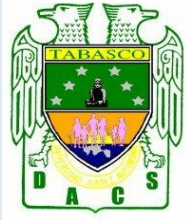




UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD
COORDINACIÓN DE POSGRADO



TITULO

“Título para tesis: Descripción de la población con mieloma múltiple y su supervivencia en una unidad de tercer nivel de atención.”

**Tesis para obtener el diploma de la:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA.**

Presenta:

JOSÉ ANTONIO BECERRA HERNÁNDEZ

Director de tesis:

DR. HUGO ZURITA MARTÍNEZ.

DR. CARLOS ALBERTO DENIS GARCÍA.

Villahermosa, Tabasco.

DICIEMBRE 2019.



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Of. No. 0216/DACS/JAEP

18 de febrero de 2020

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. José Antonio Becerra Hernández

Especialidad en Medicina Interna

Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Jorge Alonso Joaquín Torres Pérez, Dr. Jesús Manuel Barrueta alegría, Dr. Wilts Damián Moscoso, Dr. Agustín Pérez García y la Dra. maricela Reyes Martínez, impresión de la tesis titulada: **"Descripción de la población con mieloma múltiple y su supervivencia en una unidad de tercer nivel de atención"**, para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde funge como Director de Tesis el Dr. Hugo Zurita Martínez.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López

Directora



- C.c.p.- Dr. Hugo Zurita Martínez.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dr. Jorge Alonso Joaquín Torres Pérez.-Sinodal
- C.c.p.- Dr. Jesús Manule Barrueta Alegría- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Wilts Damián Moscoso.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Agustón Pérez García- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Maricel Reyes hernández.- Sinodal



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 10:30 horas del día 17 del mes de febrero de 2020 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Descripción de la población con mieloma múltiple y su supervivencia en una unidad de tercer nivel de atención"

Presentada por el alumno (a):

Becerra	Hernández	José Antonio
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)

Con Matricula

1	6	1	E	5	6	0	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialista en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Hugo Zurita Martínez
Director de Tesis

Dr. Jorge Alonso Joaquín Torres Pérez

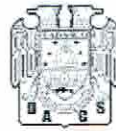
Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegría

Dr. Wilts Damián Moscoso

Dr. Agustín Pérez García

Dr. Maricela Reyes Martínez

C.c.p.- Archivo
DC/MCML/MO/MACA/lkrd*



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 13 del mes de febrero del año 2020, el que suscribe, José Antonio Becerra Hernández, alumno del programa de la especialidad en medicina interna, con número de matrícula 16E156007 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **"Descripción de la población con mieloma múltiple y su supervivencia en una unidad de tercer nivel de atención"**, bajo la Dirección del Dr. Hugo Zurita Martínez, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: becerrahdez@live.com.mx. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


José Antonio Becerra Hernández

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

DEDICATORIA.

A todos los que estuvieron a mi lado
en estos largos años de estudio.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar quiero agradecer a mi familia: a mis padres, hermanos y sobrinos, todos ellos que confiaron en mi en estos casi 10 años que he estudiado medicina, desde el primer día de universidad hasta el momento actual, sin su apoyo y consejos dudo mucho que este logro se hubiese conseguido, le debo todo a ellos por ser el motor que me mueve día tras día y que me motiva a ser mejor médico y persona: todo es por ellos y para ellos, por favor, que la vida nunca nos separe ni nos cambie. Dedico un fragmento especial a mi novia Karla Isabel, ella sabe bien el lugar que ocupa y que sin ella la vida sería un vacío sin sentido y sin razón para querer continuar avanzando hacia el mañana.

A todos mis amigos, quienes han contribuido de un modo especial y único a mi formación como médico y persona, pues con sus consejos, anécdotas y vivencias me han permitido ver el mundo desde una perspectiva más amplia y gracias a ellos el panorama se dibuja más claro. El horizonte se muestra cada vez más cerca gracias a todos ellos.

Especial mención tienen mis maestros universitarios y de posgrado, pues ellos depositaron sus esfuerzos para hacer de mí alguien preparado para enfrentar el futuro con valentía y seguridad.

Y claro está, no pueden faltar las personas que hicieron posible esta tesis, el doctor Hugo Zurita, especialista en hematología, quien guió de forma detallada y paciente el camino que debía seguir la información para culminar el trabajo que vemos hoy; el doctor Julio César Robledo Pascual, jefe de enseñanza de la institución que me formó como médico especialista, y quien además me mostró el valor de la disciplina y el orden; por supuesto, el doctor Carlos Alberto Denis García, maestro y gran amigo, quien en todo momento estuvo presente en la redacción y estructuración de todo lo que a continuación veremos.

ÍNDICE GENERAL.

DEDICATORIA.	2
AGRADECIMIENTOS.	3
ÍNDICE GENERAL.	4
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.	5
ABREVIATURAS.	6
RESUMEN.	7
1. INTRODUCCIÓN.	11
2. MARCO TEÓRICO	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
5. OBJETIVOS	30
5.1 Objetivo general.	30
5.2 Objetivos específicos.	30
6. HIPÓTESIS	31
7. MATERIAL Y MÉTODOS	32
7.1 Tipo de estudio.	32
7.2 Universo de estudio.	32
7.3 Población de estudio.	32
7.4 Muestra.	32
7.5 Criterios de inclusión y exclusión.	33
7.6. Identificación de variables.	33
7.7.- Descripción del manejo de la información.	35
7.9 Consideraciones éticas.	35
8. RESULTADOS.	36
9. DISCUSIÓN	47
10. CONCLUSIONES	49
11. RECOMENDACIONES	50
12. BIBLIOGRAFÍA.	51
Bibliografía:	51
13. ANEXOS	54
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	62

Actividad	Inicio	Término	01-feb	02-feb	03-feb	04-feb	05-feb	06-feb	07-feb	08-feb	09-feb	10-feb	11-feb	12-feb	13-feb	14-feb	15-feb	16-feb	17-feb	18-feb	19-feb	20-feb	21-feb	22-feb	23-feb	24-feb	25-feb	26-feb	27-feb	28-feb
Justificación	01-feb	06-feb																												
Planteamiento del problema	04-feb	10-feb																												
Marco teórico	11-feb	18-feb																												
Objetivos	19-feb	21-feb																												
Hipótesis	22-feb	24-feb																												
Criterios de inclusión	25-feb	26-feb																												
Criterios de exclusión	27-feb	28-feb																												
Recolección de datos	01-mar	31-mar																												
Análisis de datos	01-abr	30-abr																												

62

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

Cuadros.	
Cuadro 1: definición de variables	33
Cuadro 2: variables sociodemográficas.	37
Cuadro 3: características clínicas.	41
Cuadro 4: características de laboratorio.	43
Cuadro 5: estadificación por Durie – Salmon.	44
Cuadro 6: estadificación por ISS.	44
Cuadro 7: estadificación por ECOG.	44
Gráficas.	
Gráfica 1: distribución por género.	38
Gráfica 2: distribución de la edad por grupo etario.	39
Gráfica 3: Pacientes mayores de 70 años.	40
Gráfica 4: Supervivencia (Kaplan – Meier).	45

ABREVIATURAS.

IMWG	<i>International Myeloma Working Group.</i>
CRAB	<i>Calcium, renal, anemia, bone.</i>
TC	Tomografía computada.
18-FDG	18-fluorodesoxiglucosa.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
MRI	Imagen por resonancia magnética.
ISS	<i>International Staging System.</i>
R-ISS	<i>Revised International Staging System.</i>
ECOG	<i>Eastern cooperative oncology group.</i>
TACH	Trasplante autólogo de células hematopoyéticas.
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M.

RESUMEN.

Introducción: El mieloma múltiple es una enfermedad poco documentada en el país y en el estado de Tabasco, de por sí en el mundo se estima que representa apenas un pequeño porcentaje de todas las neoplasias malignas. En el hospital Juan Graham Casasús, que es el hospital de referencia más grande de Tabasco, no contamos con un registro oficial acerca de la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad por esta enfermedad, así como tampoco se tiene alcance a los tratamientos más novedosos debido a su elevado costo.

Hipótesis: Los pacientes con mieloma múltiple atendidos en el hospital Juan Graham Casasús tienen una supervivencia media igual a la reportada en la literatura mundial, y se encuentra influida por los mismos criterios de pronóstico.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional, en el cual se estudió a la población con mieloma múltiple y cuyo diagnóstico fue realizado en el periodo de febrero del año 2012 hasta abril de 2019. Se revisaron las variables sociodemográficas, el tiempo de evolución desde el diagnóstico, las variables clínicas, de laboratorio, de imagen e histopatológicas conocidas como los principales factores de pronóstico, tratamiento de la enfermedad y de sus complicaciones, así como el tiempo de supervivencia promedio en los pacientes que fallecieron dentro de dicho periodo de tiempo.

Resultados: Al momento de recabar la información, se identificó que de los 16 pacientes 6 se encontraban en estado de vivo (37.5%) mientras que 9 ya habían fallecido (56.3%), solo un paciente no pudo ser ubicado por lo que se consideró un dato perdido o censurado. El tiempo promedio de seguimiento fue 14.67 meses al

momento de recabar la información con un rango mínimo de 0.7 meses y máximo de 60.26 meses. La sobrevida media fue de 22.41 meses.

Discusión y análisis: Del trabajo aquí presentado se puede concluir que hay diferencias estadísticas significativas en comparación con la literatura internacional, tales como el hecho de que la supervivencia varía mucho incluso cuando se identificaron factores de mal pronóstico en varios de los pacientes estudiados. Por otra parte, la enfermedad se presentó incluso fuera de los rangos de edad típicos. Sin embargo, pudiera hacer falta una mayor muestra de pacientes para conseguir resultados acordes con lo expresado en la literatura internacional, ya que se identifica un error de tipo 1 en el análisis de datos.

Palabras clave: Mieloma múltiple, gammapatía monoclonal de significado incierto, neoplasia hematológica, Durie – Salmon, International Staging System, ECOG.

ABSTRACT.

Introduction: Multiple myeloma is a poorly documented disease in the country and in the state of Tabasco, it is estimated that it represents only a small percentage of all malignant neoplasms. At the Juan Graham Casasús hospital, which is the largest reference hospital in Tabasco, we do not have an official record about the incidence, prevalence, morbidity and mortality due to this disease, nor is the scope of the most innovative treatments due to its high cost.

Hypothesis: Patients with multiple myeloma treated at the Juan Graham Casasús hospital have a median survival equal to that reported in the world literature, and is influenced by the same prognostic criteria.

Material and method: A retrospective, cross-sectional, descriptive, observational study was conducted, in which the population with multiple myeloma was studied and whose diagnosis was made in the period from February 2012 to April 2019. The sociodemographic variables were reviewed, the time of evolution from the diagnosis, the clinical, laboratory, imaging and histopathological variables known as the main prognostic factors, treatment of the disease and its complications, as well as the average survival time in patients who died within of said period of time.

Results: At the time of collecting the information, it was identified that of the 16 patients 6 were in a living state (37.5%) while 9 had already died (56.3%), only one patient could not be located for what was considered a lost or censored data. The average follow-up time was 14.67 months at the time of collecting the information with a minimum range of 0.7 months and a maximum of 60.26 months. The average survival was 22.41 months.

Discussion and analysis: From the work presented here, it can be concluded that there are significant statistical differences compared to international literature, such as the fact that survival varies greatly even when poor prognostic factors were identified in several of the patients studied. On the other hand, the disease appeared even outside the typical age ranges. However, a larger sample of patients may be required to achieve results consistent with what is expressed in the international literature, since a type 1 error is identified in the data analysis.

Keywords: Multiple myeloma, monoclonal gammopathy of uncertain significance, hematological malignancy, Durie - Salmon, International Staging System, ECOG.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



1. INTRODUCCIÓN.

El mieloma múltiple es una enfermedad poco documentada en el país y en el estado de Tabasco, de por sí en el mundo se estima que representa apenas un pequeño porcentaje de todas las neoplasias malignas (apenas el 1% de todas ellas, aunque alcanza entre el 10 y 20% de todas las neoplasias hematológicas) [1, 2] siendo que en nuestro entorno estas cifras son mucho menores y, aunque la sobrevida ha aumentado de forma considerable conforme los avances tecnológicos han puesto a disposición de la humanidad mejores tratamientos, esta entidad clínica sigue siendo considerada como incurable y mortal después de alcanzar una supervivencia máxima aproximada de 5 años [3, 4].

Es entonces de gran importancia para nuestra población, hacer una evaluación de la forma en que se diagnostica la enfermedad en nuestro medio, de los tratamientos empleados y de la supervivencia de la población de mieloma múltiple que se atiende en el Hospital Regional de Alta especialidad Dr. Juan Graham Casasús, considerando que no se tiene al alcance los más avanzados métodos de detección ni a los tratamientos mejor evaluados.

Este trabajo pretende describir los elementos antes descritos y ser el inicio de más estudios de diversa índole acerca de dicha neoplasia hematológica.



2. MARCO TEÓRICO

2.1 Generalidades.

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna consistente en proliferación clonal de las células plasmáticas, en la cual los pacientes suelen presentar infiltración de la médula ósea de dichas células plasmáticas clonales y proteínas monoclonales en el suero y/o la orina [3, 5]. Las células plasmáticas malignas residen de forma primaria en la médula ósea, pero pueden ser encontradas en otros sitios, siendo considerada su presencia de forma circulante como marcador de una enfermedad altamente proliferativa [6]. Se sabe que evoluciona a partir de una entidad precursora conocida como gammapatía monoclonal de significado incierto, la cual se presenta en un 3 a 4% de la población general mayor de 50 años y, aunque siempre precede al mieloma múltiple, la asociación al riesgo de progresión es de apenas 1% anual aproximadamente [7]. De forma estricta el diagnóstico se realiza de acuerdo con los criterios de revisados por *International Myeloma Working Group* (IMWG) en el año 2014 [8], se mencionan en la tabla 1 y son los mismos que se han usado en esta unidad para diagnosticar a la población con afectación clínica, bioquímica y radiológica consistente con la entidad nosológica que nos ocupa.



2.2 Epidemiología.

Aunque relativamente rara (representa 1% de todos los cánceres y 10% de todas las neoplasias hematológicas), considerada incurable [1, 3], aunque hay algunos reportes que indican una mayor incidencia, siendo de hasta 17% del total de las neoplasias hematológicas en Estados Unidos [2], encontrándose un aumento uniforme en su incidencia desde el año 1990 sobre todo en los países de nivel sociodemográfico bajo a medio [9], aunque se sospecha que este aumento en la incidencia puede ser debido al mayor acceso y mejora en las técnicas de diagnóstico, especialmente en pacientes ancianos [10]; a nivel mundial se estiman cerca de 160000 casos nuevos cada año y alrededor de 106000 muertes anuales [11]; mientras que en México se estima que su incidencia es aún menor que la mencionada previamente [12], pero no por esto deja de ser un problema clínico de relevancia, en especial por los costos del tratamiento, los efectos psicosociales en el paciente y sus familiares, así como la afección en la calidad de vida debido a que esta es considerada, al igual que otras enfermedades oncológicas, como una patología crónica [13]. En el estado de Tabasco no existe una estadística acerca de la incidencia, prevalencia, sobrevida y mortalidad de los pacientes con mieloma múltiple.

2.3 Fisiopatología.

Debe entenderse al mieloma múltiple como una enfermedad sistémica, la cual tiene la capacidad de afectar a diversos órganos y sistemas, se observa compromiso que



puede ir desde el sistema nervioso central hasta el musculoesquelético. Se ha descrito que la afección renal es debida a la precipitación, en los segmentos distales de la nefrona, de las cadenas ligeras y a su combinación con las glucoproteínas de Tamm-Horsfall, resultando en obstrucción y consecuentemente lesión renal, siendo que también pueden contribuir a esta lesión el desarrollo de amiloidosis, la hiperviscosidad y la infiltración renal por células de mieloma [5].

2.3.1 Maduración e hipermutación somática de las células plasmáticas.

Hasta la fecha, no se tiene una comprensión completa acerca del tipo de célula responsable del crecimiento del mieloma múltiple [14], pero se han propuesto e incluso identificado algunos mecanismos fisiopatológicos. Las células plasmáticas derivan de células madre hematopoyéticas que han sido sometidas a varias rondas de diferenciación en diversos tejidos, tales como la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo [5]; la maduración tiene como resultado la producción de anticuerpos de alta afinidad contra determinados antígenos, proceso denominado hipermutación somática. Para llegar a la hipermutación somática es necesario que el ADN presente múltiples rupturas en los loci correspondientes a los genes de las inmunoglobulinas, pero dichas rupturas pueden fusionarse con cualquier otro fragmento de ADN derivando de este modo en reordenamientos aberrantes y traslocaciones cromosómicas [5]. Dicho sea además que el mieloma múltiple no es un paso directo entre la presencia de linfocitos pre-B circulantes, sino que se ha identificado a la gammapatía monoclonal de significado incierto como la etapa



previa a la neoplasia maligna, incluso se han caracterizado anomalías en inmunoglobulina monoclonal varios años antes de que se exprese por completo la clínica definitiva de mieloma múltiple: dicho entonces, se requiere de la presencia de gammapatía monoclonal de significado incierto como paso previo a la aparición del mieloma múltiple [15].

2.3.2 Genética.

El reordenamiento V(D)J es uno de los procesos elementales para generar el amplio repertorio de inmunoglobulinas de las células B [5], dicho reordenamiento pareciera desempeñar un papel fundamental como oncogén [16]. Se han estudiado las aberraciones genéticas primaria y secundarias necesarias para que se muestre la neoplasia hematológica franca, entre ellas se encuentran la desregulación de una gran variedad de oncogenes tales como los codificantes de la ciclina D1 y D3, el receptor 3 para el factor de crecimiento de fibroblastos combinado con la proteína nuclear MMSET, seguidas de desregulación de cMYC con activación de formas mutantes de proteínas NRAS o KRAS. Además de genes específicos, hay también aberraciones cromosómicas que predisponen a la aparición del mieloma múltiple, tales como la monosomía 13, delección 17p13 (locus de p53), entre otras [17].

2.4 Factores de riesgo.

Se han identificado algunos factores de riesgo que predisponen a padecer mieloma múltiple, uno de los más mencionados y controversiales en diversas fuentes



bibliográficas es la exposición a radiaciones, específicamente en aquellas personas que estuvieron expuestas a las explosiones nucleares de Hiroshima y Nagasaki, sin embargo, la evidencia muestra resultados que pueden contradecirse, tal es el ejemplo antes mencionado [5]. Por otra parte, en tiempos más recientes, se ha dado soporte a la teoría de la génesis de mieloma múltiple secundario a la exposición a fuertes dosis de radiación, tal es el caso de los incidentes nucleares de Chernobyl en 1986 y el de Fukushima en el año 2011, tras los cuales se ha argumentado que si existe correlación entre dichos eventos catastróficos y el aumento en la incidencia del mieloma [18]. Además, también se han descrito otros factores que podrían también predisponer a la enfermedad, sospechándose de una influencia hormonal pues es más frecuente en hombre que en mujeres con una relación de 1.4:1; se ha observado también una incidencia de 2-3 veces mayor en personas afroamericanas [5], mientras que esta es mucho menor en la población mexicana en comparación con los estadounidenses y europeos caucásicos [12].

2.5 Manifestaciones clínicas.

Considérese al mieloma múltiple como una enfermedad sistémica en la cual pueden verse comprometidas múltiples funciones vitales conforme avanza la enfermedad, todas ellas derivadas del complejo CRAB: hipercalcemia, lesión renal, anemia y lesiones óseas. Dentro de las manifestaciones clínicas descritas en la enfermedad pueden enumerarse las que se encuentran en la tabla 2 [19]. El dolor óseo suele presentarse en la espalda, el tórax anterior y en las extremidades, inducido por el



movimiento, pueden verse asociadas fracturas o compresión vertebral; la fatiga puede verse como un síntoma secundario a la anemia; la fiebre es una manifestación clínica poco común y se asocia a actividad de la enfermedad [19]. Una parte importante de la clínica es aquella relacionada con los procesos metabólicos y las complicaciones de la propia enfermedad, entonces no es raro encontrar pacientes con datos de afección neurológica debida a hipercalcemia o a trombosis secundaria a la hiperviscosidad.

2.6 Hallazgos de laboratorio [19].

Como se ha mencionado previamente, el mieloma múltiple produce algunas alteraciones metabólicas dentro del contexto del complejo CRAB, pero hay otras alteraciones en los parámetros de laboratorio que merecen ser descritos. La anemia (hemoglobina menor a 12 gr/dl) se ha reportado hasta en un 73% de los casos, aunque sólo en un 7% de todos los casos esta es menor a 8 gr/dl, normalmente es normocítica normocrómica; un alto porcentaje de casos (hasta 84% según algunas series) presentan velocidad de sedimentación globular elevada (mayor a 20 mm/hora); si bien la leucopenia, definida como una cifra menor a 4000 cel/ul, es un hallazgo que se da hasta en 20% de los casos, también puede ser factible la presencia de leucocitosis, definida como una cifra mayor a 10000 cel/ul, hasta en 8% de los casos; la trombocitopenia y la trombocitosis se han descrito en un 5 y 2% de los casos, respectivamente; la creatinina sérica en cifras mayores a 2 mg/dl, o riñón del mieloma, se observa en 19% de los pacientes, en la mayoría de los casos,



la función renal mejora con el tratamiento del mieloma múltiple, pero en contadas ocasiones requiere de terapia de sustitución de la función renal; las alteraciones de las cifras de calcio son otro de los hallazgos que se pueden encontrar y que tienen el potencial de poner en riesgo la vida de los pacientes, se identifican cifras mayores a 10 mg/dl en un aproximado de 28%; otras alteraciones de laboratorio, tales como elevación de los reactantes de fase aguda, ácido úrico, β -2 microglobulina y deshidrogenasa láctica, se muestran en la tabla 3.

2.7 Estudio de médula ósea.

El 96% de los pacientes con mieloma múltiple presentan un mínimo de células plasmáticas en médula ósea de 10% [19].

2.8 Estudios de imagen.

Existen múltiples modalidades de imagen usadas en diversos contextos dentro del estudio del mieloma múltiple, tanto para diagnóstico, estadificación o evaluación de enfermedad residual posterior al tratamiento. En un principio se disponía solo de radiografías simples para identificar lesiones óseas, hoy en día se utilizan estudios de tomografía computada (TC), imágenes por resonancia magnética (IRM), tomografía con emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa y tomografía computada (18F-FDG PET/CT) y recientemente se ha estudiado el uso de tomografía con emisión de positrones con resonancia magnética (PET/IRM) [7].



Las radiografías se encuentran como uno de los recursos de más uso para el diagnóstico de mieloma múltiple por lo menos en nuestro medio (donde el acceso a estudios de medicina nuclear es sumamente limitado). En las revisiones más grandes, se describen anormalidades en 79% de los pacientes al momento del diagnóstico [19]. Entre los pacientes con afección ósea, el 66% tienen lesiones líticas y el 23% tienen osteoporosis; los pacientes que al momento del diagnóstico no tienen afección ósea la desarrollarán en algún momento de su enfermedad hasta en un 25% de los casos. El resto de los hallazgos en las radiografías se describen en la tabla 4 [19].

La TC de cuerpo completo con bajas dosis de radiación es una de las tantas opciones disponibles en lugares de recursos abundantes y es superior que la serie ósea metastásica en la detección de lesiones óseas, su uso se recomienda en aquellos casos en los que no se encuentra disponible la resonancia magnética o los estudios con radionúclidos, así como por su comodidad en paciente con inestabilidad ósea o riesgo de fracturas, su utilidad como estudio inicial está bien descrita y el IMWG la considera una herramienta de diagnóstico [20, 8].

Otra de las modalidades de imagen usada en el contexto del mieloma múltiple es la ^{18}F -FDG PET/CT la cual se ha convertido en una técnica estándar para el diagnóstico y tratamiento de varios tipos de tumores, especialmente en algunos linfomas y en la última década se ha incrementado su uso en la determinación del



pronóstico del mieloma múltiple y otros desórdenes proliferativos de células plasmáticas siendo que tiene una sensibilidad y especificidad que oscila desde el 80 hasta el 100% para detectar daño óseo e incluso muestra correlación con el porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea [21].

La resonancia magnética tiene una alta sensibilidad en la detección temprana de infiltración ósea por células de mieloma si es comparada con otros estudios de imagen, esto la ha convertido en el estándar de oro en la evaluación del esqueleto axial llegando incluso a recomendarse que todos los pacientes deben ser sometidos a un estudio de resonancia magnética de cuerpo completo, tomándose como criterio de enfermedad activa una lesión focal de más de 5 milímetros y que, por lo tanto, requiere de tratamiento [22].

En el año 2012 se publicó una revisión sistematizada la cual incluyó 18 estudios y en la cual se determinó que, al comparar la 18F-FDG PET/CT con la serie ósea metastásica, con la resonancia magnética o ambos, la 18F-FDG PET/CT tiene una mayor sensibilidad que la serie ósea metastásica para detectar lesiones óseas en la columna vertebral, pero a su vez la resonancia magnética sigue siendo el estándar de oro para la detección de tales lesiones pero sólo en dicha región corporal [23]. Otras revisiones muestran resultados diferentes en lo que se refiere a cabeza y costillas, siendo que es la radiografía convencional el estudio que tiene mayor sensibilidad para este fin [24].



En términos generales, y de acuerdo con las recomendaciones emitidas por el IMWG, las nuevas técnicas de imagen deben usarse de manera preferente sobre la serie ósea metastásica debido a su mayor sensibilidad para detectar daño óseo de forma más temprana: la TC es el estudio de elección para el reconocimiento de lesiones líticas mientras que la 18F-FDG PET/CT es una opción valiosa cuando se cuenta con ella pues permite establecer pronóstico y diferenciar el mieloma múltiple activo de aquel que se encuentra latente (esto último en los casos en los que la serie ósea metastásica es negativa y no se cuenta con resonancia magnética de cuerpo completo) [21].

2.9 Diagnóstico.

Como ya fue mencionado previamente, en la actualidad se han logrado importantes avances en cuanto a tecnologías que pueden ayudar al diagnóstico del mieloma múltiple, e incluso se ha llegado a suponer que esta sea la causa del aumento en la incidencia observado en algunas áreas del mundo [9, 10]; por otra parte, es necesario hacer énfasis (y a partir de aquí se manifestará la importancia de la condición a continuación mencionada) en el protocolo de diagnóstico en áreas de recursos limitados. De acuerdo con las recomendaciones del IMWG el diagnóstico de la enfermedad está basado, ciertamente en una adecuada historia clínica y exploración física, además de los estudios mencionados a continuación, con lo cual



es posible realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre el mieloma múltiple, la gammapatía monoclonal de significado incierto y el mieloma múltiple silente [1]:

- La detección y evaluación del componente monoclonal en suero y/o en una recolección de orina de 24 horas mediante electroforesis, cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, caracterización de las cadenas pesadas y ligeras por inmunofijación y medición de las cadenas ligeras libres en suero.
- Evaluación de la infiltración por células plasmáticas en la médula ósea, así como uso de muestras de aspirado de médula ósea para estudio citogenético o hibridación por fluorescencia *in situ*.
- Evaluación de las lesiones líticas en tejidos óseos ya sea por medio de estudio tomográfico de cuerpo completo, resonancia magnética, 18F-FDG PET/CT o, en caso de no contar con ninguno de los recursos antes mencionados, se realizará el estudio óseo mediante serie ósea.
- Citometría hemática completa, pruebas de función renal y niveles de calcio sérico.

Para el diagnóstico se requiere confirmar la presencia de infiltración de 10% o más por células plasmáticas además de los criterios enumerados en la tabla 1.

2.10 Clasificación.

Existen diversos modos de clasificar al mieloma múltiple de acuerdo con el riesgo de progresión y muerte, la aplicación de todos ellos depende en gran medida de los recursos a los que se tenga acceso. En nuestra práctica diaria, no es factible



acceder a estudios de biología molecular con tanta facilidad, por lo que hay que ajustarse a usar las clasificaciones y scores de pronóstico más austeros descritos en la literatura médica. Uno de los sistemas de clasificación existentes es el Durie – Salmon, el cual contempla factores bioquímicos y radiológicos, fue introducido a la práctica clínica en el año 1975 [25], cataloga a los pacientes en tres grupos tal como se observa en la tabla 5. Una de las limitaciones del sistema de clasificación de Durie y Salmon es en cuanto a la identificación de lesiones ósea de la columna vertebral mediante radiografías [25]. En los años 2005 y 2006 fueron publicados dos nuevos sistemas de clasificación, el International Staging System for Multiple Myeloma y el Durie – Salmon PLUS staging system, respectivamente. El International Staging System for Multiple Myeloma o ISS es muy sencillo y se prefiere en muchos centros de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hematológicas ya que solo considera los niveles séricos de albúmina y de beta 2 microglobulina, estratificando a los paciente en tres categorías y determinando una supervivencia media de 62 meses para la categoría I, 44 meses para la categoría II y 29 meses para la categoría III [26] tal como se aprecia en la tabla 6; posteriormente, en el año 2015, al ISS se agregaron la presencia de alteraciones cromosómicas de alto riesgo (las cuales son deleción del(17p), traslocación t(4;14)(p16;q32) y traslocación t(4;14)(p16q32), cualquier otra alteración cromosómica fue considerada como de riesgo estándar, las alteraciones cromosómicas fueron diagnosticadas mediante hibridación fluorescente in situ de interfase) y niveles elevados de deshidrogenasa láctica, dando origen al Revised



International Staging System (R-ISS) (tabla 7), con dichas modificaciones el R – ISS se considera una herramienta más poderosa para estadificación pronóstica de pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple [27]; sin embargo, en nuestro medio el acceso a métodos de hibridación in situ se encuentra muy restringido. El sistema de estadificación de Durie – Salmon PLUS es una modificación al Durie – Salmon original publicado en el año 1975, en dicha modificación se introdujo el uso de estudios de imagen por 18F-FDG PET/CT y resonancia magnética, por medio de los cuales se cuantifica el número de lesiones óseas y se suman (PLUS) al estadio original, de este modo se identifican lesiones óseas en etapas más tempranas y permite hacer una diferenciación entre el mieloma múltiple y la gammapatía monoclonal de significado incierto o el mieloma latente; además, tiene dos grandes ventajas identificadas en comparación con el sistema de Durie – Salmon original: mejor clasificación de la enfermedad en etapas tempranas y mejor discriminación entre enfermedades en estadio II y III [28].

2.11 Tratamiento.

El tratamiento del mieloma múltiple se basa inicialmente en dos vertientes: pacientes que son candidatos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas y pacientes que no son candidatos a trasplante [1]. Aunque en nuestro medio no se encuentra al alcance de manera rutinaria el trasplante autólogo (y, por lo tanto, tampoco el screening para iniciar el protocolo) se abordará de forma detallada tanto los criterios para trasplante autólogo de células hematopoyéticas, así como los



esquemas de tratamiento quimioterapéutico, después se mencionarán los esquemas de tratamiento en regiones de recursos limitados o en pacientes que no son candidatos a trasplante.

2.11.1 Elegibilidad para trasplante de médula ósea.

A pesar de que no existe un consenso general acerca de los criterios de elegibilidad para efectuar trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH) en un determinado paciente, por lo general suele reservarse para pacientes menores de 65 años y sin comorbilidades importantes; aunque la edad límite mencionada fue de 65 años, esto no quiere decir que sea imperativo, pues existen pacientes aún mayores que cumplen criterios de elegibilidad de acuerdo con el centro que realice el procedimiento, en términos generales en Estados Unidos el límite de edad suele ser más flexible, de hasta 75 años [7]; por otra parte, la función renal pretrasplante es otro parámetro a considerar, si bien la disminución de la tasa de filtrado glomerular no es contraindicación para dicha terapia si se debe considerar el ajuste en cuanto a la quimioterapia [29]. En la mayoría de los centros de trasplante en Estados Unidos, los pacientes que cumplen uno o más de los siguientes criterios no son considerados para trasplante autólogo de células hematopoyéticas: edad mayor a 75 años, ECOG 3 o 4 y/o estado funcional clase III o IV de la New York Heart Association [30].



2.11.2 Esquemas quimioterapéuticos.

Dependiendo de la elegibilidad para el TACH se podrá usar uno u otro esquema de quimioterapia, estos se encuentran detallados en la tabla (Tabla 8) [1].

2.11.3 Tratamiento en pacientes candidatos a TACH.

Se considera que los pacientes candidatos a TACH requieren de inducción con un esquema de 3 fármacos, pueden ser los esquemas de bortezomib + talidomida + dexametasona (VTD), bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona (VCD), o bortezomib + lenalidomina + dexametasona (VRD), después de un periodo de inducción que consta de 4 a 6 ciclos [1]. Posteriormente se continua con melfalán en régimen de acondicionamiento o Mel200 (nombrado así por la dosis empleada, 200 mg/m²) previo a realizar el trasplante autólogo. Una vez hecho el trasplante, se debe continuar con una fase de mantenimiento basada en inmunomoduladores, ya sea talidomida o lenalidomida; ambos fármacos han demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión, sin embargo la lenalidomida es el agente de elección para la terapia de mantenimiento ya que con su uso se ha conseguido un tiempo significativamente más largo sin progresión de la enfermedad y una mejoría general en la supervivencia entre pacientes con mieloma múltiple [1, 31], (la fase de consolidación se considera un rubro aún en discusión [32]). Se debe tener en cuenta el riesgo-beneficio al usar lenalidomida ya que se ha reportado una mayor incidencia de segundas neoplasias malignas primarias en comparación con placebo [33].



2.11.4 Tratamiento en pacientes no candidatos a TACH.

En pacientes que no son elegibles para trasplante autólogo de células hematopoyéticas la decisión del esquema de quimioterapia a usar debe ser individualizada: múltiples factores deben considerarse tales como las alteraciones citogenéticas de la enfermedad, edad del paciente, comorbilidades, estado funcional y de fragilidad [34].

Se han evaluado los esquemas con bortezomib + melfalán + prednisona (VMP), lenalidomina + dexametasona (Rd) o lenalidomina + dexametasona + bortezomib (VRd) como tratamientos de primera opción para pacientes que no son candidatos a TACH, mientras que como segunda opción se encuentran los esquemas MPT o VCD; otras opciones incluyen los esquemas CTD, MP, o bendamustina [1, 31].



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es considerado hoy en día una enfermedad crónica, pues la mayoría de los pacientes tienen una escasa sobrevida después del diagnóstico, aunque actualmente hay nuevos tratamientos que han permitido prolongar el tiempo libre de enfermedad, así como para evitar las complicaciones derivadas de la misma.

En el hospital Juan Graham Casasús, que es el hospital de referencia más grande de Tabasco, no contamos con un registro oficial acerca de la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad por esta enfermedad, así como tampoco se tiene alcance a los tratamientos más novedosos debido a su elevado costo.

Es entonces de vital importancia conocer a la población de mieloma múltiple que es atendida en el hospital regional de alta especialidad Dr. Juan Graham Casasús.



4. JUSTIFICACIÓN

Debido a que en el estado de Tabasco no se cuenta con un reporte estadístico formal de casos de mieloma múltiple, consideramos que es de fundamental importancia iniciar con la descripción de la población de paciente del Hospital Juan Graham Casasús, como se ha mencionado, acerca de sus características basales, tratamiento empleado, supervivencia, y determinar si esta última es acorde a la reportada en la literatura mundial y nacional, con la firme intención de implementar medidas que mejoren dicho parámetro. Por otra parte, este trabajo de investigación podría servir como parteaguas a próximas investigaciones y de ser posible iniciar el programa de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas y sumar esfuerzos con otras instituciones a nivel nacional para mejorar la sobrevivencia de estos pacientes.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general.

- a) Describir datos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple tratados en el hospital Dr. Juan Graham Casasús.

5.2 Objetivos específicos.

- a) Conocer la mediana de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple, así como los factores pronósticos y su supervivencia.
- b) Identificar el estadio ISS de ingreso de los pacientes con mieloma múltiple en la población de Tabasco.
- c) Medir el tiempo de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple.



6. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis.

Los pacientes con mieloma múltiple atendidos en el hospital Juan Graham Casasús tienen una supervivencia media igual a la reportada en la literatura mundial, y se encuentra influida por los mismos factores de pronóstico.

6.2 Hipótesis nula.

Los pacientes estudiados y tratados por mieloma múltiple en el hospital Juan Graham Casasús no tienen una supervivencia media igual a la reportada en la literatura mundial.



7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional, en el cual se estudió a la población con mieloma múltiple y cuyo diagnóstico fue realizado en el periodo de febrero del año 2012 hasta abril de 2019. Se revisaron las variables sociodemográficas, el tiempo de evolución desde el diagnóstico, las variables clínicas, de laboratorio, de imagen e histopatológicas conocidas como los principales factores de pronóstico, tratamiento de la enfermedad y de sus complicaciones, así como el tiempo de sobrevida promedio en los pacientes que fallecieron dentro de dicho periodo de tiempo.

7.2 Universo de estudio.

El universo de estudio fueron los pacientes del servicio de hematología del Hospital Juan Graham Casasús.

7.3 Población de estudio.

La población de estudio fue específicamente los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple recibidos en esta unidad médica.

7.4 Muestra.

La muestra de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan



Graham Casasús en el periodo que abarca desde febrero del año 2012 hasta abril de 2019.

7.5 Criterios de inclusión y exclusión.

7.5.1 Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión pueden observarse en la tabla 9.

7.5.2 Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión son enumerados en la tabla 10.

7.6. Identificación de variables.

Cuadro 1: definición de variables.		
Variable	Definición	Definición operacional
Pico monoclonal	Incremento en la concentración sérica o en orina de una proteína monoclonal.	Incremento en la concentración sérica o en orina de una proteína monoclonal.
Beta 2 microglobulina	Marcador tumoral inespecífico.	Marcador tumoral inespecífico.
Albúmina sérica	Concentración de albúmina en suero expresada en gramos por decilitro.	Concentración de albúmina en suero expresada en gramos por decilitro.



Globulinas séricas	Concentración sérica de globulinas expresada en gramos por decilitro.	Concentración sérica de globulinas expresada en gramos por decilitro.
Calcio sérico	Concentración sérica de calcio expresada en miligramos por decilitro.	Concentración sérica de calcio expresada en miligramos por decilitro.
Creatinina sérica	Concentración sérica de creatinina expresada en miligramos por decilitro.	Concentración sérica de creatinina expresada en miligramos por decilitro.
Tasa de filtrado glomerular	Tasa de filtración glomerular calculada por medio de la fórmula CKD-EPI.	Tasa de filtración glomerular calculada por medio de la fórmula CKD-EPI.



7.7.- Descripción del manejo de la información.

7.7.1 Etapa I recolección de la información.

La información fue recabada a través de una hoja de recolección de datos (véase anexo correspondiente) en el periodo que abarca desde febrero de 2019 hasta junio de 2019. Los pacientes estudiados fueron identificados a partir de los censos del servicio de hematología y de la base de datos de dicho servicio. Los datos fueron obtenidos a partir de la revisión de los expedientes de cada uno de los pacientes.

7.7.3 Etapa II de análisis de la información.

La información fue analizada con el programa SPSS versión 22. Se calcularon medidas de tendencia central, estadística inferencial, así como también la supervivencia de los pacientes por medio de una curva de Kaplan y Meier.

7.9 Consideraciones éticas.

Esta investigación toma en cuenta los principios Bioéticos fundamentales, respeto, beneficencia y justicia, agregándose a los lineamientos de la Ley General de Salud, en materia de investigación en sus artículos 13 y 16, así como a la declaración de Helsinki y modificación en Tokio en 1975, que establecen que en toda investigación donde el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer los criterios del respeto a su dignidad, la protección de sus derechos intimidad, confidencialidad, bienestar y a las normas y procedimientos en materia de investigación que rigen las instituciones de salud.



8. RESULTADOS.

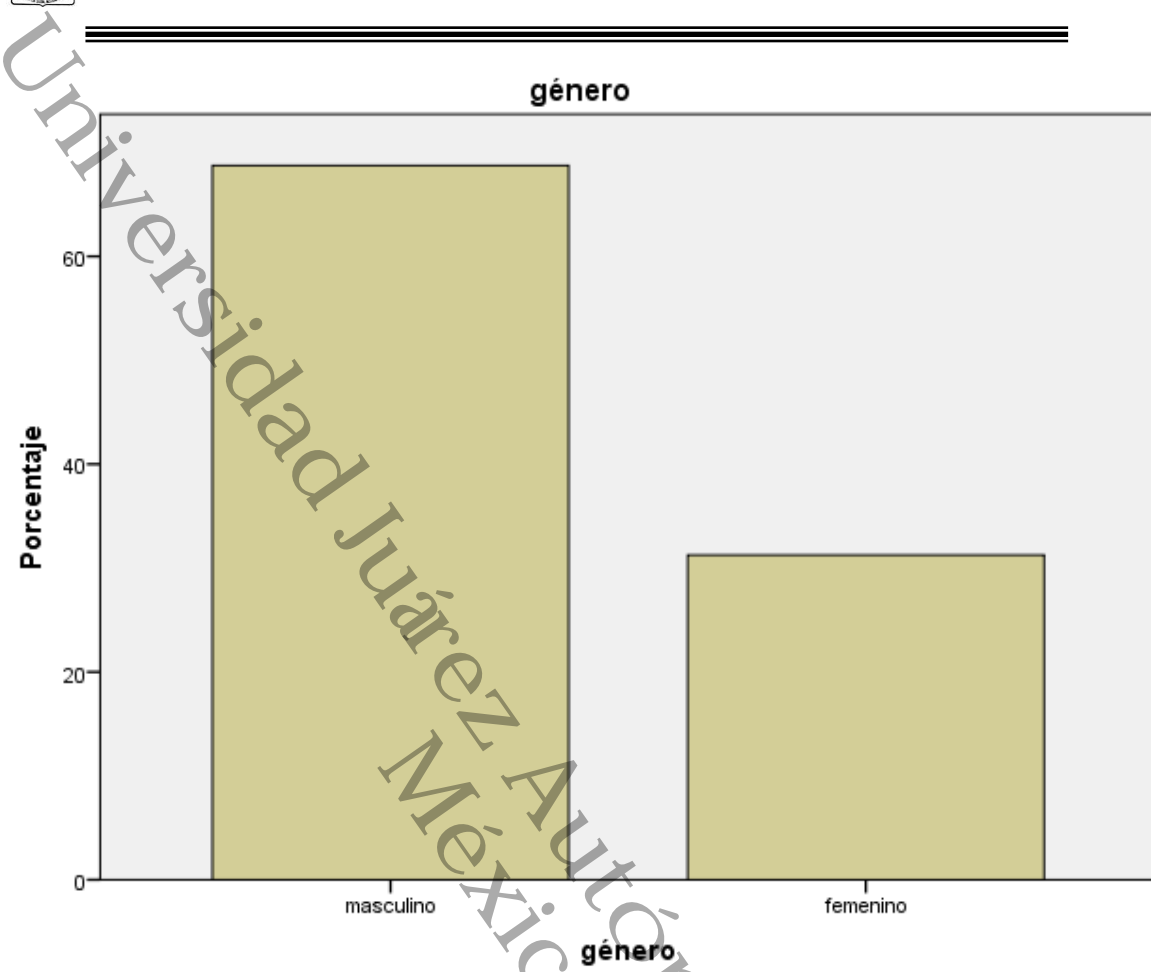
8.1 Características sociodemográficas.

La muestra incluyó a 16 pacientes en total, de los cuales 11 (61.8%) correspondían al género masculino y 5 (31.3%) al género femenino (gráfica 1); los rangos de edad iban desde los 32 hasta los 76 años con un promedio de 54.4 años, moda de 32 y mediana de 57 años; el 37.5% de los pacientes se ubicaron en el grupo etario de los 51 a los 60 años, mientras que el 25% entre los 31 y 40 años (gráfica 2), cabe resaltar que 13 pacientes (81.3%) fueron menores de 70 años mientras que 3 (18.8%) fueron mayores de dicha edad (gráfica 3); 13 de los pacientes eran autóctonos del estado de Tabasco mientras que uno de ellos era originario de Chiapas y 2 del vecino estado de Veracruz; el 75% de los pacientes se encontraban casados, mientras que el 12.5% se reportaron como viudos, el 6.3% como soltero y el 6.3% como en unión libre; 9 pacientes (56.3%) reportaron una escolaridad de primaria, mientras que 4 (25%) dijeron tener escolaridad de bachillerato, 2 (12.5%) de secundaria y 1 (6.3%) ningún grado de estudios.

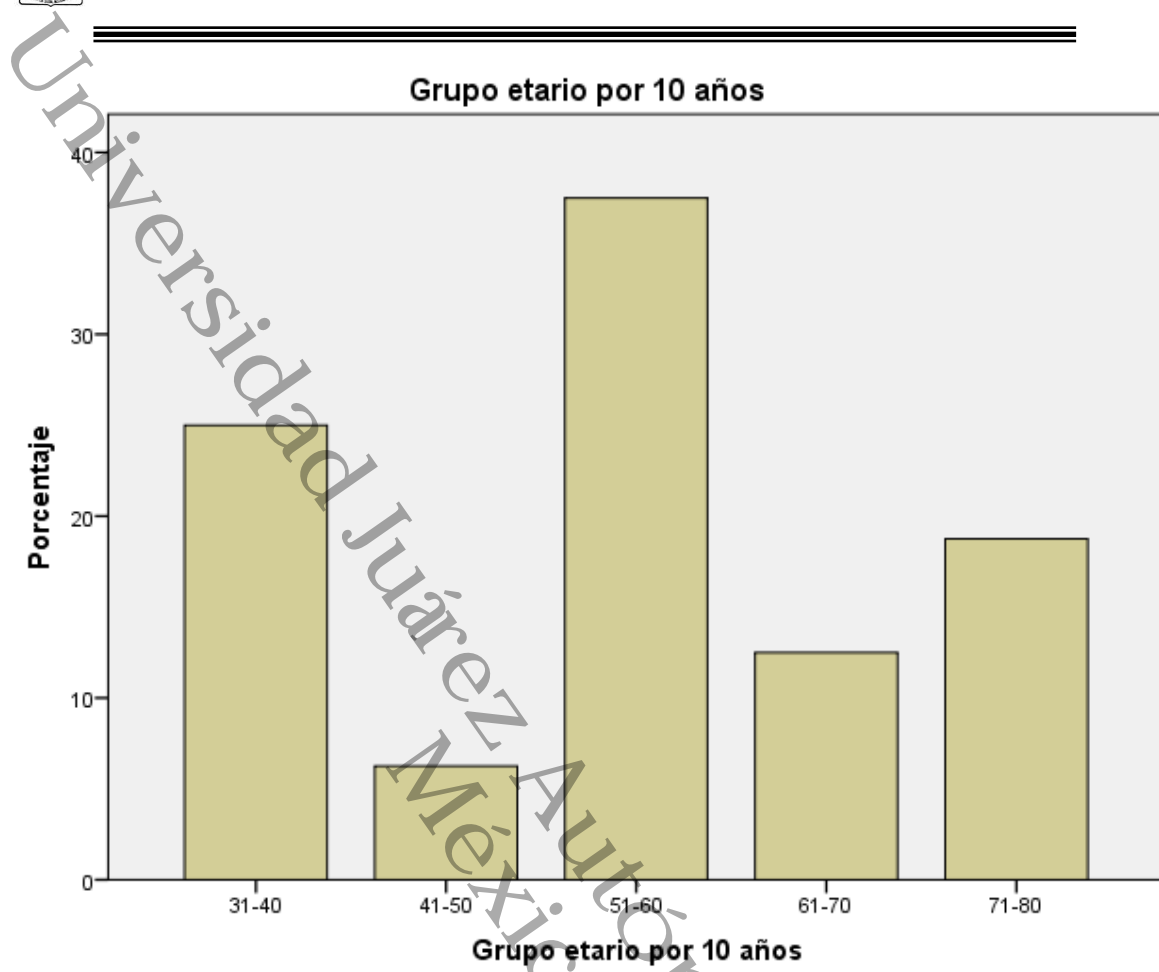


Cuadro 2: características sociodemográficas.

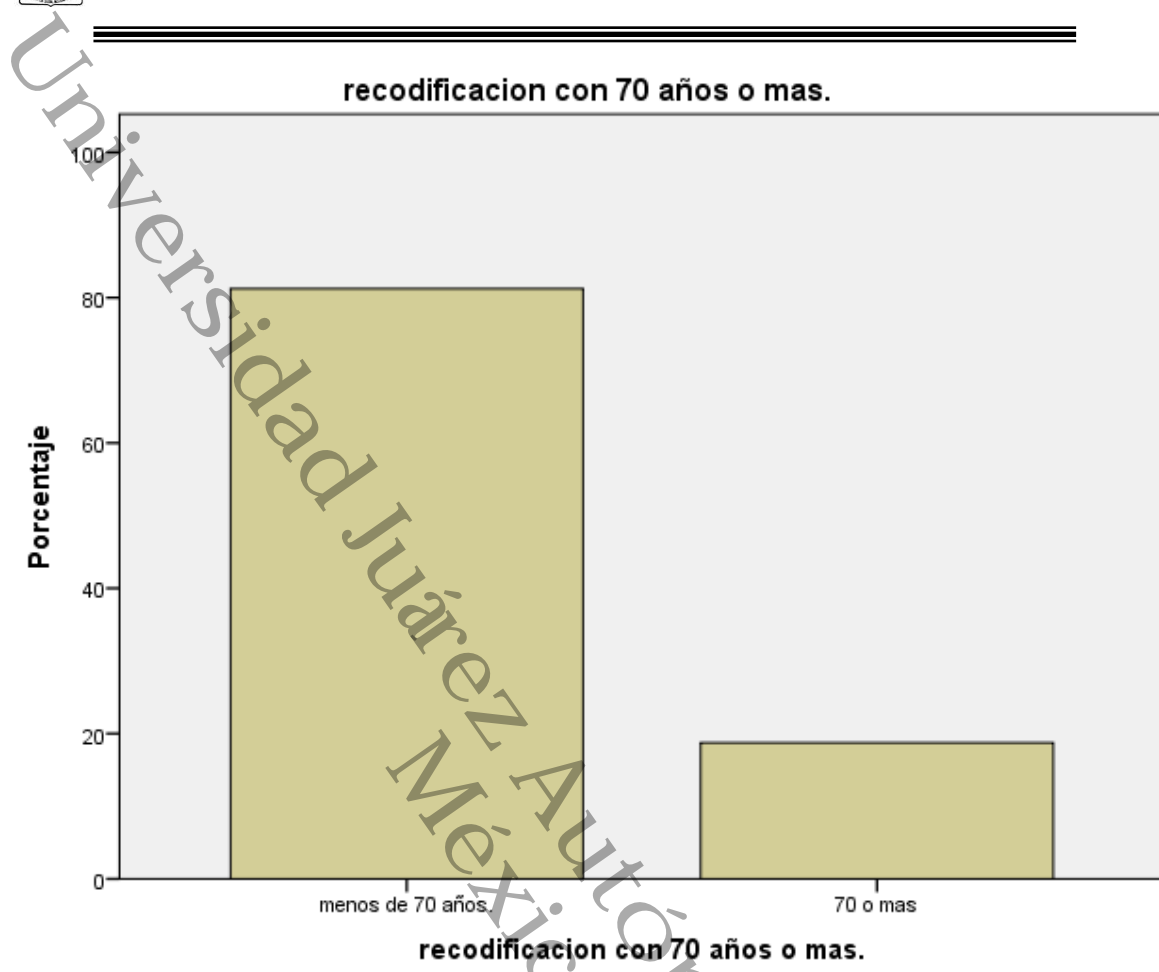
Variable		
Género	Masculino	11 (61.8%)
	Femenino	5 (5.31%)
Grupo etario	31-40 años	4 (25%)
	41-50 años	1 (6.3%)
	51-60 años	6 (37.5%)
	61-70 años	2 (12.5%)
	71-80 años	3 (19.8%)
Procedencia	Tabasco	13 (81.3%)
	Veracruz	2 (12.5%)
	Chiapas	1 (6.3%)
Estado civil	Casado	12 (75%)
	Soltero	1 (6.3%)
	Viudo	2 (12.5%)
	Unión libre	1 (6.3%)
Escolaridad	Primaria	9 (56.3%)
	Secundaria	4 (25%)
	Bachillerato	2 (12.5%)
	Ninguna	1 (6.3%)



Gráfica 1. Distribución por género.



Gráfica 2. Distribución de la edad por grupo etario.



Gráfica 3. Pacientes mayores de 70 años.



8.2 Características clínicas.

Ninguno de los pacientes fue reportado con hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías; 10 de los pacientes (62.5%) no fueron descritos con algún tipo de afección neurológica, mientras que 5 (32.3%) presentaron neuropatía o radiculopatía y 1 (6.3%) presentó tanto neuropatía como encefalopatía; 3 pacientes (18.8%) no tuvieron algún tipo de afección ósea, mientras que 5 (31.3%) tuvieron lesiones líticas, 2 (12.5%) fracturas por compresión, 5 (31.3%) presentaron tanto lesiones líticas como fracturas por compresión y 1 (6.3%) manifestó lesiones líticas, fracturas no compresivas y compresivas y osteoporosis; en cuanto al número de lesiones líticas 5 pacientes (31.3%) no las presentaron, mientras que 1 (6.3%) fue reportado con menos de 3 lesiones líticas y 10 (62.5%) tuvieron 3 lesiones o más.

Cuadro 3: características clínicas.		
Variable		
Visceromegalias/adenopatías	Hepatomegalia	0
	Esplenomegalia	0
	Adenopatías	0
Afección neurológica	Neuropatía/radiculopatía	5 (32.3%)
	Encefalopatía	1 (6.3%)
Afección ósea	Lesiones líticas	5 (31.3%)
	Fracturas por compresión	2 (12.5%)
	Fracturas no compresivas	1 (6.3%)
	Osteoporosis	1 (6.3%)



8.3 Características de laboratorio.

La hemoglobina promedio al momento del diagnóstico fue de 9.93 gr/dl, con un rango que abarcó desde los 5.3 gr/dl hasta los 15.8 gr/dl; en cuanto a los leucocitos el promedio al ingreso fue de 6168.75 cel/ul, con un rango que iba desde las 1800 cel/ul hasta las 10800 cel/ul; en lo que respecta a cifras de plaquetas la media fue de 216812 cel/ul, el rango observado abarcó desde las 53000 cel/ul hasta las 387000 cel/ul, solo 3 pacientes (18.9%) presentaron una cifra de plaquetas menor a las 150000 cel/ul; los picos monoclonales predominantes fueron de IgG Kappa y IgG Lambda ambos con 18.8% de los casos (3 pacientes, respectivamente); la media de beta 2 microglobulina fue de 7970 mg/dl; la media de albúmina sérica fue de 3.36 gr/dl mientras que la media de globulinas séricas fue de 7.91 gr/dl (el rango de globulinas abarcó desde los 2 gr/dl hasta los 8.3 gr/dl); la cifra media de calcio sérico fue de 9.37 mg/dl y la cifra media de creatinina fue de 1.83 mg/dl, ninguno de los pacientes requirió de terapia de sustitución de la función renal.

8.3 Características de estadificación.

Del total de los pacientes estudiados y clasificados con la estratificación de Durie – Salmon, 1 (6.3%) fue ubicado en el estadio I, 9 (56.3%) fueron ubicados como estadio IIIA mientras que 6 (37.5%) fueron estratificados como estadio IIIB. En cuanto al esquema de clasificación International Staging System, 3 pacientes (18.8%) fueron clasificados como ISS – I, mientras que 4 (25%) fueron ISS – II y 5 del total (31.3%) correspondieron a un ISS – III. En cuanto a ECOG inicial, 1



paciente comenzó como ECOG 0 (6.3%), 4 pacientes tuvieron un ECOG de 1 (25%), 3 pacientes ECOG 2 y otros 3 ECOG 3 (18.8%), 4 pacientes recibieron un puntaje de ECOG 4 (25%).

Variable	Promedio	Rango
Hemoglobina	9.93 gr/dl	5.3 – 15.8
Leucocitos	6168.75 cel/ul	1800 – 10800
Plaquetas	216812 cel/ul	53000 - 387000
Beta 2 microglobulina	7970 ng/dl	19 - 28730
Albúmina sérica	3.25 gr/dl	1.9 – 4.6
Globulinas séricas	4.91 gr/dl	2 – 8.3
Calcio sérico	9.37 mg/dl	7 – 12.2
Creatinina sérica	1.89 mg/dl	0.6 – 6.3
Proteína C reactiva	50.82 mg/dl	0 – 229
Ácido úrico	8.15 mg/dl	3.6 – 13.7
Velocidad de sedimentación globular	53.7 mm/hora	25 – 70
Deshidrogenasa láctica	280.64 UI/L	104 - 508



Cuadro 5: estadificación por Durie – Salmon.

Durie Salmon	Cantidad	Porcentaje válido
Estadio I	1	6.3%
Estadio IIIA	9	56.3%
Estadio IIIB	6	37.5%

Cuadro 6: estadificación por ISS.

International Staging System	Cantidad	Porcentaje válido
Estadio I	3	25%
Estadio II	4	33.3%
Estadio III	5	41.7%

Cuadro 7: estadificación por ECOG.

ECOG	Cantidad	Porcentaje válido
ECOG 0	1	6.7%
ECOG 1	4	26.7%
ECOG 2	3	20%
ECOG 3	3	20%
ECOG 4	4	26.7%



8.4 Características del tratamiento.

Del total de paciente estudiados, 6 (37.7%) recibieron fármacos del tipo alquilantes; 15 pacientes (93.8%) recibieron algún tipo de esteroide; 15 pacientes recibieron inmunomoduladores (14 (87.5%) talidomida y 1 (6.3%) tanto talidomida como lenalidomida); 6 pacientes (37.5%) recibieron bortezomib mientras que 1 (6.3%) fue tratado con carfilzomib; sólo un paciente recibió daratumumab (6.3%); 2 pacientes (12.5%) recibieron vincristina; 2 pacientes (12.5%) fueron tratados con doxorubicina; 7 pacientes (43.8%) recibieron zolendronato y 1 paciente (6.3%) fue tratado con risendronato.

8.5 Tiempo de seguimiento y estado actual.

Al momento de recabar la información, se identificó que de los 16 pacientes 6 se encontraban en estado de vivo (37.5%) mientras que 9 ya habían fallecido (56.3%), solo un paciente no pudo ser ubicado por lo que se consideró un dato perdido o censurado. El tiempo promedio de seguimiento fue 14.67 meses al momento de recabar la información con un rango mínimo de 0.7 meses y máximo de 60.26 meses. La sobrevida media fue de 22.41 meses.



Gráfica 4: supervivencia (Kaplan – Meier).



9. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino en comparación con la literatura internacional (61.8% contra 31.3%), lo cual se puede sugerir que en Tabasco existe una mayor incidencia en el género masculino; todos los pacientes estudiados se ubicaron en un rango de edad que iba desde los 32 años hasta los 76 años (promedio de edad 54.4 años) lo cual salía de los rangos reportados en la literatura mundial ya que no se trata de una neoplasia que sea observada de forma común en poblaciones menores de los 50 años de edad; entre los factores de riesgo identificados, es difícil establecer con certeza si alguno de los pacientes estuvo expuesto a radiaciones. Clínicamente ninguno de los pacientes estudiados presentó hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías, manifestaciones clínicas que son comunes en esta enfermedad; la hemoglobina promedio de toda la serie fue de 9.93 gr/dl, de la muestra total 10 pacientes (62.5%) presentaron hemoglobina menor a los 12 gr/dl, 4 pacientes (25%) tuvieron cifras de leucocitos menores a las 4000 cel/ul, mientras que solo 1 paciente (6.3%) tuvo más de 10000 cel/ul; en cuanto a las plaquetas, solo un paciente presentó una cifra menor a 100000 cel/ul (6.3%); 5 pacientes tuvieron una creatinina mayor a 2 mg/dl (31.3%), 3 de los pacientes con resultado de calcio sérico tuvieron una cifra mayor a 10 mg/dl y 6 pacientes (37.5%) presentaron una deshidrogenasa láctica mayor a 300 UI/L; como puede observarse, la mayoría de los pacientes exhibieron resultados de laboratorio acordes a lo reportado en series más grandes (véase tabla 3, referencia 19); de la muestra estudiada 5 pacientes (31.3%) tuvieron lesiones líticas,



2 (12.5%) fracturas por compresión, 5 (31.3%) presentaron tanto lesiones líticas como fracturas por compresión y 1 (6.3%) manifestó lesiones líticas, fracturas no compresivas y compresivas y osteoporosis; en cuanto a clasificación y estado funcional, los pacientes, al momento del diagnóstico, fueron encontrados del siguiente modo Durie – Salmon: Estadio I: 1 paciente (6.3%), estadio IIIA: 9 pacientes (56.3%), estadio IIIB: 6 pacientes (37.5%); International Staging System: ISS – I: 3 pacientes (18.8%), ISS – II: 4 pacientes (25%), ISS – III: 5 pacientes (31.3%); Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG: 0, 1 paciente (6.3%), ECOG 1: 4 (25%), ECOG 2: 3 pacientes (18.8%), ECOG 3: 3 pacientes (18.8%), ECOG 4: 4 pacientes (25%).



10. CONCLUSIONES

Del trabajo aquí presentado se puede concluir que hay diferencias estadísticas significativas en comparación con la literatura internacional, tales como el hecho de que la supervivencia varía mucho incluso cuando se identificaron factores de mal pronóstico en varios de los pacientes estudiados. Por otra parte, la enfermedad se presentó incluso fuera de los rangos de edad típicos. Se encontró además que el acceso a terapias que permiten mejorar la supervivencia, como trasplante de médula ósea, fue casi nulo.

Sin embargo, pudiera hacer falta una mayor muestra de pacientes para conseguir resultados acordes con lo expresado en la literatura internacional, ya que se identifica un error de tipo 1 en el análisis de datos.



11. RECOMENDACIONES

El hospital Juan Graham Casasús y el sistema de salud e Tabasco necesita un estudio prospectivo para valorar, sin error tipo 1, la verdadera incidencia de la enfermedad.

Capacitar a todo personal de salud que este en contacto con pacientes mayores de 54 años para buscar factores de riesgo, signos y síntomas clínicos de la enfermedad.

Ampliar la exploración física de todos los pacientes hematooncológicos, con especial énfasis en identificar visceromegalias y adenopatías.

Identificar los factores de pronóstico en este tipo de pacientes.

Hacer un mayor uso de los estudios de estadificación disponibles en el hospital Juan Graham Casasús, tales como tomografía computada.



12. BIBLIOGRAFÍA.

Bibliografía:

- [1] Moreau, P., et. al, «Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Annals of Oncology*, vol. 28, nº 4, pp. 52-61, 2017.
- [2] Rebecca L. Siegel, et. al., «Cancer Statistics, 2019,» *A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 69, nº 1, pp. 7-34, 2019.
- [3] Gómez-Almaguer, D., et. al., «Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple,» *Revista de Hematología*, pp. 40-62, 2009.
- [4] Fonseca, R., et. al., «Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014,» *Leukemia*, vol. 31, nº 1, pp. 1915-1921, 2017.
- [5] K. Kumar, S., et. al., «Multiple myeloma,» *Nature*, vol. 3, nº 17046, pp. 1-20, 2017.
- [6] Miquell Granell, et. al., «Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition,» *Haematologica*, vol. 102, nº 6, pp. 1099-1104, 2017.
- [7] Rajkumar, S. Vincent, Kumar, S., «Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment,» *Mayo Clin Proc*, vol. 91, nº 1, pp. 101-119, 2016.
- [8] Rajkumar, S. Vincent, et. al., «International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma,» *The Lancet*, vol. 15, nº 1, pp. 538-548, 2014.
- [9] Cowan, Andrew J., et. al., «Jamaoncology.com,» 16 May 2018. [En línea]. Available: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2681640>. [Último acceso: 28 February 2019].
- [10] Kyle, RA., et. al., «Incidence of Multiple Myeloma in Olmsted County, Minnesota. Trend over 6 decades,» *American Cancer Society*, vol. 101, nº 11, pp. 2667-2674, 2004.
- [11] Bray, F., et. al., «Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,» American Cancer Society, Lyon, France, 2018.
- [12] Ruiz-Argüelles, GJ., et. al., «Multiple Myeloma In Mexico: A 20-Year experience at a Single Institution,» *Archives of Medical Research*, vol. 35, nº 1, pp. 163-167, 2004.



-
- [13] Maxine L. Stead, et. al., «Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma,» *British Journal of Haematology*, vol. 104, pp. 605-6011, 1999.
- [14] Matsui, W., et. al., «Clonogenic Multiple Myeloma Progenitors, Stem Cell Properties, and Drug Resistance,» *American Association of Cancer Research Journal*, vol. 1, nº 1, pp. 190-197, 2008.
- [15] Landgren, O., et. al., «Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study,» *Blood*, vol. 113, nº 22, pp. 5412-5417, 2009.
- [16] Abelof, MD., et. al., *Oncología clínica Vol. II*, Madrid, España: Elsevier, 2005.
- [17] Kuehl, WM.; Bergsagel PL., «Multiple Myeloma: Evolving Genetics Events and Host Interactions,» *Nature*, vol. 2, pp. 175-187, 2002.
- [18] Wiwanitkit, S.; Wiwanitkit, V., «Multiple Myeloma in Post Nuclear Accident Crisis,» *Indian Society of Haematology & Transfusion Medicine*, vol. 28, nº 2, pp. 65-66, 2012.
- [19] Kyle, RA., et. al., «Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma,» *Mayo Clin Proc*, vol. 78, pp. 21-33, 2003.
- [20] Evangelos Terpos, «European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications,» *Haematologica*, vol. 100, nº 10, pp. 1254-1266, 2015.
- [21] Michele Cavo, «Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group,» *The Lancet Oncology*, vol. 18, pp. 206-217, 2017.
- [22] Meletios A. Dimopoulos, «Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, pp. 1-12, 2015.
- [23] Danielle van Lammeren-Venema, «¹⁸F-Fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Assessment of Myeloma Related Bone Disease: A Systematic Review,» *Cancer*, vol. 15, pp. 1971-1981, 2011.
- [24] Josien C. Regelink, «Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review,» *British Journal of Haematology*, vol. 152, pp. 50-61, 2013.
- [25] Giacomo Filonzi, «ajronline.org,» July 2017. [En línea]. Available: www.ajronline.org. [Último acceso: 01 mayo 2019].



-
- [26] Philip R. Greipp, «International Staging System for Multiple Myeloma,» *Journal Of Clinical Oncology*, vol. 23, pp. 3412-3420, 2005.
- [27] Antonio Palumbo, «www.jco.org,» 3 August 2015. [En línea]. Available: www.jco.org. [Último acceso: 01 May 2019].
- [28] Brian G. M. Durie, «The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system,» *European Journal of Cancer*, vol. 42, pp. 1539-1543, 2006.
- [29] Rama Al Hamed, «www.nature.com,» 8 April 2019. [En línea]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41408-019-0205-9>. [Último acceso: 1 May 2019].
- [30] Mahajan, S. et. al., «The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma.,» *Therapeutic Advances in Hematology*, vol. 9, nº 5, pp. 123-133, 2018.
- [31] Philippe Moreau, «Frontline therapy of multiple myeloma,» *Blood Journal*, vol. 125, nº 20, pp. 3076-3084, 2015.
- [32] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al., «Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma.,» *New England Journal of Medicine.*, nº 366, pp. 1770-1781, 2012.
- [33] Philip L. McCarthy, Sarah A. Holstein, Maria Teresa Petrucci, et. al., «Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis.,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, nº 29, pp. 3279-3289, 2017.
- [34] Joseph Mikhael, et. al., «Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 37, nº 14, pp. 1228-1263, 2019.



13. ANEXOS

Tabla 1.

Definición de mieloma múltiple de acuerdo con el *International Myeloma Working Group*:

≥10% de células plasmáticas en médula ósea o plasmocitoma óseo extramedular o probado en biopsia y uno o más de los siguientes eventos de definición de mieloma:

- Eventos definitorios de mieloma:
 - Evidencia de daño a órgano blanco que puede atribuirse al trastorno de proliferación de células plasmáticas subyacente, específicamente:
 - Hipercalcemia: calcio sérico de más de 1 mg/dl por arriba del límite normal o >11 mg/dl.
 - Insuficiencia renal: depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica >2 mg/dl.
 - Anemia: valor de hemoglobina >2 gr/dl por debajo del límite normal o <10 gr/dl.
 - Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía de esqueleto, TC o PET-TC.
 - Uno o más de cualquiera de los siguientes marcadores de malignidad:
 - Células plasmáticas clonales en médula ósea ≥60%
 - Cociente entre cadenas ligeras libres (involucrada/no involucrada) >100.
 - >1 lesión focal en estudio de resonancia magnética.



Tabla 2.

Manifestaciones clínicas del mieloma múltiple y frecuencia de cada una de ellas:	
Síntoma	Frecuencia
Dolor óseo	58%
Fatiga	32%
Pérdida de peso	24%
Parestesias	5%
Hepatomegalia	4%
Esplenomegalia	1%
Linfadenopatía	1%
Fiebre	0.7%

Tabla 3.

Alteraciones de laboratorio en el mieloma múltiple y frecuencia de cada una de ellas:	
Parámetros de laboratorio	Frecuencia
Anemia (hemoglobina <12 gr/dl)	73%
Leucopenia (<4000 cel/ul)	20%
Leucocitosis (>10000 cel/ul)	8%
Trombocitosis (>500000 cel/ul)	2%
Trombocitopenia (<100000 cel/ul)	5%
Elevación de la VSG (>20 mm/hora)	84%
Elevación de la PCR (>5 mg/dl)	10%
Elevación creatinina sérica (>2 mg/dl)	19%
Hipercalcemia (>10 mg/dl)	28%
Aumento de la DHL (>300 UI/L)	11%
Elevación del ácido úrico (>8 mg/dl)	29%



Tabla 4.

Alteraciones radiográficas (radiografías convencionales) en el mieloma múltiple y frecuencia de cada una de ellas:	
Hallazgos radiográficos	Frecuencia
Lesiones líticas	66%
Fracturas patológicas	26%
Fracturas por compresión	22%
Osteoporosis	23%
Osteoesclerosis	0.5%
Ninguna	21%

Tabla 5.

Clasificación de Durie – Salmon:	
Estadio 1 Cumple todos los criterios	Hemoglobina >10 gr/dl Calcemia normal Radiografía normal o plasmocitoma solitario Paraproteína: IgG <5 gr/dl IgA <3 gr/dl Proteinuria Bence Jones <4 gr/24 horas.
Estadio 2	No cumple los criterios del estadio 1 ni del estadio 3
Estadio 3 Cumple al menos 1 criterio	Hemoglobina <8.5 gr/dl Calcemia <11.5 mg/dl Lesiones óseas importantes Paraproteína: IgG >7 gr/dl IgA >5 gr/dl Proteinuria Bence Jones >12 gr/24 horas
Cada estadio se subdivide en A o B si la creatinina sérica es menor o mayor a 2 mg/dl	



Tabla 6.

Clasificación del International Staging System:		
Estadio	Criterios	Supervivencia media (meses)
I	Beta 2 microglobulina sérica <3.5 mg/L Albúmina sérica \geq 3.5 gr/dL	62
II	No estadio I o III*	44
III	Beta 2 microglobulina sérica \geq 5.5 mg/L	29

*Hay dos categorías para el estadio II: beta 2 microglobulina sérica <3.5 mg/L pero albúmina sérica <3.5 gr/dL; o beta 2 microglobulina sérica de 3.5 a <5.5 mg/L independientemente del nivel de albúmina sérica.

Tabla 7.

Modelo de clasificación Revised International Staging System (R-ISS):	
Estadio R-ISS	Características
I	ISS estadio I y Alteraciones cromosómicas de riesgo estándar detectadas por iFISH DHL normal
II	No cumple para R-ISS I o R-ISS III
III	ISS estadio III y Cualquier alteración cromosómica de riesgo detectada por iFISH o DHL elevada



Tabla 8.

Regímenes de tratamiento de primera línea para mieloma múltiple	
Régimen	Dosis usual
Bortezomib/Melfalán/Prednisona (VMP)	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo en los días 1, 8, 15 y 22; melfalán 9 mg/m ² oral los días 1 a 4; prednisona 60 mg/m ² oral los días 1 a 4; repetir cada 35 días
Lenalidomina/Dosis bajas de dexametasona (Rd)	Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21; dexametasona 40 mg oral los días 1, 8, 15 y 21; repetir cada 28 días
Melfalán/Prednisona/Talidomida (MPT)	Melfalán 0.25 mg/kg oral los días 1 a 4 (reducir la dosis a 0.2 mg/kg/día en pacientes mayores de 75 años); prednisona 2 mg/kg oral los días 1 a 4; talidomida 100-200 mg oral los días 1 a 28 (usar 100 mg en pacientes mayores de 75 años); repetir cada 6 semanas
Bortezomib/ciclofosfamida/Dexametasona (VCD)	Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral los días 1, 8, 15 y 22; bortezomib 1.3 mg/m ² intravenoso los días 1, 8, 15 y 22; dexametasona 40 mg oral los días 1, 8, 15 y 22; repetir cada 4 semanas
Bortezomib/Talidomida/Dexametasona (VTD)	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo los días 1, 8, 15 y 22; talidomida 100-200 mg oral los días 1 a 21; dexametasona 20 mg el mismo día y un día después del bortezomib (o 40 mg los días 1, 8, 15 y 22); repetir cada 4 semanas por 4 ciclos como terapia de inducción previa al trasplante
Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona (VRd)	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo los días 1, 8, 15 y 22; lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 14; dexametasona 20 mg el día y un día después del bortezomib (o 40 mg los días 1, 8, 15 y 22); repetir cada 3 semanas



Tabla 9.

Criterios de inclusión:
Pacientes mayores de 18 años y menores de 75 años.
Diagnóstico de mieloma múltiple, gammapatía monoclonal de significado incierto o plasmocitoma extramedular confirmado por histopatología.
Pacientes que aceptaron el tratamiento quimioterapéutico ofrecido.
Pacientes diagnosticados y atendidos en el hospital Dr. Juan Graham Casasús.

Tabla 10.

Criterios de exclusión:
Pacientes que hayan rechazado el tratamiento quimioterapéutico ofrecido.
Pacientes sin expediente en el hospital Dr. Juan Graham Casasús.
Pacientes en quienes se haya descartado el diagnóstico de mieloma múltiple por histopatología.



14. Hoja de recolección de datos.

Nombre del paciente: _____

Sexo: Masculino _____; Femenino: _____; Edad: _____; Fecha de ingreso: _____

Dirección: _____; Número de teléfono: _____

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.

Peso	
Talla	
IMC	
Superficie corporal	

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.

Edad	
Estado civil	
Escolaridad	
Lugar de procedencia	

VARIABLES CLÍNICAS.

Hepatomegalia	
Esplenomegalia	
Adenopatías	
Afección neurológica ¹	
Afección ósea ²	
Número de lesiones líticas	

1 tipo de afección neurológica:
1.-Neuropatía/Radiculopatía
2.-Encefalopatía.

2 tipo de afección ósea:
1.-Lesiones líticas
2.-Fracturas.
3.-Fracturas por compresión.
4.-Osteoporosis.
5.-Osteoesclerosis.
6.-Ninguna

VARIABLES DE LABORATORIO.

Hemoglobina	
Leucocitos	
Plaquetas	
Pico monoclonal ³	
Proteinuria	
Beta 2 microglobulina	
Albumina sérica	
Globulinas séricas	
Calcio sérico	
Creatinina (y tasa de filtrado glomerular)	
Urea	
Proteína C reactiva	
Ácido úrico	
Velocidad de sedimentación globular	

3. Pico monoclonal (gr/dl)
1.IgG Kappa
2.IgG Lambda
3.IgA Kappa
4.IgA Lambda
5.IgM Kappa
6.Kappa libre
7.Lambda libre



8.Ninguna

Estratificación.

Durie-Salmon	
ISS	
R-ISS	
ECOG	

Variables de patología.

Resultado de patología	
Diagnóstico previo ⁴	
Porcentaje de células plasmáticas	

4. Diagnóstico previo
1.-Gammapatía monoclonal de significado incierto
2.-Plasmocitoma solitario de hueso
3.-Plasmocitoma solitario extramedular
4.-Amiloidosis primaria

Tratamiento.

Primer tratamiento	
Segundo tratamiento	
Transfusiones	
Tratamiento del dolor	
Tratamiento de la hipercalcemia	
Bifosfonatos	
Cirugía	
Terapia de sustitución de la función renal ⁵	
Porcentaje de respuesta	
Recaídas	
Años de seguimiento a partir del diagnóstico	
Estado actual ⁶	

5. Terapia de sustitución de la función renal:
1.-Diálisis peritoneal.
2.-Hemodiálisis.
3.-Ninguna.

6. Estado actual:
0.-Vivo
1.-Muerto



14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Inicio	Término	01-feb	02-feb	03-feb	04-feb	05-feb	06-feb	07-feb	08-feb	09-feb	10-feb	11-feb	12-feb	13-feb	14-feb	15-feb	16-feb	17-feb	18-feb	19-feb	20-feb	21-feb	22-feb	23-feb	24-feb	25-feb	26-feb	27-feb	28-feb	01-mar	31-mar	01-abr	30-abr			
Justificación	01-feb	06-feb	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Planteamiento del problema	04-feb	10-feb	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Marco teórico	11-feb	18-feb	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Objetivos	19-feb	21-feb	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Hipótesis	22-feb	24-feb	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Criterios de inclusión	25-feb	26-feb	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Criterios de exclusión	27-feb	28-feb	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Recolección de datos	01-mar	31-mar	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Análisis de datos	01-abr	30-abr	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■