

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

***TESIS PARA OPTAR EL GRADO
DE LICENCIATURA EN LA CARRERA DE
MEDICINA Y CIRUGÍA***

**CARGA DE LA ENFERMEDAD POR MIELOMA
MÚLTIPLE EN COSTA RICA DEL AÑO 1990
AL 2014**

**Sustentante:
Edgar J. Acón Hernández**

**Tutora:
Dra. Mariana Fallas Picado**

Octubre, 2018

Tabla de contenido

ÍNDICE DE TABLAS	iv
ÍNDICE DE GRÁFICOS	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.1.1 Antecedentes del problema	11
1.1.2 Delimitación del problema.....	15
1.1.3 Justificación	16
1.2 PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
1.3.1. Objetivo general.....	19
1.3.2. Objetivos específicos	19
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
1.4.1 Alcances de la investigación	20
1.4.2 Limitaciones de la investigación	20
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	21
2.1 CONTEXTO HISTÓRICO	22
2.1.1 Historia de carga de la enfermedad	22
2.1.2 Historia del Mieloma múltiple	26
2.2 CONTEXTO TEÓRICO.....	29
2.2.1 Mieloma múltiple	29
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	60
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	61
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	61
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	62
3.3.1 Población	62
3.3.2 Muestra.....	62
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión	62

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	63
3.4.1 Fuentes de información primaria.....	63
3.4.2 Fuentes de información secundaria	63
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	64
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	65
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	68
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	88
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	98
6.1 CONCLUSIONES	99
6.2 RECOMENDACIONES	101
BIBLIOGRAFÍA	103
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	112
ANEXOS	114
Declaración Jurada	115
Cartas de aprobación.....	116
Constancia de revisión filosófica.....	117

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1 Estadio Definición y Sobrevida.....	49
Tabla N°2 Estadificación Supervivencia a 5 años.....	50
Tabla N°3 Regímenes principales de tratamiento en el mieloma múltiple.....	57
Tabla N°4 Operacionalización de las variables de objetivos específicos.....	65

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N°1 Prevalencia según sexo Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014 (Tasas con edades estandarizadas).....	69
Gráfico N°2 Prevalencia según grupo etario Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014.....	71
Gráfico N°3 Mortalidad según sexo Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014 (Tasas con edades estandarizadas).....	73
Gráfico N°4 Mortalidad según grupo etario Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014.....	75
Gráfico N°5 Años de vida perdidos por muerte prematura según sexo Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014.....	77
Gráfico N°6 Años de vida perdidos por muerte prematura según grupo etario Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014.....	79
Gráfico N°7 Años de vida vividos con discapacidad según sexo Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014.....	81
Gráfico N°8 Años de vida vividos con discapacidad según grupo etario Mieloma Múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014.....	82
Gráfico N°9 Años de vida ajustados por discapacidad según sexo Mieloma Múltiple en Costa Rica del período de 1990 al 2014.....	84
Gráfico N°10 Años de vida ajustados por discapacidad según grupo etario Mieloma Múltiple en Costa Rica del período de 1990 al 2014.....	86

DEDICATORIA

Como católico que soy, es importante poner a Dios ante todas las cosas y darle las gracias por avanzar en las etapas de mi vida. Aterrizando aquí en la tierra, doy infinitas gracias a todas las personas que, de alguna u otra manera, aportaron en la realización de este proyecto, e, incluso, en mi formación tanto académica como personal, que me permiten estar donde hoy estoy; sin lugar a duda, un eterno agradecimiento a mis padres y a mi familia.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento es para todas las personas que ayudaron, apoyaron y participaron a lo largo de la realización de este proyecto y la posibilidad de culminar exitosamente la carrera universitaria.

Retribuyo, profundamente, a mi tutora, la Dra. Mariana Fallas Picado y al Dr. Edén Galán Rodas por su dedicación en realizar un trabajo de calidad, gracias a su colaboración, y por los conocimientos que me transmitieron para que se realizara esta investigación.

RESUMEN

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas. **Objetivo:** Determinar la carga de la enfermedad por mieloma múltiple en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014. **Métodos:** se analiza la base de datos de mieloma múltiple desde 1990 hasta el año 2014, por medio de la base datos del *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*. **Resultados:** la carga de la enfermedad por mieloma múltiple en el período de estudio oscila entre 799.9 y 2117,02 años, siendo más afectado el sexo masculino y el grupo etario de 50 a 69 años, este último con un valor de 1168,31 años. Se realiza un análisis comparativo cronológico durante veinticuatro años, y se observa que la enfermedad es más prevalente en el sexo masculino y en mayores de 70 años, similar a las estadísticas internacionales. **Conclusiones:** la carga de la enfermedad de mieloma múltiple en Costa Rica aumenta en 2.4 veces durante el período 1990 al 2014, principalmente en el grupo de edad de 50 a 69 años, sin diferencia significativa por sexo.

Palabras clave: Carga de la enfermedad, Mieloma Múltiple, Mortalidad, Prevalencia, AVAD.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a malignant proliferation of plasma cells. **Objective:** Determine the burden of the disease due to multiple myeloma in Costa Rica from 1990 to 2014. **Methods:** the multiple myeloma database was analyzed from 1990 to 2014, through the database of the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). **Results:** the burden of the disease due to multiple myeloma in the study period ranged between 799.9 and 2117.02 years, with the male sex being more affected and the age group from 50 to 69 years, the latter with a value of 1168.31 years. A comparative chronological analysis is carried out during twenty-four years and it is observed that the disease is more prevalent in the male sex and in those older than 70 years, similar to international statistics. **Conclusions:** the burden of multiple myeloma disease in Costa Rica increased by 2.4 times during the period 1990 to 2014, mainly in the age group of 50 to 69 years, without significant difference by sex.

Key words: Disease burden, Multiple myeloma, Mortality, Prevalence, DALY.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1 Antecedentes del problema

Los cánceres son un conjunto de enfermedades relacionadas, que pueden producirse en distintas partes del cuerpo. Normalmente, el cuerpo forma células nuevas, a medida que se necesitan para reemplazar las envejecidas, que mueren. El cáncer se genera cuando este proceso ordenado se descontrola ^(1,2)

Generalmente, el cáncer es una enfermedad mortal y su incidencia se ha incrementado significativamente. Se estima que llegue a ser la principal causa de muerte y la barrera más importante para aumentar la esperanza de vida, seguido de la resistencia de antibióticos que, ya también, se considera una amenaza en el mundo del siglo XXI. ^(3,4)

Para ambos sexos, el cáncer de pulmón es el más frecuente y la principal causa de muerte (18.4% del total de muertes por cáncer), seguido por el de mama en mujeres (11.6%), de próstata (7.1%), colorrectal (6.1%) y mieloma múltiple (0,9%) por incidencia y el cáncer colorrectal (9,2%), el de estómago (8,2%), el de hígado (8,2%) y el mieloma múltiple (1,1%) para la mortalidad. ⁽³⁾

El mieloma múltiple (MM) es el número 24 en prevalencia de cánceres a nivel mundial y el número 19 en mortalidad a nivel mundial.⁽³⁾ Representa el 1% de todos los cánceres del mundo y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, a pesar de ello se considera una enfermedad rara.^(5,6)

En el año 2012, a nivel mundial, se estiman 144,251 nuevos casos de MM para ambos sexos, con tasas de incidencia estandarizadas de 1.5 por cada 100,000 habitantes y 80,019 muertes, con la tasa de mortalidad estandarizada global de 1.0 por cada 100,000 habitantes. Tasas de incidencia son similares para los Estados Unidos y la mayoría de países europeos, mientras que, en América del

Sur, las tasas estimadas son 1.7 por cada 100.000 habitantes para la incidencia y 1.3 por cada 100.000 habitantes para la mortalidad. ⁽⁵⁾

El índice sociodemográfico en mieloma múltiple se ha incrementado en todas las regiones y, por lo menos, se ha duplicado para todos sus quintiles durante el período de 1990 al 2016.⁽⁷⁾ La incidencia en mieloma, a nivel global, ha aumentado en un 126%, y el envejecimiento contribuye en un 52,9%. Este marcado incremento en la incidencia es predominantemente en países de índice socio demográfico medio y este de Asia.

La incidencia del mieloma múltiple en edad estandarizada y las tasas de muertes son las más altas para poblaciones de Australia, Norteamérica y Europa oeste, según el estudio de Cowan et al⁽⁷⁾. Mientras que las más bajas incidencias en mieloma múltiple corresponden para Asia, Oceanía y sub-Sahara África. Estos resultados están en línea con los de estudios previos, que han demostrado que la incidencia informada de neoplasmas malignos hematológicos es más alta en países de ingresos altos en comparación con países de bajos y medianos ingresos.

En España, se reporta que cada año se diagnostican 2000 nuevos casos de mieloma múltiple, se estima que hay alrededor de 12.000 pacientes, dicha cifra representa el 1% de todos los cánceres y 10% de los cánceres de sangre, según la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (por sus siglas AEAL).⁽⁸⁾

Esta enfermedad neoplasia cuenta con una sobrevida baja a nivel general, a pesar de avances tecnológicos en nuevos métodos diagnósticos y nuevas alternativas terapéuticas. Sin embargo, en el estudio de Conté et al ⁽⁹⁾, se revela

que, en el grupo de pacientes, que fallecen precozmente en el curso de su enfermedad, no hay evidencias de una disminución en la mortalidad precoz.

En México, el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el período del año 2005 al 2012, encuentran que el mieloma múltiple representa un 4,5% del total de cánceres. La mortalidad oscila entre los 4,6 al 5,2 (tasa por 100.000 habitantes). Además, presenta una mediana de edad de 61 años y una edad de presentación (p25-p75) de 52 a 71 años.⁽¹⁰⁾

En Costa Rica, el perfil demográfico y de salud tienen una transición demográfica y epidemiológica a principios de los años 70, por aspectos como la caída en la fertilidad, el aumento en la expectativa de vida y una marcada declinación de la carga de las enfermedades infecciosas sobre la mortalidad general, hasta colocarlas por debajo del 10% del total en el año 1978.⁽¹¹⁾

Según la clasificación de la carga de la enfermedad en el país, para el grupo II de enfermedades crónicas no transmisibles, corresponde un 62 % de los AVAD; el 26 % a las del grupo I; y 12 % al grupo III. El 64,8 % corresponde a AVD; y el 35,3 restante a AVP. ⁽¹²⁾

En el estudio de Elizondo⁽¹³⁾, se reporta que, en Costa Rica, existe información sobre el mieloma múltiple desde 1964, por la documentación presentada por Ferraro, el cual analiza 5.300 protocolos de autopsia de material del laboratorio de patología, y se detectan 11 casos positivos, más otros 7 provenientes de los registros del laboratorio clínico para un total de 18 casos reportados.⁽¹³⁾

El doctor Salas J. en su trabajo sobre tumores linforreticulares en Costa Rica menciona el hallazgo de 11 mielomas en cinco años, 1960-1964, al estudiar 3.935 autopsias y 47.650 biopsias realizadas en el Hospital San Juan de Dios; afirma

ahí que la verdadera frecuencia del problema no es ésta, ya que muchos de los mielomas se diagnostican en el laboratorio de hematología, sin que lleguen a autopsia, señala que, en dicho laboratorio, son adecuadamente diagnosticados 34 pacientes con mieloma de 1966 a 1970. ⁽¹³⁾

En el año 1974 según Elizondo⁽¹³⁾, se calcula una población general de 1.965.338 habitantes y se reportan 18 casos por cada 100.000 egresos en el Hospital San Juan de Dios, en un período de 10 años, calculándose una incidencia de 1,8 casos por año por cada 100.000 habitantes.

Durante el período del año 1979 a 1983, se reportaron 66 casos de mieloma para el sexo masculino; mientras que, para el femenino, 73 casos, ambos con predominio en grupos de edades mayores a los 65 años.⁽¹⁴⁾

En el año 2005, un informe del Ministerio de Salud analiza la carga de la enfermedad en Costa Rica y categoriza los cantones del país, que requieren prioridad según el índice socio demográfico. Además, se brindan resultados de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), realizándose un listado de las principales causas, entre las cuales destacan dificultad respiratoria y asfixia en el periodo perinatal, seguido de accidentes de vehículo motor y dependencia del alcohol.⁽¹¹⁾

1.1.2 Delimitación del problema

La población de investigación corresponde a la totalidad de las defunciones por mieloma múltiple, incluidos en la base de datos suministrada por *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) en el período, que comprende la investigación del año 1990 hasta el 2014, analizando la carga de enfermedad por mieloma múltiple costarricense general, por ambos sexos de los costarricenses.

1.1.3 Justificación

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica de la sangre, que se manifiesta de distintas formas, muchas de ellas no muy claras, haciendo difícil su diagnóstico. Sin embargo, con el avance de la ciencia y la tecnología, se ha mejorado parte de esta problemática, no obstante, suele pasar desapercibida y considerada, incluso, como no prioritaria para muchas autoridades en salud, por tener una baja incidencia comparativamente con las enfermedades en general.

Debido a que su sintomatología se hace más evidente en etapas avanzadas, y que requiere de muchos estudios para su confirmación, no es un diagnóstico frecuente en servicios de emergencias, como sí otras enfermedades. Muchas de sus dolencias no se resuelven con tratamiento convencional o con dosis altas del mismo, siendo necesaria la búsqueda de opciones terapéuticas modernas, aunque estas suelen ser más costosas para el sistema de salud.

La falta de información, tanto del personal como de la población sobre la prevención del mieloma, su sintomatología, las complicaciones, que puede presentar, y la presencia de otras comorbilidades, juegan un papel crucial en el manejo de cada caso, por lo que es importante mejorar el acceso a información e incidir en la concienciación y sensibilización en la población.

La morbilidad y mortalidad del mieloma múltiple tienen un impacto importante sobre el paciente, con énfasis en el aspecto emocional. Desde su hallazgo como enfermedad ha causado muchas muertes dejando espacios en muchas familias, ya que la expectativa de vida del mieloma no es favorable, al no existir cura en la actualidad, a pesar que, posterior a los años 2000, se observa un avance significativo en su tratamiento.

Al considerar que los pacientes, que padecen el mieloma múltiple, presentan muy mal pronóstico y que esta enfermedad tiene un impacto en la vida laboral de las personas por la inminente discapacidad y muerte temprana, que puede generar, es crucial investigar y cuantificar la carga de enfermedad en el mieloma múltiple para implementar acciones y estrategias integrales, que aborden la prevención y la mejora de la calidad de vida.

1.2 PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la carga de la enfermedad por mieloma múltiple en Costa Rica del período 1990 al 2014?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general

Determinar la carga de la enfermedad por mieloma múltiple en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.

1.3.2. Objetivos específicos

- ✓ Determinar la prevalencia por mieloma múltiple, según grupo etario y sexo, en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.
- ✓ Identificar la tasa de mortalidad por mieloma múltiple, según grupo etario y sexo, en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.
- ✓ Determinar los años de vida perdidos por muerte prematura por mieloma múltiple, según grupo etario y sexo en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.
- ✓ Determinar los años de vida vividos con discapacidad por mieloma múltiple, según grupo etario y sexo, en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.
- ✓ Determinar los años de vida ajustados por discapacidad en mieloma múltiple, según grupo etario y sexo, en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 Alcances de la investigación

La presente investigación es el primer estudio, que analiza, en forma específica, la carga de la enfermedad por mieloma múltiple en Costa Rica.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

El análisis en el estudio está circunscrito a la base datos del *Institute of Health Metrics and Evaluation*, cuyos datos son secundarios y correspondientes a determinadas variables. Por lo tanto, no es posible indagar sobre otro tipo de variables y/o asociaciones de las mismas, como, por ejemplo, las características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes.

La falta de información y datos estadísticos fragmentados, en la base de datos nacional consultada, son inconsistentes para la argumentación de distintas secciones del trabajo de investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO HISTÓRICO

2.1.1 Historia de carga de la enfermedad

A partir de los años 90, el concepto de carga de la enfermedad toma más popularidad, siendo, en 1992, cuando el Banco Mundial realiza un estudio pionero con respecto a la carga de la enfermedad y su reporte presentado en 1993. Posteriormente, en colaboración y participación de la Organización Mundial de la Salud, universidades, gobiernos, entre otros, se ha mejorado y publicado este estudio.⁽¹⁵⁾

El estudio sobre la carga de la enfermedad es el primer intento de envergadura por cuantificar el impacto impuesto por la enfermedad a nivel global, permitiendo, además, medir el costo-efectividad de una intervención de salud, tanto a nivel nacional como internacional.^(12,16-18)

Sus objetivos iniciales son los siguientes.

1. Desarrollar estimaciones consistentes de mortalidad por 107 causas desagregadas por edad, sexo, para todo el mundo y para ocho regiones.
2. Desarrollar estimaciones consistentes de incidencia, prevalencia, duración y letalidad de 483 secuelas discapacitantes originadas por dichas causas, desagregadas por edad, sexo y región.
3. Estimar el riesgo atribuible de la mortalidad y morbilidad originada por los diez principales factores de riesgo, desagregados por edad, sexo y región geográfica.
4. Desarrollar proyecciones de escenarios de mortalidad y discapacidad desagregados por edad, sexo y región, para el año 2020.⁽¹²⁾

En el liderazgo del Dr. Chris Murray, funcionario de la OMS entre los años 1998 a 2003, se diseña un nuevo enfoque para medir el estado de salud de la población, el cual se mide con los indicadores de salud, entre ellos el más importante es

DALYs (*Disability Adjusted Life Year*) en inglés o AVAD (Años de Vida Ajustados por Discapacidad), denominado AVISA (Años de Vida Saludables Perdidos) por otros investigadores.^(12,16)

Para el desarrollo de un indicador de salud compuesto, es necesaria una unidad de medida más general, el tiempo es ideal para ello y puede expresarse en años o días. El tiempo es una unidad fundamental para la medición de la carga de la enfermedad.⁽¹⁹⁾

Los estudios de carga de enfermedad realizados por la Organización Mundial clasifican las causas de muerte en tres grandes grupos, y, así, se puede obtener de los AVAD⁽¹²⁾.

- Grupo I: enfermedades transmisibles, mortalidad materna, neonatal y relacionada con factores nutricionales.
- Grupo II: enfermedades no transmisibles.
- Grupo III: lesiones y accidentes.

Los AVAD sirven para medir el efecto de la enfermedad durante el tiempo de la discapacidad, y refleja la cantidad de tiempo de vida saludable no recuperable de la persona, incluyendo si muere durante este tiempo o la duración de la discapacidad. Tiene dos dimensiones: años de vida perdidos por muerte prematura y los años de vida vividos con discapacidad.^(12,15–17,25)

Los AVAD totales debido a neoplasias malignas es de 7,6%, según el estudio de Murray et al.⁽²⁶⁾ de la carga mundial de la enfermedad 2010.

$$AVAD = AVP + AVD$$

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

AVP: Años de vida perdidos por muerte prematura

AVD: Años vividos con discapacidad

Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura (AVP)

Este indicador es una estimación de cuántos años más hubiera llegado a vivir una persona si no hubiera fallecido. Toma en cuenta el número de muertes por una causa y la distribución de años de las personas. Además, en los AVP, aplica mayor carga en las muertes de jóvenes que en las de personas mayores, ya que pierden más años de vida al morir con respecto a las personas mayores. ^(19,21,22)

La fórmula es la siguiente:

$$APP = \sum_{x=0}^L d_x (L - x)$$

L: es el límite arbitrario

x: es la edad de muerte

dx: es el número de muertes en la población a la edad x

Los Años Vividos con Discapacidad (AVD)

Miden la pérdida de años saludables de vida por vivir en un estado de salud no sano o deteriorado. Los AVD pretenden medir la discapacidad como el reflejo del impacto en el funcionamiento de la persona, cualquiera que sea su entorno social. Para calcularlo, es necesario tener estimaciones epidemiológicas respecto a la duración de la discapacidad, la incidencia, edad de inicio de la enfermedad y el grado de discapacidad, los cuales deben estar disponibles según edad y sexo para cada causa de enfermedad. Los AVD pretenden medir la discapacidad como el reflejo del impacto en el funcionamiento de la persona, cualquiera que sea su entorno social. ^(17,19,20,23)

La fórmula es la siguiente:

$$AVD_a = P * D$$

A: la edad en la que se inició la enfermedad

D: peso de la enfermedad, se encuentra entre 0 y 1

P: duración de la enfermedad

Si la persona fuera saludable, se tendría $D=0$; en cambio, si muere significa $D=1$.

Una enfermedad severa tiene un valor de D cercano a 1; una no muy severa, un valor de D cercano a cero.⁽²¹⁾

Otra definición importante es la mortalidad, la cual se relaciona con la proporción de personas, que fallecen respecto al total de la población en un período específico. La prevalencia se define como: el número total personas, que presentan síntomas o padecen una enfermedad durante un período de tiempo, dividido entre la población con posibilidad de llegar a padecer dicha enfermedad.

✓ **La carga de la enfermedad en Costa Rica**

En Costa Rica, la carga de la enfermedad ha sido estudiada y valorada con mayor interés en años recientes, sin embargo existen escasos estudios enfocados en esta medida.

El perfil demográfico y de salud del país tiene una transición demográfica y epidemiológica a principios de los años 70 por aspectos como la caída en la fertilidad, el aumento en la expectativa de vida y una marcada declinación de la carga de las enfermedades infecciosas sobre la mortalidad general hasta colocarlas por debajo del 10% del total en el año 1978.⁽¹¹⁾

En el año 2005, se muestra un informe sobre la carga de la enfermedad en Costa Rica por parte del Ministerio de Salud, que muestra interés por el mismo y categoriza los cantones del país, que requieren prioridad, según el índice socio demográfico. Además, se brindan resultados de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), realizándose un listado de las principales causas.⁽¹¹⁾

En un estudio en Costa Rica, de carga de la enfermedad, reveló que el 62 % de los AVAD (DALYs) perdidos corresponde al grupo II de enfermedades crónicas no transmisibles; el 26 % a las del grupo I; y 12 % al grupo III. El 64,8 % corresponde a AVD; y el 35,3 restante a AVP.⁽¹²⁾

2.1.2 Historia del Mieloma múltiple

Gracias a la paleopatología, se ha descubierto que es una enfermedad, que ha afligido a la humanidad desde remotas épocas. La evidencia esquelética más antigua conocida de su existencia se ha obtenido de los estudios de las momias egipcias.

Los dos primeros pacientes de la literatura moderna son descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asigna el nombre de "*mollitiesossium*". El primero, publicado en 1845, describe el primer caso de Mieloma múltiple atendido en Londres por el Dr. William Macintyre en un paciente masculino de 44 años llamado Thomas Alexander McBean.⁽²⁷⁾ El segundo corresponde a Sarah Newbury, de 39 años. Para obtener una información precisa y detallada de estos casos, se remite, al lector, al excelente trabajo del Dr. Kyle, recientemente publicado en el British Journal of Haematology.

El Dr. Henry Bence Jones estudia especímenes de orina proporcionados por los doctores Macintyre y Watson; y describe las llamadas proteínas de Bence-Jones

(BJ). El mismo caso del Sr. McBean da lugar a otra publicación, en la que el Dr. John Dalrymple informa sus hallazgos detectados en los huesos y presenta unos dibujos de las células encontradas en éstos, que, sin duda, corresponden a plasmocitos.

Entre 1848 y 1873, en la literatura, se comentan tres casos probables, informes documentados por Herman Weber en 1867, por Crudeli en 1871, y por Adams y Dowse en 1872. En 1873, Rustizky describe otro paciente y utiliza, por primera vez, el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas presentes.

En 1932, se reporta un caso de posible mieloma múltiple en un indio americano prehistórico, proveniente de una excavación de 1930 en un sitio indio cercano a Binghamton.⁽²⁸⁾

Los informes aislados de casos se hacen más frecuentes. El primer caso publicado en Estados Unidos es el de los doctores Herrick y Hektoen en 1894. En 1903, Weber asociado con dos colaboradores concluye que el sitio de producción de la proteína de BJ es la médula ósea, mencionando que “su presencia es de significado fatal” y que “casi siempre, si no siempre, indica que el paciente padece de mieloma múltiple”.⁽²⁹⁾

En el año 1928, se reportan 13 casos y revisan los 412, que se habían publicado hasta entonces. En 1947, describen 83 pacientes con demostración histológica de mieloma múltiple, que habían sido atendidos en la Clínica Mayo hasta 1945. El término de “*célula plasmática*” es utilizado, por primera vez, por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer–Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas tisulares, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describieran con precisión.

En 1900, James Homer Wright, quien, en dos sucesivos artículos, publica sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que se encuentran, normalmente, en la médula ósea y son las células malignas del mieloma.

Los laboratorios de patología del *Mass General* llevan su nombre desde 1956. En 1927, destaca la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple y, posteriormente, en 1938, confirman esta aseveración.

Una relación entre las proteínas de BJ y las séricas del mieloma se demuestra en 1956, gracias a los trabajos de Korngold y Lipari (por cierto, la designación de las cadenas ligeras en kappa y lambda se hace en honor de estos investigadores). Hasta 1928, cuando describen un paciente, que presenta de 9 a 11g de globulinas.

En 1939, se emplea la electroforesis en el estudio del mieloma, demostrando la existencia del pico monoclonal. Son también dignos de mención los trabajos de Kunkel, que demuestra que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal, y equivalentes a los anticuerpos normales. Es este autor quien, en 1968, describe las subclases de las IgG e IgA y descubre la IgD.

La crioglobulinemia, que no siempre se encuentra, es reconocida por Wintrobe y Buell en 1933, aunque el término es introducido por Lerner y Watson en 1947.

El camino en el conocimiento del tratamiento, que se inició años después con el advenimiento de la radioterapia, ha sido más acelerado pero dista mucho de llegar a la meta esperada. Durante décadas, solo sirve la radioterapia misma, hasta que reportan resultados exitosos con la mostaza 1-fenilalanina (melfalán), llamada L-sarcolisina en aquel entonces. En 1962, informan que esta, conocida

como Melfalán actualmente, puede inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma.

Posteriormente, con la llegada de múltiples combinaciones medicamentosas, a pesar de ello, en 1999, el grupo del *Myeloma Trialists Collaborative Group* demuestra que ninguna de ellas es superior a la combinación de Melfalán/Prednisona. Ahora se cuenta con múltiples recursos, como el trióxido de arsénico, el bortezomib, las autovacunas y hasta el interferón alfa, asociados a terapias de apoyo como los bifosfonatos.

Ha sido decepcionante tratar de recopilar información histórica sobre esta enfermedad en México y Latino América. No se pudo detectar el informe del primer caso ni el primer artículo publicado. Solo se pueden referir algunas revisiones como la del grupo de trabajo y la del grupo del Dr. Ruiz Argüelles, y mencionar que el Dr. Sánchez Medal menciona algo del tratamiento paliativo en su trabajo sobre androstanos en hematología.

2.2 CONTEXTO TEÓRICO

2.2.1 Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon.^(30,31) Es un tipo de neoplasia maligna de las células B caracterizada por crecimiento descontrolado y destructivo de células plasmáticas mutadas dentro de la médula ósea.^(32,33)

Las células plasmáticas normales se encuentran en la médula ósea y son una parte importante del sistema inmunitario. Este está formado por varios tipos de células, que trabajan juntas para combatir las infecciones y otras enfermedades. Los linfocitos son un tipo de glóbulo blanco del sistema inmune, además de

células T y células B. Estos se encuentran en distintas áreas del cuerpo, como los ganglios linfáticos, la médula ósea, los intestinos y el torrente sanguíneo. ⁽³⁴⁾

El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador, a ellos, ocasionan diversos trastornos funcionales y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.^(30,32)

Las células plasmáticas generan una proteína anormal, que es un anticuerpo llamado por distintos nombres como: inmunoglobulina monoclonal, proteína monoclonal (proteína M), " M-spike" o paraproteína.^(31,33,34)

La Gammapatía monoclonal de significado incierto (por sus siglas en inglés MGUS) está presente en 3% a 4% de la población general mayor de 50 años, su hallazgo suele ser incidental por laboratorio debido a que la mayoría es asintomática. Sin embargo, los estudios han encontrado que MGUS casi siempre precede a MM y se asocia con un riesgo de progresión a MM de aproximadamente 1% por año.⁽³⁵⁾

Las GMs son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células plasmáticas (CPs) y la presencia en suero de una inmunoglobulina homogénea, denominada componente monoclonal en la región gamma o beta en el 80% de los casos. En líneas generales, estas se pueden clasificar en:

- Gammapatías monoclonales malignas

- a. Mieloma múltiple y formas especiales de mieloma múltiple (mieloma indolente, mieloma quiescente, no secretor, biclonal, osteoesclerótico), síndrome de POEMS y el mieloma con mielofibrosis.
- b. Plasmocitoma localizado óseo solitario y extramedular.
- c. Enfermedades linfoproliferativas malignas macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin con gammapatía monoclonal, leucemia linfoide crónica con gammapatía monoclonal.
- d. Enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa, mu, delta.

- Gammapatías monoclonales de significado incierto

- a. Gammapatía monoclonal idiopática o esencial.
- b. Proteinuria de Bence-Jones.
- c. Gammapatía monoclonal asociada a carcinoma (pulmón, colon, próstata).

- Gammapatías monoclonales reactivas

Como las crioaglutininas, crioglobulinemias mixta esencial, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad de Gaucher, sarcoidosis, cirrosis hepática, psoriasis. Enfermedades infecciosas: Mycobacterium tuberculosis, Citomegalovirus, SIDA.

- Gammapatías monoclonales transitorias por trasplante de médula ósea e infecciones vírales, bacterianas, fúngicas y parasitarias

Se ha identificado la interleucina 6 (IL-6) como el factor crucial para la proliferación de las células del mieloma, tanto in vitro como in vivo, además de

estimular la actividad osteoclástica. De hecho, los anticuerpos anti- IL-6 bloquean el crecimiento de las células plasmáticas in vitro, y la proliferación tumoral.

✓ **Etiología**

Actualmente, no se conoce la causa del mieloma múltiple. Existen algunas teorías aún no convincentes.^(30,31) Sin embargo, se han observado algunos factores asociados a la aparición de esta enfermedad.

Este tumor aparece, con mayor frecuencia, en los individuos expuestos a la radiación de las ojivas nucleares en Hiroshima y Nagasaki durante la Segunda Guerra Mundial, después 20 años de latencia. Un análisis de los datos de los años 1950 a 1987 con un seguimiento de 2 778 000 personas-año, sugiere que las personas con una exposición a la radiación <4 Gy (*Grays*) no tienen un riesgo significativamente mayor de mieloma múltiple, en comparación con las personas restantes.^(5,31,36)

Se ha estudiado, en muchas poblaciones, la exposición ocupacional; con más frecuencia, se ha observado entre campesinos, carpinteros, curtidores de piel, ya que suelen estar expuestos a pesticidas, solventes, agentes infecciosos, tintes para cabello, productos del petróleo y benceno.

En los individuos con mieloma múltiple, se han observado diversas alteraciones cromosómicas, que tienen importancia pronóstica; deleciones de 13q14, 17p y translocaciones t(11;14), t(4;14), t(6;14) y t(14;16) y t(14;20).^(30,31,33)

✓ **Incidencia y prevalencia**

La incidencia del mieloma múltiple aumenta con la edad. En países asiáticos, se ha reportado estable, mientras que, en países occidentales y en población negra

de Estados Unidos, ha aumentado lentamente.⁽³⁷⁾ La mediana de edad en el momento del diagnóstico varía según literatura entre el rango de 65-70 años.^(30,32,35,38) En un estudio realizado por el Instituto Mexicano del Seguro Social en un hospital oncológico, la mediana de edad de diagnóstico del mieloma múltiple es de 61 años. ⁽¹⁰⁾

Es un proceso infrecuente debajo de los 40 años. Afecta un poco más a varones que a mujeres e incide dos veces más en negros que blancos,^(30,35) en Estados Unidos se observa más en negros en comparación con los blancos; mientras que, en personas de origen asiático, tales como chinos y japoneses, reportan una incidencia menor.⁽³⁷⁾ Ronda aproximadamente el 10% de los trastornos malignos hematológicos. ⁽³⁵⁾

La prevalencia se ha incrementado, a nivel mundial, para ambos sexos, esto se podría deber a mejores herramientas diagnósticas de la enfermedad y el crecimiento tanto poblacional como de las entidades en salud de cada país.

Aún existen discusiones sobre las razones, que estén incrementando la prevalencia, debido que aún no está claro cómo se genera esta enfermedad. Esto depende, en parte, del hecho de que los factores de riesgo que desempeñan un papel importante para las enfermedades malignas en general.

Geográficamente, en el mundo, la frecuencia de esta enfermedad está distribuida de manera muy desigual con la mayor incidencia en las regiones industrializadas de Nueva Zelanda, Australia, América del Norte y Europa.⁽³⁷⁾

✓ **Patogenia**

Las células del mieloma múltiple se unen por medio de moléculas de adhesión de superficie, a las células de estroma de médula ósea (BMSC, *bone marrow stromal*

cell) y a la matriz extracelular (ECM, *extra cellullar matrix*), o que incita la proliferación de células de mieloma múltiple y su supervivencia, resistencia a fármacos y migración en el entorno de la médula ósea.

La progresión del mieloma comienza con el estado patogénico precursor asintomático de gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Si las células plasmáticas son mayores de 10%, se cambia a mieloma múltiple latente o mieloma múltiple (si se manifiesta clínicamente).^(32,38)

El mieloma múltiple latente (por sus siglas en inglés *Smoldering Multiple Myeloma*, SMM) es una etapa clínica intermedia entre MGUS y el mieloma múltiple.⁽³⁸⁾ Se clasifica como que tiene una proteína monoclonal en suero o urinaria alta, así como células plasmáticas de médula ósea clonales en el rango de 10-60%, en ausencia de eventos definitorios de mieloma adicionales como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas.⁽³²⁾

Muchos efectos de esta enfermedad son causados por la unión directa con células mieloma múltiple y BMSC y la inducción de algunas citosinas como IL-6 y factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-1), endotelial vascular (VEGF) y derivado de células de estroma (SDF). El crecimiento, la resistencia a fármacos y migración son mediados por la proteína cinasa mediada por Ras/Raf/mitógeno, por fosfatidilinositol 3-cinasa.

Las lesiones óseas del mieloma múltiple las ocasiona la proliferación de las células tumorales y la activación de los osteoclastos, que destruyen el hueso. Los osteoclastos reaccionan a la administración de los llamados factores activadores de osteoclastos (OAF), que son sintetizados por las células de mieloma (la actividad de dichos factores pueden ser medadas por algunas citosinas, como IL-

1, linfotoxina, VEGF, ligando del activador del receptor del NF-kB, factor inhibidor macrofágico y factor de necrosis tumoral.

Por lo tanto, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que la radiografía simple. La osteólisis provoca una cuantiosa movilización del calcio óseo, y el cuadro clínico puede estar dominado por las graves complicaciones de hipercalcemia aguda y crónica.

Los tres criterios que definen al mieloma múltiple son los siguientes.

1. Componente monoclonal en suero y/u orina.
2. Presencia de células plasmáticas clonales en médula ósea o presencia de plasmocitoma en biopsia de médula ósea.
3. Síntomas CRAB: sintomatología derivada de la afectación de órganos o tejidos por el mieloma.
 - Hipercalcemia: Calcio corregido >11.5 mg/dl o 1mg por encima del valor normal.
 - Insuficiencia renal (falla renal): Creatinina < 2 mg/dl.
 - Anemia: Hemoglobina < 2 g/dl por debajo del límite inferior normal o Hb <10 g/dl.
 - Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas, que produzcan compresión.

✓ **Manifestaciones clínicas**

Algunas manifestaciones clínicas pueden deberse a los niveles altos de producción de proteína M; en consecuencia, las cadenas libres pueden acumularse en el riñón. En individuos sanos, las cadenas ligeras se filtran en el glomérulo y se reabsorben en los túbulos proximales.

Las manifestaciones clínicas del mieloma múltiple más importantes son las siguientes.

Anemia: se observa en un 60% de los pacientes; se debe a la supresión de la médula ósea por las citocinas (interleucinas y el factor de necrosis tumoral) y la sustitución medular por las células malignas; contribuyen otros factores como la insuficiencia renal (anemia de la enfermedad renal). Cursa con debilidad, fatiga e intolerancia al ejercicio.

- **Anemia Normocítica Normocrómica:** por lo general, es secundaria a la sustitución de la médula sana por las células neoplásicas cada vez más abundantes, a la inhibición de la hematopoyesis por factores elaborados por el tumor y a la reducción de la producción renal de eritropoyetina.

Además, puede haber una ligera hemolisis, que contribuye a la anemia, algunos con anemia megaloblástica por déficit de B6 o B12.

Dolor óseo: es un síntoma común y se maneja con el uso de analgésicos, estos tienen un gran impacto en la morbilidad y la calidad de vida de los pacientes. El dolor óseo se presenta en el 60 a 80% de los pacientes. Las lesiones óseas suelen estar presentes en el momento del diagnóstico, los sitios más frecuentes son las vértebras (65%), costillas (45%), cráneo (40%), hombros (40%), pelvis (30%) y huesos largos (25%), se agrava con los movimientos y aumenta progresivamente de intensidad hasta hacerse insoportable. Es frecuente el aplastamiento súbito de una vértebra o la fractura patológica de un hueso largo, al menor movimiento.

Insuficiencia renal: es frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada, su etiopatogenia es multifactorial; se puede desencadenar por la hipercalcemia, el síndrome de hiperviscosidad, infecciones, deshidratación y por el uso de contrastes yodados. También se puede producir una nefropatía por cilindros de inmunoglobulinas de cadenas ligeras monoclonales (proteína de Bence-Jones), que sumadas a la glicoproteína de Tamm-Horsfall, se depositan, desencadenan una reacción inflamatoria tubular y, finalmente, atrofia del túbulo contorneado distal, algo conocido como riñón del mieloma.

Hipercalcemia: es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas, uso frecuente de AINEs para aliviar el dolor. Presenta signos y síntomas como vómitos, náuseas, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión mental.

Otros: trastornos hemorrágicos (epistaxis, hematuria, equimosis) secundario a la sustitución medular por las células malignas o una púrpura disproteinémica (las inmunoglobulinas monoclonales recubren las plaquetas presentando una reacción de liberación plaquetaria anormal y una defectuosa polimerización de la fibrina), amiloidosis (hiperpigmentación cutánea y edema en la zona periorbitaria, macroglosia, síndrome del túnel carpiano), neurológicas (neuropatías periféricas, paraparesia espástica o un cuadro radicular), infección (secundaria a la disminución de las inmunoglobulinas policlonales) de preferencia pulmonares por neumococos y urinarias por bacilos gran negativos.

Predisposición a infecciones bacterianas: las más habituales son neumonía y la pielonefritis. Microorganismos habituales: *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *K. pneumoniae* en los pulmones. *E. coli* y otros G negativos en el aparato urinario. En aproximadamente el 25% de los pacientes, las primeras manifestaciones son infecciones recidivantes, y 75% de los sujetos padecen de una infección grave, en algún momento de la evolución, de la enfermedad.

Hipogammaglobulinemia: está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de anticuerpos normales. En el caso del mieloma IgG, los anticuerpos IgG normales se destruyen con más rapidez de la normal porque el catabolismo de los anticuerpos IgG varía directamente a su concentración sérica. Estos pacientes tienen respuestas de anticuerpos muy insuficientes, en especial frente a los antígenos de tipo polisacárido.

Algunos fármacos, como la dexametasona, suprimen las respuestas inmunitarias e incrementan la susceptibilidad a la infección.

Síndrome de Fanconi: es la primera manifestación de esta lesión tubular del adulto (una acidosis tubular proximal renal de tipo 2), que cursa con aumento de las pérdidas urinarias de glucosa y aminoácidos, más un defecto de la capacidad del riñón para acidificar y concentrar orina.

La proteinuria no se acompaña de HTA y casi todas las proteínas son de cadenas ligeras. En general, la orina contiene poca albumina, porque la función glomerular suele ser normal. Cuando hay lesiones glomerulares, también se observa proteinuria no selectiva.

Los individuos con mieloma tienen también un menor desequilibrio aniónico (es decir Na^+ con Cl^- y HCO_3^-) porque el componente M es catiónico e induce a la retención de cloruro.

Hiponatremia: que se considera de naturaleza artificial (seudohiponatremia), porque cada volumen de suero contiene menos agua como consecuencia de la mayor cantidad de proteínas.

Coagulación alterada por interacción del componente M con los Factores I, II, V, VII, y VIII.

Sd. Raynaud si el componente M forma crioglobulinas.

Hiperviscosidad: se define en función a la viscosidad relativa del suero en comparación con la del agua. Normalmente, la viscosidad relativa del suero es de 1.8. Hiperviscosidad con la $\text{cct} > 4$ centipoise (cP), puede favorecer la presentación de síntomas neurológicos.

Síntomas neurológicos aparecen en una minoría de pacientes, sus causas son numerosas.

- ✓ **Hipercalcemia:** produce letargo, debilidad, depresión y confusión mental.
- ✓ **Hiperviscosidad:** cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía.
- ✓ Las lesiones y colapsos óseos producen, a veces, compresión de la médula espinal, dolores radicales y pérdida del control del esfínter del ano y la vejiga.
- ✓ La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar Síndrome del Túnel del Carpo.

Pueden dar cuadros de urgencia médica: fracturas patológicas, compresión medular, hiperviscosidad, septicemia y la hipercalcemia.

✓ **Diagnóstico**

Esta neoplasia hematológica es considerada como cáncer, porque, para su diagnóstico, requiere de pruebas básicas, que deberían estar disponibles en países de ingresos bajos o medios debido a su accesibilidad.

El diagnóstico requiere un recuento completo de células sanguíneas con un panel metabólico diferencial y básico; electroforesis sérica de calcio, suero y proteína de orina; y encuesta ósea.⁽⁷⁾

La tríada clásica de mieloma múltiple incluye:

- ✓ Plasmocitosis medular (>10%)
- ✓ Lesiones osteolíticas
- ✓ Componente M en el suero, orina o ambos.

La valoración clínica de los pacientes con mieloma incluye una exploración física cuidadosa en busca de dolor óseo a la palpación y tumoraciones. Las radiografías de tórax y huesos pueden indicar la presencia de lesiones líticas u osteopenia difusa. Las imágenes por resonancia magnética son un método sensible para corroborar la compresión de médula o raíces nerviosas en individuos con síndrome doloroso.

En las biométricas hemáticas completas, puede encontrarse anemia y la VES elevada. Un número muy escaso (cerca del 2%) de pacientes tiene leucemia de células plasmáticas con >2000 cels/ul.

Puede haber concentraciones séricas, las cuales sirven para detectar y caracterizar los picos M, junto con inmunoelectroforesis, que es muy sensible

para identificar las concentraciones bajas de los componentes M, que no se descubren con electroforesis de las proteínas.

Es necesario analizar una muestra de orina de 24h para medir la excreción de proteínas de Bence-Jones.

La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica. También es importante cuantificar la micro globulina B2 sérica.

La microglobulina B2 sérica es el factor de predicción más poderoso para pronosticar la supervivencia y sustituye a la estadificación. Las concentraciones séricas de microglobulina B2 y albumina constituyen la base del Sistema Internacional de Estadaje.

Los diagnósticos diferenciales principales en los pacientes son: MGUS y mieloma múltiple latente (SMM, *smoldering multiple myeloma*). Estas últimas son mucho más frecuentes que el mieloma, afectan a 1% de la población mayor de 50 años e incluso a 10% de los individuos mayores de 75%.

1- **Hematología:** cursan con anemia normocítica normocrómica, reticulocitos bajos, leucopenia, trombocitopenia y aumento de la VSG (>100 mm/h). Pueden observarse células plasmáticas en el frotis de sangre periférica. En caso de que el valor absoluto sea mayor de 2.000/mm³, se debe considerar el diagnóstico de leucemia de células plasmáticas. Además, el frotis muestra apilamiento de los eritrocitos, semejando pilas de monedas llamadas "*rouleaux*"; esto se debe a la hipergammaglobulinemia circulante.

2- **Médula ósea:** el aspirado de la médula ósea confirma el diagnóstico; en pacientes con la enfermedad, se observa de un 10 a 95% de células plasmáticas maduras e inmaduras, y algunas de sus variantes morfológicas (células en flama, células de Mott, cuerpos de Russell, cuerpos de Dutcher, cuerpos de inclusión). La realización de la biopsia de médula ósea es importante, ya que permite definir:

1- La presencia de plasmocitoma y 2- La realización de estudios inmunohistoquímicos, los cuales son de utilidad, ya que determinan células plasmáticas (CPs), que expresan inmunoglobulinas en el citoplasma, pero no en la superficie de la célula (CD38+, CD138+, CD56+, CD19-, CD45-).

3- **Electroforesis de proteínas séricas:** se encuentra un patrón electroforético de gammaglobulina monoclonal o componente M, proteína monoclonal (M). La inmunoelectroforesis sérica determina las inmunoglobulinas del componente M (kappa o lambda) y, en la orina, se pueden identificar las cadenas ligeras (kappa o lambda) denominadas proteínas de Bence-Jones.

Puede encontrarse en suero o la orina y es una característica cardinal del mieloma múltiple, se observa en el 82% de los pacientes con electroforesis de proteínas séricas. La sensibilidad aumenta al 93% cuando se agrega la inmunofijación sérica y al 97% con la adición, ya sea de la prueba de cadena ligera libre de suero (FLC) o de 24 horas de orina.⁽³⁵⁾

Si se tiene sospecha por mieloma, se deben enviar los siguientes: electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación sérica y una prueba FLC sérica o proteína urinaria de 24 horas electroforesis con inmunofijación.

4- **Química sanguínea:** es frecuente encontrar hipercalcemia hasta en un 30% de los pacientes, como consecuencia de las citosinas, que tienen actividad osteoclástica; hiperuricemia (en ausencia de insuficiencia renal); hipoalbuminemia; hiperproteinemia a expensas de las globulinas; alteración de las pruebas renales y del funcionalismo hepático (aumento de la LDH). La elevación de la fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida habla más en favor de enfermedad metastásica con lesiones osteolíticas, Igualmente son importantes la VSG, PCR (IL-6) y beta-2 microglobulina sérica.

5- **Estudios imagenológicos:** las radiografías muestran imágenes osteolíticas o en sacabocado en los huesos del cráneo, costillas, pelvis, vértebras y huesos largos. También pueden observarse osteopenia, osteoporosis generalizada, fracturas espontáneas y aplastamiento vertebrales. Las lesiones osteoescleróticas se observan en el 1% de los casos. Se dice que el *sourvey* óseo es positivo en un paciente con mieloma múltiple, cuando existe afectación de la masa trabecular > 30%, de allí que lo hace menos sensible para seguimiento de la enfermedad. En estos casos, se recomienda la resonancia magnética (determina compromiso de médula ósea) y/o TAC. La gammagrafía ósea no es de utilidad en el estudio de los pacientes con mieloma múltiple. El mieloma múltiple se debe diferenciar de las lesiones osteolíticas, que se observan en las metástasis ósea y en el hiperparatiroidismo.

6- **Estudios citogenéticos:** mediante estudios citogenéticos, empleando la *hibridati in situ fluorescente* (FISH) y la hibridación genómica comparada (HGC), se han reportado alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales.

Las alteraciones numéricas más frecuentes son la ganancia de los cromosomas 3,5, 7, 9, 11,15 y 19, en general asociadas a cariotipos hiperdiploides y buen pronóstico. Por el contrario, la hipodiploidía y las pérdidas cromosómicas comportan mal pronóstico.

- **Mieloma múltiple hiperdiploide:** se presenta alrededor del 50-60% de los pacientes, que cursan con mieloma múltiple y presentan alteraciones cromosómicas numéricas, tipo trisomías de los cromosomas impares: 2, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21.

- **Mieloma múltiple no hiperdiploide:** se presenta alrededor del 40-50% de los pacientes, que cursan con mieloma múltiple, y presenta alteraciones estructurales; es decir, translocaciones, que afectan el locus de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14.

Pacientes con mieloma múltiple hiperdiploide y t (11:14) tiene buen pronóstico.

✓ **Estadio del mieloma múltiple (Durie/Salmon)**

El estadio se establece con las manifestaciones clínicas y la masa tumoral de las células plasmáticas.

Estadio I ($< 0.6 \times 10^{12}$ células/m²)

1. Hemoglobina > 10 g/dL.
2. Calcio sérico < 12 mg/dL.
3. Componente monoclonal de baja producción: IgG menor de 5 g/dl; IgA menor de 3 g/dl y cadenas livianas en orina menor de 4 g en 24 horas o presencia de proteína de Bence-Jones.
4. Plasmocitoma solitario.
5. Ausencia de lesiones óseas.

Estadio II (no cumple los criterios del estadio I y II y una masa tumoral 0.6 a 1.2 x 10¹² células/m²).

Estadio III (> 1.2 x 10¹² células/m²)

1. Hemoglobina menor de 8.5 g/dL.
2. Calcio sérico mayor de 12 mg/dL.
3. Componente monoclonal de alta producción: IgG mayor de 7 g/dL; IgA mayor de 5 g/dL y cadenas livianas en orina mayor de 12 g en 24 horas.
4. Lesiones osteolíticas severas (escala 3).

✓ **Clasificación International Myeloma Working Group (IMWG)**

Este grupo decide que los criterios para el diagnóstico de las gammopatías monoclonales debieran ser simples, fáciles de utilizar y basados en pruebas. A continuación, se describe esta clasificación. ⁽³⁹⁾

Mieloma múltiple latente

Se deben cumplir ambos criterios:

Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA)? 30 g/L o proteína monoclonal urinaria? 500 mg por 24h y/o células plasmáticas de médula ósea clonales 10-60% y la ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis.

Gammapatía monoclonal no IgM de significado indeterminado (MGUS)

Proteína monoclonal sérica <30 g/L

Células de plasma de médula ósea clonal <10%

Ausencia de daño en los órganos terminales como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (CRAB) o amiloidosis, que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de las células plasmáticas.

IgM MGUS

Proteína monoclonal IgM sérica <30 g/L

No hay evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia u otro daño en los órganos terminales, que pueda atribuirse al trastorno proliferativo de las células plasmáticas.

Cadena ligera MGUS

Proporción de FLC anormal (<0.26 o > 1.65).

Aumento del nivel de la cadena ligera libre apropiada (FLC aumentada en pacientes con una relación > 1.65 y FLC aumentada en pacientes con una relación <0.26).

Sin expresión de la cadena pesada de inmunoglobulina en la inmunofijación.

Células de plasma de médula ósea clonal <10%.

Proteína monoclonal urinaria <500 mg/24 h.

Plasmocitoma solitario

Biopsia comprobada de lesión solitaria de hueso o tejido blando con evidencia de células plasmáticas clonales.

Médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clonales.

Estudio esquelético normal y MRI (o CT) de la columna vertebral y la pelvis (a excepción de la lesión solitaria primaria).

Plasmocitoma solitario con afectación mínima de la médula ósea

Lesión solitaria de hueso o tejido blando probada por biopsia con evidencia de células plasmáticas clonales.

Células de plasma de médula ósea clonal <10%.

Estudio esquelético normal y MRI (o CT) de la columna vertebral y la pelvis (a excepción de la lesión solitaria primaria).

Polineuropatía del síndrome POEMS

Trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.

Cualquiera de los otros tres criterios principales: lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, niveles elevados de VEGFA.

Cualquiera de los siguientes seis criterios menores:

Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía)

Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis)

Endocrinopatía (suprarrenal, tiroidea, pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreática)

Cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, hemangioma glomeruloide, plétora, acrocianosis, enrojecimiento, uñas blancas)

Papiledema. Trombocitosis / Policitemia

Amiloidosis AL sistémica

Presencia de un síndrome sistémico relacionado con amiloide (por ejemplo: afectación renal, hepática, cardíaca, del tracto gastrointestinal o del nervio periférico).

Tinción positiva de amiloide por rojo Congo en cualquier tejido (por ejemplo, aspirado de grasa, médula ósea o biopsia de órgano).

✓ Factores pronósticos

Existen varios factores de relativa importancia para evaluar el pronóstico en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, ya que permiten predecir la evolución de los mismos y, así, brindar una adecuada terapéutica. Se consideran factores adversos los siguientes.

1. Aumento de beta-2-microglobulina sérica. Un aumento de esta globulina se asocia a una sobrevida corta, no es de utilidad cuando existe insuficiencia renal y no predice la respuesta al tratamiento.
2. Aumento del índice de proliferación de células plasmáticas. El valor del corte es 1 a 2% (citometría de flujo).
3. Proteína C reactiva. Su reactividad es directamente proporcional con el aumento de la IL-6 sérica, un importante factor de crecimiento tumoral.
4. Aumento de creatinina sérica.
5. Edad avanzada (mayor de 60 años) en el momento del diagnóstico.
6. Bajos niveles de albúmina sérica (< de 3.5 g/dl) y β 2-microglobulina >5.5 mg/dl (ISS).
7. Hallazgos de plasmoblastos en médula ósea.
8. Células plasmáticas en sangre periférica.

9. Aumento de LDH sérica está asociado con fenotipo mieloma múltiple agresivo, sobrevida corta y presencia de adenopatías retroperitoneales.

10. Alteraciones citogenéticas. La presencia del cromosoma 13 se asocia a sobrevida corta; el cromosoma 11q13 sugiere mal pronóstico. La mutación del oncogén p53 y ras están presentes en 20 a 30% en enfermedad avanzada.

El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple es muy variable, es de aproximadamente 5 a 7 años, existe una gran variación en la supervivencia según los factores del hospedador, la carga tumoral (estadio), la biología (anomalías citogenéticas) y la respuesta al tratamiento.⁽³⁵⁾ La enfermedad continúa siendo incurable y hay una importante proporción de pacientes, que fallecen precozmente luego del diagnóstico. ⁽¹⁹⁾

✓ Sistema Internacional de Estratificación

Tabla 1 *Estadio Definición y Sobrevida*

	Estadio	Mediana supervivencia
B ₂ M < 3.5, Alb ≥ 3.5	I (28%)	62 meses
B ₂ M < 3.5, Alb < 3.5	II (39%)	44 meses
O B ₂ M = 3.5-5.5		
B ₂ M > 5.5	III (33%)	29 meses
Microglobulina Beta 2 (B ₂ M)	Alb = Albúmina sérica	

Fuente: Elaboración propia, información.^(30,31)

Tabla 2 *Estadificación de supervivencia a 5 años*

Escenario	Frecuencia de % de pacientes	Tasa de supervivencia a 5 años (%)
Etapa I (albúmina sérica > 3.5 g / dL, β_2 - microglobulina sérica <3.5 mg / L) y Sin citogenética de alto riesgo Lactato deshidrogenasa normal	28	82
Etapa II Ni etapa I ni III	62	62
Etapa III ISS etapa III (suero β_2 microglobulina > 5.5 mg / L) y Citogenética de alto riesgo [t (4; 14), t (14; 16), o del (17p)] o lactato deshidrogenasa elevada	10	40

Fuente: Elaboración propia.(31,33,35,38)

✓ **Grupos de riesgo y sobrevida en meses del mieloma múltiple**

Riesgo bajo (ningún factor de riesgo): 79 meses.

Riesgo bajo intermedio (un factor de riesgo): 48 meses.

Riesgo alto intermedio (dos factores de riesgo): 32 meses.

Riesgo alto (tres factores de riesgo): 13 meses.

✓ **Tratamiento general**

Cerca del 10% de los pacientes con mieloma evoluciona en forma gradual (mieloma latente) y la enfermedad avanza con lentitud en el transcurso de varios años. El tratamiento se puede establecer por fases, las más importantes son la terapia inicial, el trasplante de células madre (si es elegible), la terapia de consolidación / mantenimiento y el tratamiento de la recaída.⁽³⁵⁾

El tratamiento inicial habitual para el mieloma recién diagnosticado depende del hecho de que el paciente sea o no elegible para quimioterapia en dosis altas con un autotrasplante de células madre.⁽³⁰⁾ En individuos que son elegibles para el trasplante, es mejor no usar fármacos alquilantes como el melfalán, porque daña las células madre, lo que disminuye la posibilidad de obtenerlas para el autotrasplante.⁽³⁰⁾

En los pacientes con mieloma óseo solitario, existe una incidencia baja de afectación oculta de médula ósea. El tratamiento puede prolongar, en forma significativa, la supervivencia y mejorar la calidad de vida en los individuos con mieloma.^(30,35)

- Terapia inicial

El tratamiento inicial para MM varía según los países y la disponibilidad del fármaco. Los regímenes más comunes utilizados en el tratamiento del MM recién diagnosticado son lenalidomida más dexametasona (Rd), bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD), bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD), y bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD).

El régimen de dosis bajas de dexametasona (40 mg una vez a la semana) se prefiere en todos los regímenes (Rd, VRD, VTD, VCD...) para minimizar la toxicidad.

Se pueden considerar dosis más altas de dexametasona y bortezomib dos veces por semana si se desea una respuesta rápida, como en el caso de pacientes con insuficiencia renal aguda por nefropatía por edema, leucemia de células plasmáticas o compresión inminente del cordón.

- Autotrasplante de células madre (ASCT)

El autotrasplante de células madre mejora las tasas de respuesta completas y prolonga la supervivencia en aproximadamente 12 meses. La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento va de 1-2% y el procedimiento puede realizarse completamente de forma ambulatoria en más del 50% de los pacientes. La elegibilidad para ASCT se basa en la edad, el estado funcional y las comorbilidades. En los Estados Unidos, si tienen buen estado funcional y comorbilidades mínimas, los pacientes pueden someterse a un trasplante hasta los 75 años, no así en otros países, donde la edad límite es de 65 años para ser candidato para ASCT.^(35,38)

Los pacientes elegibles para el trasplante, típicamente, reciben aproximadamente cuatro ciclos de terapia inicial seguidos de la recolección de células madre y ASCT. Los pacientes con mieloma de riesgo estándar con buena respuesta a la inducción pueden optar por la ASCT retrasada; lo que se hace es que las células madre se recolectan después de cuatro ciclos de terapia inicial y se criopreservan para uso futuro.

Los pacientes no elegibles para el trasplante, generalmente, se tratan de 12 a 18 meses. La elección del mantenimiento y la duración de la terapia, a menudo, se debe a la presencia o ausencia de características citogenéticas de alto riesgo.

- Terapia de consolidación / mantenimiento

Los agentes utilizados en estudios para la terapia de mantenimiento en el mieloma múltiple, ya sea después de ASCT o de 12 a 18 meses de terapia de dosis estándar, son ineficaces, tóxicos o ambos, y ninguno de estos enfoques gana terreno en la práctica clínica.

- Tratamiento de mieloma múltiple recidivante

Existen numerosos regímenes efectivos disponibles, y la elección del tratamiento depende de numerosos factores, como la disponibilidad del fármaco, la respuesta al tratamiento previo, la agresividad de la recaída, la elegibilidad para el trasplante de células madre y si la recaída ocurre mientras el paciente recibe o no el tratamiento. El mieloma múltiple se caracteriza por recaídas y remisiones, y cada remisión suele durar menos que la anterior, considerándose complicado el manejo de estas recidivas.

Dolor: en la práctica para evaluar el cuadro álgido y realizar una evaluación de la severidad de su estado, se utilizan escalas de autoevaluación, que permiten una estimación global de la intensidad del dolor. De igual modo, debe existir un uso racional de los analgésicos, por lo cual se recomienda utilizar la escalera analgésica de la OMS (modificada), que consta de cinco peldaños, y pasa de manera escalonada, desde los fármacos no opioides y opioides (menores y mayores) hasta la vía espinal y el bloqueo nervioso, en función de la intensidad del dolor. Se recomienda la utilización de los corsés para estabilizar la columna. La radioterapia local alivia el dolor, sobre todo en casos de aplastamiento de vértebras, fracturas patológicas y en el plasmocitoma solitario. Es recomendable la deambulación racional para evitar la desmineralización y el debilitamiento de las estructuras óseas. Las fracturas patológicas deben ser tratadas por un traumatólogo (vertebroplastia y cifoplastia).

Anemia: lo fundamental es el tratamiento de la enfermedad y la resolución del compromiso renal; sin embargo, no se debe olvidar descartar déficit de hierro,

folato y vitamina B12. Cuando estos elementos han sido considerados y persiste la anemia, está planteado el uso de eritropoyetina a dosis de 150 U/Kg por semana.

Hipercalcemia: el tratamiento inicial consiste en una generosa hidratación con solución salina y forzar la diuresis con furosemida. Los esteroides son muy efectivos en controlar la hipercalcemia, debido a sus efectos antitumorales, actividad anti-osteoclástica y disminución de la absorción intestinal de calcio. Si estas medidas no son suficientes, se pueden utilizar fármacos como corticosteroides y con actividad anti-osteoclástica parenterales, tales como el pamidronato 60 a 90 mg por vía intravenosa de dos a cuatro horas o el ácido zoledrónico a 4 mg por vía intravenosa durante 15 minutos normalizan los niveles de calcio en un lapso de 24 a 72 horas en la mayoría de los pacientes y, en casos de resistencia, está indicado el uso de la calcitonina y la mitramicina.

Síndrome de hiperviscosidad: ocurre en una pequeña porción de los pacientes, con mayor frecuencia en el mieloma con IgA, porque esta proteína tiende más a polimerizarse; puede tratarse con plasmaféresis para eliminar una gran parte de estas proteínas, reducir el volumen plasmático y la viscosidad relativa hasta menos de 4 cp (VN: 3.5 a 5.5 cp); se recomienda un recambio plasmático de 1 a 1.5 de la volemia por tres días. Mejora la insuficiencia renal porque depura las proteínas de cadena ligera.

Bifosfonatos: son inhibidores efectivos de la resorción ósea, mientras que, también, ejercen un efecto anti-mieloma cuando se combinan con otras terapias.

Previenen la diferenciación osteoclástica al inducir apoptosis, lo cual limita su efecto sobre el tejido óseo. En la atención de apoyo, los bifosfonatos son el elemento más importante para prevenir o reducir el número de lesiones óseas. Se recomienda monitorizar, a los pacientes, con tratamiento con bifosfonatos para determinar si se requieren suplementos de calcio y vitamina D3. Son recomendados en todo paciente con mieloma múltiple, que estén cursando con lesiones óseas establecidas. El ácido zoledrónico o el pamidronato se emplea una vez al mes durante los primeros uno a dos años, se recomienda para los pacientes con enfermedad ósea. Los más usados son el ácido zoledrónico a la dosis de 4 mg IV en 15 minutos mensualmente; el clodronato a la dosis de 800 a 3.200 mg vía oral diarios o 100 a 600 mg IV al día en forma continua; o el pamidronato, 90 mg IV en infusión de cuatro horas, mensual por 21 ciclos; también se han usado el residronato e ibandronato.

A todo paciente con diagnóstico de mieloma múltiple, previo al inicio del uso de bifosfonatos, debe indicarse una evaluación dental, ya que una vez que comience el tratamiento con los mismos, no deben realizarse extracciones dentales, implantes o cirugía de mandíbula, por el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.

Insuficiencia renal: evitar el uso de AINES, la deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, infecciones y el uso de contraste yodados. Cuando es secundaria a la enfermedad, el paciente debe ser tratado con dexametasona para reducir la masa tumoral lo más rápido posible.

Infecciones: deben ser investigadas y controladas oportunamente. Los pacientes deben recibir vacunas antineumocócicas y de influenza. La gammaglobulina administrada por vía intravenosa cada tres a cuatro semanas está indicada si los pacientes tienen infecciones graves recurrentes asociadas con hipogammaglobulinemia grave. Se recomienda aciclovir para todos los pacientes, que reciben bortezomib o carfilzomib para prevenir la activación del herpes zóster. La profilaxis de *Pneumocystis jiroveci* debe indicarse en pacientes, que reciben tratamiento con altas dosis de esteroides. Sin embargo, existe un riesgo de toxicidad cutánea grave en pacientes, que reciben un agente inmunomodulador (talidomida, lenalidomida) y trimetoprim-sulfametoxazol. En tales pacientes, se deben considerar antibióticos alternativos (como levofloxacina) y agentes alternativos para la profilaxis con *Pneumocystis*.⁽³⁵⁾

Fatiga

La quimioterapia y otros tratamientos para el mieloma pueden causar mielosupresión. La reducción de eritrocitos favorece la presencia de síntomas como fatiga o falta de aliento. El manejo incluye transfusión de sangre y estrategias para combatir la fatiga, incluido el ejercicio.

✓ Tratamiento antineoplásico

El tratamiento de estas patologías se limita, exclusivamente, a pacientes con mieloma múltiple sintomático con alteraciones en la esfera hematológica, y se debe iniciar lo más pronto posible. Se ha de considerar que pacientes son candidatos o no para trasplante de MO, ya que se debe evitar el uso de agentes alquilantes (melfalán) en los pacientes elegibles para trasplante. Los pacientes

asintomáticos con patrón monoclonal deben ser observados cuidadosamente y no recibir tratamiento hasta que no se demuestre la evolución de la enfermedad.

En estos pacientes, el tratamiento antitumoral se prefiere solo cuando manifiestan síntomas y padecen anemia, hipercalcemia, osteólisis progresiva, disfunción renal, incremento progresivo de la proteína de mieloma en suero o proteinuria de Bence-Jones o infecciones recurrentes.

En los pacientes no candidatos a trasplante de médula ósea en estadios iniciales, con el uso de la quimioterapia, se ha logrado una sobrevida de tres a cuatro años en un 30 a 50%, y en los estadios avanzados, la duración es de 6 a 12 meses, sobrevida que se ha prolongado con el empleo de las nuevas modalidades de tratamiento, por lo que se puede inferir que con los nuevos fármacos disponibles (no quimioterapia) se convierte una neoplasia maligna en una enfermedad crónica, lo que se traduce en una mejor calidad de vida. A continuación, se describen los fármacos disponibles para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.

Tabla 3. *Regímenes principales de tratamiento en el mieloma múltiple*

Régimen	Horario de dosificación habitual
Melfalán-	Melfalán: 8-10 mg por vía oral por 1-7 días.
Prednisona (horario 7d)	Prednisona: 60 mg por vía oral los días 1-7. Se repite cada 6 semanas.
Talidomida-	Talidomida: 200 mg por vía oral por 1-28 días.
Dexametasona	Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Se repite cada cuatro semanas.
Lenalidomida-	Lenalidomida: 25 mg vía oral los días 1-21 cada 28 días.
Dexametasona	Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22 cada 28 días. Se repite cada cuatro semanas.
Bortezomib-	Bortezomib: 1.3 mg / m ² por vía intravenosa en los

Dexametasona	días 1, 8, 15, 22. Dexametasona: 20 mg por vía oral el día y el día después de bortezomib (o 40 mg en los días 1, 8, 15, 22). Se repite cada cuatro semanas.
Melfalán- Prednisona- Talidomida	Melfalán: 0,25 mg / kg por vía oral los días 1-4 (uso de 0,20 mg / kg / d por vía oral los días 1-4 en pacientes > 75 años). Prednisona: 2 mg / kg por vía oral los días 1-4. Talidomida: 100-200 mg por vía oral los días 1-28 (use una dosis de 100 mg en pacientes > 75 años) Se repite cada seis semanas.
Bortezomib- Melfalán- Prednisona	Bortezomib: 1.3 mg/m ² por vía intravenosa los días 1, 8, 15, 22. Melfalán: 9 mg/m ² por vía oral los días 1-4. Prednisona: 60 mg/m ² por vía oral los días 1-4. Se repite cada 35 días.
Bortezomib- Talidomida- Dexametasona	Bortezomib: 1.3 mg / m ² por vía intravenosa en los días 1, 8, 15, 22. Talidomida: 100-200 mg por vía oral los días 1-21. Dexametasona: 20 mg por vía oral el día y el día posteriores a Bortezomib (o 40 mg en los días 1, 8, 15, 22). Se repite cada cuatro semanas durante cuatro ciclos como terapia de inducción previa al trasplante.
Bortezomib- Ciclofosfamida- Dexametasona	Ciclofosfamida: 300 mg/m ² por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Bortezomib: 1.3 mg/m ² por vía intravenosa los días 1, 8, 15, 22. Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Se repite cada cuatro semanas.
Bortezomib- Lenalidomida- Dexametasona	Bortezomib: 1.3 mg / m ² por vía intravenosa los días 1, 8 y 15. Lenalidomida: 25 mg por vía oral los días 1 a 14.

	Dexametasona: 20 mg por vía oral el día y el día posteriores a Bortezomib (o 40 mg los días 1, 8, 15, 22). Se repite cada tres semanas
Carfilzomib	Carfilzomib: 20 mg/m ² (ciclo 1) y 27 mg/m ² (ciclos posteriores) por vía intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16. Se repite cada cuatro semanas.
Carfilzomib- Ciclofosfamida- Dexametasona	Carfilzomib 20 m /m ² (ciclo 1) y 36 mg/m ² (ciclos posteriores) por vía intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16. Ciclofosfamida: 300 mg/m ² por vía oral los días 1, 8, 15. Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15. Se repite cada cuatro semanas.
Carfilzomib- Lenalidomida- Dexametasona	Carfilzomib: 27 mg/m ² por vía intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 (Nota: ciclo 1 día 1 y 2, dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m ²). Lenalidomida: 25 mg por vía oral los días 1-21. Dexametasona: 20 mg por vía oral el día y el día después de Bortezomib (o 40 mg en los días 1, 8, 15, 22). Se repite cada cuatro semanas.
Pomalidomida- Dexametasona	Pomalidomida: 4 mg por vía oral los días 1-21. Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Se repite cada cuatro semanas.
Carfilzomib- Pomalidomida- Dexametasona	Carfilzomib: 27 mg/m ² por vía intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 (Nota: ciclo 1 día 1 y 2, dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m ²). Pomalidomida: 4 mg por vía oral los días 1-21. Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22. Se repite cada cuatro semanas.

Fuente: elaboración propia.⁽³⁵⁾

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La investigación es de enfoque cuantitativo, se realiza la recolección de datos nacionales para hacer un análisis estadístico desde el año 1990 hasta el 2014 y demostrar la carga de la enfermedad por mieloma múltiple en Costa Rica.

El enfoque cuantitativo es un conjunto de procesos, es secuencia y probatorio. Cada etapa precede a la siguiente y no se pueden eludir pasos. Parte de una idea que debe delimitarse, se derivan objetivos y preguntas de investigación.⁽⁴⁰⁾ De las preguntas se establecen hipótesis y determinan variables; se traza un plan para probarlas; se miden las variables en un determinado contexto, se analizan las mediciones obtenidas utilizando métodos estadísticos, y se extrae una serie de conclusiones.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación es de tipo descriptivo, porque se recolectan datos y se analizan, sin ser modificados, para describir el impacto epidemiológico del mieloma múltiple reflejado en la carga de la enfermedad para Costa Rica, en los años 1990-2014.

El autor Hernández Sampieri⁽⁴⁰⁾ define la investigación descriptiva cuando, únicamente, se pretende medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre las variables a las que se refieren, con el objetivo de relacionar.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

La investigación se lleva a cabo en Costa Rica, la población incluye ambos sexos, considerando los siguientes rangos de edades 15 a 49 años, 50 a 69 años y mayores de 70 años, durante el período de 1990-2014, a través del *Institute for Health Metrics and Evaluation*. Sin embargo, para los grupos de menores de 5 años y de 5 a 15 años no se contemplan en los resultados, debido que, a nivel mundial, tienen valores de 0 en sus indicadores.

3.3.1 Población

La población seleccionada para esta investigación corresponde a los habitantes de ambos sexos en Costa Rica, para los años 1990-2014. Accedido a través de *Institute for Health Metrics and Evaluation*.

3.3.2 Muestra

Dadas las características de esta investigación, no aplica la utilización de una muestra.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Por la naturaleza del estudio, no se realizan criterios de inclusión, ni de exclusión.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

3.4.1 Fuentes de información primaria

Se ha utilizado la data de la *Global Health Data Exchange* (GHDx) relacionada con el *Institute of Health Metrics and Evaluation* (IHME) y está soportada por la Universidad de Washington.

3.4.2 Fuentes de información secundaria

Instituto Nacional de Estadística Costarricense (INEC), Organización Mundial de Salud (OMS), Registro Nacional de Tumoral, Ministerio de Salud de Costa Rica, libros de texto físico y digitales, revistas médicas, artículos digitales y páginas en internet relacionadas con el tema.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación es observacional descriptivo transversal mixto.

Es observacional, puesto que ninguna de las variables, que abarcan la carga de la enfermedad, es manipulada directamente, sino que se toman los datos ya establecidos.

Es descriptivo porque se estudia el comportamiento del mieloma múltiple en Costa Rica durante los años 1990-2014, mediante las variables implicadas en la carga de la enfermedad.

Es una investigación transversal, ya que los datos son recolectados en un único momento, para un periodo determinado de tiempo.

Es un estudio mixto (geográfico y ecológico), ya que se analiza tanto la población como su ubicación geográfica.

El autor Hernández Sampieri⁽⁴⁰⁾ define la investigación transversal como aquella que permite observar un proceso en un momento determinado, valorando exposición y efecto o desenlace en un mismo momento. En cuanto a investigaciones ecológicas: cuando la unidad de estudio son sectores poblaciones y no individuos, requieren la existencia de datos agregados, ambientales o globales que permitan relacionar.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 4 Operacionalización de las variables de los objetivos específicos

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Instrumento
Determinar la prevalencia por mieloma múltiple según grupo etario y sexo en Costa Rica, del período 1990 hasta 2014.	Prevalencia	Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado.	Número de individuos con la enfermedad en el período determinado / Número de individuos en la población en el período determinado.	Tasas de prevalencia	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
Identificar la tasa de mortalidad por mieloma múltiple, según grupo etario y sexo en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.	Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras		Masculino	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento		Femenino	
				15-49 años	
	Mortalidad en Mieloma múltiple	Personas que fallecen por causa de	Número de personas muertas por	Tasas de mortalidad	

		mieloma múltiple	mieloma múltiple en dicho período / Número de personas muertas totales en determinado período.		
Determinar los años de vida perdidos por muerte prematura por mieloma múltiple según grupo etario y sexo en Costa Rica, del período de 1990 hasta 2014.	Años de vida perdidos por muerte prematura en mieloma múltiple.	Ilustra sobre la pérdida que sufre la sociedad como consecuencia de la muerte de personas jóvenes o de fallecimientos prematuros.	Años de vida perdidos por muerte prematura = sumatoria de defunciones por una causa a cada edad.	Años de vida perdidos por muerte prematura.	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
Determinar los años de vida vividos con discapacidad por mieloma según grupo etario y sexo	Años de vida vividos con discapacidad por mieloma múltiple	Son años de vida perdidos por haber sido vividos en un estado de salud distinto a la salud óptima	Años de vida vividos con discapacidad = Sumatoria de Población susceptible de enfermar a cada edad	Años de vida vividos con discapacidad.	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

por múltiple en Costa Rica, del período de 1990 hasta 2014.

por incidencia de la enfermedad a cada edad x duración media de la enfermedad desde la edad de inicio x valor que pondera la discapacidad.

Determinar los años de vida ajustados por discapacidad en mieloma múltiple según grupo etario y sexo en Costa Rica del período de 1990 hasta 2014.

Años de vida ajustados por discapacidad.

Es indicador entre el estado de salud actual y el estado de salud ideal, donde vive el individuo hasta la vejez libre de enfermedad y discapacidad.

Años de vida ajustados por discapacidad = Años de vida perdidos por muerte prematura + Años de vida vividos con discapacidad.

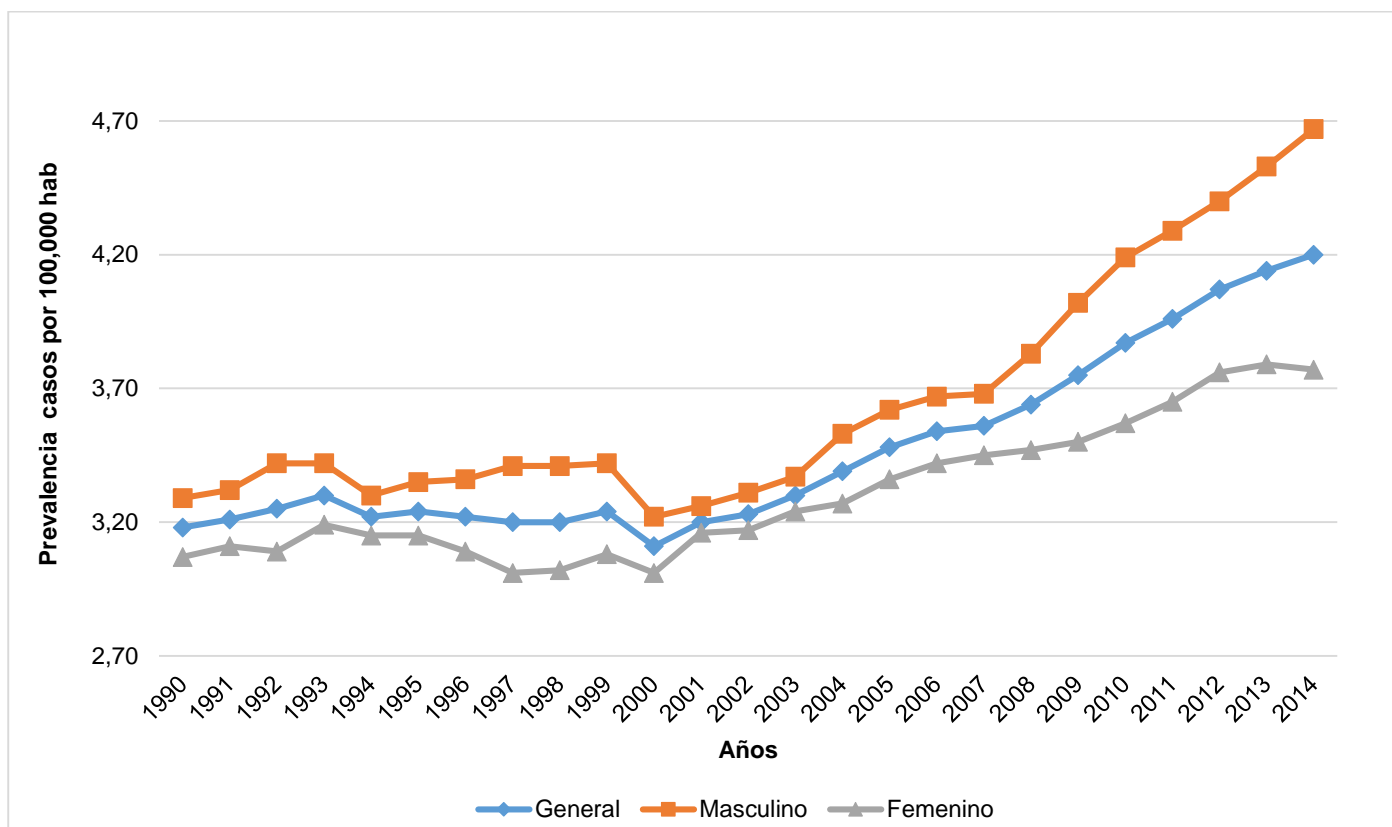
Años de vida ajustados por discapacidad.

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

Fuente: Elaboración propia, guía metodológica para el trabajo final de investigación.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Gráfico 1. Prevalencia por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período 1990 al 2014 (Tasas con edades estandarizadas)

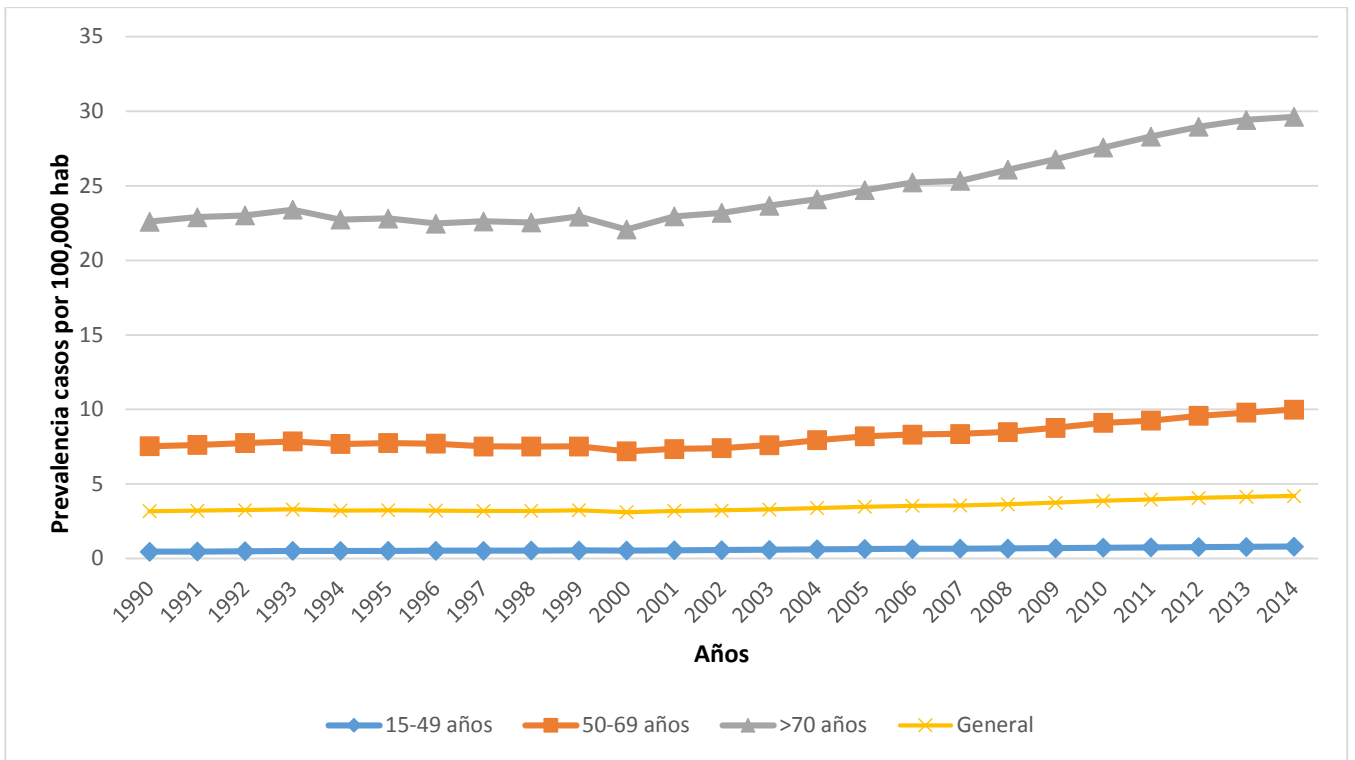


Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 1, la prevalencia por mieloma múltiple en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 3,18 a 4,20 por cada 100.000 habitantes, respectivamente. En el año 1994, un valor de 3,22 por cada 100.000 habitantes, en el año 2000, tiene un valor de 3,11 por cada 100.000 habitantes. En el 2010, tiene un valor de 3,87 por cada 100.000 habitantes; y en el 2014, un valor de 3,39, ambas por cada 100.000 habitantes. Mientras que el sexo masculino, en 1990, tiene un valor 3,29 por cada 100.000 habitantes; en 1994, un valor de 3,30 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 3,22 por cada 100.000 habitantes; en el año 2004, 3,53 por cada 100.000 habitantes; en el 2010, un valor de 4,19 por cada 100.000 habitantes; y para el 2014, un valor de

4,67 por cada 100.000 habitantes. Para el sexo femenino, en 1990, tiene un valor de 3,07 por cada 100.000 habitantes; en 1994, 3,15 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, 3,01 por cada 100.000 habitantes; en el año 2004, 3,27 por cada 100.000 habitantes; en el 2010 un valor de 3,57 por cada 100.000 habitantes; y para el 2014, 3,77 por cada 100.000 habitantes.

Gráfico 2. Prevalencia por mieloma múltiple según grupo etario en Costa Rica del período 1990 al 2014

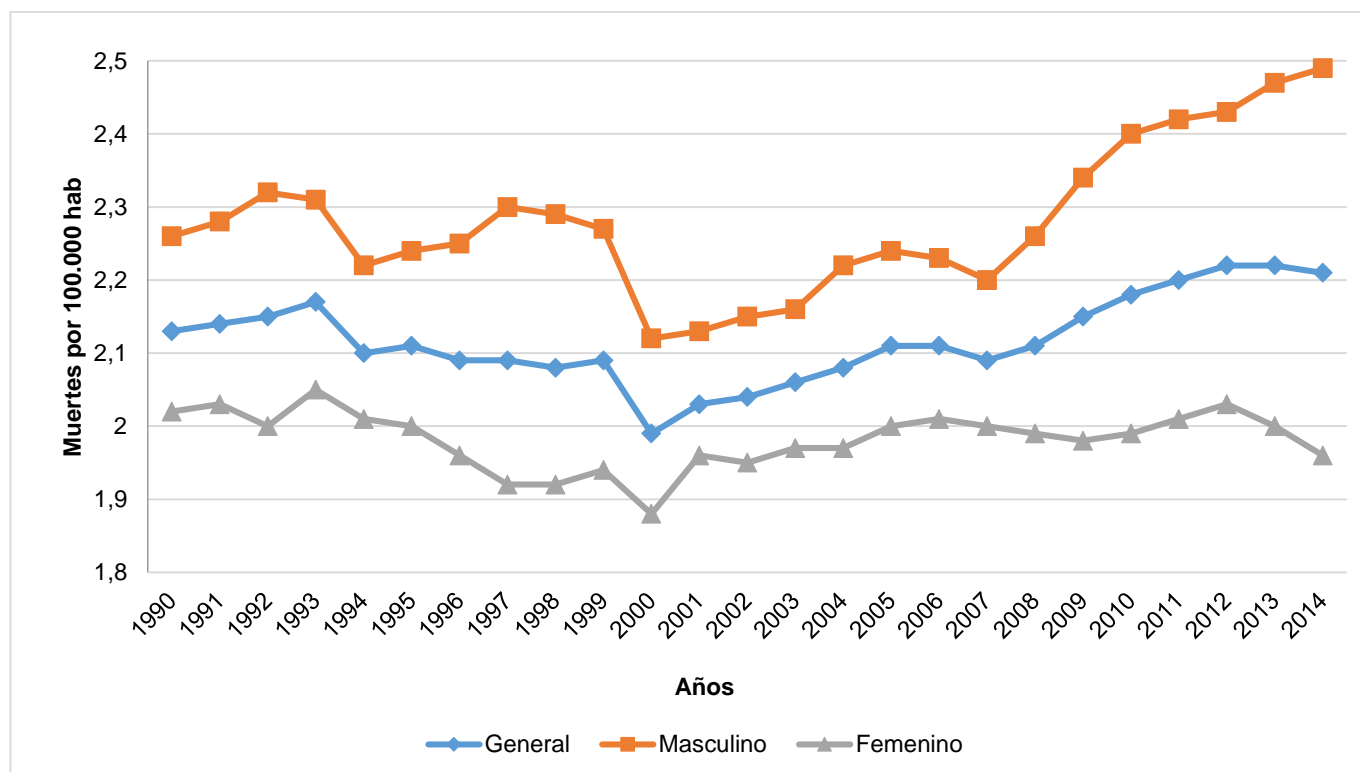


Fuente: Elaboración propia⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 2, la prevalencia en mieloma múltiple, según grupo etario en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 3,18 a 4,20 por cada 100.000 habitantes, respectivamente. Para el grupo de los 15 a 49 años, en 1990, tiene un valor de 0,49 por cada 100.000 habitantes; en el año 1994, un valor de 0,51 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 0,54 por cada 100.000 habitantes; en el 2010, un valor de 0,73 por cada 100.000 habitantes; en el 2014, un valor de 0,81 por cada 100.000 habitantes. Para el grupo de los 50 a 69 años, en 1990, tiene un valor 7,53 por cada 100.000 habitantes; en el año 1994, tiene un valor de 7,69 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 7,19 por cada 100.000 habitantes; en el 2010, un valor de 9,10 por cada 100.000 habitantes; en el año 2014, un valor de 9,99 por

cada 100.000 habitantes. Para el grupo mayor de 70 años, en 1990, tiene un valor 3,18 por cada 100.000 habitantes; en el año 1994, un valor de 22,73 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 3,11 por cada 100.000 habitantes; en el 2010, un valor de 27,56 por cada 100.000 habitantes; en el 2014, un valor de 4,20 por cada 100.000 habitantes.

Gráfico 3. Mortalidad por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período 1990 al 2014 (tasas con edades estandarizadas)

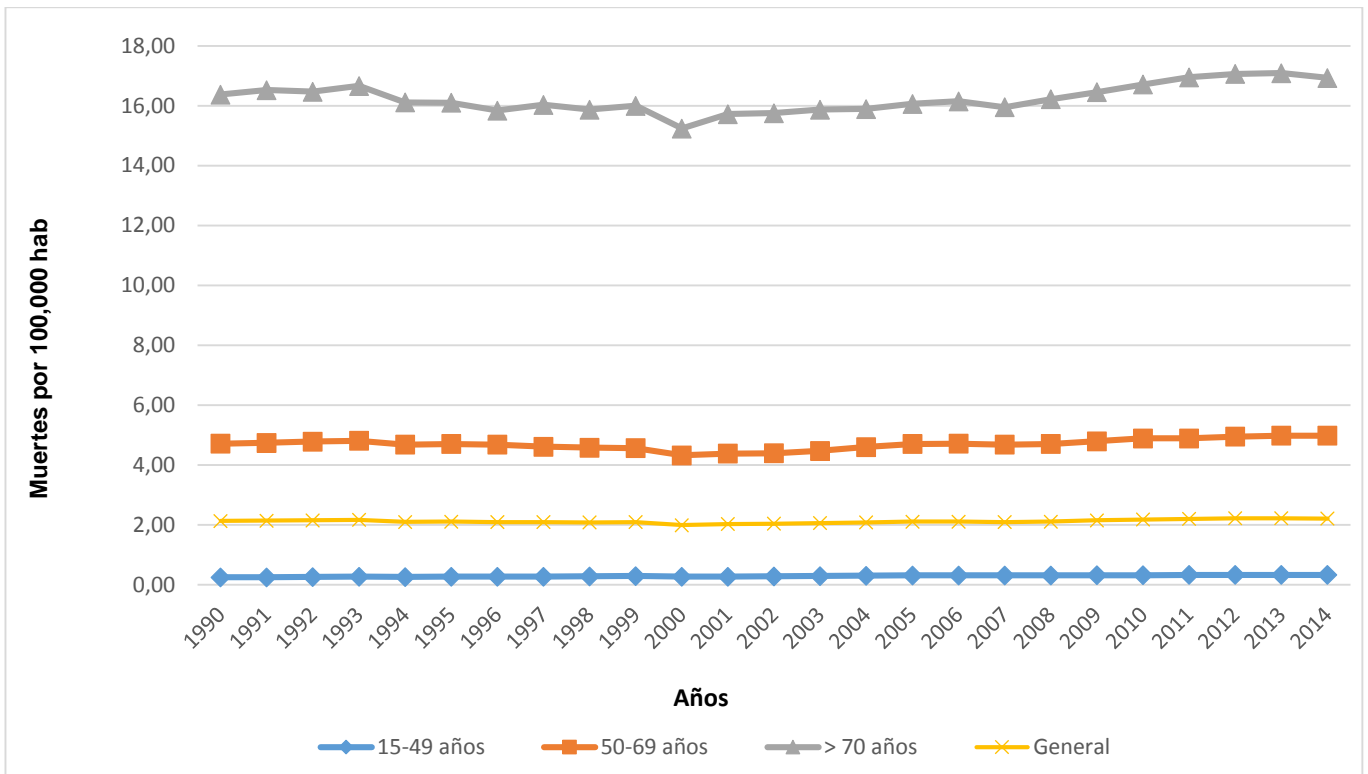


Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 3, la mortalidad por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 2,13 a 2,21 por cada 100.000 habitantes, respectivamente. En el año 1994, tiene un valor de 2,10 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 1,99 por cada 100.000 habitantes; y en el 2010, un valor de 2,18 cada 100.000 habitantes. Mientras que el sexo masculino, en 1990, tiene un valor de 2,26 por cada 100.000 habitantes; en el año 1994, un valor de 2,22 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 2,12 por cada 100.000 habitantes; en el año 2010, un valor de 2,40 por cada 100.000 habitantes; y en el 2014, un valor de 2,49 por cada 100.000 habitantes. Para el sexo femenino, en 1990, tiene un valor de 2,02 por cada

100.000 habitantes; en el año 1994, un valor de 2,01 por cada 100.000 habitantes, en el año 2000 tuvo un valor de 1,88 por cada 100.000 habitantes, en el año 2010, valor de 1,99 por cada 100.000 habitantes y para el 2014 tuvo un valor de 1,96 por cada 100.000 habitantes.

Gráfico 4. Mortalidad por mieloma múltiple según grupo etario en Costa Rica del período 1990 al 2014

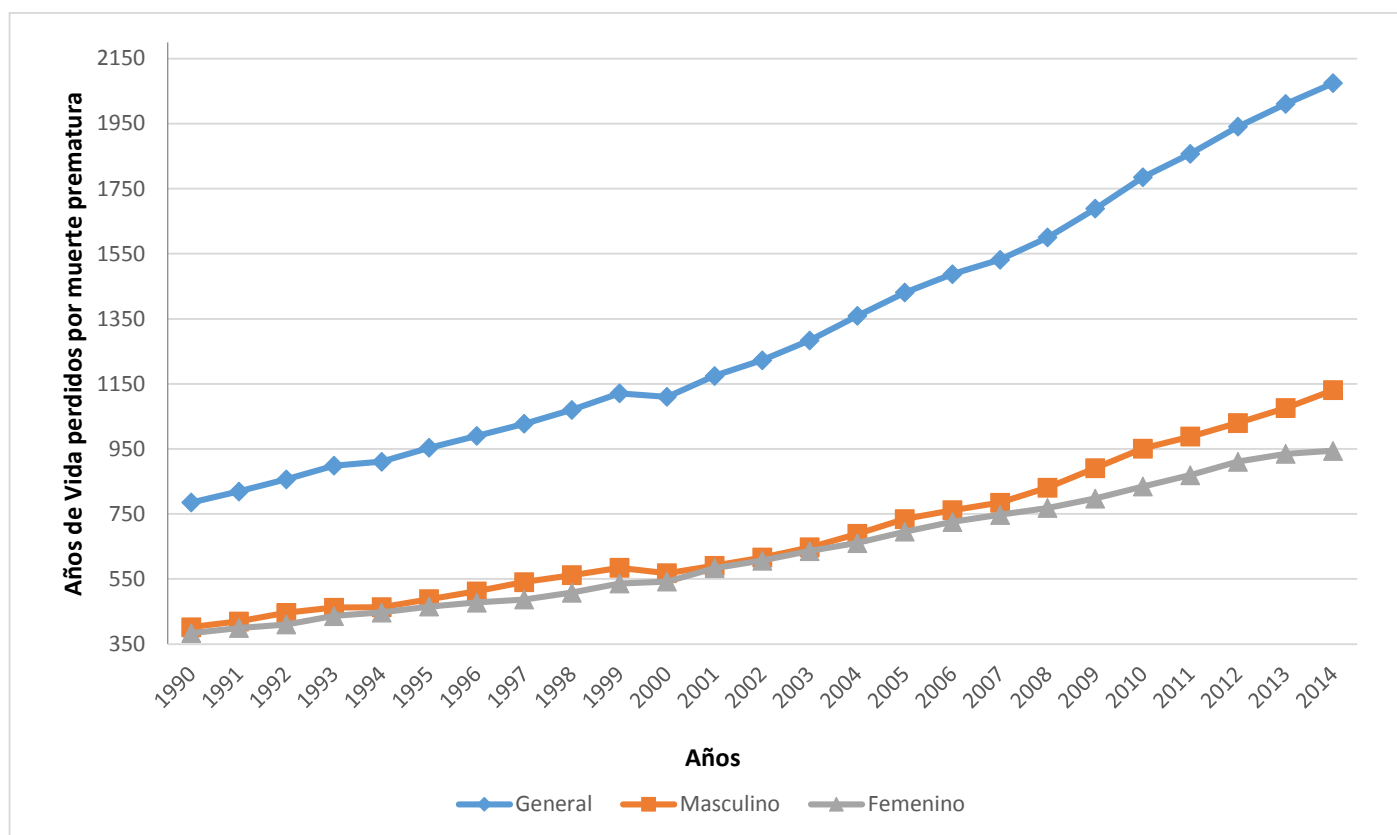


Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 4, la mortalidad por mieloma múltiple, según grupo etario en Costa Rica del período 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 2,13 a 2,21 por cada 100.000 habitantes, respectivamente. Para el grupo de los 15 a 49 años, en el año 1990, hay un valor de 0,25 por cada 100.000 habitantes; en el año 1994, un valor de 0,26 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 0,27 por cada 100.000 habitantes; en el 2010, un valor de 0,32 por cada 100.000 habitantes; y en el 2014, un valor de 0,33 por cada 100.000 habitantes. Para el grupo de los 50 a 69 años, en 1990 tiene un valor de 4,71 por cada 100.000 habitantes; el año 1994, un valor de 4,68 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 4,32 por cada 100.000 habitantes; en el 2010, un valor de 4,89 por cada 100.000 habitantes; y en el 2014, un valor de 4,98 por cada 100.000

habitantes. Para el grupo de mayor de 70 años, en 1990 tiene un valor de 16,37 por cada 100.000 habitantes; el año 1994, un valor de 16,11 por cada 100.000 habitantes; en el año 2000, un valor de 15,24 por cada 100.000 habitantes; en el 2010, un valor de 16,71 por cada 100.000 habitantes; y en el 2014, un valor de 16,93 por cada 100.000 habitantes.

Gráfico 5. Años de vida perdidos por muerte prematura por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período 1990 al 2014 (tasas con edades estandarizadas)

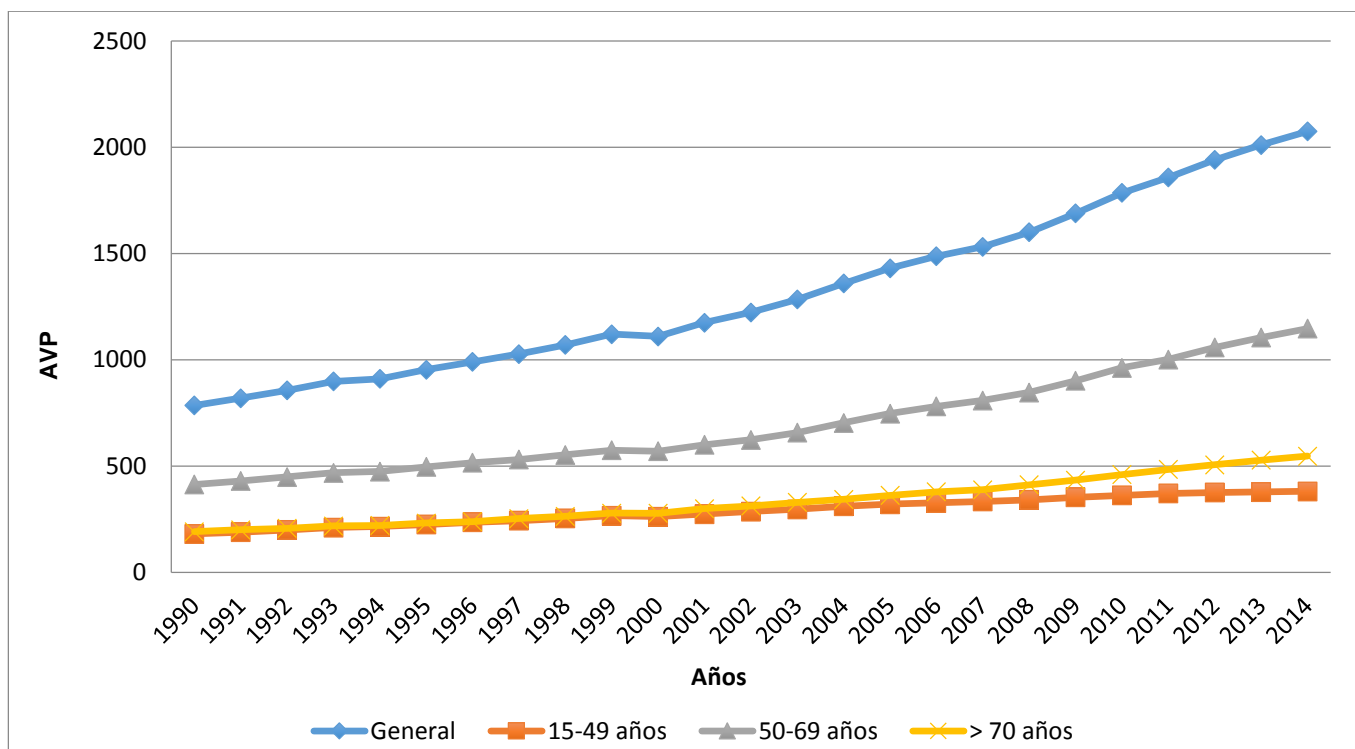


Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 5, los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP o YLLs, por sus siglas en inglés *Years of Life Lost*) por mieloma múltiple, según sexo en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 785,56 a los 2074.82 años, respectivamente. En el año 1994, hay un valor de 910,61 años; en el año 2000, un valor de 1109.96 años; y en el 2010, un valor de 1785,49 años. Mientras que el sexo masculino, en 1990, hay un valor de 401.84 años; en el año 1994, un valor de 463,37 años; en el año 2000, un valor de 567,75 años; en el 2010, un valor de 951,17 años; y en el 2014, un valor de 1130,66 años. Para el sexo femenino, en 1990, se registra un valor 383,72 años; en el año 1994, un

valor de 447,24 años; en el año 2000, un valor 542,21 años; en el 2010, un valor de 834,32 años; y en el 2014, un valor de 944,16 años.

Gráfico 6. Años de vida perdidos por muerte prematura por mieloma múltiple según grupo etario en Costa Rica del período 1990 al 2014

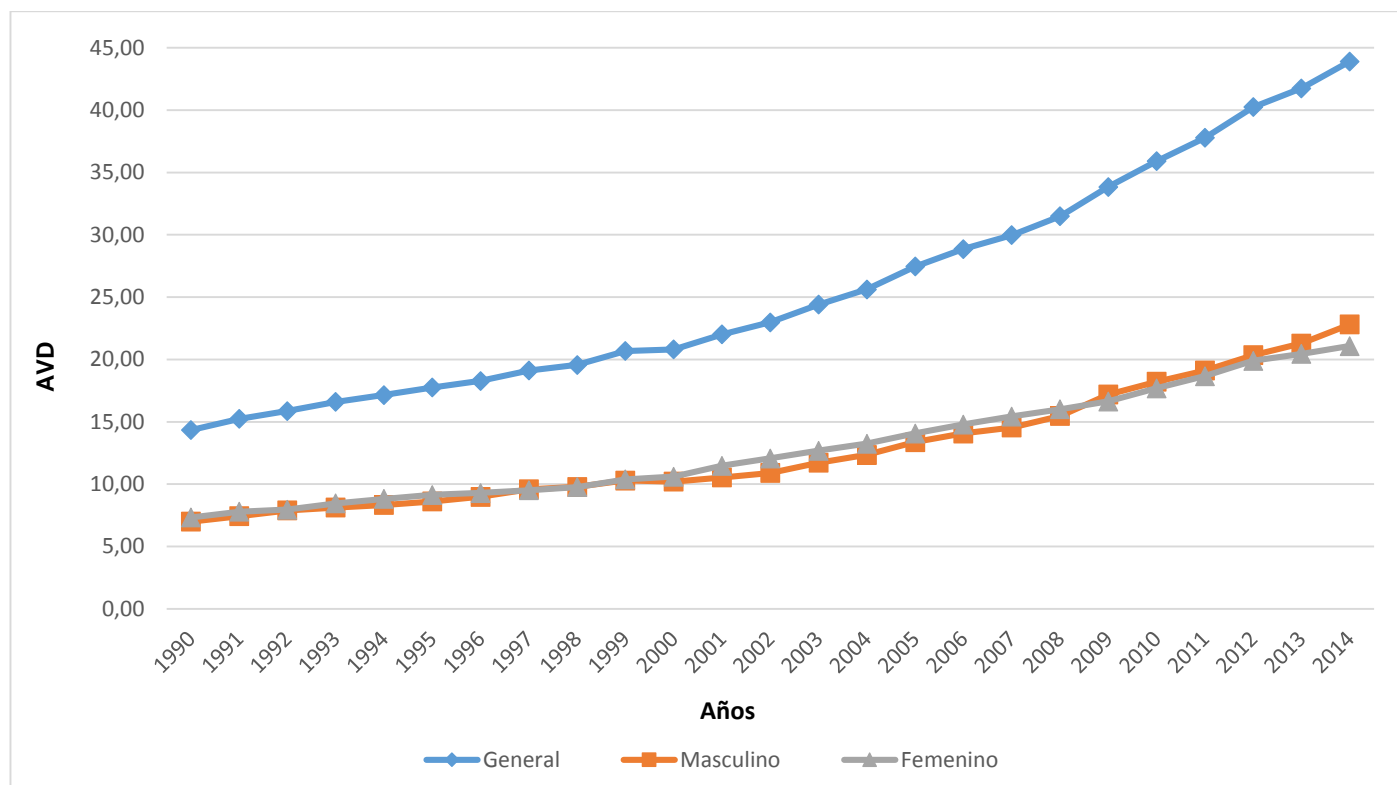


Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 6, los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP o YLLs, por sus siglas en inglés *Years of Life Lost*) por mieloma múltiple, según grupo etario en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 785,56 a los 2074.82 años, respectivamente. Para el grupo de los 15 a 49 años, en el año 1990, se registra un valor de 180,63 años; en el año 1994, un valor de 215,44 años; en el año 2000, un valor de 262,02 años; en el 2010, un valor de 362,63 años; y en el 2014, un valor de 381,08 años. Para el grupo de los 50 a 69 años, en el año 1990, hay un valor de 413,57 años; en el año 1994, un valor de 474,4; en el año 2000, un valor de 570,0 años; en el 2010, un valor de 962,54 años; y en el 2014, un valor de 1146,78 años. Para el grupo mayor de 70 años, en el año 1990, hay un valor de 191,36 años; en el año 1994, un valor de 220,77

años; en el año 2000, un valor de 277,94 años; en el 2010, un valor de 460,32 años; y en el año 2014, un valor de 546,96 años.

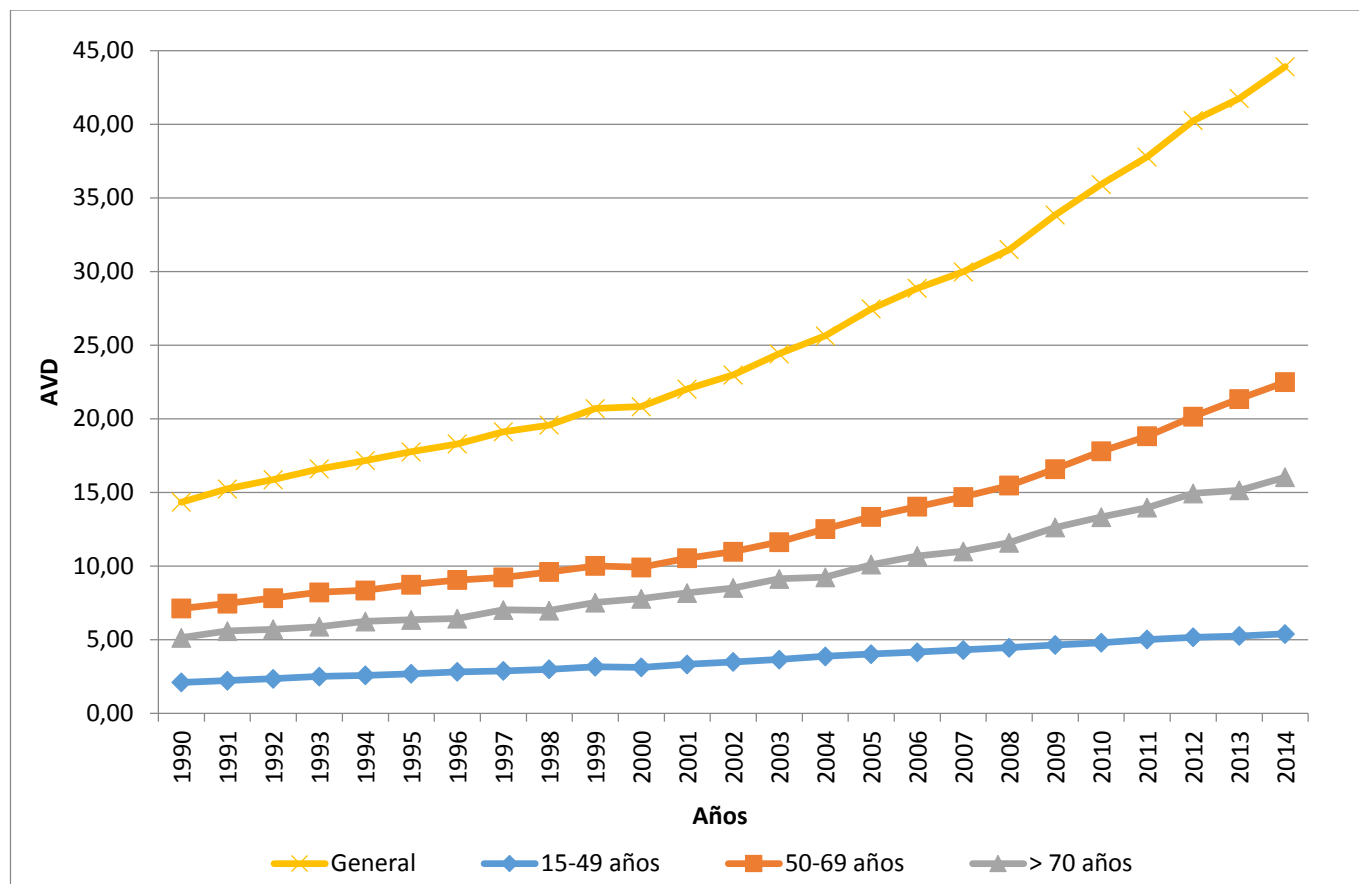
Gráfico 7. Años de vida vividos con discapacidad por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período 1990 al 2014 (tasas con edades estandarizadas)



Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 7, con respecto a los años de vida vividos con discapacidad (AVD o YLD, por sus siglas en inglés *Years Lived with Disability*), por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 14,34 a 43,91 años, respectivamente. En el año 1994, se registra un valor de 17,16 años; en el año 2000, un valor de 20,82 años; y en el 2010, un valor de 35,91 años. Mientras que el sexo masculino, en 1990, tiene un valor 7,0 años; en el año 1994, un valor de 8,34 años; en el año 2000, un valor de 10,21 años; en el 2010, un valor de 18,22 años; y en el 2014, un valor 22,82 años. Para el sexo femenino, en el año 1990, aparece un valor 7,34 años; en el 1994, un valor de 8,82 años; en el año 2000, un valor 10,61 años; en el 2010, un valor de 17,69 años; y en el 2014, un valor de 21,09 años.

Gráfico 8. Años de vida vividos con discapacidad por mieloma múltiple según grupo etario en Costa Rica del período 1990 al 2014

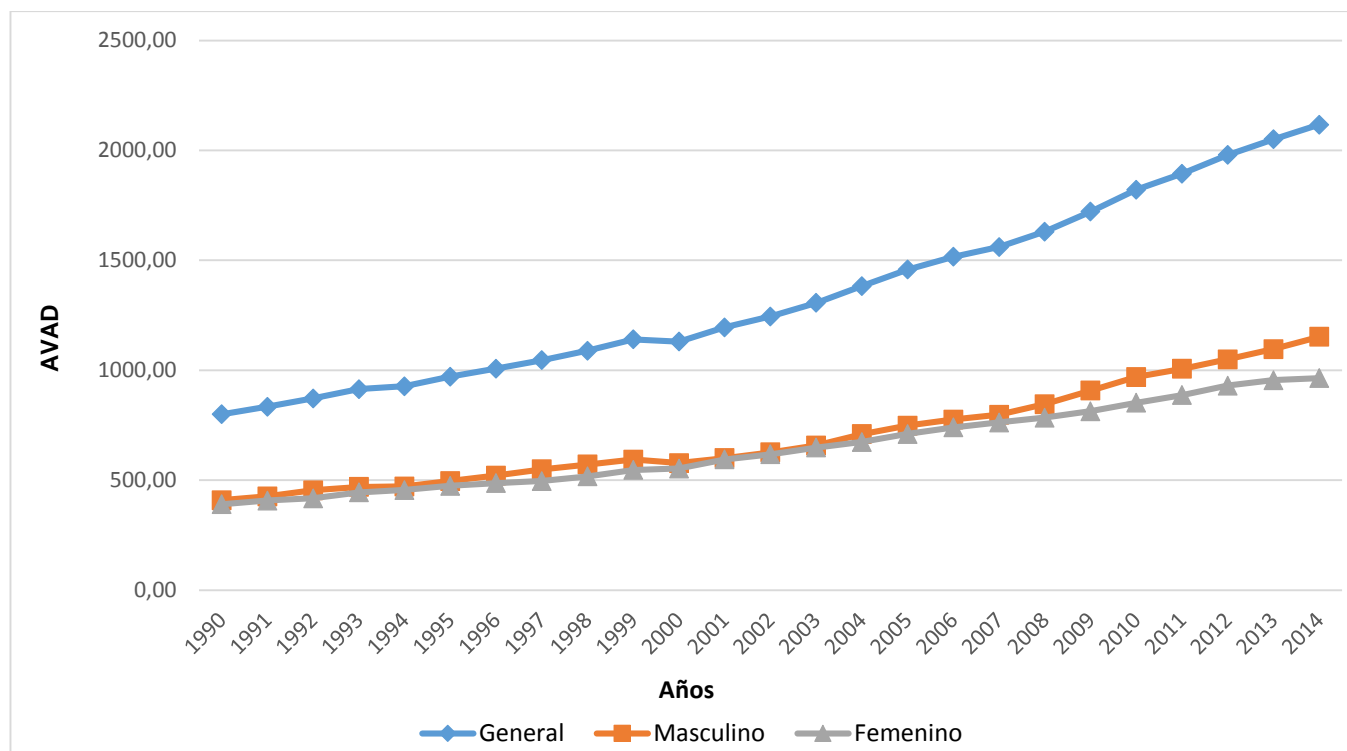


Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 8, con respecto a los años de vida vividos con discapacidad (AVD o YLD, por sus siglas en inglés *Years Lived with Disability*), por mieloma múltiple según grupo etario en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 14,34 a 43,91 años, respectivamente. Para el grupo de los 15 a 49 años, en el año 1990, se registra un valor de 2,09 años; en 1994, un valor de 2,57 años; en el año 2000, un valor de 3,12 años; en el 2010, un valor de 4,79 años; y en el 2014, un valor de 5,39 años. Para el grupo de los 50 a 69 años, en el año 1990, aparece un valor de 7,12 años; en 1994, un valor de 8,35 años; en el año 2000, un valor de 9,91 años; en el 2010, un valor de 17,79 años; y en el

2014, un valor de 22,49 años. Para el grupo mayor de 70 años, en 1990, se presenta un valor de 5,13 años; en 1994, un valor de 6,24 años; en el año 2000, un valor de 7,78 años; en el 2010, un valor de 13,32 años; y en el 2014, un valor de 16,03 años.

Gráfico 9. Años de vida ajustados por discapacidad por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período de 1990 al 2014 (tasas con edades estandarizadas)

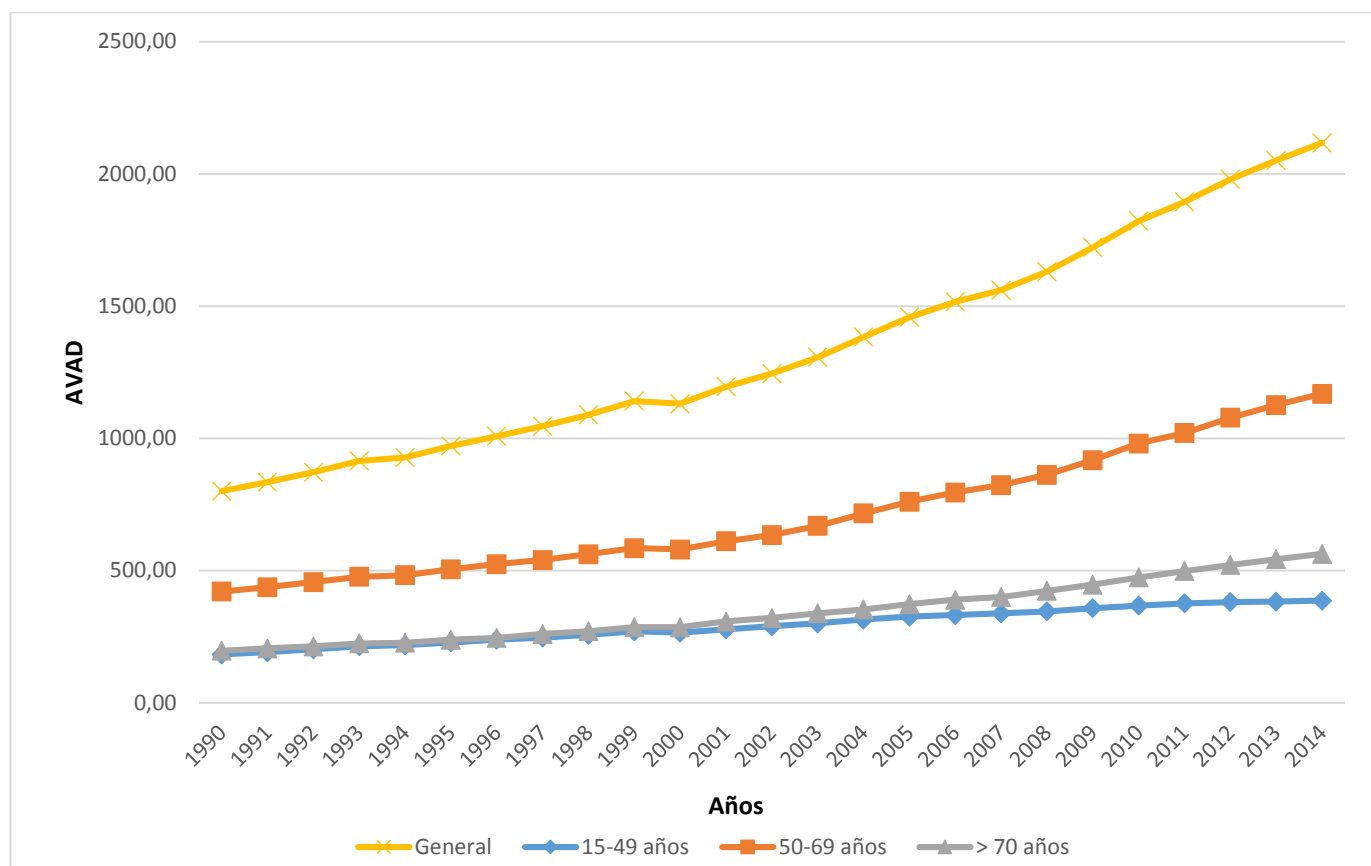


Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 9, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALY, por sus siglas en inglés *Disability Adjusted Life Year*), por mieloma múltiple según sexo en Costa Rica del período 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 799,9 años a 2117,02 años, respectivamente. En el año 1994, se registra un valor de 927,04 años; en el año 2000, un valor de 1130,78 años; y en el 2010, un valor de 1821,39 años. Mientras que en el sexo masculino, en 1990, se presenta un valor de 408,84; en el año 1994, un valor de 471,31 años; en el año 2000, un valor de 577,97 años; en el 2010, un valor de 969,39 años; y en el 2014, un valor de 1152,6 años. Para el sexo femenino, en 1990, aparece un valor 391,06 años;

en el 1994, un valor de 455,72 años; en el año 2000, un valor de 552,82 años; en el 2010, un valor de 852,01 años; y en el 2014, un valor de 964,42 años.

Gráfico 10. Años de vida ajustados por discapacidad por mieloma múltiple según grupo etario en Costa Rica del período de 1990 al 2014



Fuente: Elaboración propia.⁽⁴¹⁾

Según el gráfico 10, con respecto los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALY, por sus siglas en inglés *Disability Adjusted Life Year*), por mieloma múltiple según grupo etario en Costa Rica del período de 1990 al 2014, a nivel general, oscila entre los 799,90 a 2117,02, respectivamente. Para el grupo de los 15 a 49 años, en 1990, se registra un valor de 182,72 años; en el 1994, un valor de 217,80 años; en el año 2000, un valor de 265,15 años; en el 2010, un valor de 367,42 años; y en el 2014, un valor de 385,97 años. Para el grupo de 50 a 69 años, en 1990, presenta un valor de 420,7 años; en el 1994, un valor de 482,35 años; en el año 2000, un valor de 579,91 años; en el 2010, un valor de

980,33 años; y en el año 2014, un valor de 1168,31 años. Para el grupo mayor de 70 años, en 1990, aparece un valor de 196,49 años; en el 1994, un valor de 226,68 años; en el año 2000, un valor de 285,72 años; en el 2010, un valor de 473,65 años; y en el 2014, un valor de 562,73 años.

**CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE
RESULTADOS**

El cáncer es considerado como una enfermedad no transmisible, su mejor indicador de progreso en su contra está en las tasas de mortalidad ajustadas por edad.⁽²⁾ La incidencia y la mortalidad están creciendo rápidamente en todo el mundo, las razones son complejas, pero se observa por el envejecimiento y crecimiento de la población. En el 2015, la OMS realiza estimaciones que, en 172 países, el cáncer es la primera o la segunda causa de muerte antes de los 70 años en 91, y ocupa el tercer o cuarto lugar en 22 países adicionales.⁽³⁾

Clásicamente, la magnitud de las enfermedades crónicas ha sido estudiada mediante la medición de la morbilidad, la mortalidad y la letalidad. Sin embargo, estos indicadores no abarcan otros estados de la salud, tales como calidad de vida y alteración de la salud.^(12,15)

Existe una preocupación en el manejo del mieloma múltiple por la carga de la enfermedad acumulada y recidivante, que limita el uso de nuevas terapias, estos pueden contribuir a la progresión temprana de la enfermedad. Aspectos como la neurotoxicidad del tratamiento, las infecciones, eventos tromboembólicos, los efectos secundarios gastrointestinales y las citopenias, que se asocian a un rendimiento deficiente, pueden comprometer la administración del tratamiento.⁽⁴²⁾

La carga enfermedad por mieloma múltiple en Costa Rica tiene tendencia al aumento, es más frecuente en el sexo masculino y en mayores de 70 años. Se encuentra en el número 24 del total de cánceres a nivel mundial, y, en mortalidad, el número 19 a nivel mundial. En el país, según datos del Registro Nacional de Tumores, está categorizado dentro de las enfermedades del sistema hematopoyético y se reporta, en el año 2012, de número ocho en cánceres y el número seis en mortalidad.⁽⁴³⁾

La prevalencia del mieloma múltiple en Costa Rica tiene una tendencia al aumento, tanto para el sexo masculino como para el femenino. Esta se hace franca a partir del año 2000, atribuyéndoselo a mejores métodos diagnósticos para la enfermedad, mejor atención de la misma y nuevas opciones terapéuticas.⁽⁴⁴⁾ En Uruguay, en un estudio caso control, se indica un riesgo elevado en aquellos, que consumen más carne procesada, carne roja y leche. ⁽⁴⁵⁾

En Taiwan, la incidencia y subsecuente la prevalencia son impactados por potenciales factores como la edad del paciente, el género, las enfermedades severas, la ubicación para pacientes ambulatorios, el nivel de urbanización, venir de hogares de bajos ingresos, la estación del año de ingreso, disponibilidad de los departamentos de hematología y oncología, necesidad de una cirugía, la duración en días y el costo económico.⁽⁴⁶⁾

En países como México, Estados Unidos y a nivel global, se observa un aumento en la prevalencia del mieloma múltiple. Sin embargo, en Perú, se observa una disminución de la prevalencia a partir del año 1997 hasta la fecha.^(25,41)

La prevalencia del mieloma múltiple en Costa Rica según grupo etario tiene tendencia al aumento para los grupos de 15 a 49 años, 50 a 69 años y 70 años o más. Acorde a la epidemiología, se observa mayor cantidad conforme avanza la edad y su pico es observable para las personas mayores de 70 años.

En países como Estados Unidos y México, la prevalencia según grupo etario tiende al aumento; sin embargo, se observa una variante en Perú para todos los grupos de edades, ya que su mortalidad ha disminuido en los últimos 12 años.^(25,41) Un estudio ecológico estadounidense analiza datos de 175 países, identificando una asociación entre la baja radiación ultravioleta B y vitamina D y

una mayor incidencia de mieloma múltiple, esto podría explicar las diferencias en la incidencia entre los países. ⁽⁴⁷⁾

La mortalidad del mieloma múltiple en Costa Rica del año 1990 al 2014 a nivel general muestra un ligero aumento. Sin embargo, para el año 2000, se observa una variación en donde disminuye la mortalidad y, posteriormente, un incremento del mismo. A nivel global, se observa un aumento en la mortalidad del mieloma múltiple, con predominio en Chile; mientras que, en Estados Unidos y Perú, presenta disminución en la mortalidad posterior al año 1995 y 1996, respectivamente, hasta la época actual.⁽⁴¹⁾

En Chile, durante el período de 1997 al 2013, se observan las tasas de mortalidad más altas por mieloma en pacientes mayores de 60 años. Para el sexo masculino, se registra un valor de 15.1 por cada 100.000; y para el sexo femenino, 11.9 por cada 100,000. En el mismo estudio, Costa Rica tiene 2.7 puntos menos que Chile para el sexo masculino; y 2.1 para el sexo femenino. En el caso de Perú, en este estudio, sus cifras están por debajo de la mitad de las anteriores; y El Salvador muestra las tasas de mortalidad más bajas de Latinoamérica.⁽⁵⁾

En un estudio latinoamericano, que abarca 17 países, se expresa que no hay un patrón claro en las tendencias de mortalidad. La mayor disminución se observa en Panamá y el mayor aumento en Guatemala. En hombres mayores de 60 años, se observan aumentos en Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Paraguay y Uruguay; y se observan disminuciones en cuatro países: Argentina, Chile, Panamá, y Perú. Las mujeres presentan tendencias crecientes en Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México, Paraguay y Uruguay; mientras la tendencia decrece en Argentina, Chile, Nicaragua y Perú.⁽⁵⁾

Además, el impacto de fármacos modernos ha permitido un aumento en la supervivencia del mieloma múltiple, aunque no varía su mortalidad. Otros aspectos, como el acceso a la atención especializada y la disseminación actualizada de protocolos basados en la evidencia, han sido determinantes en el resultado del tratamiento.⁽⁴⁸⁾

Desde 1950 según Blattner⁽⁴⁹⁾, la incidencia y la mortalidad del mieloma múltiple han aumentado sustancialmente. La introducción de electroforesis en papel y otras medidas del nivel de proteína en suero han contribuyeron a ese aumento de la mortalidad.

El acceso a nuevos medicamentos y las diferencias en las regulaciones entre los países de América Latina también podrían haber influido en las diferencias observadas en la mortalidad.⁽⁵⁰⁾ La entrada de nuevas opciones terapéuticas han impactado en la mortalidad. La heterogeneidad en las tasas de mortalidad e incidencia sugieren que las diferencias de género pueden deberse a retrasos en el acceso al diagnóstico y al tratamiento. Un estudio brasileño muestra la efectividad de los centros de referencia para pacientes con mieloma múltiple, con tiempos de espera reducidos hasta el trasplante de médula ósea.⁽⁵⁾

A pesar de los avances terapéuticos del mieloma múltiple, no hay evidencias de una disminución de la mortalidad precoz.⁽⁵¹⁾ Además, otras comorbilidades son asociadas a esta mortalidad precoz.⁽⁹⁾

En Taiwán, se reduce la mortalidad en un promedio de 0,44 por 100.000 muertes. Esto se debe al uso de nuevos agentes como la talidomida desde 2009 o bortezomib desde 2012.⁽⁴⁶⁾

La mediana de supervivencia mejora en aquellos pacientes, que padecen la enfermedad de mieloma después del 2000, en comparación con aquellos cuya

enfermedad recae antes de esa fecha, y los pacientes tratados con uno o más agentes nuevos tienen una supervivencia significativamente más larga desde el momento de la recaída.⁽⁴⁸⁾

Si el uso prolongado de tintes para cabello permanente oscuro contribuye a un aumento pequeño, aunque es difícil de detectar de manera confiable, las tasas de muerte por linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple. Es poco probable que el uso del tinte permanente para el cabello sea un factor importante para el aumento temporal del linfoma no Hodgkin y el mieloma múltiple en los Estados Unidos.⁽⁵²⁾

El sexo masculino, el tratamiento de hemodiálisis, la vejez y la enfermedad catastrófica son predictores independientes de mortalidad hospitalaria en pacientes con mieloma múltiple; el riesgo de muerte en el entorno hospitalario para los hombres es 1.162 veces mayor que para las mujeres.⁽⁴⁶⁾

Los pacientes diagnosticados después del año 2000 han experimentado una mejora del 50% en la supervivencia global en las últimas dos décadas, lo que sugiere que el uso de nuevas terapias mejora el curso natural de la enfermedad. Esto se confirma recientemente por medio de la Clínica Mayo, que muestran la supervivencia general en pacientes, que reciben uno o más agentes nuevos, ya que la terapia inicial entre 2006 y 2010 mejora en un 92% o 7.3 años en comparación con 3,8 años en los últimos cinco años, lo más probable es que esté relacionado con un mayor uso de agentes nuevos como terapia inicial.⁽⁴⁴⁾

Con respecto al sexo, se observa un aumento de la mortalidad en el sexo masculino, que muestra un descenso en el año 2000 y, posteriormente, un incremento del mismo. Sin embargo, el sexo femenino muestra una muy leve disminución de la mortalidad, que también se evidencia en el año 2000 y luego

curso con valores oscilantes, que se inclinan hacia un incremento de la mortalidad, pero el valor del 2014 no supera el de 1990.

En España para el quinquenio de 1993-1997, se reporta un aumento de la mortalidad en el sexo masculino, 2,37 a 3,12 por 100.000 personas; y también para el sexo femenino, 1,94 a 2,32 por 100.000 personas respectivamente.⁽⁵³⁾

Aunque el mieloma sigue siendo incurable, se ha logrado un progreso considerable en la prolongación de la supervivencia.⁽⁵⁴⁾

La mortalidad en mieloma múltiple en Costa Rica según grupo etario tiene tendencia al aumento para los grupos de 15 a 49 años, 50 a 69 años y 70 años o más. Mientras que, en países como México, Cuba y Colombia, se observa una tendencia en aumento de la mortalidad según edad, en Estados Unidos y Perú la mortalidad tiende a disminuir en casi todos los grupos de edades, con excepción en Estados Unidos, en el cual el grupo de 70 años o más aumenta.^(25,41)

En Costa Rica, en los años de vida perdidos por muerte prematura debido a mieloma múltiple, durante el período de 1990 al 2014, se encuentra una tendencia creciente, a nivel general y en ambos sexos, respectivamente. Para el año 2000, se observa una ligera disminución y, tal como se ha comentado, en indicadores anteriores, el impacto de nuevos métodos diagnósticos, además de avances en tratamiento, no han podido dar cura a esta enfermedad⁽⁴⁴⁾; sin embargo, han prolongado la sobrevida.

Los AVP significan mayor peso en las muertes de jóvenes en comparación con personas mayores y adultos mayores, ya que los jóvenes pierden más años de vida al morir con respecto a los otros dos grupos poblacionales.^(20,22,23) Otro aspecto por considerar, y que puede ser inconveniente, es que, para su cálculo,

se establece un límite de edad y las personas, que fallecen posterior a este límite ya fijado, no quedan contabilizados.⁽²²⁾

En países como México, se observa un incremento en los años de vida perdidos por muerte prematura en mieloma múltiple, a nivel general del mismo período, oscila entre los 11601,66 años y los 29770,78 años. En Estados Unidos, también hay una tendencia al alza, oscilando entre 173079,02 años y 246332,79 años. En Perú, cursa con la misma tendencia al aumento.^(25,41)

Según el grupo etario, los años de vida perdidos por muerte prematura debido a mieloma múltiple presentan un incremento en casi todos los grupos, con predominio en el grupo de 50 a 69 años, el cual ha aumentado poco más del doble para el final del período evaluado. En países como Perú, México y Estados Unidos, se puede ver, también, un incremento en los AVP por mieloma múltiple en todos los grupos de edades. Sin embargo, en Estados Unidos, se puede observar una variante en el grupo de 15 a 49 años, donde, a diferencia de otros países, este indicador viene disminuyendo desde el año 2001 a la época actual.⁽⁵⁵⁾

En Costa Rica, los años de vida vividos con discapacidad debido a mieloma múltiple, del período de 1990 al 2014, evidencian una tendencia creciente a nivel general y en ambos sexos, respectivamente. Para este indicador, también, el impacto de nuevos métodos diagnósticos, además de avances en tratamiento, no han podido dar cura a esta enfermedad; sin embargo, a pesar que han prolongado la sobrevida, aún no han tenido un impacto en la reducción de la mortalidad temprana.⁽⁵¹⁾

Además, la gran parte de los pacientes diagnosticados cuenta con edad avanzada, por lo que deben sumarse el riesgo por infección causado por el mieloma múltiple y, también, el padecimiento de otras comorbilidades.

En países como México, se observa un incremento en los años de vida vividos con discapacidad en mieloma múltiple, a nivel general del mismo período, que oscila entre los 210,38 años y los 672,76 años. En Estados Unidos, también hay una tendencia al alza, oscilando entre 5507,96 años y 11902,76 años. En Perú, también los AVP cursan con tendencia al aumento.^(25,41)

Según el grupo etario, los años de vida vividos con discapacidad debido a mieloma múltiple presentan un incremento en todos los grupos, con predominio en el de 50 a 69 años, el cual ha aumentado por encima del doble para el final del período evaluado. En países como Perú, México y Estados Unidos, se puede ver, también, un incremento en los AVP por mieloma múltiple en todos los grupos de edades. Dejando a un lado a Estados Unidos, México lidera los AVD en mieloma múltiple, según grupo de edades sobre Costa Rica o Perú, además llama la atención que, en todos sus grupos, ha aumentado el triple o más de este indicador. ^(25,41)

En Costa Rica, según los años de vida ajustados por discapacidad debido a mieloma múltiple durante el período de 1990 al 2014, se presenta una tendencia creciente, a nivel general y en ambos sexos, respectivamente. Se podría decir que esta medida, que indica el estado de salud de la población, refleja, en esta enfermedad, una mejoría relativa de dicho indicador.

De igual forma para este indicador, los avances en métodos diagnósticos, la mejora en los cuidados y atención en salud del mieloma y la entrada de nuevas

opciones terapéuticas han mejorado el abordaje de la enfermedad y han prolongado la sobrevida, sin embargo no han podido darle cura.

En países como Estados Unidos, que cuenta con una población mayor, los AVAD en mieloma múltiple tienden al alza durante el período en estudio, el cual oscila entre los 178586,98 años y los 244663,71 años. En México, también hay un incremento de casi el triple con valores entre 11812,04 años y 30417,95 años. En Perú, también se tiende al alza con valores entre 4485,18 años y 7552,52 años.^(25,41)

Según el grupo etario, los AVAD debido a mieloma múltiple en Costa Rica presentan un incremento en todos los grupos. En países como Perú, México y Estados Unidos, se puede ver, también, un incremento en los AVAD por mieloma múltiple en casi todos los grupos de edades. En México, para el grupo de 15 a 49 años, se observa un incremento por encima del doble para el final del período. Sin embargo, en Estados Unidos, se puede observar una variante en el grupo de 15 a 49 años, donde, a diferencia de otros países, este indicador viene disminuyendo desde el año 2001 a la época actual.⁽⁴¹⁾

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- ✓ La carga de la enfermedad de mieloma múltiple en Costa Rica aumenta en 2.4 veces durante el período 1990 al 2014, principalmente, en el grupo de edad de 50 a 69 años, sin diferencia significativa por sexo.

- ✓ La carga de la enfermedad de mieloma múltiple en Costa Rica en el período 1990 al 2014 se debe, principalmente, a los años de vida perdidos por muerte prematura.

- ✓ La prevalencia de mieloma múltiple, en Costa Rica en el período 1990 al 2014, oscila entre 3,18 y 4,20 por 100.000 habitantes, con una tendencia creciente a partir del año 2000, siendo mayor en el sexo masculino.

- ✓ La mortalidad de mieloma múltiple, en Costa Rica en el período 1990 al 2014, oscila entre 2,13 y 2,21 por 100.000 habitantes, con una tendencia creciente a partir del año 2000, con predominio del sexo masculino y del grupo etario superior a los 70 años.

- ✓ Los años de vida perdidos por muerte prematura de mieloma múltiple en Costa Rica aumentan 2.64 veces durante el período 1990 al 2014, con predominio del grupo etario de 50 a 69 años, y ligeramente superior en el sexo masculino.

- ✓ Los años de vida perdidos por discapacidad en mieloma múltiple en Costa Rica aumentan en tres veces durante el período 1990 al 2014, con predominio del grupo etario de 50 a 69 años, sin diferencias respecto al sexo.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Mejorar la información respecto al mieloma múltiple en el personal de salud, autoridades sanitarias y población en general, además de concienciar sobre la morbi-mortalidad de esta enfermedad, por medio de charlas y talleres, y actualización permanente.
2. Trabajar en conjunto con las entidades sanitarias que elaboran y ejecutan acciones de promoción, prevención para adoptar estilos de vida saludables en las comunidades para que las personas eviten exponerse a los factores de riesgo ya mencionados y además crear conciencia que muchos de los químicos de uso común podrían ser nocivos para la salud. También el fomento del ejercicio y adecuada alimentación son importantes para el bienestar general y mejor calidad de vida.
3. Implementación de más herramientas o equipo diagnóstico tales como TAC, biopsias y aspirados, pruebas de ácido úrico, proteínas en sangre, proteína de Bence-Jones, entre otros; para el mieloma múltiple en áreas de salud con las que no lo cuentan, así como clínicas y hospitales regionales, para aumentar la cobertura que se brinda, con especial énfasis en el primer nivel de atención. Sin embargo, muchos de estos métodos diagnósticos aún no son accesibles en países en vías de desarrollo, pues su alto costo hace difícil implementar su uso masivo.

4. Realizar un diagnóstico temprano en los pacientes con alta sospecha clínica, capacitando y actualizando al personal médico sobre los factores de riesgo de padecer la enfermedad en el primer nivel de atención (EBAIS y clínicas), y así, mejorar el pronóstico y sobrevida del mieloma.
5. Actualización de las guías de práctica clínica para el manejo mieloma múltiple, que incluya tratamientos modernos y más efectivos, basados en la evidencia científica disponible, con menos efectos secundarios y complicaciones.
6. Desarrollo e implementación de estrategias, que garanticen mayor dotación de recursos humanos especializados, mayor aporte de recursos financieros y servicios, además atención oportuna y de mayor efectividad en la entrega de los recursos al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. NationalCancerInstitute. 1980 [citado 25 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
2. NIH. Cancer Statistics [Internet]. National Cancer Institute. 2015 [citado 26 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2018];0(0). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21492>
4. World Health Organization. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption [Internet]. WHO. [citado 23 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/
5. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. CancerMed. 24 de marzo de 2018;7(5):2101-8.
6. Kazandjian D. Multiplemyelomaepidemiology and survival, a uniuquemalignancy. SeminOncol. diciembre de 2016;43(6):676-81.
7. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncol. 16 de mayo de 2018;

8. Organización Médica Colegial de España. Cada año se diagnostican 2.000 nuevos casos de Mieloma Múltiple en España, un tipo de cáncer de la sangre | Médicos y Pacientes [Internet]. 2018 [citado 7 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://medicosypacientes.com/articulo/cada-ano-se-diagnostican-2000-nuevos-casos-de-mieloma-multiple-en-espana-un-tipo-de-cancer>
9. Conté L G, Figueroa M G, Lois V V, C C, Elena M, León R A, et al. Mieloma múltiple en Chile: Características clínicas y sobrevida. Rev Médica Chile. septiembre de 2007;135(9):1111-7.
10. Martínez-Sánchez YL, Escudero-de los Ríos PM, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cir Cir. 2013;81(6).
11. Estudio carga de enfermedad. Ministerio de Salud de Costa Rica Dirección Vigilancia de la Salud presentado en: Proyecto BID-MS; 2005; Costa Rica.
12. Evans-Meza R. Carga Global de la Enfermedad: breve revisión de los aspectos más importantes. RevHispCienc Salud. 2015;1(2):107-16.
13. Elizondo Cerdas J, Rodríguez Araya E. Estudio sobre mieloma múltiple. Acta Médica Costarric. 1976;19(2):127-40.
14. Sierra R, Parkin DM, Leiva GM. Cancer in Costa Rica. Cancer Res. 1 de febrero de 1989;49(3):717-24.

15. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editores. Global Burden of Disease and Risk Factors. The World Bank; 2006.
16. Gómez-Dantés H, Castro V, Franco-Marina F, Bedregal P, García JR, Espinoza A, et al. La carga de la enfermedad en países de América Latina. Salud Pública México. 2011;53:72-7.
17. Garzón Duque MO. Carga de la enfermedad Burden of disease Carga de doença. CES Salud Pública. 23 de noviembre de 2012;3(2):289-95.
18. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. TheLancet. 15 de diciembre de 2012;380(9859):2163-96.
19. Murray CJL. Cuantificación de la carga de enfermedad: la base técnica del cálculo de los años de vida ajustados en función de la discapacidad. PAHOWHO Institutional Repos. 1995;118(3):221-43.
20. Gonzalez Anaya TG. Entendiendo el uso y resultados del indicador “Años de vida ajustados por discapacidad”. RevMex Análisis Político Adm Pública. 2015;4(2):195-210.
21. Velásquez A. Guía Metodológica para las Estimaciones Epidemiológicas del Estudio de Carga de la Enfermedad. 1.a ed. Vol. 1. Lima: AbtAssociates; 2006. 62 p.

22. Araya S, Gómez M. Estimación de los años de vida potencialmente perdidos por accidentes de tránsito donde está involucrado una motocicleta. *ObD*. 2016;1:5-8.
23. Valdez-Huarcaya W, Miranda J, Ramos W, Martínez C, Mariños C, Napanga O, et al. Estimación de la carga de enfermedad por muerte prematura y discapacidad en el Perú. Año 2008. *RevPeruEpidemiol*. 2012;16(2):1-9.
24. Michaud CM, McKenna MT, Begg S, Tomijima N, Majmudar M, Bulzacchelli MT, et al. The burden of disease and injury in the United States 1996. *PopulHealthMetr*. 18 de octubre de 2006;4(1):11.
25. González-León M, Fernández-Gárate JE, Rascón-Pacheco RA, Valladares-Aranda MD, Dávila-Torres J, Borja-Aburto VH. La carga de la enfermedad debida al cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública México* [Internet]. abril de 2016 [citado 4 de octubre de 2018];58(2). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000200132
26. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 15 de diciembre de 2012;380(9859):2197-223.
27. Geschickter CF, Copeland MM. Multiple Myeloma. *Arch Surg*. 1928;16(4):807-63.
28. Morse D, Dailey R, Jennings Bunn. Prehistoric Multiple Myeloma. *Bull N Acad Med*. 1974;50(4):447-58.

29. Díaz-Maqueo JC. Historia del mieloma múltiple. *RevBiomed*. 2006;17:225-9.
30. Harrison T, Longo D, Kasper D, Jameson J, Loscalzo J. Principios de Medicina Interna. Vol. 1. México: McGraw-Hill; 2012. 936-944 p.
31. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. MultiplemyelomaKumar 2017. *Nat Rev Dis Primer*. 20 de julio de 2017;3:17046.
32. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. enero de 2016;1364:32-51.
33. Dowling M, Kelly M, Meenaghan T. Multiple myeloma: managing a complex blood cancer. *Br J Nurs*. 8 de septiembre de 2016;25(16):S18-28.
34. ACS. Sociedad Americana del Cáncer. American Cancer Society (ASC) [Internet]. 2018; Disponible en: www.cancer.org
35. Rajkumar SV, Kumar S. MultipleMyeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo ClinProc*. enero de 2016;91(1):101-19.
36. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. febrero de 1994;137(2 Suppl):S68-97.
37. Becker N. Epidemiology of Multiple Myeloma. En: Moehler T, Goldschmidt H, editores. *Multiple Myeloma* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [citado 16 de octubre de 2018]. p. 25-35. (Recent Results in

- Cancer Research). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3_2
38. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol.* enero de 2016;91(1):90-100.
39. IMWG. International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma [Internet]. International MyelomaWorkingGroup. 2015 [citado 12 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma/>
40. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. 6.a ed. Vol. 1. México: McGraw-Hill; 2014.
41. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD-compare [Internet]. 2016. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
42. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 1 de octubre de 2016;175(2):252-64.
43. RNT. Estadística de Cáncer [Internet]. Registro Nacional de Tumores (RNT). [citado 15 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>

44. Raje N, Faiman B, Harvey RD, Kurtin SE, Lonial S, Kumar SK, et al. Identifying professional education gaps and barriers in multiple myeloma patient care: findings of the Managing Myeloma Continuing Educational Initiative Advisory Committee. *ClinLymphomaMyelomaLeuk*. octubre de 2014;14(5):356-69.
45. De Stefani E, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Correa P, Barrios E, et al. Meat, milk and risk of lymphoid malignancies: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer*. 2013;65(3):375-83.
46. Chen J-H, Chung C-H, Wang Y-C, Hsu S-N, Huang W-Y, Chien W-C. Prevalence and Mortality-Related Factors of Multiple Myeloma in Taiwan. *PLoS ONE* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 2 de octubre de 2018];11(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5132205/>
47. Mohr SB, Gorham ED, Garland CF, Grant WB, Garland FC, Cuomo RE. Are low ultraviolet B and vitamin D associated with higher incidence of multiple myeloma? *J Steroid BiochemMol Biol*. abril de 2015;148:245-52.
48. Ahmad N, Haider S, Jagannathan S, Anaissie E, Driscoll JJ. MicroRNA theragnostics for the clinical management of multiple myeloma. *Leukemia*. abril de 2014;28(4):732-8.
49. Blattner WA, Blair A, Mason TJ. Multiple myeloma in the United States, 1950–1975. *Cancer*. 1 de diciembre de 1981;48(11):2547-54.
50. Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiasi M, Liedke PER, et al. Progress and remaining challenges for cancer

- control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 1 de octubre de 2015;16(14):1405-38.
51. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2005;23(36):9219-26.
52. Altekruse SF, Jane Henley S, Thun MJ. Deaths from hematopoietic and other cancers in relation to permanent hair dye use in a large prospective study (United States). *Cancer Causes Control.* 1 de diciembre de 1999;10(6):617-25.
53. López-Abende O, Pollán S, Aragonés N. Mortalidad por cáncer en España, 1997. Tendencias en los últimos 5 años. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. *Cent Nac Epidemiol Inst Salud Carlos III.* 2000;8:193-204.
54. Pene F, Courtline E, Cariou A, Mira J-P. Toward Theragnostics. *Crit Care Med.* 2009;37(1):50-8.
55. IARC. Globocan [Internet]. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2012. Disponible en: globocan.iarc.fr

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

AVD: Años vividos con discapacidad

AVISA o AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

AVPM: Años de vida perdidos por muerte prematura

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

DALYs: Años de vida ajustados por discapacidad

FISH: Hibridación in situ fluorescente

HGC: Hibridación genómica comparada

GBD: Carga global de la enfermedad por sus siglas en inglés, *Global Burden Disease*

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto

Gy: Unidad Gray del sistema internacional de las unidades que mide la dosis absorbida procedente de radiaciones ionizantes por un determinado material

HSJD: Hospital San Juan de Dios

Ig: Inmunoglobulina

IHME *Institute for Health Metrics and Evaluation*

IMWG: *Internacional Mieloma Working Group*

ISD: Índice sociodemográfico

ISS: Índice de Estadiaje Internacional

IV: Intravenoso

MM: Mieloma múltiple

MO: Médula ósea

MS: Ministerio de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

RMN: Resonancia magnética nuclear

SMM: Mieloma múltiple latente por sus siglas en inglés, *smoldering multiple myeloma*

TAC: Tomografía axial computarizada

USA: Estados Unidos de Norteamérica por sus siglas en inglés, *United States of America*

VES: Velocidad de eritrosedimentación

VSG: Velocidad de sedimentación globular

ANEXOS

Declaración Jurada

Declaración Jurada

Yo Edgar J. Acón Hernández, cédula 1-1520-0693, en condición de egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura titulado "Carga de la enfermedad por Mieloma Múltiple en Costa Rica del año 1990 al 2014" es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 octubre de 1982 y sus reformas publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: "Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original". Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el día 23 de octubre del 2018.

Acón Hernández Edgar


Cartas de aprobación

San José, 22 de octubre del 2018

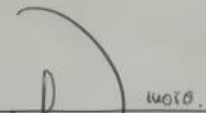
Dirección de registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

La estudiante Edgar Acón Hernández, cédula de identidad número 115200693, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "**CARGA DE LA ENFERMEDAD POR MIELOMA MULTIPLE EN COSTA RICA DEL AÑO 1990-2014**", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	10%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	15%
	TOTAL	100%	83%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.
Atentamente,



Dra. Mariana Fallas Picado
Ced. 114880490
Cod. 14058

Carta del Lector

28 Noviembre, 2018

Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

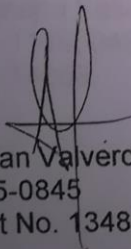
Estimados:

El estudiante **Edgar J. Acón Hernández**, cédula de identidad número **1-1520-0693**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "**CARGA DE LA ENFERMEDAD POR MIELOMA MÚLTIPLE EN COSTA RICA DEL AÑO 1990 AL 2014**" el cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura.

He revisado y hecho observaciones basándome en mi función como lector, en lo referente a contenido analizado, coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones mínimas aceptables, correspondientes a las observaciones indicadas.

Por lo anterior, en calidad de Lector metodológico, doy visto bueno al trabajo de investigación para que sea defendido públicamente.

Atentamente,



Christian Valverde Solano
1-1375-0845
Carnet No. 13482

Constancia de revisión filosófica

Constancia de revisión filológica

Heredia, 30 de noviembre de 2018

Señores:
Universidad Hispanoamericana
Carrera de Medicina y Cirugía

Estimados señores:

Se han revisado y corregido errores gramaticales, de puntuación, ortográficos y de estilo, que se manifiestan en el documento escrito de un proyecto de graduación. Se ha verificado que estos fueron corregidos por el autor.

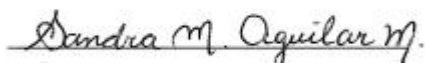
Título del proyecto: CARGA DE LA ENFERMEDAD POR MIELOMA MÚLTIPLE EN COSTA RICA DEL AÑO 1990 AL 2014

Sustentante: Edgar J. Acón Hernández

Título académico por el que se opta: Licenciatura en la Carrera de Medicina y Cirugía

Este Trabajo Final de Graduación cumple con los requisitos formales exigidos por la Universidad.

Atentamente,



Bachiller Sandra María Aguilar Molina
Cédula. 401350928
Carné de Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Arte # 9605
Asociación Costarricense de Filólogos # 246
Correo: sandraaguilar2009@gmail.com
Teléfonos: 22380346/ 70674854