livianas (6,1%), fueron raros los tipos IgM e IgD. Del total de pacientes, 8,2% de los pacientes se encontraba en etapa I de Durie y Salmon (D&S), 12,6% en etapa II y 60,5% en etapa III al momento del diagnóstico. En 46 pacientes (18,8%) no se contó con información respecto a la etapa según D&S. En 214 casos se obtuvo información de sobrevida (87%). La mediana de sobrevida del total de pacientes fue de 33 meses, con una sobrevida a 5 años de 23%. Se evidenció una mayor mortalidad durante los primeros meses luego del diagnóstico. El mayor número de muertes ocurrió dentro de los primeros 6 meses desde el diagnóstico (n=43;20%), la mitad de las cuales ocurrieron en los 2 primeros meses (n =22; 10,2%). Después del sexto mes, la tasa de mortalidad se mantuvo estable Este estudio reveló que predicen una mortalidad precoz una serie de características (sexo masculino, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, trombocitopenia, valores elevados de beta2-microglobulina e hipoalbuminemia). El número de estos factores presentes en cada paciente se correlacionó con una mayor probabilidad de fallecer antes de 6 meses, llegando a una mortalidad precoz de 55% cuando se encontraban 4 o más factores.³

En el estudio realizado por Javier Segovia, Mónica Duarte, Juan Guillermo Restrepo, Carlos Eugenio Saavedra y Rafael Enrique Andrade, titulado Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006), Con el objetivo de identificar la población de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) de novo que consulta a la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 1983 y 2006, con el fin de determinar las características clínicas, de laboratorio e imágenes. Para esto, revisó la historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico de MM durante el 1ero. de enero de 1983 a julio 31 de 2006.⁴

Los resultados del estudio, se identificaron 54 pacientes: 56 por ciento hombres, 26 por ciento menores de 50 años, edad media de presentación 58 años. El 44 por ciento de los pacientes ingresó por urgencias. El motivo de consulta fue dolor óseo en 46 por ciento seguido por dolor lumbar en el 43 por ciento. Estadio III a su ingreso 80 por ciento. Anemia fue el hallazgo más frecuente 70 por ciento,

hipercalcemia 24 por ciento, y creatinina ($>2,5$ mg/dl) 20 por ciento y $\beta 2$ microglobulina elevada en 90 por ciento. El isotipo más frecuente fue IgG en 54 por ciento seguido de IgA en 26 por ciento. 35 por ciento de los pacientes con plasmocitos anormales en médula ósea (MO) > 50 por ciento.⁴

Nadal Ponce Ana Aurora, (2018). Realizó un estudio donde el propósito de determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple asistidos en la consulta de Hematología clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier⁵

La Población estuvo conformada por 675 pacientes atendidos en el referido centro de salud. La muestra estuvo conformada por 63 pacientes, a los cuales se les realizó el estudio de aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica, de los cuales, 25 pacientes resultaron con diagnóstico de Mieloma múltiple. El 39.68 por ciento de los pacientes se diagnosticó con Mieloma múltiple a través del estudio del aspirado y biopsia de médula ósea, la edad más frecuente fue ≈ 70 años con 8 pacientes que corresponde a 32 por ciento, el sexo más frecuente fue el femenino con 15 pacientes, para un 60 por ciento, el lugar de procedencia más frecuente fue el Distrito Nacional con 8 pacientes, para un 32 por ciento, la comorbilidad más frecuente presente en los pacientes, fue la Hipertensión arterial (HTA), con 14 pacientes, para un 56 por ciento, el valor de la B2 Microglobulina más frecuente presente en los pacientes fue mayor que 2.52mg/L, con 18 pacientes, para un 72 por ciento, la Proteína de Bence Jones estuvo negativa en 19 pacientes, para un 76 por ciento, los datos del Hemograma revelaron, que la anemia estuvo presente en 10 pacientes, para un 40 por ciento, el valor de la creatinina más frecuente presente en los pacientes fue menor que 2mg/dl, en 22 pacientes, para un 88 por ciento. El valor del calcio más frecuente presente en los pacientes fue menor que Hmg/dl, en 23 pacientes, para un 92 por ciento, la Proteína monoclonal más frecuente presente en los pacientes fue la IgG Kappa, en 22 pacientes, para un 88 por ciento, el porcentaje de Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas más frecuente presente en los pacientes fue mayor o igual a 60 por ciento, en 8 pacientes, para un 32 por

ciento.⁵

En un estudio realizado por Luis G. Ramón Rodríguez, Carlos Rivera-Keeling, Alberto Arencibia-Núñez, Onel M. Avila-Cabrera, Lissete Izquierdo-Cano, Edgardo Espinosa-Estrada, et al. sobre Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, con el objetivo de caracterizar a los pacientes con MM diagnosticados y atendidos en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2010.⁶

El universo incluyó 88 pacientes con MM atendidos en dicho servicio en el período señalado. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de MM mayores de 18 años seguidos en la consulta externa de la institución.⁶

Se incluyeron en total 88 pacientes con una edad media de 60,7 años y un rango de 31 a 87 años. Predominó el grupo de 60 a 69 años (33 %) y el 6,8 por ciento de los casos tenían menos de 40 años. La enfermedad se presentó más en hombres con una relación de 1.17:1, mientras que el color de la piel fue blanca en el 70,5 por ciento de los enfermos. Como antecedentes de salud, el 35,2 por ciento padecía hipertensión arterial, antecedentes de otras enfermedades como diabetes mellitus (15,9 %), cardiopatía isquémica (6,8 %) y con menor frecuencia, asma bronquial, insuficiencia cardíaca, osteoartrosis, hipotiroidismo, neoplasias, entre otras. Uno de los pacientes tenía una gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) de 15 años de evolución, mientras que otro era portador de una hemoglobina S y una paciente se encontraba en estado de gestación.⁶

Entre los síntomas iniciales la mayoría de los pacientes refirió dolores óseos (90,9 %) y astenia (65,9 %). Otros síntomas menos frecuentes fueron: pérdida de peso, anorexia, déficit neurológico, sangramientos y disnea de esfuerzo. En el examen físico inicial solo se destacó la palidez cutáneo-mucosa. En el hemograma se destacó la anemia con niveles de hemoglobina media de 8,9 g/dL, los niveles medios de leucocitos y plaquetas estuvieron dentro de valores normales, aunque de manera evolutiva 2 (2,3 %) pacientes presentaron leucocitosis debido a una

transformación a leucemia de células plasmáticas. La cifra media de la eritrosedimentación fue de 122 mm/h; de manera similar las cifras medias de la creatinina y las gammaglobulinas séricas estuvieron elevadas con valores de 145 mmol/L y 45,6 g/L, respectivamente. La cifra media de la albúmina sérica fue normal (37,6 g/L). Al inicio de la enfermedad, 39 (44,3 %) pacientes presentaron insuficiencia renal y en la mayoría de ellos (22) esta insuficiencia fue grado 1. ⁶

En 50 (64 %) pacientes la proteína monoclonal fue IgG y en 17 (21,8 %) fue IgA. En ambas proteínas monoclonales predominó la cadena ligera kappa. Siete (9 %) pacientes tenían una cadena ligera en orina sin proteína monoclonal en el suero (MM de Bence-Jones). Se identificó un caso (1,3 %) con dos proteínas monoclonales IgG kappa y lambda (MM biclonal) y otro (1,3 %) con una proteína monoclonal IgM (MM IgM). En dos (2,6 %) pacientes no se identificó proteína monoclonal ni en suero u orina y se consideraron como portadores de un MM no secretor. Todos los pacientes presentaron más del 20 por ciento de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas con una media del 63,6 por ciento y un rango que osciló de 25 a 95 por ciento. El 18 por ciento de los casos tuvo más del 80 por ciento de infiltración. La enfermedad ósea estuvo presente en un número importante de enfermos. ⁶

En 67 (76,1 %) se identificaron lesiones osteolíticas y en 40 (45,5 %) osteoporosis. Las fracturas patológicas estuvieron presentes al diagnóstico en 9 (10,2 %) casos y de manera evolutiva en 8 (9,1 %). Las fracturas más frecuentes fueron costales (31,6 %). Otras localizaciones fueron: húmero, fémur, vértebras, caderas y clavículas. ⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, lo que resulta en la producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales. Esta enfermedad afecta principalmente a adultos mayores y presenta una serie de manifestaciones clínicas que pueden variar en su presentación y severidad. Entre los síntomas más comunes se incluyen anemia, lesiones óseas, hipercalcemia y daño renal ⁷. Esta patología representa un desafío significativo para la salud pública a nivel mundial, y su manejo es complejo debido a la heterogeneidad del trastorno y a la variabilidad en su presentación clínica. A nivel global, se han realizado numerosos estudios que documentan la incidencia, las características clínicas, los enfoques terapéuticos y pronósticos del mieloma múltiple. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de esta enfermedad ha aumentado en las últimas décadas, lo que plantea la necesidad de evaluar la clínica y el pronóstico de pacientes con esta patología. ⁸

A nivel global, estudios recientes indican que la incidencia del mieloma múltiple es mayor en países desarrollados en comparación con aquellos en desarrollo. En este sentido, la investigación publicada en el Journal of Cancer Epidemiology, destaca que la incidencia en países como Estados Unidos y Canadá es significativamente más alta que en naciones de África y Asia. ⁹ Esta discrepancia puede atribuirse a diversos factores, incluidos los hábitos de vida, la exposición a agentes carcinógenos y las diferencias en los sistemas de salud que facilitan el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado y por ende en el pronóstico de los pacientes con esta patología.

En América Latina, el mieloma múltiple ha comenzado a recibir atención en la literatura médica, aunque los estudios son aún limitados. Un estudio realizado en

Brasil encontró que la incidencia acumulativa en este país es inferior a la media mundial, pero también resalta la importancia de mejorar el acceso a la atención médica y a tratamientos oncológicos eficientes [10](#). En este contexto, es pertinente mencionar que los desafíos para el diagnóstico y tratamiento persisten en muchos países de la región, lo que limita la recopilación de datos precisos que permitan comprender mejor la patología y por lo tanto los conocimientos clínicos y terapéuticos que mejoren el factor pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple.

En Venezuela, el mieloma múltiple se enfrenta a un contexto complejo, marcado por la crisis sistémica que afecta a los servicios de salud. A pesar de que no existen estudios específicos que cuantifiquen la incidencia del mieloma múltiple en el país, se han documentado casos aislados en la literatura médica, lo que evidencia la necesidad urgente de realizar investigaciones que aborden esta problemática. Un artículo publicado en la revista Hematología, sugiere que el acceso limitado a medicamentos y tratamientos adecuados podría estar relacionado con la disminución en el pronóstico de vida y una elevada mortalidad de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad en el país. [11](#)

Particularmente en el estado Sucre, la situación es igualmente alarmante. La falta de recursos y la escasez de atención especializada agravan la capacidad de los pacientes para recibir un diagnóstico y tratamiento oportuno. Es fundamental realizar un diagnóstico temprano, ya que estudios indican que un tratamiento adecuado en las primeras etapas de la enfermedad puede mejorar las tasas de supervivencia significativamente [12](#). Sin embargo, los sistemas de salud locales se encuentran desbordados y carentes de los insumos necesarios para tratar esta compleja enfermedad.

En el contexto del Hospital Antonio Patricio de Alcalá, el pronóstico de los

pacientes con esta enfermedad depende de múltiples factores, tales como la edad, el estado general del paciente, la carga tumoral y la presencia de comorbilidades. La identificación de bio marcadores pronósticos, como la presencia de anomalías citogenéticas, también es esencial para el manejo de la enfermedad. Investigaciones recientes han mostrado que la clasificación de riesgo, mediante el análisis de estas anomalías, puede mejorar la estratificación de los pacientes y, por ende, el pronóstico ¹³ Asimismo, es crucial considerar el acceso a tratamientos adecuados y el manejo multidisciplinario de los pacientes. En el Estado Sucre, la disponibilidad de terapia dirigida y tratamientos inmuno moduladores puede influir en los resultados, ya que el acceso limitado a recursos puede impactar negativamente en la evolución y pronóstico de la enfermedad¹⁴.

Ante este contexto, es urgente realizar un análisis detallado sobre el estado del mieloma múltiple en Venezuela y, específicamente, en el estado Sucre. La investigación se enfocará en Evaluar las características clínicas para el diagnóstico temprano del mieloma múltiple, que puede mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes que padecen dicha patología, La generación de datos locales es vital para contribuir al desarrollo de políticas de salud que respondan a las necesidades específicas de esta población.

Con el objetivo de ofrecer información práctica y actual, basada en evidencia que apoye, el reconocimiento oportuno de esta entidad y la toma de decisiones consensuadas y protocolizadas de manera eficiente y expedita; así como también, con el fin de favorecer la mejor práctica clínica que mejore la atención de los pacientes, además del enriquecimiento académico de los profesionales de la salud, planteo la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentemente presentadas y el pronóstico de los pacientes con Mieloma Múltiple que son diagnosticados en el área de hospitalización del servicio de medicina interna y la consulta de hematología del hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, en el periodo enero 2022 hasta septiembre 2024?

OBJETIVOS

General

- Evaluar la clínica y el pronóstico de pacientes con mieloma múltiple en hospital universitario Antonio patricio de Alcalá. Cumaná-estado sucre enero 2022, septiembre 2024

Específicos

1. Definir la edad y sexo más frecuente de los pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple.
2. Reconocer los factores predisponentes asociados al mieloma múltiple.
3. Especificar la presencia de comorbilidades asociadas.
4. Distinguir los signos y síntomas característicos del mieloma múltiple.
5. Identificar los criterios CRAB en pacientes con mieloma múltiple.
6. Analizar los criterios diagnósticos utilizados para el mieloma múltiple. (Electroforesis de proteínas, Inmunoglobulinas alteradas y porcentaje de células plasmáticas en medula ósea)
7. Demostrar el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple, utilizando el sistema de estadificación (Durie Salmon)
8. Relacionar causa de muerte y porcentaje de pacientes fallecidos con mieloma múltiple.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes en los últimos años; sin embargo, en nuestro país existe la limitante de que no todos los medicamentos que han sido aprobados para esta enfermedad están disponibles, en caso de que se tenga que pasar a una segunda o tercera línea de tratamiento y aquellos que no son costeados por las aseguradoras o ministerio del poder popular para la salud, nuestros pacientes la mayoría de las veces carecen de los recursos para costearlos por sí mismos.

Otro punto importante, es que existen múltiples complicaciones asociadas a la enfermedad, y ésta es considerada como incapacitante, ya que repercute de forma importante en la calidad de vida del paciente y, por muchos años los recursos terapéuticos disponibles han sido muy limitados, considerando hasta el momento una enfermedad incurable, a pesar de los tratamientos farmacológicos novedosos.

El trasplante de células hematopoyéticas es una terapia relativamente nueva, útil en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas y no hematológicas propias de cada paciente, aunque en nuestro país es un recurso que no está desarrollado por completo, es limitado, principalmente por la inaccesibilidad de nuestros pacientes al mismo tiempo. Los avances que han ocurrido en los últimos años han permitido lograr considerablemente una tasa de respuesta de la enfermedad de los casos según la patología; sin embargo, hoy en día aún se observan complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente o deteriorar su calidad de vida. Además, se debe tomar en cuenta las tendencias nacionales del incremento de la población adulta mayor, por lo cual podemos esperar que la incidencia de Mieloma Múltiple incremente en los próximos años. Es por esto que se decide a través de este estudio analizar las características clínicas, además del pronóstico, la causa de muerte de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple.

De esta forma, se brindará datos estadísticos de un tema sumamente innovador en nuestro país; y el cual promete notables mejoras en el tratamiento de varios trastornos hematológicos. Además, de que el hospital donde se desarrollara este estudio cuenta con la principal residencia de hematología, y ha servido de base durante muchos años para la mayoría de los hematólogos ya formados; motivo por el cual esta tesis servirá de base para conocimiento de futuros hematólogos y médicos internistas y posteriores estudios sobre el tema.

MARCO TEORICO

Concepto de Neoplasia

Es una neoplasia maligna de proliferación de células plasmáticas clonales que se acumulan en la médula ósea, lo que conduce a destrucción ósea e insuficiencia de la médula. Las “células plasmáticas” son las que producen los anticuerpos que nos defienden de infecciones y de todo tipo de sustancias extrañas que pueden entrar en nuestro organismo. Estas se encuentran normalmente en una pequeña cantidad en la médula ósea, por lo que si se produce una proliferación que las haga aumentar, invaden la médula ósea normal y destruyen el hueso próximo, produciendo “agujeros” en los huesos que se llaman lesiones osteolíticas o una intensa pérdida general de la densidad del hueso (osteoporosis). ¹⁵

En el Mieloma Múltiple, una familia de células plasmáticas se convierte en tumoral pues produce continuamente e inapropiadamente el mismo anticuerpo y en cantidades superiores a las habituales. Este anticuerpo se llama para proteína o componente monoclonal (CM) y se puede detectar en el suero y/o en la orina del paciente con mieloma múltiple. La presencia de globulinas homogéneas sugiere la transformación maligna de un solo clon de células derivadas de la diferenciación del linfocito B, existiendo la posibilidad de que la proliferación de células neoplásicas pueda estar relacionada con una respuesta inapropiada a un estímulo antigénico inicial. ¹⁶ En específico, las células del mieloma múltiple alteran la homeostasis de las células estromales y la interacción entre ésta, la matriz extracelular y factores líquidos (citocinas y factores de crecimiento); como consecuencia, las células tumorales inducen secuelas de señalización directas e indirectas en la médula ósea, que, a su vez, promueven la proliferación, supervivencia, migración y resistencia a medicamentos de las células de mieloma múltiple. ¹⁶ Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, pero incluyen la formación del tumor, producción de inmunoglobulinas monoclonales, menor secreción de inmunoglobulinas por las células plasmáticas normales que produce hipogamaglobulinemia, trastornos en la hematopoyesis, lesión ósea osteolítica, hipercalcemia y disfunción renal. Los

síntomas están causados por el efecto de masa del tumor, liberación de citosinas directamente por las células tumorales o indirectamente por las células del huésped (estroma medular y células óseas), en respuesta a la adherencia de las células tumorales, y finalmente por el depósito anormal de la proteína del Mieloma Múltiple, que lleva a trastornos por depósito (Amiloidosis AL y depósito de cadenas ligeras) o autoinmunes (por ej. Coagulopatías).¹⁶

Historia

Aunque el primer caso de Mieloma múltiple fue diagnosticado en 1845, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo. Este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y recién en las últimas décadas fue considerada como una gammapatía monoclonal. Ya en los primeros enfermos estudiados se comprobó la presencia en la orina de una proteína especial denominada proteína de Bence-Jones.¹⁶

Epidemiología

La American Cancer Society estimó 22,350 casos nuevos de cáncer de Mieloma Múltiple en Estados Unidos en 2013 y 10,710 muertes. El índice de supervivencia a 5 años notificado en la base de datos del control epidemiológico y resultados finales (Surveillance Epidemiology and End Results) aumentó del 25% en 1975 al 34% en 2003 gracias a las opciones de tratamiento más nuevas y eficaces disponibles. A nivel mundial el mieloma múltiple representa aproximadamente el 1% de todos los casos nuevos de cáncer y muertes relacionadas con el cáncer.¹⁷

Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15% de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años. Afecta más a hombres que a mujeres, y a negros que blancos. La edad promedio de los individuos afectados es de 62 años para los hombres (75% mayores de 70 años) y de 61 años para las mujeres (79% mayores de 70 años).¹⁷

La incidencia de mieloma es más alta en afroamericanos e isleños del Pacífico,

intermedia en europeos y blancos norteamericanos, y más baja en países desarrollados incluidos Asia. ¹⁷ La mayor incidencia en los países más desarrollados puede resultar de la combinación de una mayor esperanza de vida y vigilancia médica más frecuente. La incidencia de mieloma múltiple en otros grupos étnicos que incluyen hawaianos nativos, mujeres hispanas, indios americanos de Nuevo México y nativos de Alaska es mayor en relación con los blancos estadounidenses en la misma zona geográfica. Las poblaciones chinas y japonesas tienen una menor incidencia que los blancos. A pesar de estas diferencias en prevalencia, las características, la respuesta a la terapia, y el pronóstico del mieloma es similar en todo el mundo. ¹⁷

Etiología y factores de riesgo

Se han propuesto factores relacionados con el paciente y el riesgo ambiental para la gammapatía monoclonal de significado incierto, pero la causa exacta sigue siendo difícil de alcanzar. ¹⁷

Factores de riesgo

Los datos epidemiológicos sugieren una predisposición genética, así como otros factores de riesgo potenciales, incluyendo la edad avanzada, la inmunosupresión y exposiciones ambientales. Los factores hormonales pueden jugar un papel, ya que las mujeres tienen significativamente menores tasas de prevalencia por edades en comparación con los hombres. Una predisposición genética es predominantemente apoyada por los resultados, de que la incidencia de gammapatía monoclonal de significado incierto varía según el origen étnico y que una pequeña, pero desconocida, fracción de los casos son familiares. Tales casos pueden deberse a cualquiera de los genes compartidos o factores ambientales. La exposición a la radiación, benceno y otros disolventes orgánicos, herbicidas, insecticidas también puede desempeñar un papel importante. Sin embargo, el número de casos reportados para cada uno de estos factores de riesgo es pequeño. Como ejemplos: ¹⁸

- El mieloma ocurrió con mayor frecuencia en aquellos expuestos a la radiación de ojivas nucleares en la Segunda Guerra Mundial después de 20 años estando latente.
- Los radiólogos expuestos a grandes dosis de radiación a largo plazo tienen un mayor riesgo de MM.
- Los trabajadores de plantas nucleares y los agricultores que usan herbicidas e insecticidas, los que emplean benceno y derivados del petróleo, los trabajadores de la madera, los trabajadores del cuero, pueden tener un aumento de las tasas de Mieloma Múltiple.
- Se ha demostrado que el herpes virus humano (HHV-8), también llamado herpes virus del sarcoma de Kaposi, (KSHV), del que ya se sabía que estaba involucrado en la patogenia de la enfermedad de Castleman, linfoma de la cavidad pleural y sarcoma de Kaposi, esta además presente en las células dendríticas medulares de la mayoría de los pacientes con mieloma.
- Aunque son necesarios más datos para una declaración definitiva con respecto a estos factores de riesgo, es prudente limitar la exposición a estos agentes para esta y otras razones. ¹⁸

Fisiopatología

✓ Célula de origen

El mieloma múltiple (MM) parece surgir de la transformación maligna de las células plasmáticas de los centros posts-germinales. La ascendencia post-germinal de estas células está soportada principalmente por la identificación de mutaciones somáticas en la región variable de los genes de inmunoglobulina, que sirven como un marcador de tránsito centro germinal ¹⁸ Estas células también muestran mutaciones somáticas en curso, que reflejan la presión de la selección de antígeno encontrado por los linfocitos de los centros post-germinales. Por definición, el cambio de clase se demuestra en IgG y IgA, pero no en IgM. Las células plasmáticas malignas de Mieloma Múltiple, tienen una tasa proliferativa baja y

generalmente han sido incapaces de sostener el crecimiento tumoral in vivo, lo que sugiere que las células precursoras son responsables de la proliferación de la población de células malignas. Se ha propuesto que estas células B precursoras anormales se originan en los ganglios linfáticos y migran a la médula ósea, que proporciona un micro entorno conducente a la diferenciación de células plasmáticas terminal. Esto podría explicar la observación de que parecen estar restringidas al microambiente de la médula ósea las células plasmáticas malignas, aunque la enfermedad se difunde ampliamente en todo el esqueleto axial. ¹⁹

✓ Descripción general de patogénesis

La patobiología del mieloma múltiple (MM) es un proceso complejo que conduce a la replicación de un clon maligno de origen de células plasmáticas. Aunque se han elucidado algunos pasos en esta vía, muchos siguen siendo desconocidos. Prácticamente todos los casos de Mieloma Múltiple son precedidos por un trastorno proliferativo de células plasmáticas pre maligna conocido como gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI). Está presente en más de tres por ciento de la población por encima de la edad de 50 años, y progresa a mieloma o un tumor maligno relacionado a una tasa de 1 por ciento por año. ¹⁸

La patogénesis de MM puede ser conceptualizada como dos procesos secuenciales:

1. Establecimiento de GMSI - Mientras que el evento desencadenante es desconocido, la GMSI parece desarrollarse como resultado de anomalías citogenéticas, muchas de las cuales se cree que son el producto de una respuesta de células plasmáticas anormales a la estimulación antigénica. El resultado es un clon de células plasmáticas productoras de inmunoglobulina monoclonal.
2. Progresión de GMSI a MM - Otros insultos al clon de células plasmáticas, ya sea a través de anormalidades o cambios en el micro entorno de la médula ósea genéticos adicionales, resultan en la progresión de GMSI a MM.

En algunos pacientes, una etapa asintomática, pero más avanzada, pre-maligna intermedia conocida como mieloma múltiple latente (SMM) puede ser reconocida clínicamente. Estos pacientes pueden haber sido diagnosticados en medio de la progresión de GMSI a MM, o pueden representar GMSI biológico con una carga de células plasmáticas clonal por encima de la línea de base. Una vez que se crea y progresa a MM la población de células plasmáticas clonal, los pacientes desarrollan síntomas (por ejemplo, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, disfunción renal y anemia) relacionados con la infiltración de células plasmáticas en el hueso o de otros órganos o a daño renal del exceso cadenas ligeras ²⁰

Criterios de sospecha

El criterio más importante que distingue esta entidad es la aparición de lesiones orgánicas, provocadas por la infiltración de células plasmáticas o por la inmuno- globulina anormal (cadenas pesadas o livianas de la gammapatia monoclonal). Estas lesiones son conocidas por el acrónimo CRAB (Calcio elevado, lesión renal, anemia y lesiones óseas líticas u osteoporosis severa). Ocasionalmente pueden existir otros tipos de disfunción orgánica que son suficientes para establecer el diagnóstico, siempre que estén en relación con la masa celular tumoral o efectos fisiopatogénicos de la gammapatia monoclonal (Síndrome de hiperviscosidad, Amiloidosis, infecciones recurrentes). El Mieloma Múltiple puede evolucionar desde asintomático hasta severamente sintomático con complicaciones que requieren tratamiento urgente. ²¹

Datos clínicos

- **Dolor**

El dolor que padecen los pacientes con mieloma se debe la mayor parte de las veces a fracturas vertebrales por compresión en focos de osteopenia, o más típicamente, a lesiones óseas líticas. El dolor óseo es el síntoma más frecuente y está presente en aproximadamente 75% de los pacientes y es más frecuente en la espalda. Las lesiones líticas se deben a una actividad excesiva del factor activador

de osteoclastos, ejercida por IL-1-B, TNF-B y/o IL-6. Estos factores aparentemente también pueden inhibir la actividad osteoblástica. También puede haber dolor localizado por el crecimiento regional del tumor hacia la medula espinal y raíces nerviosas y puede haber efecto de masa doloroso debido a depósitos de amiloide en diversas localizaciones anatómicas, por ej., la vaina del nervio mediano, como en el síndrome del túnel carpiano asociado con la Amiloidosis.²²

- **Infecciones**

Infecciones bacterianas de repetición (13%): Pulmonares, principalmente neumonía neumocócica, o urinarias por gramnegativos. Las deficiencias en la función inmune celular son responsables de las infecciones recurrentes que habitualmente se ven en el mieloma. Los mecanismos subyacentes a esta inmunodeficiencia siguen estando oscuros, aunque se ha incriminado al factor transformador de crecimiento beta (TGF-B) y al ligando FAS. Además, los pacientes tienen alterada la capacidad de poner en marcha una respuesta inmune humoral frente al antígeno y, excepto a lo que se refiere a la proteína del mieloma, tienen niveles bajos del resto de inmunoglobulinas séricas. En consecuencia, los pacientes con mieloma son más susceptibles a infecciones graves por bacterias que normalmente serían opsonizadas por anticuerpos específicos, como *Streptococcus Pneumoniae*. Las infecciones por herpes (Herpes Zoster) y *Haemophilus* son también comunes.²²

- **Nefropatía**

Hay afectación renal en un 25-30% de los pacientes, la mayoría de los cuales muestran proteinuria de cadenas ligeras (Bence-Jones). Manifestado por síntomas como sed, poliuria, edema, etc. Las alteraciones de la función renal ocurren cuando la capacidad de absorción tubular de cadenas ligeras se agota, produciendo una nefritis intersticial con moldes de cadenas ligeras²². La segunda causa más común de nefropatía es la hipercalcemia con hipercalciuria, lo que lleva a depleción de volumen y azoemia prerrenal. Además, la hipercalcemia produce depósitos de calcio en los túbulos renales, lo que también produce nefritis intersticial. La afectación

renal por células tumorales es infrecuente, pero debe sospecharse en pacientes con aumento del tamaño renal, que, sin embargo, se debe con más frecuencia a Amiloidosis primaria. Los factores intercurrentes en la patogenia del fracaso renal en el mieloma incluyen el uso frecuente de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para controlar el dolor.²²

- **Enfermedad extra medular**

Aunque es infrecuente en el momento del diagnóstico, se observan manifestaciones extra medulares con una frecuencia creciente al poderse prolongar el control de la enfermedad con terapia a altas dosis. Se pueden afectar el hígado, ganglios linfáticos, el bazo, el riñón, varias localizaciones cutáneas y subcutáneas, así como las meninges y el parénquima cerebral, a veces acompañando una leucemia de células plasmáticas secundaria. Esta afectación visceral se asocia típicamente con morfología Inmuno blástica, niveles séricos elevados de LDH, alto índice de marcado de células tumorales y cariotipos complejos.²²

- **Alteraciones neurológicas**

Las alteraciones neurológicas generalmente son causadas por el crecimiento regional del tumor que comprime la medula espinal o los pares craneales. Se observan poli neuropatías con depósito de amiloide peri neuronal o peri vascular (vasa nervorum) pero también se pueden ver en el mieloma osteoclástico, a veces como parte del síndrome de POEMS completo (poli neuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatia monoclonal y cambios cutáneos).²²

Se desconocen los mecanismos humorales y celulares que median este peculiar síndrome. Los síntomas que deben alertar al médico para considerar compresión medular espinal son dolor de espalda, entumecimiento o disestesias en las extremidades. Como la compresión medular en el Mieloma Múltiple ocurre en múltiples niveles, la evaluación comprensiva de la espina es requerida.²²

Los pacientes ambulatorios al inicio de la terapia tienen mayor probabilidad

de preservar la función y evitar parálisis. El síndrome del túnel carpiano es una complicación común de mieloma. La meningitis (especialmente resultante de una infección neumocócica o meningocócica) es más común en pacientes con mieloma múltiple.²²

- **Hiperviscosidad**

Ocurre en menos del 10 por ciento de los pacientes con mieloma. Aunque se ha visto en una mayor proporción de pacientes con macro globulinemia de Waldenström, en realidad se ve más frecuentemente hiperviscosidad asociada a mieloma, debido a que su incidencia es 10 veces la de la macro globulinemia. Los síntomas de hiperviscosidad se deben a alteraciones circulatorias, que llevan a disfunción cerebral, pulmonar, renal y de otros órganos²³

El síndrome de hiperviscosidad se caracteriza por cansancio, cefalea, vértigo, somnolencia, diplopía y otras alteraciones de la visión, fenómeno de Raynaud, episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, fenómenos hemorrágicos. La epistaxis suele estar presente en pacientes con mieloma múltiple con una alta carga tumoral. Ocasionalmente los pacientes tienen una carga tumoral tan elevada que su viscosidad sanguínea aumenta, resultando en complicaciones tales como eventos vasculares cerebrales, isquemia miocárdica, etcétera. Los pacientes con Mieloma Múltiple típicamente experimentan estos síntomas cuando su viscosidad sérica es mayor de 4 veces que la normal. Mientras que hay una correlación general entre los síntomas clínicos y la viscosidad relativa del suero, la relación entre los niveles séricos de inmunoglobulinas y los síntomas no es consistente de unos pacientes a otros. Debido a la mayor tendencia de la IgA a formar polímeros, los pacientes con mieloma IgA tienen hiperviscosidad con más frecuencia que los pacientes con mieloma IgG, y casi la cuarta parte de los pacientes con mieloma IgA pueden tener datos del síndrome de hiperviscosidad. Entre los pacientes con mieloma IgG, los que tienen tumores que expresan inmunoglobulinas de la clase IgG 3, son más susceptibles a desarrollar este síndrome.²³

- **Hemorragia y trombosis**

Se ha descrito hemorragia en el 15% de los pacientes con mieloma IgG y en más de 30% de los pacientes con mieloma IgA. Esto se puede deber a anoxia y trombosis en la circulación capilar, a amiloide peri vascular y/o a coagulopatía adquirida. Sin embargo, es rara la trombocitopenia en las fases precoces del mieloma, incluso con afectación extensa de la medula. Algunos pacientes presentan enfermedad trombo embólica. Estos pacientes pueden tener un estado de hiper coagulabilidad secundario a déficit de proteína C o a un anticoagulante lúpico.

23

- **Datos de laboratorio**

El diagnóstico de mieloma de células plasmáticas, incluso sintomático, con frecuencia se demora varios meses. Los pacientes pueden quejarse de dolor dorsal persistente tras traumatismos mínimo o infecciones recurrentes. Estas quejas en una situación en la que hay, de manera inexplicada, hiper proteinemia o proteinuria, anemia, insuficiencia renal, hipoalbuminemia, disproteinemia o elevación marcada de la velocidad de sedimentación globular, debe hacer poner en marcha un estudio de laboratorio en busca de un mieloma de células plasmáticas.²³

- **Evaluación inicial**

Los requisitos mínimos recomendados incluyen la realización de:

- ✓ ***Anamnesis y exploración física completas.***

1. En el examen de la cabeza, oídos, ojos, nariz y garganta, los ojos pueden mostrar desprendimiento macular, hemorragia retiniana, manchas de algodón. Palidez por anemia, equimosis o purpura por trombocitopenia suele ser evidente.
2. La sensibilidad ósea no es infrecuente en mieloma múltiple, resulta de destrucción lítica focal o fracturas patológicas. Dolor sin sensibilidad es típica. En general, las lesiones dolorosas que envuelven al menos 50 por

ciento del diámetro cortical de un hueso largo o lesiones que envuelven la cabeza femoral tiene alto riesgo (50 por ciento) de fractura patológica.

3. Los hallazgos neurológicos pueden incluir un cambio en el nivel sensorial (perdida de sensibilidad debajo de un dermatoma correspondiente a una compresión medular), neuropatía, miopatía, signo de Tinel, o signo de Phalen, debido a compresión del túnel carpiano secundario a depósitos de amiloide.
4. Los plasmocitomas extra medulares consisten en masas de tejido blando de células plasmáticas, no son infrecuentes. Los plasmocitomas han sido descritos en casi todos los lugares del cuerpo. Sin embargo, el tracto Aero digestivo es la localización más común; reportes también describen orbita, canal auditivo, cutáneo, gástrico, rectal, prostático y lesiones retroperitoneales.
5. En la evaluación del abdomen, la hepato esplenomegalia suele evidenciarse. La evaluación del sistema cardiovascular puede revelar cardiomegalia secundaria a depósito de inmunoglobulina.
6. Algunos pacientes con mieloma múltiple pueden desarrollar Amiloidosis. Los hallazgos característicos al examen físico que sugieren Amiloidosis incluyen: el signo de almohadilla de hombro, macroglosia, lesiones cutáneas típicas, purpura peri palpebral post-proctoscopia.
7. El signo de la almohadilla de hombro es definido por edema bilateral de las articulaciones de los hombros secundario a depósito amiloide. El edema es duro y gomoso. También puede estar asociada a síndrome del túnel carpiano y nódulos subcutáneos.
8. Las lesiones cutáneas, que han sido descritas como pápulas de cera o nódulos pueden ocurrir en el torso, oídos o labios.
9. La purpura peri palpebral post proctoscopia sugiere fuertemente Amiloidosis. El término se originó en el tiempo cuando la biopsia rectal fue el procedimiento inicial de elección para diagnosticar Amiloidosis y el procedimiento hemodinámico del procedimiento -comparable a una

maniobra de Valsalva prolongada- conduciría al estallamiento de capilares en pacientes con infiltrado amiloide de los vasos alrededor de los ojos.

10. Análisis hematológico: hemograma completo con recuento diferencial y estudio del frotis de sangre periférica. La anemia suele ser bastante severa, es la causa más común de debilidad en estos pacientes.
11. Bioquímica: electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, ácido úrico, albumina sérica, electrolitos séricos, B2-microglobulina, proteína C reactiva y lactato Deshidrogenasa (LDH) sérica. Un aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina, indica una disminución de la función renal, mientras que los niveles de lactato deshidrogenasa ayudan a evaluar la carga de células tumorales. El nivel de B2- micro globulina refleja la masa tumoral y ahora se considera una medida estándar de la masa tumoral. La hipercalcemia manifestada por confusión, somnolencia, dolor óseo, constipación, náusea y sed. Esta complicación puede estar presente en 30% de pacientes con mieloma múltiple en la presentación. En la mayoría de neoplasias sólidas, la hipercalcemia tiene un pronóstico ominoso, pero en mieloma múltiple su ocurrencia no afecta la supervivencia de manera adversa.
12. Electroforesis de las proteínas del suero con inmunofijación de este, para obtener información más específica sobre el tipo de anticuerpos anómalos presentes y ensayo nefelométrico de cadenas ligeras libres (CLL) en él. El uso de la valoración de las cadenas ligeras libres en suero junto con la electroforesis de proteínas y la electroforesis con inmunofijación en suero tiene una alta sensibilidad al tiempo que realiza la detección del mieloma múltiple y los trastornos de células plasmáticas relacionadas. La valoración de cadenas ligeras libres en suero también tiene un valor predictivo en trastornos de células plasmáticas, incluidos la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, mieloma latente, mieloma activo, Amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulinas y plasmocitoma solitario. También permite el control de los pacientes con

Amiloidosis de cadenas ligeras y mieloma oligosecretor. Además, es necesario para documentar la respuesta completa estricta según los criterios uniformes de respuesta del Grupo Internacional del Trabajo sobre el Mieloma.

13. Análisis de orina habitual, muestra de 24 horas para proteinuria, electroforesis e inmuno fijación.
14. Cuantificación de las inmunoglobulinas.
15. Aspirado de medula ósea más biopsia gruesa con trepano, citogenética en metafase estándar e hibridación in situ fluorescente (FISH) para detectar las alteraciones cromosómicas habituales que se encuentran en el mieloma múltiple [t (11,14), t (4,14), t (14,16), t (6,14), t (14,20), hiperploidia, delección del 17p y 13q].²⁴

Para evaluar la infiltración de células plasmáticas en la medula ósea, se recomienda la aspiración y biopsia de medula ósea para detectar anomalías cuantitativas y/o cualitativas de las células. Aunque el mieloma múltiple puede ser similar desde el punto de vista morfológico, se han identificado varios subtipos de la enfermedad a nivel genético y molecular. La delección de cromosoma 13 parece tener un efecto de amplificación sobre la expresión genética del ciclo celular y se ha notificado que está asociada a una supervivencia sin complicaciones y una supervivencia general más corta. La delección de 17p13 (El locus del gen supresor de tumores, p53), conduce a la pérdida de heterocigosidad del TP53 y se considera una característica de alto riesgo en el mieloma múltiple. Desde el punto de vista clínico, la t (4,14) es la más importante. Diversos estudios han confirmado que los pacientes con esta translocación presentan un mal pronóstico. En pacientes con “lesiones focales múltiples” y sin infiltración difusa de MO, es necesario la biopsia de una lesión, para establecer el diagnóstico. Lo mismo en casos de “plasmocitomas extra óseos”. En ausencia de una banda monoclonal sérica o de cadenas livianas en orina (MM no secretor), es necesario demostrar una infiltración de médula ósea (MO). >30% de células plasmáticas clónales.²⁵

Determinación del perfil de expresión génica (habitualmente para investigación). Estos podrían ser capaces de discernir los pronósticos y ayudar a racionalizar las decisiones terapéuticas. El perfil de expresión génica es una herramienta poderosa y veloz, con el potencial de brindar valor predictivo adicional para ajustar más la estratificación de riesgos, ayudar más en la toma de decisiones terapéuticas e informar sobre los nuevos diseños y desarrollo de los fármacos. ²⁵

La inmuno histoquímica de la medula ósea podría resultar útil en algunos casos para confirmar la presencia de células plasmáticas monoclonales, para medir con mayor precisión la afectación de las células plasmáticas, y la citometría del flujo de la medula ósea puede ayudar a definir la enfermedad. ²⁵

✓ **Estudios de diagnóstico por imagen**

La serie ósea esquelética radiográfica que incluya columna, pelvis, cráneo, humeros y fémures sigue siendo la técnica de imagen de referencia. En Radiología Simple (RX) lo más frecuente es la aparición de lesiones osteolíticas (“en sacabocados”) especialmente en cráneo, costillas o pelvis, así como la osteoporosis con aplastamientos vertebrales. Hay que prestar especial atención ante una fractura patológica. Las fracturas patológicas son muy comunes; 93% de los pacientes tienen más de un sitio de involucramiento óseo. Sin embargo, tiene algunas limitaciones porque solo muestra una lesión lítica después de la pérdida de más del 30-50 por ciento de hueso trabecular. La tomografía computarizada multi detector corporal total (TCMD) con dosis baja es muy sensible a la hora de detectar lesiones líticas pequeñas que pueden no verse en la serie ósea esquelética, aunque se aplica una dosis de radiación de 1,3 a 3,0 veces mayor. ²⁵

En algunos centros esta última ha sustituido a la radiografía convencional para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, y puede resultar útil en caso de estar disponible. La resonancia magnética (RM) es particularmente útil para descartar compresión medular si hay síntomas medulares. La resonancia magnética (RM) corporal total es más sensible que la tomografía computarizada

multi detector corporal total (TCMD) y no supone exposición a la radiación. Es el método de preferencia para evaluar y seguir el plasmocitoma óseo solitario (POS), óseo y extra óseo con la propuesta de incluir la resonancia magnética en la evaluación inicial del plasmocitoma óseo solitario porque puede mostrar lesiones ocultas en otras localizaciones y llevar a un aumento del estadio. Se recomienda la resonancia magnética en pacientes con radiografía convencional normal como parte del estudio diagnóstico inicial del paciente con mieloma múltiple.²⁵

No se recomienda el uso habitual de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) corporal total fuera de los estudios clínicos. Un estudio multi variable realizado recientemente mostró que la fluorodesoxiglucosa positiva en PET/TAC, de forma persistente antes y después de la primera línea de tratamiento y terapia de altas dosis subsiguientes es un factor predictivo del pronóstico en pacientes con mieloma múltiple sintomático. No se puede utilizar la gammagrafía ósea con tecnecio para la evaluación del mieloma múltiple, porque las lesiones osteolítica no tienen aumento de captación y se pueden pasar por alto hasta el 50 por ciento de las lesiones óseas.²⁵

Dado que se tiene en cuenta el tratamiento con bifosfonato para los pacientes con mieloma múltiple, se recomienda realizar una prueba de densitometría ósea al inicio. En determinados pacientes con mieloma múltiple, los médicos podrían utilizar alogénicos (es decir, de otra persona). Con este método, los médicos utilizan terapia no mieloablativa e infunden células madres (es decir, sangre periférica o médula ósea), obtenidas de un donante, preferiblemente un hermano con antígeno leucocitario humano idéntico. En dichos casos deberá tipificarse el HLA del paciente. El diagnóstico de MM requiere la presencia de ≥ 10 por ciento células plasmáticas de la médula ósea y / o plasmocitoma demostrado biopsia en el entorno de daño de órgano final relacionada con la enfermedad y / o la identificación de un biomarcador asociado con cerca de progresión inevitable con el cierre de órgano daño. Los siguientes hallazgos se consideran evidencia de daño de órgano final, si atribuible al trastorno de las células de plasma subyacente: Anemia (es decir,

hemoglobina menor a 10 g / dl [<100 g / L] o mayor a 2 g / dl [> 20 g / L] debajo de lo normal) Hipercalcemia (es decir, calcio sérico mayor a 11 mg / dl [$> 2,75$ mmol / litro]).²⁶

Insuficiencia renal (es decir, el aclaramiento de creatinina menor a 40 ml / min o creatinina sérica mayor a 2 mg / dl [177 mol / litro]). Las lesiones óseas (es decir, una o más lesiones osteolíticas en la radiografía del esqueleto, la tomografía computarizada [CT], o tomografía por emisión de positrones [PET] / CT) Los siguientes biomarcadores son diagnósticos de MM en pacientes asintomáticos debido a que tienen un riesgo de progresión con complicaciones de mayor que 80 por ciento en dos años:

1. ≥ 60 por ciento células plasmáticas clonales en la médula ósea.
2. Relación de Cadena ligera libres suero/orina (FLC) proporción de 100 o más.
3. La resonancia magnética (MRI) con más de una lesión focal (que implican hueso o médula ósea).²⁶

Los pacientes con GMSI pueden ser mal diagnosticados con MM, si uno no tiene cuidado. Por ejemplo, los pacientes con GMSI pueden tener insuficiencia renal debido a trastornos no relacionados tales como diabetes o hipertensión, o pueden tener lesiones óseas de otros tipos de cáncer. Por lo tanto, debería hacerse todo lo posible para determinar si el observado "daño de órgano" es verdaderamente secundario al trastorno de las células de plasma subyacente y no otro proceso relacionado. Todos los pacientes con MM como los definidos anteriormente necesitan terapia. Sin embargo, si existen dudas acerca de si el paciente tiene SMM o MM, el enfoque más razonable es volver a evaluar al paciente en dos meses y retrasar la terapia hasta el diagnóstico correcto es evidente.²⁶

Clasificación de Durie y Salmon

CLASIFICACIÓN DE DURIE Y SALMON ¹³	
Estadio 1 Cumple todos los criterios	Hemoglobina >10 g/dl Calcemia normal Radiografía normal o plasmocitoma solitario Paraproteína: IgG <5 g/dl IgA <3 g/dl Proteinuria Bence-Jones <4g/24 h
Estadio 2	No cumple los criterios del estadio 1 ni del estadio 3.
Estadio 3 Cumple al menos un criterio	Hemoglobina <8,5 g/dl Calcemia <11,5 g/dl Lesiones óseas importantes Paraproteína: IgG >7 g/dl IgA >5 g/dl Proteinuria Bence-Jones >12 g/24 h

Cada estadio se subdivide en A o B si la creatinina es menor o mayor que 2 mg/dl.

Índice Pronóstico Internacional

ISS	SG a 5 años (%)
Estadio I: $\beta 2M < 3.5$ mg/L; albúmina sérica ≥ 3.5 g/dL	77
Estadio II: $\beta 2M < 3.5$ mg/L; albúmina sérica < 3.5 g/dL; o $\beta 2M 3.5$ a 5.5 mg/L, independientemente del valor de albúmina	62
Estadio III: $\beta 2M > 5.5$ mg/L	47

- **Estratificación del riesgo**

Una vez que se confirma el diagnóstico de MM, el siguiente paso incluye pruebas para aquellas anomalías que ayudan a predecir el resultado después del tratamiento. Los casos individuales pueden ser estratificadas en cualquiera de alto riesgo, de riesgo intermedio, o de riesgo estándar MM basado en los resultados de hibridación in situ fluorescente (FISH) para translocaciones específicos y / o deleciones o citogenética convencional. El pronóstico en el mieloma depende de varias variables: factores del huésped (edad, estado general, comorbilidades), etapa, de respuesta a la terapia, y biología de la enfermedad. La biología de la enfermedad es dictada por las anomalías citogenéticas subyacentes en el clon de mieloma. Es un importante predictor del resultado y también influye en la elección del tratamiento.

26

Por lo tanto, todos los pacientes con mieloma son riesgo-estratificados en el diagnóstico inicial en base a estudios de hibridación in situ fluorescente en la médula ósea. Si la hibridación in situ fluorescente no está disponible, la citogenética convencional se puede utilizar como una alternativa, pero es mucho menos sensible.

La estratificación del riesgo se determina entonces utilizando los siguientes criterios:²⁶

✓ **Mieloma de alto riesgo:**

La definición de enfermedad de alto riesgo está en flujo. Para nuestros propósitos, los pacientes con al menos uno de los siguientes criterios clínicos o patológicos se considera que tienen la enfermedad de alto riesgo:

1. T (14; 16), t (14; 20), o del17p13 por FISH.
2. Niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) elevados ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad.
3. Evidencia de leucemia de células plasmáticas primaria (definido sea por ≥ 2000 células plasmáticas / microL de sangre periférica o ≥ 20 por ciento en un recuento diferencial manual).
4. Firma de alto riesgo en el perfil de expresión génica
5. Los pacientes con t (14; 16), t (14; 20), o del17p13 por cuenta FISH aproximadamente el 15 por ciento de MM y tienen una supervivencia media de aproximadamente dos a tres años a pesar de tratamiento estándar. Los pacientes con una firma de alto riesgo en el perfil de expresión génica también se considera que tienen alto riesgo de MM, pero esta prueba no se recomienda de forma rutinaria.
6. Existen datos conflictivos sobre si la presencia de trisomías en pacientes con citogenética de alto riesgo puede mejorar algunos de los efectos adversos de pronóstico de anomalías citogenéticas de alto riesgo. Múltiples estudios han encontrado LDH elevada como un marcador consistente de pronóstico

adverso en el mieloma. Elevada LDH también se utiliza como un criterio de inclusión para los ensayos que investigan nuevas terapias para los pacientes con mieloma de alto riesgo.²⁶

✓ **Mieloma de riesgo intermedio**

Los pacientes con t (4; 14) o ganancia (1q) por FISH o supresión 13 / hipo diploidía por citogenética convencional antes se consideraban tener enfermedad de alto riesgo, pero con la terapia adecuada (uso temprano de regímenes que contiene Bortezomib y trasplante de células hematopoyéticas), los pacientes con estos hallazgos tienen resultados cercanos a los de mieloma de riesgo estándar. Estos pacientes, por tanto, ahora se consideran como MM de riesgo intermedio.²⁷

✓ **Mieloma riesgo estándar.**

Todos los pacientes con MM que carecen de cualquiera de las anomalías genéticas de riesgo intermedio, alto o descrito anteriormente se considera que tienen MM de riesgo estándar. Esto incluye pacientes con trisomías, t (11; 14), y t (6; 14). Con la terapia moderna, los pacientes con mieloma de riesgo estándar tienen una supervivencia media estimada de 8 a 10 años.²⁷

➤ **Tratamiento inicial**

El tratamiento inicial de los pacientes con MM sintomático varía dependiendo de la estratificación del riesgo, la elegibilidad para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HCT), y los recursos disponibles. Son tratados inicialmente con un tratamiento primario y, en pacientes seleccionados el tratamiento primario se sigue con quimioterapia de alta dosis con trasplante autólogo de células madres. Las nitrosureas o agentes alquilantes deben evitarse en aquellos pacientes que van a requerir un trasplante, ya que afectan las células madre y como consecuencia la reserva medular. Por lo tanto, uno de los primeros pasos para evaluar pacientes con mieloma múltiple avanzado, es determinar si serán considerados o no candidatos a terapia de altas dosis y trasplante, tomando en cuenta la edad y las comorbilidades. Sin embargo, debe destacarse que la edad y la disfunción renal, no son

contraindicaciones absolutas para el trasplante. También es importante tener en cuenta, los cuidados de apoyo para todos los pacientes al momento del diagnóstico.²⁸ Por ejemplo, el 80% tiene enfermedad ósea y hasta un 33% presenta compromiso renal. La enfermedad ósea, la disfunción renal y otras complicaciones, tales como, la hipercalcemia, la hiperviscosidad y alteraciones de la coagulación/ trombosis, deben tratarse con medidas coadyuvantes adecuadas. En todos los pacientes, es fundamental, poner mucha atención en el cuidado de apoyo para evitar complicaciones tempranas que puedan comprometer el resultado terapéutico.²⁸

Todos los pacientes reciben terapia de inducción, aunque no hay acuerdo general en cuanto al régimen de inducción preferido. La duración de la terapia de inducción depende del régimen utilizado y si el paciente procederá con trasplante de células hematopoyéticas. Los pacientes elegibles para trasplante de células hematopoyéticas (HCT) reciben terapia de inducción de dos a cuatro meses antes de detener la recogida de células con el fin de reducir el número de células tumorales en la médula ósea y sangre periférica, disminuir los síntomas, y mitigar los daños de órgano final. Durante este tiempo, régimen específico para el posterior trasplante de células hematopoyéticas (HCT) se pueden hacer para facilitar la transición de la terapia.²⁸

Los pacientes no elegibles para trasplante que reciben inducción con Lenalidomida más dexametasona generalmente continúan el tratamiento hasta la progresión a menos que haya una toxicidad significativa. Por el contrario, los que recibieron un alquilante o régimen basado en Bortezomib se tratan durante aproximadamente 12 a 18 meses y luego observar hasta la progresión.²⁸

- ✓ Terapia después de la inducción
- ✓ Trasplante De Células Hematopoyéticas (HCT) elegibles después de la terapia de inducción, las opciones de tratamiento para los pacientes que son elegibles para HCT incluyen:
 1. Quimioterapia de alta dosis seguida de una o dos HCT autólogos (estrategia de trasplante temprano).

2. Continuación con el tratamiento, por lo general con el régimen de inducción mismo reservando HCT autólogo hasta la primera recaída (estrategia de trasplante retardada).
3. Quimioterapia de alta dosis seguida de HCT alogénico.²⁸

Hasta el momento, cuando el HCT se administra precozmente o se retrasa en el momento de la primera recaída se ha asociado con tasas de supervivencia similares. Aunque el HCT alogénico ofrece una posibilidad de curación, es menos deseable como una opción de primera línea debido a sus altas tasas de mortalidad temprana y efectos secundarios. En general, el enfoque preferido es la quimioterapia de inducción seguida de HCT autólogo temprana o retrasada.²⁸

Los factores que influyen en la decisión entre trasplante de células hematopoyéticas temprana versus tardía incluyen la preferencia del paciente, la edad del paciente (como la edad se aproxima a 70, el trasplante temprano es preferido), la respuesta y tolerabilidad al régimen quimioterapéutico inicial, aprobación del seguro (algunas aseguradoras no cubren la cosecha de células madre y criopreservación sin trasplante inmediato) y si los centros tienen las facilidades y recursos para el almacenamiento a largo plazo de las células madre.²⁸

Para los pacientes que son considerados candidatos para trasplante de células hematopoyéticas, se recomienda la terapia de inducción seguida de trasplante de células hematopoyéticas autólogo (temprano o en el momento de la primera recaída en función de la estratificación del riesgo) en lugar de la quimioterapia convencional sola.²⁹

Esta preferencia se basa en ensayos aleatorios, muchos de los cuales han demostrado una supervivencia superior con HCT, y el entendimiento de que la quimioterapia por sí sola no es curativo de MM y los pacientes elegibles requerirá un HCT en algún momento de su curso de la enfermedad. La mortalidad relacionada con el tratamiento con HCT autólogo en la era moderna es baja. Un análisis de HCT autólogo en 1156 pacientes con MM reportó una mortalidad no recaída de un año de

2 por ciento (95% CI 1-4 por ciento). Los ensayos iniciales que evalúan HCT autólogo frente a la quimioterapia solo tuvieron resultados contradictorios. Los estudios aleatorios mejor diseñados informaron que el HCT autólogo se asoció con la supervivencia libre de eventos superior y la supervivencia global.²⁹

En comparación, muchos de los estudios que no mostraron un beneficio de supervivencia de HCT eran relativamente deficientes ya que los resultados no pudieron distinguir la supervivencia con HCT para el tratamiento inicial de la supervivencia con HCT para la recaída de la enfermedad. Teniendo en cuenta el beneficio de supervivencia global visto en unos pocos ensayos aleatorios y las limitaciones marcadas de los estudios que no muestran un beneficio, creemos que hay un beneficio significativo en la supervivencia a HCT autólogo en comparación con la quimioterapia sola.²⁹

La duración del tratamiento inicial si un paciente no es un candidato para la quimioterapia de dosis alta y HCT autólogo: La única opción de tratamiento es la quimioterapia sola. La duración de la terapia inicial depende, al menos parcialmente sobre el régimen de tratamiento utilizado.²⁹

Lenalidomida más dexametasona (Rd) se administra como tratamiento inicial, la terapia típicamente se continúa hasta la progresión en la ausencia de efectos adversos, aunque hay estudios limitados disponibles para apoyar este enfoque. Con regímenes triples tales como Bortezomib, Lenalidomida, dexametasona (VRD), Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCD), y Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP), la quimioterapia inicial se continúa hasta que el paciente alcanza una fase de meseta (generalmente de 12 a 18 meses), que se define como un nivel estable de proteína M en el suero y en la orina y no hay evidencia de la progresión del mieloma.²⁹

La terapia de mantenimiento: Hay un continuo debate sobre el papel de la terapia de mantenimiento en pacientes con MM que no son candidatos para HCT autólogo. Dado que todos los pacientes finalmente desarrollan recaída de la

enfermedad y la recaída puede presentarse con complicaciones que amenazan la vida, los ensayos han investigado el uso de agentes quimioterapéuticos y agentes biológicos en un intento de eliminar las células malignas residuales. Hasta ahora, los ensayos prospectivos sugieren que la terapia de mantenimiento prolonga la supervivencia libre de progresión (PFS), pero los datos se limitan a determinar si hay una mejora significativa en la supervivencia global (SG).²⁹

Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	<50 Años 51-69 Años >70 Años	Ordinal
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Masculino Femenino	Nominal
Factores predisponentes	Afección u observación que ayuda a predecir si el cáncer de una persona responderá a un tratamiento específico.	Colecistitis, Osteomielitis, Autoinmune, Implantes Mamarios, Agricultor, Exposición a Pesticidas, Otras Sustancias Toxicas, Virus Herpes, Antecedente Familiar de GM, Plasmocitoma Solitario.	Nominal

<p>Presencia de comorbilidades</p>	<p>La comorbilidad es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.</p>	<p>HTA, DM y Otras.</p>	<p>Nominal</p>
<p>Criterios CRAB</p>	<p>C = Calcio (elevado), R = Insuficiencia renal A= Anemia B= Lesiones óseas</p>	<p>Hipercalcemia Niveles De Calcio Falla Renal Niveles De Azoados> Anemia Niveles Hemáticos Lesiones Oseas</p>	<p>Ordinal</p>
<p>Signos y síntomas</p>	<p>Los signos clínicos (también signos) son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente, a diferencia de los síntomas, que son elementos subjetivos, señales percibidas únicamente por el paciente.</p>	<p>Disnea, Debilidad, Pérdida de Peso, Dolor Óseo, Síntomas De Hipercalcemia, Especifique Síntomas De Hiperviscosidad.</p>	<p>Ordinal</p>

Proteínas alteradas	Un término utilizado en este sitio para describir una proteína o gen que es de alguna manera diferente de la forma más frecuente.	IGG, IGA, IGM, GD, IGE.	Ordinal
Índice de pronóstico en el sistema de estadificación (Durie Salmon)	El estadiaje indica la cantidad y extensión del mieloma y sus posibles complicaciones, por lo tanto, refleja las expectativas previstas para cada paciente individual. La clasificación más común es la de Durie y Salmón que clasifica el mieloma en tres estadios.	Estadio I Estadio II Estadio III	Nominal
Pacientes fallecidos	Se refiere al número de pacientes fallecidos por melanoma.	Causa De Fallecimiento: Supervivencia	Ordinal

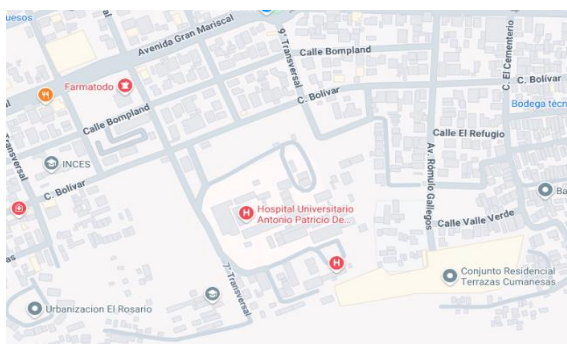
MATERIAL Y METODOS

Tipo De Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de cohorte transversal, cualitativo, aplicado en el servicio de medicina interna y la consulta de hematología del Hospital Universitario” Antonio Patricio de Alcalá”, Cumana, Estado Sucre, con el fin de analizar la clínica y el pronóstico en pacientes con mieloma múltiple en el periodo comprendido entre enero 2022-septiembre 2024.

Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Hospital Antonio Patricio de Alcalá, ubicado en la calle bolívar, a una cuadra de Farmatodo, Cumana, estado Sucre. (Ver mapa



cartográfico y vista aérea).

Mapa cartográfico



Vista aérea

Población

Pacientes con sospecha de mieloma múltiple que acudieron al servicio de medicina interna y a la consulta de hematología, del Hospital Universitario” Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, Estado Sucre, enero 2022-septiembre 2024.

Muestra

Cuarenta (40) Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, que acudieron al servicio de medicina interna y a la consulta de hematología, del Hospital Universitario” Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, Estado Sucre, enero 2022-septiembre 2024. Instrumento De Recolección De Datos

Se aplicó la encuesta (ver apéndice) para la recolección de datos que contienen las siguientes variables estudiadas: edad, sexo, factores predisponentes, comorbilidades, criterios CRAB, signos y síntomas, proteínas alteradas, tratamiento y causa de muerte de los pacientes fallecidos

Criterios De Inclusión

1. Pacientes Mayores de 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple confirmado.
3. Pacientes con evaluación inicial completa.
4. Haber sido atendidos en el Hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá, por el servicio de hematología y medicina interna.
5. Que haya cumplido por lo menos un ciclo del esquema de tratamiento inicial.

Criterios De Exclusión

1. Pacientes con evaluación inicial incompleta.
2. Pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido quimioterapia previa al ingreso a la institución.
3. Pacientes seguidos en otro centro.
4. Pacientes que fallecieron durante el periodo de estudio sin diagnóstico confirmado.
5. Que no cumplan con los criterios de inclusión ya establecidos.

Procedimiento

Se solicitó la aprobación del tema de Investigación al Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá y se iniciaron los trabajos de revisión del anteproyecto con los asesores clínicos y metodológicos. El diseño del estudio contempla la selección de los pacientes en consulta externa de la consulta externa de Hematología y los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna, que cumplan con los criterios de inclusión y se obtuvo de estos departamentos la firma del consentimiento según los acuerdos internacionales para su participación. Se realizó la evaluación de la Historia clínica de cada uno de los pacientes y la captura de los parámetros hematológicos según formularios diseñados para tal fin de igual modo se consignaron los parámetros hematológicos de cada uno de ellos posterior a la realización de tratamiento de quimioterapia, para luego proceder a la recopilación y análisis de los datos.

Manejo Estadístico

Los datos estadísticos se registraron en una base de datos tipo Excel, Microsoft, Windows XP. Profesional, versión 2016. Por otro lado los Datos fueron representados en forma de gráficos a través de la hoja de cálculo de Excel. Para delinear características demográficas de la muestra poblacional estudiada, se utilizaron estadísticas sobre las variables recolectadas (frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas). Posteriormente se efectuó un análisis ANOVA para determinar clínica y el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple que acudieron al servicio de medicina interna y consulta de hematología del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá.

Análisis

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el

estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada llamada.

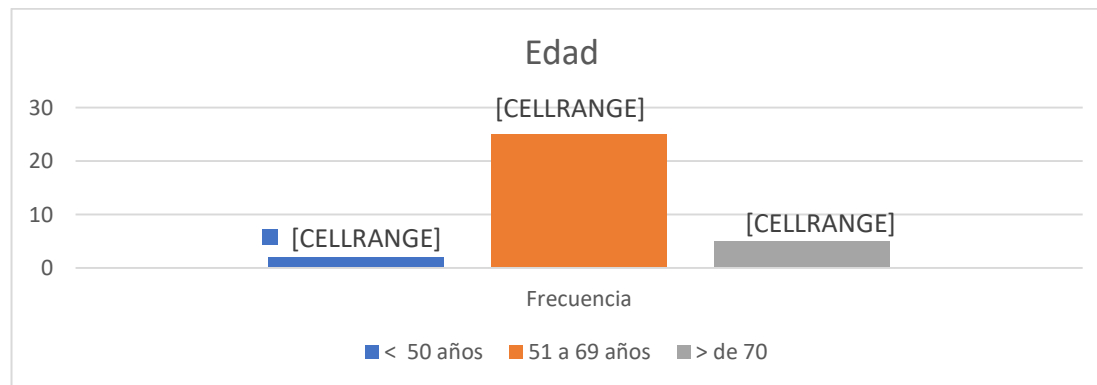
RESULTADOS

Tabla N^a 1. Distribución absoluta y porcentual según edad de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

EDAD	Frecuencia	Porcentaje %
< 50 años	2	6.25%
51 a 69 años	25	78.75%
> de 70	5	15%
Total	32	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA

Figura 1 Distribución absoluta y porcentual según edad de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024..



Fuente: Tabla N^o1

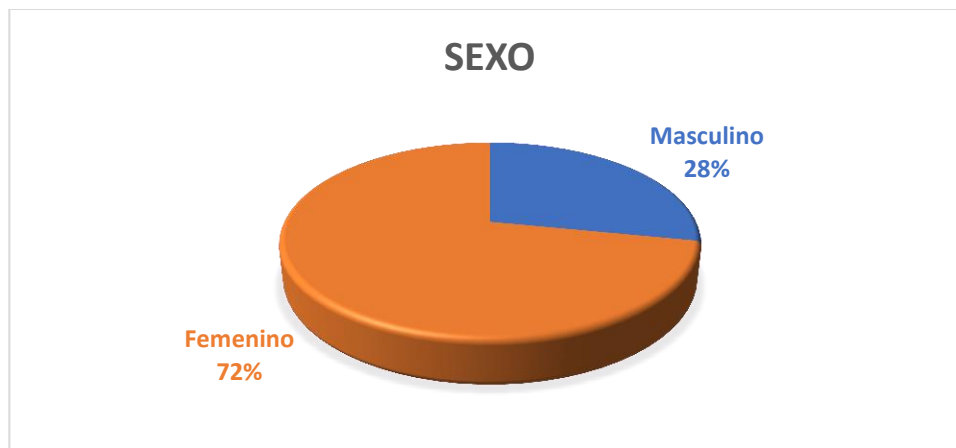
El rango de edad más frecuente fue de 51-69 años, evidenciado en 25 pacientes, con un 78%, con una mediana de edad de 60 años, coincidiendo con la reportada por otras series de pacientes. El segundo grupo más frecuente estuvo constituido por pacientes mayores de 70 años, con 5 pacientes equivalente a 16% de la población estudiada y el resto, constituido por 2 pacientes tenía menos de 50 años equivalente al 6%.

Tabla N° 2. Distribución absoluta y porcentual según el sexo de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje %
Masculino	9	28%
Femenino	23	72%
Total	32	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA

Figura 2 Distribución porcentual según el sexo de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Tabla N°2

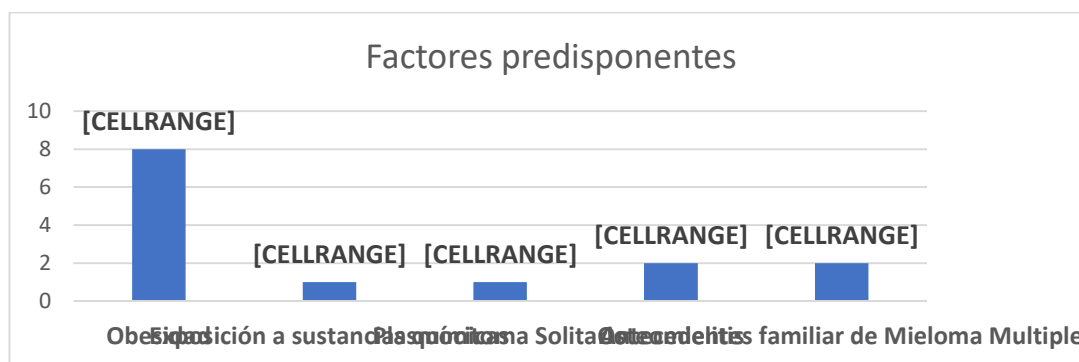
En cuanto a la distribución por género, hubo un mayor porcentaje de mujeres en la población del estudio, constituido por 23 pacientes que constituyen un 72% de los pacientes y de hombres 6 pacientes para un 28% de los pacientes, este tipo de resultados no coincide con los datos publicados por diferentes grupos donde la población afectada corresponde al sexo femenino en un mayor porcentaje.

Tabla N° 3. Distribución absoluta y porcentual según factores predisponentes de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Factores predisponentes.	Frecuencia	Porcentaje %
Obesidad	8	25%
Osteomielitis	2	6%
Antecedentes familiar de Mieloma Múltiple	2	6%
Exposición a sustancias químicas	1	3%
Plasmocitoma Solitario	1	3%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA, Pregunta de respuestas múltiples

Figura 3 Distribución absoluta y porcentual según factores predisponentes de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Tabla N°3

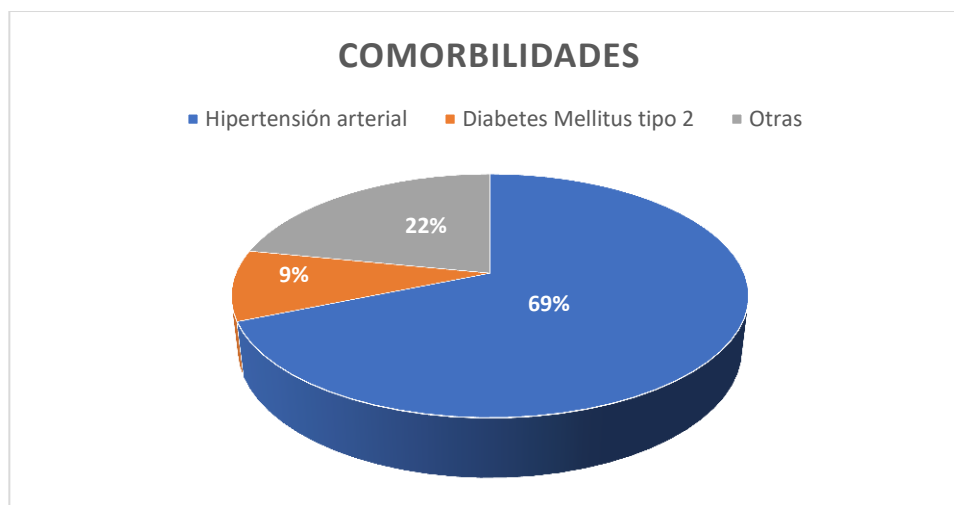
Dentro de los factores predisponentes evidenciados al momento del diagnóstico, los más frecuentes fueron la obesidad con 8 pacientes que corresponde al 25%, no coincidiendo con datos publicados de otros grupos donde prevalece la exposición a sustancias tóxicas en mayor porcentaje; seguido de osteomielitis, y antecedentes familiares de mieloma múltiple con 2 pacientes cada uno que corresponde al 6% respectivamente y plasmocitoma solitario en columna lumbosacra con gammapatía monoclonal de significado incierto que posteriormente progresó a Mieloma múltiple y exposición a sustancias químicas con 1 paciente cada uno que corresponde al 3% respectivamente.

Tabla N° 4. Distribución absoluta y porcentual según comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje %
Hipertensión arterial	22	69%
Otras	7	22%
Diabetes Mellitus tipo 2	3	9%
Total	32	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA.

Figura 4 Distribución porcentual según comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Tabla N°4

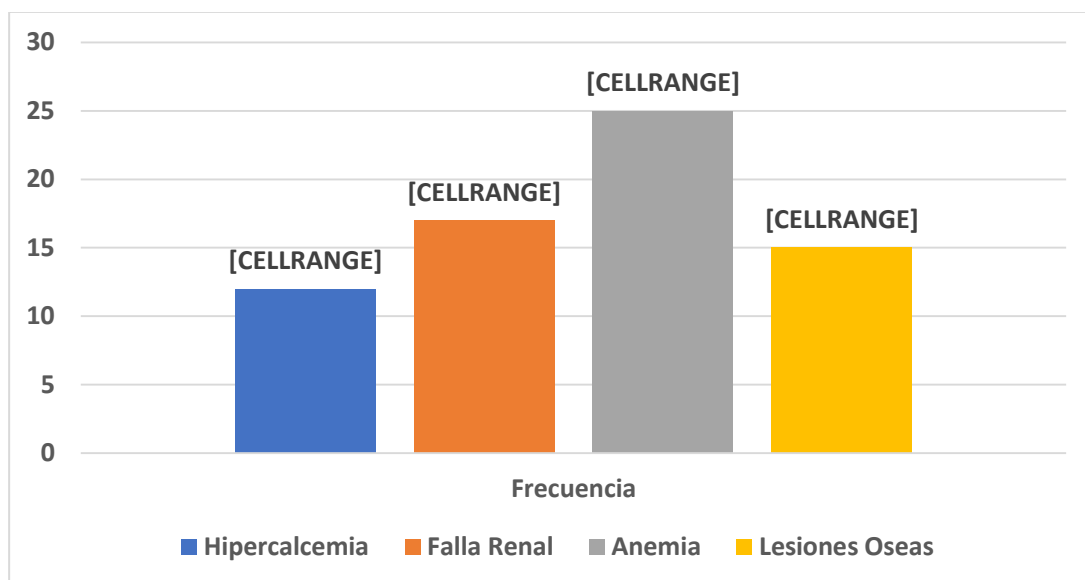
Según comorbilidades, 22 pacientes son hipertensos que corresponde al 69% de los casos, 7 pacientes que corresponde al 22% presentan otro tipo de comorbilidad como: Hepatopatía a virus B y C, Gastritis, Falla cardiaca, cardiopatía isquémica, cáncer de mama y 3 pacientes con diabetes mellitus equivalente al 9% de la población estudiada. Importante tener en cuenta que algunos pacientes presentan más de una comorbilidad. Correlacionándose así con otros estudios realizados.

Tabla N° 5. Distribución absoluta y porcentual según criterios CRAB de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Criterios CRAB	Frecuencia	Porcentaje %
Anemia	25	78%
Falla Renal	17	53%
Lesiones Oseas	15	47%
Hipercalcemia	12	18%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA, Pregunta de respuestas múltiples

Figura 5 Distribución porcentual según criterios CRAB de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Tabla N°5

Respecto a las características clínicas definitorias de mieloma sintomático, la presencia de anemia fue reportada en más de 78 por ciento de los pacientes, correspondiendo a 25 pacientes, coincidiendo con otras series internacionales, que catalogan el síndrome anémico como el criterio más frecuente. Tomando en cuenta

que para describir anemia el punto de corte planteado fue $Hb < 12$ g/dL. La anemia mayormente era leve y moderada (Hb 7-12 g/dL) en la mitad de los pacientes, lo cual puede estar asociado a diversos factores propios del mieloma múltiple y a la insuficiencia renal.

Además, un 53% que corresponde a 17 pacientes presentaban niveles de azoados elevados, además de otros criterios de falla renal, coincidiendo con series que afirman que la falla renal en estos pacientes constituye más de 25 por ciento al momento del diagnóstico; sin embargo no es posible comparar esa prevalencia con otros estudios debido a diferencias en los criterios de definición de esa condición; para este estudio se definió según niveles de creatinina >2 mg/dL o Estadio de enfermedad renal crónica, mientras en otros han tomado en cuenta criterios del IMWG (depuración de creatinina calculada <40 mg/ml).

La presencia de eventos relacionados al esqueleto fue documentada en 15 pacientes que corresponde al 47% de los casos, similar a otras literaturas internacionales que confirman que tres terceras partes de los pacientes padecen dolor óseo y que los estudios radiológicos documentan lesiones líticas, osteoporosis o fracturas.

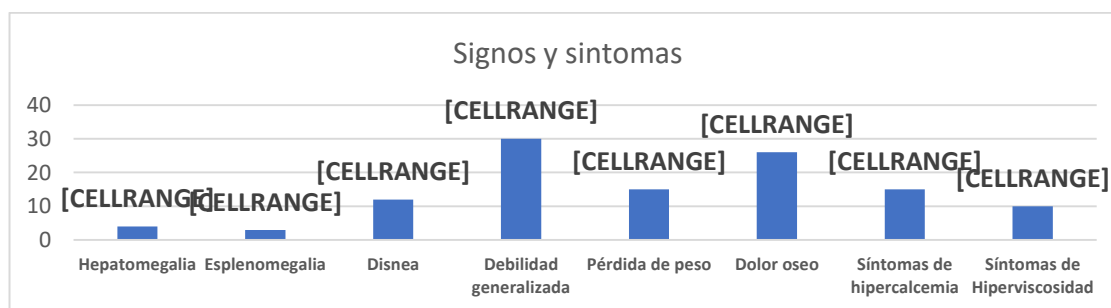
Las medianas para calcio no se correspondieron como se describe en otros estudios en la literatura, que afirman que la hipercalcemia se identifica en 18 a 30 por ciento de los pacientes al momento del diagnóstico, ya que solo se evidenció hipercalcemia en 12 pacientes correspondiente al 38% de los casos estudiados.

Tabla N^a 6. Distribución absoluta y porcentual según signos y síntomas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Signos y síntomas	Frecuencia	Porcentaje %
Debilidad generalizada	30	94%
Hepatomegalia	4	13%
Esplenomegalia	3	9%
Disnea	12	38%
Pérdida de peso	15	47%
Dolor óseo	26	81%
Síntomas de hipercalcemia	15	47%
Síntomas de Hiperviscosidad	10	31%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA, Pregunta de respuestas múltiples

Figura 6 Distribución absoluta y porcentual según signos y síntomas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Tabla N^o6

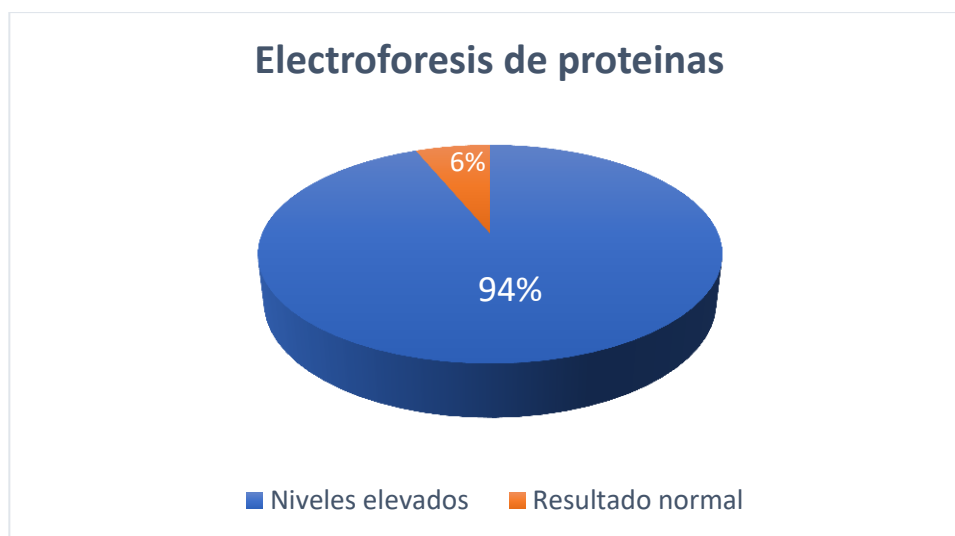
De acuerdo a los signos evidenciados, la mayor cantidad de pacientes con 30 debilidad generalizada que corresponde al 94% y en un segundo lugar el dolor óseo con 26 casos que corresponde al 81% de los pacientes estudiados, importante tener en cuenta que más de un paciente presento más de un signo y síntoma de la enfermedad, en un menor porcentaje encontramos la pérdida de peso y los síntomas de hipercalcemia con un 47% de los casos respectivamente y por debajo de estos en pocos pacientes se evidencio, síntoma de hiperviscosidad, disnea y solo 4 pacientes tienen hepato esplenomegalia y solo 3 presentaron esplenomegalia aislada. No hubo casos de hepatomegalia aislada.

Tabla N° 7. Distribución absoluta y porcentual según electroforesis de proteínas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Resultados de electroforesis de proteínas	Frecuencia	Porcentaje %
Niveles elevados	30	94%
Resultado normal	2	6%
Total	32	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA

Figura 7 Distribución porcentual según electroforesis de proteínas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Cuadro N°7

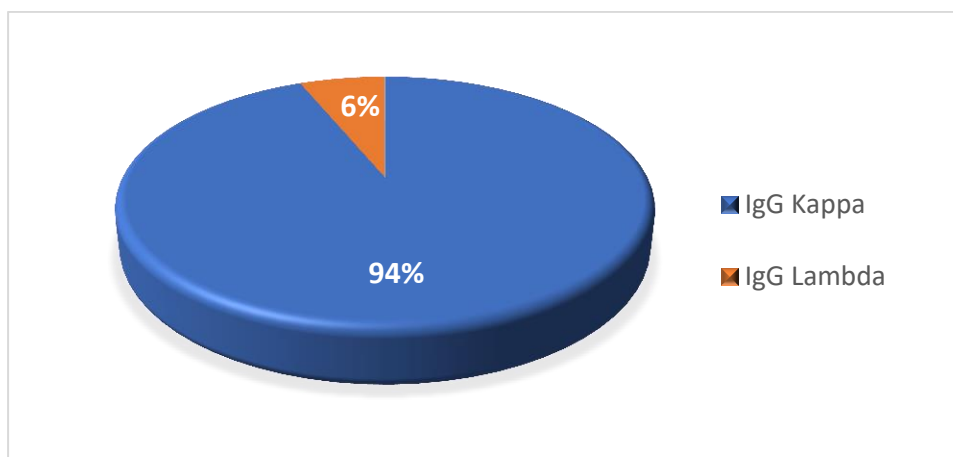
Con respecto a los resultados de la electroforesis de proteínas, en 30 pacientes se evidencian niveles de proteínas en sangre elevados mientras que en 2 pacientes se reportó un resultado normal de la electroforesis de proteínas, en los cuales no se disponía de cadenas livianas libres para confirmar si se trataba de un mieloma no secretor.

Tabla N° 8. Distribución absoluta y porcentual según inmunoglobulinas alteradas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Tipo de cadena ligera alterada	Frecuencia	%
IgG Kappa	30	94%
IgG Lambda	2	6%
Total	32	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA

Figura 8 Distribución porcentual según inmunoglobulinas alteradas de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Cuadro N°8

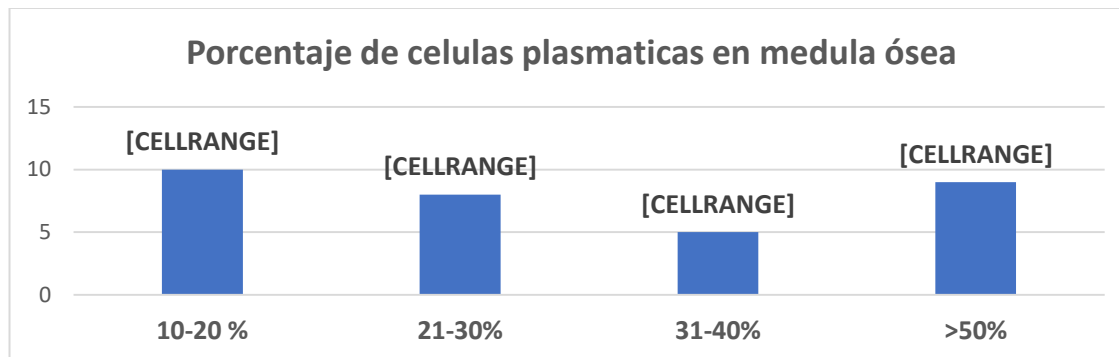
Con respecto al tipo proteína monoclonal expresada, predominó la IgG en la totalidad de los pacientes, con 32 casos y de estos, 30 casos presentaban alteración de cadena ligera kappa y 2 de cadena ligera tipo lambda. Lo que se corresponde con otras literaturas que afirman que la presencia de la IgG es la más frecuente representando 50-60 por ciento de los casos.

Tabla N^o 9. Distribución absoluta y porcentual según porcentaje de células plasmáticas en medula ósea de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Porcentaje de células plasmáticas en medula ósea.	Frecuencia	Porcentaje %
10-20 %	10	31%
21-30%	8	25%
31-40%	5	16%
>50%	9	28%
Total	32	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA

Figura 9 Distribución porcentual según porcentaje de células plasmáticas en MO de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Cuadro N^o9

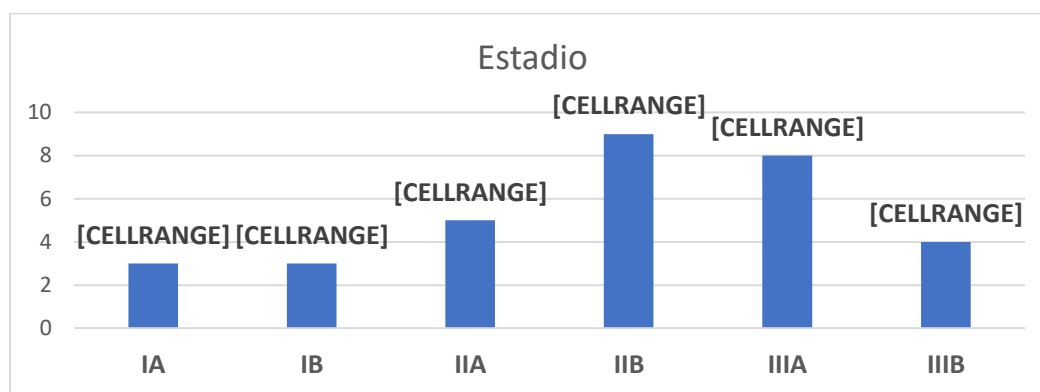
El porcentaje de infiltración en medula ósea corresponde con lo reportado por otros autores, porque se evidencio un mayor porcentaje con 31% de los casos en pacientes con 10-20% de células plasmática en MO, a diferencia de los que presentaron > 50 % con 28%, y de 21-30% de células plasmáticas con 25% de los casos, solo 5 pacientes tuvieron de un 31-40% de los casos estudiados.

Tabla N° 10. Distribución absoluta y porcentual según estadificación Durie y Salmon de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje %
IA	3	9%
IB	3	9%
IIA	5	16%
IIB	9	28%
IIIA	8	25%
IIIB	4	13%
Total	32	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA

Figura 10 Distribución porcentual según estadio Durie Salmon de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Cuadro N°10

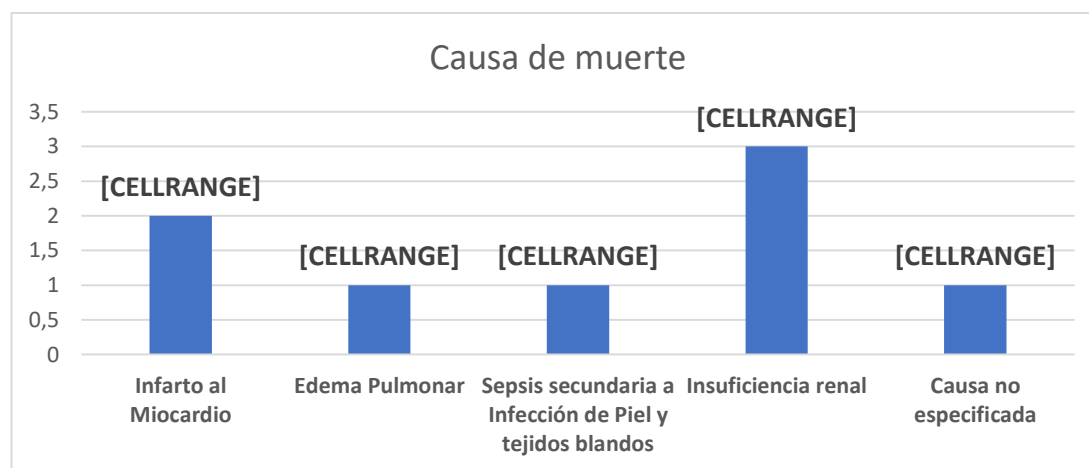
Del total de pacientes, 9 de los pacientes se encontraba en etapa IIB de D&S, que corresponde al 28% de los casos estudiados, 8 pacientes en etapa IIIA con 25% de los casos, 5 pacientes en etapa IIA, y 4, 3 y 3 paciente en las 3 etapas de Durie y Salmon restantes respectivamente, correspondiendo de esta manera a la literatura expresada por diferentes autores y estudios realizados.

Tabla N^o 11. Distribución absoluta y porcentual según causa de muerte de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.

Causa de muerte	Frecuencia	Porcentaje %
Infarto al Miocardio	2	25%
Edema Pulmonar	1	13%
Sepsis secundaria a Infección de Piel y tejidos blandos	1	13%
Insuficiencia renal	3	38%
Causa no especificada	1	13%
Total	8	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas de HUAPA

Figura 11 Distribución porcentual según causa de muerte de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ingresados en el servicio de medicina interna y consulta de hematología en el HUAPA enero 2022 – septiembre 2024.



Fuente: Cuadro N^o11

Los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple durante el periodo de estudio, fallecieron 8 pacientes en total, 2 fallecieron al 2do mes posterior al diagnóstico y 3 fallecieron al 3er mes. Las causas de fallecimiento incluyen insuficiencia renal en un 38% e infarto al miocardio en un 25%, Edema de Pulmón, Sepsis secundaria a infección de tejidos blandos y 1 de causa no especificada, respectivamente.

DISCUSIÓN

Tomando en cuenta el rango de edad más frecuente fue de 51-69 años, evidenciado en 25 pacientes, con un 78%, con una mediana de edad de 60 años, coincidiendo con la reportada por otras series de pacientes. El segundo grupo más frecuente estuvo constituido por pacientes mayores de 70 años, con 5 pacientes equivalente a 16% de la población estudiada y el resto, constituido por 2 pacientes tenía menos de 50 años equivalente al 6%.

En cuanto a la distribución por género, hubo un mayor porcentaje de mujeres en la población del estudio, constituido por 23 pacientes que constituyen un 72% de los pacientes y de hombres 6 pacientes para un 28% de los pacientes, este tipo de resultados no coincide con los datos publicados por diferentes grupos donde la población afectada corresponde al sexo femenino en un mayor porcentaje.

Dentro de los factores predisponentes evidenciados al momento del diagnóstico, los más frecuentes fueron la obesidad con 8 pacientes que corresponde al 25%, no coincidiendo con datos publicados de otros grupos donde prevalece la exposición a sustancias tóxicas en mayor porcentaje; seguido de osteomielitis, y antecedentes familiares de mieloma múltiple con 2 pacientes cada uno que corresponde al 6% respectivamente y plasmocitoma solitario en columna lumbosacra con gammapatía monoclonal de significado incierto que posteriormente progresó a Mieloma múltiple y exposición a sustancias químicas con 1 pacientes cada uno que corresponde al 3% respectivamente.

Según comorbilidades, 22 pacientes son hipertensos que corresponde al 69% de los casos, 7 pacientes que corresponde al 22% presentan otro tipo de comorbilidad como: Hepatopatía a virus B y C, Gastritis, Falla cardíaca, cardiopatía isquémica, cáncer de mama y 3 pacientes con diabetes mellitus equivalente al 9% de la población estudiada. Importante tener en cuenta que algunos pacientes presentan más de una comorbilidad. Correlacionándose así con otros estudios realizados.

Respecto a las características clínicas definitorias de mieloma sintomático, la presencia de anemia fue reportada en más de 78 por ciento de los pacientes, correspondiendo a 25 pacientes, coincidiendo con otras series internacionales, que catalogan el síndrome anémico como el criterio más frecuente. Tomando en cuenta que para describir anemia el punto de corte planteado fue $Hb < 12$ g/dL. La anemia mayormente era leve y moderada (Hb 7-12 g/dL) en la mitad de los pacientes, lo cual puede estar asociado a diversos factores propios del mieloma múltiple y a la insuficiencia renal.

Además, un 53% que corresponde a 17 pacientes presentaban niveles de azoados elevados, además de otros criterios de falla renal, coincidiendo con series que afirman que la falla renal en estos pacientes constituye más de 25 por ciento al momento del diagnóstico; sin embargo no es posible comparar esa prevalencia con otros estudios debido a diferencias en los criterios de definición de esa condición; para este estudio se definió según niveles de creatinina >2 mg/dL o Estadio de enfermedad renal crónica, mientras en otros han tomado en cuenta criterios del IMWG (depuración de creatinina calculada <40 mg/ml).

La presencia de eventos relacionados al esqueleto fue documentada en 15 pacientes que corresponde al 47% de los casos, similar a otras literaturas internacionales que confirman que tres terceras partes de los pacientes padecen dolor óseo y que los estudios radiológicos documentan lesiones líticas, osteoporosis o fracturas.

Las medianas para calcio no se correspondieron como se describe en otros estudios en la literatura, que afirman que la hipercalcemia se identifica en 18 a 30 por ciento de los pacientes al momento del diagnóstico, ya que solo se evidencio hipercalcemia en 12 pacientes correspondiente al 38% de los casos estudiados.

De acuerdo a los signos evidenciados, la mayor cantidad de pacientes con 30 debilidad generalizada que corresponde al 94% y en un segundo lugar el dolor óseo con 26 casos que corresponde al 81% de los pacientes estudiados, importante tener en

cuenta que más de un paciente presento más de un signo y síntoma de la enfermedad, en un menor porcentaje encontramos la pérdida de peso y los síntomas de hipercalcemia con un 47% de los casos respectivamente y por debajo de estos en pocos pacientes se evidencio, síntoma de hiperviscosidad, disnea y solo 4 pacientes tienen hepatoesplenomegalia y solo 3 presentaron esplenomegalia aislada. No hubo casos de hepatomegalia aislada.

Con respecto a los resultados de la electroforesis de proteínas, en 30 pacientes se evidencio niveles de proteínas en sangre elevados mientras que en 2 pacientes se reportó un resultado normal de la electroforesis de proteínas, en los cuales no se disponía de cadenas livianas libres para confirmar si se trataba de un mieloma no secretor.

Con respecto al tipo proteína monoclonal expresada, predomino la IgG en la totalidad de los pacientes, con 32 casos y de estos, 30 casos presentaban alteración de cadena ligera kappa y 2 de cadena ligera tipo lambda. Lo que se corresponde con otras literaturas que afirman que la presencia de la IgG es la más frecuente representando 50-60 por ciento de los casos.

El porcentaje de infiltración en medula ósea corresponde con lo reportado por otros autores, porque se evidencio un mayor porcentaje con 31% de los casos en pacientes con 10-20% de células plasmática en MO, a diferencia de los que presentaron > 50 % con 28%, y de 21-30% de células plasmáticas con 25% de los casos, solo 5 pacientes tuvieron de un 31-40% de los casos estudiados.

Del total de pacientes, 9 de los pacientes se encontraba en etapa IIB de D&S, que corresponde al 28% de los casos estudiados, 8 pacientes en etapa IIIA con 25% de los casos, 5 pacientes en etapa IIA, y 4, 3 y 3 paciente en las 3 etapas de Durie y Salmon restantes respectivamente, correspondiendo de esta manera a la literatura expresada por diferentes autores y estudios realizados.

Finalmente, Los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple durante el periodo de estudio, fallecieron 8 pacientes en total, 2 fallecieron al 2do mes posterior

al diagnóstico y 3 fallecieron al 3er mes. Las causas de fallecimiento incluyen insuficiencia renal en un 38% e infarto al miocardio en un 25%, Edema de Pulmón, Sepsis secundaria a infección de tejidos blandos y 1 de causa no especificada, respectivamente.

CONCLUSIONES

El rango de edad más frecuente en el mieloma múltiple, fue de 51-69 años,

En cuanto a la distribución por género, hubo un mayor porcentaje de mujeres en la población del estudio.

Dentro de los factores predisponentes evidenciados al momento del diagnóstico, los más frecuentes fueron la obesidad.

Según comorbilidades, la hipertensión arterial sistémica es la de más prevalencia en esta patología.

Respecto a las características clínicas definitorias de mieloma sintomático, la presencia de anemia es la más común con un alto porcentaje tomando en cuenta los criterios CRAB.

De acuerdo a los signos evidenciados, la mayor cantidad de pacientes con 30 debilidad generalizada.

Analizando los criterios diagnósticos para el diagnóstico del mieloma múltiple encontramos que, con respecto a los resultados de la electroforesis de proteínas, se evidencio en mayor número de pacientes niveles de proteínas en sangre elevados, con respecto al tipo proteína monoclonal expresada, predomino la IgG en la totalidad de los pacientes, de estos el mayor porcentaje de los casos presentaban alteración de cadena ligera kappa. Y con respecto al porcentaje de infiltración en medula ósea evidencio un mayor porcentaje de 10-20% de células plasmática en MO.

Del total de pacientes, el mayor número de estos se encontraba en etapa IIb de D&S.

Los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple durante el periodo de estudio, fallecieron 8 pacientes en total. La causa de fallecimiento incluye la insuficiencia renal como la de mayor frecuencia

RECOMENDACIONES

Para el estado, invertir más en políticas de salud, de esta manera se cuenta más con métodos diagnóstico y tratamientos disponibles para aumentar la sobrevida de estos pacientes con mieloma múltiple.

Con respecto al Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, implementar jornada de despistajes para esta enfermedad en vista de su alta prevalencia en los últimos años y que es muy importante el diagnóstico precoz para poder mejorar el pronóstico de dichos pacientes. Además, se debe intentar garantizar el seguimiento de los pacientes con herramientas que faciliten el adecuado registro de los datos requeridos en cada uno de los controles.

Al departamento de medicina interna, se recomienda una buena recolección de datos en la historia clínica en los pacientes con nuevo diagnóstico, así como también realizar seguimiento de aquellos ya diagnosticados, con el fin de tener los datos completos de estos pacientes al momento de seguimiento, además de utilizarlo con fines académicos.

Al departamento de Hematología, analizar realizar protocolos de diagnósticos y tratamiento adaptados a la clínica y exámenes complementarios, con la intención de darle una atención precoz y tratamiento oportuno a estos pacientes, aumentando de esta forma la sobrevida y mejorar el pronóstico de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual práctico de hematología clínica. Miguel A. Sanz y Enric Carreras. 5ta edición
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 351:1860.
3. Mieloma múltiple en Chile. Características Ramón García-Sanz, María Victoria Mateos, Jesús Fernando San Miguel. Mieloma múltiple. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. España. Vol. 150. Núm. 12. junio 2018 Documento Anterior - Documento Siguiente. *Med Clin* 2007; 129:104-15 - DOI: 10.1157/13107365
4. Segovia J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE Andrade RE. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (19832006) *Acta Médica Colombiana*, vol. 33, núm. 4, octubre-diciembre, 2008, pp. 276-281 Asociación Colombiana de Medicina Interna Bogotá, Colombia.
5. Dra. Ana Aurora Nadal Ponce, frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, (2018).
6. Abou-Jawde RM, Baz R, Walker E, Choueiri TK, Karam MA, Reed J, Faiman B y Hussei M. El papel de la raza, el nivel socioeconómico y la distancia recorrida al Hospital afecta en el resultado de los pacientes afroamericanos con mieloma múltiple. Clínica de Cleveland, Ohio, USA.
7. Kyle, R. A., Gertz, M. A., & Witzig, T. E. (2003). "Multiple myeloma." *New England Journal of Medicine*, 349(25), 2489-2499.
8. Sullivan, R., et al. (2021). "Estimación de la carga del mieloma múltiple en el mundo." World Health Organization.
9. Boccadifuoco, A., et al. (2020). "Global cancer epidemiology: trends and implications." *Journal of Cancer Epidemiology*.
10. Silva, R., et al. (2019). "Epidemiología del mieloma múltiple en Brasil." *Revista Brasileira de Hematologia*.
11. González, J., et al. (2022). "Situación del mieloma múltiple en Venezuela: un llamado a la acción." *Hematología*.
12. Martínez, A., & Rojas, L. (2023). "Impacto del diagnóstico temprano en la supervivencia de pacientes con mieloma múltiple." *Revista de Hematología*.
13. Gómez, T., Salas, L., & Carrillo, J. (2022). Anomalías cito-genéticas en mieloma múltiple: implicaciones pronósticas. *Hematología y Oncología*, 9(2), 102-110.
14. Márquez, A., Torres, P., & Hernández, D. (2023). Acceso a tratamientos oncológicos en el Estado Sucre: desafíos y oportunidades. *Revista de Salud Pública*, 15(1), 25-34.
15. Grupo Español De Trasplante Hematopoyetico Y Terapia Celular. Dr. Adrián Alegre Amor. Hospital de la Princesa, Madrid.
16. Resumen Oncoguíamieloma múltiple 2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León.

17. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26:595.
18. 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. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 2016; 87:2675
19. Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2015. *Br J Haematol* 2015; 132:410.
20. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26:595.
21. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1211.
22. Lecouvet F, Richard F, Vande Berg B, et al. Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 96:743
23. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, et al. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2003; 70:225.
24. Resumen Oncoguíamieloma Múltiple 2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León.
25. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1261.
26. Antuaria G, Angioli R, Fernandez-Abril A, Penalver M. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Prim Care Update Ob Gyns.* 1998;5:159–160.
27. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 115:4991.
28. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. Shaji Kumar¹, Jae Hoon Lee², Juan J. Lahuerta³, Gareth Morgan⁴, Paul G. Richardson y colaboradores. *Myeloma Working Group. Leukemia.* 2012 January ; 26(1): 149–157. doi:10.1038/leu.2011.196.
29. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE

APÉNDICE



UNIVERSIDAD DE ORIENTE

NUCLEO DE SUCRE

HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALA”

POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

Instrumento de Recolección de Datos

• NOMBRE:

1) EDAD AL DIAGNÓSTICO:

<50 Años

51-69 Años

>70 Años

2) SEXO:

Masculino

Femenino

3) FACTORES PREDISPONENTES:

• COLECISTITIS	SI	NO
• OSTEOMIELITIS	SI	NO
• ENF. AUTOINMUNE	SI	NO
• IMPLANTES MAMARIOS	SI	NO
• AGRICULTOR	SI	NO
• EXPOSICION A PESTICIDAS U	SI	NO
• OTRAS SUSTANCIAS TOXICAS	SI	NO
• VIRUS HERPES TIPO 8	SI	NO
• ANTECEDENTE FAMILIAR DE GM	SI	NO
• GMSI	SI	NO
• PLASMOCITOMA SOLITARIO	SI	NO

4) COMORBILIDADES:

HTA

DM

OTRAS:

5) A- CRITERIOS CRAB:

HIPERCALCEMIA	SI	NO	NIVELES DE CALCIO>98
FALLA RENAL	SI	NO	NIVELES DE AZOADOS>
ANEMIA	SI	NO	NIVELES HEMATICOS>
LESIONES OSEAS	SI	NO	GRADO>

6) B- OTROS SIGNOS Y SINTOMAS:**SINTOMAS:**

CANSANCIO FACIL	SI	NO	
DEBILIDAD	SI	NO	
PERDIDA DE PESO	SI	NO	
DOLOR OSEO	SI	NO	
SINTOMAS DE HIPERCALCEMIA	SI	NO	ESPECIFIQUE
SINTOMAS DE HIPERVISCOIDAD	SI	NO	ESPECIFIQUE

SIGNOS:

HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	NO
LINFADENOPATIA	SI	NO
PURPURA	SI	NO

7) PROTEINAS ALTERADAS:

*IGG	* IGA	*IGM	*IGD	*IGE
------	-------	------	------	------

NIVELES DE PROTEINAS ALTERADAS>**8) SISTEMA DE ESTADIFICACION PRONOSTICO (DURIE SALMON):**

ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
A		B

9) PACIENTES FALLECIDOS:

CAUSA DE FALLECIMIENTO:

SUPERVIVENCIA:

HOJAS DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	Evaluación clínica y pronóstica de pacientes con mieloma múltiple en hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá. Cumaná-estado Sucre enero 2022- septiembre 2024.
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Dr. Alemán B. Jesús G.	ORCID	
	e-mail	jesus.gab77@gmail.com
	e-mail	

Palabras o frases claves:

neoplasia
mieloma múltiple
inmunoglobulinas
durie y salmon.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias de la Salud	Medicina interna

RESUMEN

Resumen

Introducción: El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, lo que resulta en la producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales. Esta enfermedad afecta principalmente a adultos mayores y presenta una serie de manifestaciones clínicas que pueden variar en su presentación y severidad. Entre los síntomas más comunes se incluyen anemia, lesiones óseas, hipercalcemia y daño renal.

Objetivos: • Evaluar la clínica y el pronóstico de pacientes con mieloma múltiple en hospital universitario Antonio patricio de Alcalá. Cumaná-estado sucre enero 2022, septiembre 2024

Método: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de cohorte transversal, cualitativo, aplicado en el servicio de medicina interna y la consulta de hematología del Hospital Universitario” Antonio Patricio de Alcalá”, Cumana, Estado Sucre. La muestra estuvo compuesta por cuarenta (40) pacientes con diagnostico confirmado de mieloma múltiple, con el fin de analizar la clínica y el pronóstico en pacientes con mieloma múltiple en el periodo comprendido entre enero 2022-septiembre 2024., aplicando el cuestionario diseñado para el fin ya mencionado

Resultado: Según el instrumento de recolección se encontró que el rango de edad más frecuente fue de 51-69 años, evidenciado en 25 pacientes, con un 78%. La distribución por género, mayor porcentaje en mujeres en la población del estudio, constituido por 23 pacientes que constituyen un 72%. Dentro de los factores predisponentes evidenciados al momento del diagnóstico, el más frecuente fue la obesidad con 8 pacientes que corresponde al 25%. Según comorbilidades, 22 pacientes son hipertensos correspondiente al 69% de casos. Finalmente, Los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple del estudio, fallecieron 8 pacientes en total. Las causas de fallecimiento incluyen insuficiencia renal en un 38%.

Conclusión: El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple ingresados al servicio de medicina interna y consulta hematológica, representado por 40 pacientes en el periodo en estudio, evidenciando que 8 de estos pacientes fallecieron posterior al diagnóstico, con una sobrevivida de 2 a 6 meses, con un diagnóstico tardío, por lo cual los pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento previo.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Dra. María Marval	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input checked="" type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>
	ORCID	
	e-mail	Marvalmaria@yahoo.es
	e-mail	
Dr. Carlos Guaimare	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	ORCID	
	e-mail	carlosguaimareac@gmail.com
	e-mail	
Dr. Eduard González	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	ORCID	
	e-mail	Eduard:peniel12@gmail.com
	e-mail	
Dra. Luz Villafranca.	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	ORCID	
	e-mail	villafrancavillafrancaluzgrisel@gmail.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2024	12	06
------	----	----

Lenguaje: SPA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
NSUTES_ABJG2024	Application/word

Alcance:

Espacial: UNIVERSAL)

Temporal: INTEMPORAL

Título o Grado asociado con el trabajo: Especialista en Medicina interna**Nivel Asociado con el Trabajo:** Especialista**Área de Estudio:** Medicina interna**Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:** Universidad de Oriente

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CU N° 0975

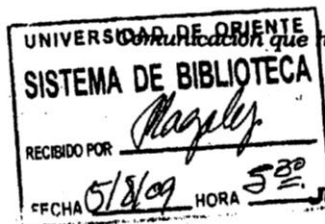
Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNDELE
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telfa: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009): “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Alemán', written in a cursive style.

Dr. Jesús Alemán
FIRMA DEL AUTOR

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'María Marval', written in a cursive style.

Dra. María Marval
FIRMA DEL TUTOR