



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE CÉLULAS
PLASMÁTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE ASOCIADAS CON
PRONÓSTICO ADVERSO EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE
LIMA, PERÚ. 2018-2019.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PLASMA CELLS
IN MULTIPLE MYELOMA ASSOCIATED WITH WORST
PRONOSTIC IN A PUBLIC HOSPITAL IN LIMA, PERU. 2018-
2019.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
HEMATOLOGÍA

AUTOR

VICTOR ERNESTO SEMINARIO MARCELO

ASESOR

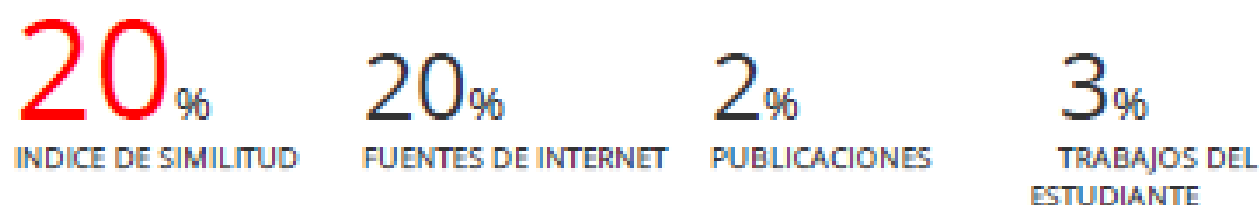
ALEJANDRA LA TORRE MATUK

LIMA - PERÚ

2023

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE ASOCIADAS CON PRONÓSTICO ADVERSO EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA, PERÚ. 2018-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	7%
2	repositorio.puce.edu.ec Fuente de Internet	4%
3	www.researchgate.net Fuente de Internet	2%
4	portal.inen.sld.pe Fuente de Internet	1%
5	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
6	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
7	theibfr.com Fuente de Internet	1%
8	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	<1%

9	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
10	Gabriel Aldana-Flores, Michel Dreyfus-León, Kurt M Schaefer, Juan Madrid-Vera, Daniel W Fuller, Sergio G Castillo-Vargamachuca. "Vertical habitat utilization by tagged yellowfin tuna (<i>Thunnus albacares</i>) released in the Revillagigedo Archipelago Biosphere Reserve, Mexico", <i>Ciencias Marinas</i> , 2018 Publicación	<1 %
11	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	<1 %
12	www.semanticscholar.org Fuente de Internet	<1 %
13	www.pearltrees.com Fuente de Internet	<1 %
14	V. Riveiro, L. Ferreiro, M.E. Toubes, A. Lama, J.M. Álvarez-Dobaño, L. Valdés. "Características de los pacientes con derrame pleural mielomatoso. Revisión sistemática", <i>Revista Clínica Española</i> , 2018 Publicación	<1 %
15	www.legischubut.gov.ar Fuente de Internet	<1 %
16	cienciadigital.org Fuente de Internet	<1 %

17	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
18	escuela.med.puc.cl Fuente de Internet	<1 %
19	repositorio.upeu.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
20	www.boletinfarmacos.org Fuente de Internet	<1 %
21	www.nyhq.org Fuente de Internet	<1 %
22	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
23	digitum.um.es Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

RESUMEN:

El Mieloma Múltiple (MM) está caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas, las cuales van a producir elevadas cantidades de una inmunoglobulina monoclonal. Es una neoplasia relativamente poco común, representando alrededor del 1 a 2% de todas las neoplasias y aproximadamente el 17% de todas las malignidades hematológicas.

La incidencia anual de casos es aproximadamente de 7 por cada 100000 hombres y mujeres, siendo aproximadamente 180000 casos nuevos por año 117000 muertes por año asociadas al MM. Es en este contexto que se genera la necesidad de identificar nuevos marcadores pronósticos o revalidar aquellos que por su rapidez y bajo coste puedan ayudar a realizar intervenciones tempranas en aquellos pacientes de mayor riesgo a fin de mejorar su calidad de vida y reducir la progresión de complicaciones.

El objetivo del estudio será determinar las características morfológicas de las células plasmáticas en el Mieloma Múltiple asociadas con pronóstico adverso y progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 2018 y el 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú. Se realizará un estudio de tipo analítico, observacional y transversal, siendo la población objetivo los pacientes adultos diagnosticados con Mieloma Múltiple desde enero del 2018 a diciembre del 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que hayan iniciado tratamiento en la institución, de los cuales se extraerá una muestra no probabilística consecutiva de 133 pacientes.

El método de recolección de datos será documental a través de una ficha de recolección de datos, tomando en cuenta la estratificación de riesgo según Salmon-Durie y la escala de estratificación internacional (ISS) así como el subtipo morfológico predominante según la escala morfológica de Goasguen al momento del diagnóstico, como variable dependiente tendremos la sobrevida, el tiempo hasta la recaída o el deceso y la mayor o menor necesidad de líneas terapéuticas. El análisis estadístico comprende pruebas como Chi cuadrado, análisis de varianza y Kruskal Wallis.

Palabras clave: Mieloma Múltiple, respuesta, clasificación morfológica.

I. INTRODUCCIÓN:

El Mieloma Múltiple (MM) está caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas, las cuales van a producir elevadas cantidades de una inmunoglobulina monoclonal (para proteína o Proteína M). La proliferación excesiva de estas células plasmáticas neoplásicas en la médula ósea además va a causar destrucción extensa esquelética, lesiones osteolíticas, dolor óseo y citopenias por infiltración de la médula ósea, siendo la más frecuentemente hallada la anemia (1).

La OMS incluyó en el 2016 al MM dentro del grupo de “Neoplasias de Células B maduras” (2) siendo una neoplasia relativamente poco común, representando alrededor del 1 a 2% de todas las neoplasias y aproximadamente el 17% de todas las malignidades hematológicas (3). Se presenta con mayor prevalencia en hombres que en mujeres (en una proporción aproximada de 1.4:1) y es más común en individuos con descendencia afroamericana, teniendo una edad media al diagnóstico de 65 a 74 años, siendo solo un 10% de los pacientes menores de 50 años y un 2% menores de 40 (4).

La incidencia anual de casos es aproximadamente de 7 por cada 100000 hombres y mujeres, siendo aproximadamente 180000 casos nuevos por año 117000 muertes por año asociadas al MM (5). A nivel de Latinoamérica tenemos reportes en México donde se registraron 1169 muertes por MM en el año 2015 (6). A nivel nacional, se registraron 569 casos nuevos de MM entre 2010 y 2012, con una tasa de incidencia de 2.04 y una tasa de mortalidad de 1.26 por cada 100000 habitantes, mostrando una proporción similar a los valores mundiales; sin embargo, por la antigüedad de estos valores es muy probable que estos datos hayan ido en ascenso, teniendo reportes de entre 2009 y 2018 de 858 nuevos casos diagnosticados dentro de la institución (7).

Cabe resaltar que con los nuevos avances diagnósticos y terapéuticos, alrededor de un 30% de los pacientes con MM pueden alcanzar una tasa de supervivencia global cercana a los 10 años, triplicando los valores reportados a inicios del 2000; sin embargo, también es necesario mencionar que debido a su carácter incurable genera una serie de incapacidades en los pacientes que lo padecen, incluso en los de edad joven, lo cual sumado a los altos costos diagnósticos y terapéuticos supone un

impacto importante tanto económico como sanitario en países en vías de desarrollo como el nuestro (8).

Es en este contexto que se genera la necesidad de identificar nuevos marcadores pronósticos o revalidar aquellos que por su rapidez y bajo coste puedan ayudar a realizar intervenciones tempranas en aquellos pacientes de mayor riesgo a fin de mejorar su calidad de vida y reducir la progresión de complicaciones.

Uno de los primeros estudios en abordar esta problemática fue el de Greipp y colaboradores en 1985 (9), en el cual se clasifican de manera morfológica las muestras de 100 casos de MM diagnosticados entre marzo de 1978 a febrero de 1982 previo a recibir tratamiento, utilizando la clasificación morfológica que lleva el apellido del autor: la Clasificación Morfológica de Greipp, en donde diferencian a las células plasmáticas encontradas en muestras de pacientes con Mieloma Múltiple en cuatro tipos: Células Maduras, Células Intermedias, Células Inmaduras, Células Plasmoblásticas.

La tipificación de las células plasmáticas del Mieloma Múltiple según la Clasificación Morfológica de Greipp se realiza clásicamente evaluando 100 células plasmáticas en una muestra adecuada de frotis de médula ósea con lo cual, y según el porcentaje de cada tipo celular encontrado, se clasifica al Mieloma Múltiple en cuatro categorías morfológicas: Mieloma Maduro, Mieloma Intermedio, Mieloma Inmaduro, Mieloma Plasmoblástico.

En el estudio mencionado se encontró una diferencia marcada en el tiempo de supervivencia entre el grupo de morfología plasmoblástica con 10 meses comparado con 35 meses en los demás grupos morfológicos combinados, observándose también un mayor porcentaje de mortalidad a los 6 meses (40%). Además de lo anterior, se vio una mayor frecuencia de insuficiencia renal en el grupo plasmoblástico, lo cual contribuiría también con su menor tiempo de supervivencia.

Otro estudio clásico fue el realizado por Carter et al en 1987, publicado en la revista Cancer donde describieron los hallazgos en 139 pacientes con MM admitidos en el Departamento de Hematología entre 1967 y 1982 en el Rambam Medical Center en Haifa, Israel (10), utilizando un sistema de clasificación propio catalogando a las distintas células plasmáticas halladas en muestras de frotis de médula ósea de pacientes con MM en cuatro tipos: Células Plasmáticas Maduras, idénticas a células

plasmáticas normales con núcleo oval o redondeado excéntrico con cromatina densa, halo perinuclear claro y citoplasma abundante basófilo; Proplasmoblastos, con núcleo grande con uno o más nucleolos, cromatina difusa, halo perinuclear y una cantidad variable de citoplasma basófilo; Plasmoblastos, distinguidos por un núcleo grande e inmaduro de localización central, nucleolo claro y redondo, pequeño o ausente halo perinuclear y una cantidad mínima de citoplasma azulado; Células Linfoplasmocitoides, similares a linfocitos con algunas características de diferenciación a células plasmáticas como cromatina condensada y agrupada, halo perinuclear y citoplasma azulado oscuro. En el estudio clasifican los casos en cuatro grupos morfológicos: Mieloma Maduro (o Plasmocítico, con presencia de células plasmáticas maduras en $< 50\%$ respecto al total de CP), Mieloma Proplasmocítico (con presencia de proplasmocitos en $> 50\%$ del total de CP), Mieloma Plasmoblástico (con presencia de $> 50\%$ de plasmoblastos del total de CP) y Mieloma con celularidad mixta (cuando ningún tipo específico de célula plasmática supera el 50% , cabe mencionar que en ningún caso se encontró que las células linfoplasmocitoides superaran dicho porcentaje); encontrándose una sobrevida media de 29.3 meses en el total de pacientes, con 10.9 meses de sobrevida para el grupo con Mieloma Plasmoblástico, 32.2 meses para el grupo con Mieloma Proplasmocítico y 60 meses para el grupo con Mieloma Maduro, resultados que se correlacionan con el anterior estudio de Greipp; sin embargo, teniendo en cuenta que los criterios para catalogar a los casos como Mieloma Plasmoblástico tomaron en cuenta diferentes porcentajes.

Casi 15 años después, en un intento de simplificar la clasificación morfológica en el Mieloma Múltiple, y a su vez, darle la importancia y el valor pronóstico debido, se publicó en 1999 en la revista *Leukemia Research*, a cargo de Goasguen y colaboradores (11) una nueva propuesta de clasificación morfológica utilizando la evaluación progresiva de tres criterios: la presencia de nucleolos, la presencia de cromatina inmadura y la relación núcleo-citoplasma (N/C). La combinación de estos tres criterios genera ocho subtipos morfológicos en donde las células con nucleolos están representadas por P111, P110, P101 y P100. Las células con cromatina blástica están representadas por P111, P110, P011 y P010, y las células con una alta relación N/C (> 0.6) están representadas por P111, P101, P011 y P001.

De estos ocho subtipos fueron cuatro los más frecuentemente observados: P111, P110, P100, P000, representando el 93% de todas las células plasmáticas observadas, con lo cual se generó una subclasificación con estos cuatro grupos morfológicos: Plasmoblástico (P111), Proplasma II (P110), Proplasma I (P100) y Células Plasmáticas Maduras (P000), siendo a su vez fáciles de identificar. En este mismo estudio a su vez se intentó realizar una correlación entre los distintos grupos morfológicos con la sobrevida media, para lo cual, se reagruparon los cuatro grupos morfológicos en 3 grandes grupos pronósticos de mayor a menor grado de maduración como se describe a continuación: Grupo I o grupo de respondedores ($P000 \geq 66\%$), con una media de sobrevida según el estudio de entre 46 a 61 meses; Grupo II o grupo intermedio ($P000 < 66\%$, $P100 > P110+P111$), con una media de sobrevida de entre 26 a 32 meses y el Grupo III o grupo de no-respondedores ($P000 < 66\%$, $P100 < P110+P111$), con una media de sobrevida de entre 10 a 20 meses.

Más recientemente en el 2013, se publicó un estudio (12) en Polonia a cargo de Jaroslaw Wajs y Waldemar Sawicki en el cuál intentaron determinar qué características morfológicas de las células plasmáticas del mieloma podían variar con el curso de la enfermedad. Se recolectó material proveniente de 103 pacientes tratados con quimioterapia en una sola institución entre marzo de 1996 y junio de 2011, el cuál fue evaluado al momento del diagnóstico y durante la recaída, encontrándose que existían variaciones morfológicas a nivel nuclear y citoplasmático durante el curso de la enfermedad. Los resultados encontrados sugieren que existen características morfológicas que son más comunes en la enfermedad clínicamente avanzada, y que la progresión del MM se ve reflejada a su vez en la morfología de las células del mieloma. Las características asociadas a una mayor progresión y a enfermedad más avanzada incluyen el mayor número de nucleolos, el mayor número de células plasmáticas con núcleos irregulares y el incremento de tamaño nuclear con una mayor relación núcleo-citoplasma; además se encontró que un parámetro pronóstico importante es la presencia de células plasmáticas con núcleos irregulares $\geq 5\%$ del total de CP encontradas, siendo este un fuerte factor de pronóstico adverso independiente del valor de b2-microglobulina, siendo además una característica que no suele revertir con el tratamiento. Utilizando el sistema de clasificación morfológica de Greipp y

Goasguen se encontró a su vez que en algunos pacientes con mieloma múltiple existía una variación del patrón morfológico a medida que la enfermedad progresaba, esto se asoció con la aparición de clonas con mayores signos de inmadurez. Los autores concluyen que si bien es cierto no se encontró que la terapia citostática afecte de manera significativa la morfología de las células plasmáticas, sí existen cambios relacionados al curso progresivo natural de la enfermedad.

En el 2014 se publicó un estudio utilizando la Clasificación Morfológica de Goasguen, esta vez a cargo de Mufuta y colaboradores con el apoyo del propio J. E. Goasguen (13) en el cual se evaluó la sobrevida de pacientes de acuerdo con la morfología de las Células Plasmáticas al momento del diagnóstico utilizando el algoritmo morfológico previamente publicado por Goasguen (11). Se tomaron las características morfológicas en población negra congoleña de 55 pacientes con Mieloma Múltiple diagnosticados entre 2004 y 2010 en dos laboratorios de Kinshasa, República Democrática del Congo, los cuales dieron la proporción de los ocho distintos tipos de células posibles de identificar mediante el citado algoritmo morfológico, asimismo se logró identificar que en esta población en específico existían elevados niveles de células plasmáticas inmaduras y aberrantes (consideradas raras en el estudio original en población francesa), encontrándose que los principales tipos: Plasmoblástico P111, Proplasma II P110, Proplasma I P100, y células plasmáticas maduras P000 que representaban en el estudio original un 93% de los casos representaban en la población congoleña solo el 57.9% del total de CP evaluadas, identificándose que tipos aberrantes como el P001 y el P101 representaron el 31.6% y el 7.7% respectivamente en esta nueva población, además de que el total de P110+P011+P010+P111 representaron menos del 4%. La integración de estos tipos aberrantes e inmaduros de células plasmáticas en los grupos de supervivencia previamente diseñados mostro que el grupo de buenos respondedores correspondía al 38.2% de los casos, el grupo intermedio correspondía a un 32.7% y el grupo de pobres respondedores correspondía a un 29.1%, esto se consiguió identificando que el grupo de buenos respondedores fue afectado por la presencia de células aberrantes P001 y el grupo 3 por la presencia de células inmaduras P101 y células plasmoblásticas P111, pudiendo explicar esto el carácter más agresivo del MM en población negra como la congoleña. Los autores

finalmente concluyen que pese al restringido número de casos evaluados se logró identificar que los tipos P000, P001, P100 y P101 representaron en conjunto el 96% de las células plasmáticas en la población negra congoleesa evaluada, dando una alta proporción de células plasmáticas aberrantes e inmaduras.

En junio del 2022 se publicó una nueva investigación a cargo de Mufuta y asociados (14) tomando en cuenta población similar a la publicada en su anterior estudio (13) que mostró los resultados de un estudio prospectivo, observacional y descriptivo realizado a 59 pacientes diagnosticados entre julio del 2016 hasta diciembre de 2019 en la Clínica Ngaliema de Kinshasa, R. D. del Congo, evaluando las características morfológicas de las células plasmáticas de los pacientes incluidos y los grupos pronósticos de acuerdo al Algoritmo Morfológico de Goasguen. Se encontró que la prevalencia de células plasmáticas inmaduras y aberrantes, consideradas como variantes raras en el estudio original de 1999, en la población congoleesa con MM fue de un 26.6%. La integración de estos tipos celulares encontrados con los grupos pronósticos previamente establecidos dio como resultado para el Grupo I: 22 pacientes, para el grupo II: 5 pacientes y para el Grupo III: 32 pacientes, además de ello, se encontró que en los pacientes fallecidos 14/17 presentó un recuento inicial de $P001 \geq 15\%$, encontrándose estos principalmente en el Grupo III de peor pronóstico, concluyéndose que la presencia de este subtipo morfológico aberrante de célula plasmática en pacientes congoleeses con MM es el responsable de la naturaleza agresiva de esta enfermedad en la población estudiada. Tomando en cuenta la falta de recursos presentes en diversos establecimientos de salud tanto dentro de la capital como en el interior del Perú y siendo la caracterización y clasificación morfológica celular una técnica de fácil implementación y bajo coste, deviene la razón principal de realizar este trabajo, la cuál es determinar las distintas características morfológicas de las células plasmáticas en el MM que estén asociadas a progresión de la enfermedad, y con ello, a un pronóstico adverso que nos permita a futuro adoptar medidas destinadas a mejorar esto último.

II. OBJETIVOS:

Objetivo general

- Determinar las características morfológicas de las células plasmáticas en Mieloma Múltiple asociadas con progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 2018 y el 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú.

Objetivos específicos

- Establecer las características morfológicas de las Células Plasmáticas en el Mieloma Múltiple utilizando la Clasificación Morfológica de Goasguen en pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 2018 y el 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú.
- Utilizar el Sistema de Estadaje de Durie-Salmon al momento del diagnóstico en pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 2018 y el 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas a fin de evaluar posteriormente si existe correlación con las características morfológicas utilizando la Clasificación Morfológica de Goasguen.
- Utilizar el Sistema de Estadaje Internacional para Mieloma Múltiple (ISS) al momento del diagnóstico en pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 2018 y el 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas a fin de evaluar posteriormente si existe correlación con las características morfológicas utilizando la Clasificación Morfológica de Goasguen.
- Definir aquellas características morfológicas Células Plasmáticas en el Mieloma Múltiple al momento del diagnóstico con capacidad pronóstica en pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 2018 y el 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú.
- Señalar si existen variaciones en las características morfológicas de las Células Plasmáticas en el Mieloma Múltiple utilizando la Clasificación

Morfológica de Goasguen tras el tratamiento o posterior a progresión de la enfermedad en la recaída en pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 2018 y el 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú.

III. MATERIALES Y MÉTODOS:

a. Diseño del Estudio:

Estudio de tipo analítico, observacional y transversal.

b. Población:

La población objetivo serán los pacientes adultos diagnosticados con Mieloma Múltiple desde enero del 2018 a diciembre del 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que hayan iniciado tratamiento en la institución.

Según estadísticas institucionales, se tiene una población estimada de 200 pacientes dentro del periodo de estudio.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico institucional de Mieloma Múltiple.
- Pacientes con historia clínica completa, con información completa y accesible de los criterios diagnósticos utilizados y del tratamiento recibido a la fecha.
- Pacientes que cuenten al momento del estudio con muestras de frotis de médula ósea en buen estado y de buena calidad del momento del diagnóstico y de control tras la recaída.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple no secretor y/o latente (smoldering).
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Plasmáticas.

c. Muestra:

A fin de determinar la dimensión muestral a partir de una población conocida y finita, utilizaremos la fórmula para calcular el tamaño de la muestra para estimar una proporción (15) (16) como se describe a continuación:

$$n = \frac{Z^2 * (p) * (q)}{c^2 + \frac{(Z^2(p*q))}{N}}$$

Considerando un nivel de confianza del 95%, un margen de error del 5% y estableciendo un valor estándar de $p=q=0.5$, con parámetros:

Tamaño de Población: $N=200$

Nivel de Confianza (95%): $Z_{\alpha} = 1.96$

Proporción a favor: $p=0.50$

Proporción en contra: $q=0.50$

$$n = \frac{(1.96^2) * (0.5) * (0.5)}{(0.05^2) + \frac{((1.96^2(0.5*0.5))}{200}}$$

Resultado: $n = 133$

Por lo tanto, el tamaño de la muestra será de 133 individuos.

d. Definición operacional de variables:

Tabla 1: Definición Operacional de Variables

Variable		Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medida	Naturaleza de la variable	Instrumento	
VARIABLE INDEPENDIENTE	Factores epidemiológicos	Sexo	Condición orgánica que distingue a los individuos machos de las hembras	Sexo	Categorica	1. Femenino 2. Masculino	Ficha de Recolección de Datos	
		Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Valor absoluto		Proporción Media Mediana Moda
		Procedencia	Región del país de donde procede el paciente definida por regiones	Departamentos del Perú (según organización político-administrativa)	Cualitativa Nominal Policotómica	1. Lima Metropolitana 2. Lima Provincias 3. Ancash 4. Apurímac 5. Arequipa 6. Ayacucho 7. Cajamarca 8. Cusco 9. Huancavelica 10. Huánuco 11. Ica 12. Junín 13. La Libertad 14. Lambayeque 15. Loreto 16. Madre de Dios 17. Moquegua 18. Pasco 19. Piura 20. Puno 21. San Martín 22. Tacna 23. Tumbes 24. Ucayali.		Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa Porcentaje

Factores Clínicos	Comorbilidades	Otras patologías diferentes al Mieloma Múltiple que supongan mayor carga de enfermedad al momento del diagnóstico	Enfermedades	Cualitativa Nominal Policotómica	1. HTA 2. DM2 3. TBC 4. Enfermedad Renal Crónica diagnosticada previamente 5. Otras Neoplasias 6. Otros	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa Porcentaje
	Tiempo de enfermedad	Tiempo desde el establecimiento del diagnóstico hasta el momento de la entrevista	Años	Cuantitativa discreta	Valor absoluto	Proporción Media Mediana Moda
	Número de establecimientos visitados hasta diagnóstico	Cantidad de establecimientos de salud diferentes a los que acudió el paciente desde el primer síntoma de enfermedad hasta el momento del diagnóstico	Establecimientos consultados previo al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor absoluto	Proporción Media Mediana Moda
	Lesiones líticas	Disminución de masa ósea por unidad de volumen normalmente se producen en el cráneo, la columna, la pelvis, las costillas y en los huesos largos de los brazos y las piernas. Se presentan en forma de "agujeros" en las radiografías.	Lesiones líticas	Categorico	Si No	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa Porcentaje
	Estadaje según Durie-Salmon al diagnóstico	Estratificación De Riego De Mortalidad En Pacientes Con Mieloma Múltiple	Estadio Durie-Salmon	Cualitativa Nominal Policotómica	1. Estadio Ia 2. Estadio Ib 3. Estadio IIa 4. Estadio IIb 5. Estadio IIIa 6. Estadio IIIb	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
	Sistema Internacional de Estadaje (ISS) al diagnóstico	Estratificación De Riego De Mortalidad En Pacientes Con Mieloma Múltiple	Estadio ISS	Cualitativa Nominal Policotómica	1. Estadio 1 2. Estadio 2 3. Estadio 3	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
	Caracterización Morfológica de Goasguen, tipo predominante	Tipo predominante morfológico de Célula Plasmática según la escala de Caracterización morfológica de Goasguen	Tipo predominante de Goasguen	Cualitativa Nominal Policotómica	1. P111 2. P110 3. P101 4. P100 5. P011 6. P010 7. P001 8. P000	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje

	Factores relacionados al tratamiento	Tratamiento de primera línea	Conjunto de fármacos que se emplean en primera instancia para curar o aliviar una enfermedad.	Fármacos quimioterápicos	Cualitativa Nominal Policotómica	1. TCD (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona) 2. VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) 3. TD (Talidomida, Dexametasona) 4. Otros	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje	
V A R I A B L E D E P E N D I E N T E	Relacionados con la respuesta al tratamiento	Tiempo hasta recaída	Tiempo desde el establecimiento del diagnóstico hasta la reactivación de la enfermedad posterior a haber conseguido una respuesta completa.	Años	Cuantitativa discreta	Valor absoluto	Proporción Media Mediana Moda	Ficha de Recolección de datos
		Tiempo hasta deceso	Tiempo desde el establecimiento del diagnóstico hasta fallecimiento del paciente	Años	Cuantitativa discreta	Valor absoluto	Proporción Media Mediana Moda	

Fuente: Elaboración propia

e. Procedimientos y Técnicas:

Se realizará una evaluación cuantitativa y cualitativa de la infiltración neoplásica en Médula Ósea mediante el análisis citomorfológico de las muestras de frotis de médula ósea obtenidas mediante aspiración de esta en aquellos pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple entre el 01 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Los aspirados de médula ósea deberán haber sido obtenidos mediante punción de Espina Iliaca Postero Superior y/o en cresta iliaca. Las muestras habrán sido fijadas en láminas portaobjetos y teñidas con coloración de Wright bajo el procedimiento estándar de la institución descrito en su PNT.DNCC.INEN.270: Procedimiento Normalizado de Trabajo de Citomorfolología de Médula Ósea-V.01 (17).

Las muestras por incluir deberán reunir las siguientes características:

- Celularidad medular evaluable con presencia de material medular (espículas)
- Porcentaje de Células plasmáticas de al menos 10% al momento del diagnóstico
- Tinción de alta calidad para la identificación diferencial de los distintos tipos celulares.

Para cada paciente incluido en el estudio se evaluará una muestra que será la primera realizada al momento del diagnóstico, previo al tratamiento, y una segunda muestra tras la recaída (de existir).

La evaluación morfológica se hará mediante observación directa a través de un microscopio óptico con sistema de exportación de imágenes digitales para cualificación y cuantificación más precisa de las células plasmáticas

La evaluación se realizará en tres pasos:

1. Se revisará la celularidad medular al aumento de 5x y 10x, verificando una distribución uniforme de los elementos celulares.
2. La evaluación de la infiltración por mieloma se realizará mediante el conteo secuencial de 500 células hematopoyéticas con el aumento de 100x.
3. La evaluación morfológica detallada de las células plasmáticas se realizará mediante la observación secuencial de 100 células plasmáticas al aumento de 100x utilizando la Clasificación Morfológica de Goasguen (11).

En paralelo a la evaluación citomorfológica de la enfermedad se obtendrán datos referentes a:

- Factores epidemiológicos
- Factores Clínicos
- Estadiaje Pronóstico según Durie-Salmon y según el Sistema Internacional de Estadiaje en MM (ISS) al momento del diagnóstico
- Tratamiento recibido posterior al diagnóstico
- Seguimiento en años hasta recaída o hasta deceso, lo que ocurra primero tomando en cuenta un tiempo máximo de seguimiento de 3 años a partir del diagnóstico.

f. Aspectos éticos del estudio:

Para la realización del presente estudio se obtendrá de la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Toda la información necesaria será obtenida de las Historias Clínicas de aquellos pacientes que cumplan los criterios para ingresar al estudio, así como de la visualización directa al microscopio de las láminas de frotis de Médula Ósea de los mismos, por lo que no se tendrá contacto directo con el paciente.

Los datos obtenidos por medio del instrumento de recolección serán codificados para su identificación, resguardando de esta manera la identidad de los pacientes que ingresen al estudio.

De ser publicado el estudio, se mantendrá la confidencialidad y los datos serán utilizados solo con fines de investigación.

g. Plan de análisis:

El análisis de datos se realizará en el programa SPSS v.25. Para determinar los factores asociados se aplicarán distintas pruebas estadísticas, según el tipo de variable. Para los factores cualitativos se utilizará la prueba Chi cuadrado, para los factores cuantitativos se utilizará el análisis de varianza (cuando los datos presentan distribución normal) o la prueba de Kruskal Wallis (cuando los datos no presentan distribución normal). La normalidad de datos se comprobará con la prueba de Kolmogorov Smirnov. El nivel de significancia máximo será de 5%, donde un valor

$p < 0.05$ se considerará significativo. La presentación de resultados se realizará mediante tablas simples y de doble entrada, así como de gráficos estadísticos como el diagrama de barras, circular, entre otros. Las tablas y gráficos se construirán con ayuda de la herramienta Microsoft Excel.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rincón-Vásquez N, Jaramillo-Arbeláez P, Llanos-Albornoz C. Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple. *Med Lab.* 2017 Setiembre; 23(9-10): p. 443-458.
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
3. Siegel R, Miller K, Fuchs H, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2022; 72(1): p. 7-33.
4. Kyle R, Gertz M, Witzig T, Lust J, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings.* 2003 Enero; 78(1): p. 21-33.
5. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011 Noviembre; 105(11): p. 1684-1692.
6. Espinoza-Zamora J, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio YdlC. The burden of multiple myeloma in Mexico: an epidemiologic investigation of the national health system. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2020 Setiembre; 19(4): p. 20-26.
7. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento Técnico: Tratamiento Oncológico del Mieloma Múltiple. [Online].; 2020 [cited 2022 Octubre. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/06/197-2020.pdf>.
8. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia.* 2016; 32: p. 1915.
9. Greipp P, Raymond N, Kyle R, O'Fallon W. Multiple Myeloma: Significance of Plasmablastic Subtype in Morphological Classification. *Blood.* 1985; 65(2): p. 305-310.
10. Carter A, Hocherman I, Linn S, Cohen Y, Tatarsky I. Prognostic significance of plasma cell morphology in multiple myeloma. *Cancer.* 1987 Setiembre; 60(5): p. 1060-1065.
11. Goasguen J, Zandecki M, Mathiot C, Scheiff J, Bizet M, Ly-Sunnaram B, et al. Mature plasma cells as indicator of better prognosis in multiple myeloma. *New*

- methodology for the assessment of plasma cell morphology. *Leukemia Research*. 1999 Diciembre 1; 23(12): p. 1133-1140.
12. Wajs J, Sawicki W. The morphology of myeloma cells changes with progression of the disease. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013; 17(3).
 13. Mufuta J, Gini E, Kayembe N, Goasguen J. Plasma cell morphology in Multiple Myeloma. *Rwanda Medical Journal*. 2014 Diciembre; 71(4).
 14. Mufuta J, Nyembu R, Kapia L, Bilonda P, Sumbu B, Ilunga G, et al. Multiple Myeloma: Modification and Adaptation of Plasma Cell Morphology Algorithm for the Prognosis of Congolese Patient. *Open Journal of Blood Diseases*. 2022 Mayo 20; 12(2): p. 29-38.
 15. Gallego C. Cálculo del tamaño de la muestra.. *Matronas Profesión*. 2004; 5(18).
 16. García-García J, Reding-Bernal A, López-Alvarenga J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en Educación Médica*. 2013 Octubre; 2(8): p. 217-224.
 17. Ferreyros Brandon G LAO. PNT.DNCC. INEN. 270. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE CITOMORFOLOGIA DE MEDULA OSEA - V.01. [Online].: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2022 [cited 2023 Junio 4].
 18. Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): p. 842-854.
 19. Fonseca R, San Miguel J. Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 21. 2007;; p. 1115-1140.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

a. Presupuesto:

El estudio será financiado por el investigador, evitando de esta manera algún costo económico a la institución hospitalaria, el detalle presupuestal se muestra a continuación:

Tabla 2: Presupuesto del estudio

Recursos	Materiales	Cantidad	Costo/Unidad	Costo Total
Bienes	Papel Bond A4 80g	1 millar	S/ 28.00	S/ 28.00
	Fólder Manila	12 unidades	S/ 0.70	S/ 8.40
	Lápiz N° 2	1 caja (12 unidades)	S/ 10.00	S/ 12.00
	Lapiceros	1 caja (12 unidades)	S/ 12.00	S/ 12.00
	Archivador	3 unidades	S/ 15.00	S/ 45.00
	Tablero	2 unidades	S/ 8.00	S/ 16.00
	Microscopio Óptico binocular con cámara digital integrada.	1 unidad	S/ 3000.00	S/ 3000.00
	Frasco gotero	3 unidades	S/ 8.00	S/ 24.00
	Aceite de inmersión 100ml	1 frasco	S/ 100.00	S/ 100.00
	Colorante Wright 500ml	1 frasco	S/ 50.00	S/ 50.00
	Guantes de examen	1 caja	S/ 15.00	S/ 15.00
	Alcohol Isopropílico 500ml	1 frasco atomizador	S/ 25.00	S/ 25.00
	Otros bienes	-	-	S/ 100.00
Servicios	Movilidad local	-	-	S/ 300.00
	Telefonía celular	-	-	S/ 120.00
	Fotocopias e impresiones	-	-	S/ 250.00

Honorarios del personal	Estadístico	-	S/ 1200.00	S/ 1200.00
	Recolector de datos	-	S/ 400.00	S/ 400.00
	Digitador	-	S/ 500.00	S/ 500.00
			TOTAL	S/ 6205.40

Fuente: Elaboración propia

b. Cronograma:

La programación de actividades se detalla a continuación:

Tabla 3: Cronograma del estudio

N°	Actividades	Año 2023					
		Meses					
		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
1	Revisión bibliográfica	X					
2	Elaboración del proyecto	X					
3	Revisión del proyecto	X					
4	Presentación del trabajo al comité de ética y aprobación por el mismo	X	X				
5	Preparación del material de trabajo	X	X				
6	Selección de la muestra		X				
7	Recolección de datos		X	X	X		
8	Verificación de información					X	
9	Evaluación de la ejecución					X	
10	Tabulación de datos					X	
11	Codificación y preparación de datos para análisis					X	
12	Análisis e interpretación					X	

13	Redacción del informe final						X
14	Impresión y presentación del informe final						X

Fuente: Elaboración propia

VI. ANEXOS:

ANEXO 1: CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS CP EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

FECHA: __ / __ / 20__

ID: _____

DIAGNÓSTICO _____

RECAÍDA _____

N° Célula Plasmática	CLASIFICACIÓN DE GOASGUEN				CLASIFICACIÓN DE GREIPP					CARACTERÍSTICAS EXTRAS			
	¿Nucleolo Presente? Si: 1, No: 0	¿Es la cromatina fina? Si: 1, No: 0	¿Relación N/C ≥ 0.6 ? Si: 1, No: 0	Caracterización Final (P___)	Cromatina Fina (F), Intermedia (I), Densa (D)	Núcleo < 8um, 8-10um, >10um	Nucleolo <1um, 1-2um, >2um	Núcleo Excéntrico Sí, No	Halo Perinuclear: Prominente, Incipiente o no presente	Forma nuclear: Regular Irregular (¿Multinucleada?)	Número de nucleolos	Inclusiones citoplasmáticas (Indicar tipo)	Inclusiones nucleares (Indicar tipo)
001													
002													
003													
004													
005													
006													
007													
008													
009													
010													
011													
012													
013													
014													
015													
	CLASIFICACIÓN DE GOASGUEN				CLASIFICACIÓN DE GREIPP					CARACTERÍSTICAS EXTRAS			

N° Célula Plasmática	¿Nucleolo Presente? Si: 1, No: 0	¿Es la cromatina fina? Si: 1, No: 0	¿Relación N/C ≥ 0.6 ? Si: 1, No: 0	Caracterización Final (P___)	Cromatina Fina (F), Intermedia (I), Densa (D)	Núcleo < 8um, 8-10um, >10um	Nucleolo <1um, 1-2um, >2um	Núcleo Excéntrico Sí, No	Halo Perinuclear: Prominente, Incipiente o no presente	Forma nuclear: Regular Irregular (¿Multinucleada?)	Número de nucleolos	Inclusiones citoplasmáticas (Indicar tipo)	Inclusiones nucleares (Indicar tipo)
016													
017													
018													
019													
020													
021													
022													
023													
024													
025													
026													
027													
028													
029													
030													
031													
032													
033													
034													
035													
036													
037													
038													
039													
040													
	CLASIFICACIÓN DE GOASGUEN				CLASIFICACIÓN DE GREIPP					CARACTERÍSTICAS EXTRAS			

N° Célula Plasmática	¿Nucleolo Presente? Si: 1, No: 0	¿Es la cromatina fina? Si: 1, No: 0	¿Relación N/C ≥ 0.6 ? Si: 1, No: 0	Caracterización Final (P___)	Cromatina Fina (F), Intermedia (I), Densa (D)	Núcleo < 8um, 8-10um, >10um	Nucleolo <1um, 1-2um, >2um	Núcleo Excéntrico Sí, No	Halo Perinuclear: Prominente, Incipiente o no presente	Forma nuclear: Regular Irregular (¿Multinucleada?)	Número de nucleolos	Inclusiones citoplasmáticas (Indicar tipo)	Inclusiones nucleares (Indicar tipo)
041													
042													
043													
044													
045													
046													
047													
048													
049													
050													
051													
052													
053													
054													
055													
056													
057													
058													
059													
060													
061													
062													
063													
064													
065													
	CLASIFICACIÓN DE GOASGUEN				CLASIFICACIÓN DE GREIPP					CARACTERÍSTICAS EXTRAS			

N° Célula Plasmática	¿Nucleolo Presente? Si: 1, No: 0	¿Es la cromatina fina? Si: 1, No: 0	¿Relación N/C ≥ 0.6 ? Si: 1, No: 0	Caracterización Final (P___)	Cromatina Fina (F), Intermedia (I), Densa (D)	Núcleo < 8um, 8-10um, >10um	Nucleolo <1um, 1-2um, >2um	Núcleo Excéntrico Sí, No	Halo Perinuclear: Prominente, Incipiente o no presente	Forma nuclear: Regular Irregular (¿Multinucleada?)	Número de nucleolos	Inclusiones citoplasmáticas (Indicar tipo)	Inclusiones nucleares (Indicar tipo)
066													
067													
068													
069													
070													
071													
072													
073													
074													
075													
076													
077													
078													
079													
080													
081													
082													
083													
084													
085													
086													
087													
088													
089													
090													
	CLASIFICACIÓN DE GOASGUEN				CLASIFICACIÓN DE GREIPP					CARACTERÍSTICAS EXTRAS			

N° Célula Plasmática	¿Nucleolo Presente? Si: 1, No: 0	¿Es la cromatina fina? Si: 1, No: 0	¿Relación N/C ≥ 0.6 ? Si: 1, No: 0	Caracterización Final (P___)	Cromatina Fina (F), Intermedia (I), Densa (D)	Núcleo < 8um, 8-10um, >10um	Nucleolo <1um, 1-2um, >2um	Núcleo Excéntrico Sí, No	Halo Perinuclear: Prominente, Incipiente o no presente	Forma nuclear: Regular Irregular (¿Multinucleada?)	Número de nucleolos	Inclusiones citoplasmáticas (Indicar tipo)	Inclusiones nucleares (Indicar tipo)
091													
092													
093													
094													
095													
096													
097													
098													
099													
100													

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE ASOCIADAS CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO ADVERSO EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA, PERÚ. 2018-2019.

FECHA: __ / __ / 20__

ID: _____

- **Sexo:**

Masculino ()

Femenino ()

- **Edad (al diagnóstico):**

____ años

- **Procedencia (Ciudad, Departamento):**

_____ (Indicar desde cuándo)

- **Otras comorbilidades al diagnóstico:**

HTA (), DM2 (), TBC (), Enf. Renal Crónica [Ya diagnosticada previamente] (), Neoplasias (), Otros (): _____

- **Antecedentes familiares (Padres, hermanos, hijos):**

- **Tiempo de Enfermedad referido hasta el diagnóstico:**

- **Número de Establecimientos de salud visitados por los síntomas iniciales previo al diagnóstico****

• **Factores Clínicos (Al diagnóstico):**

- Hemoglobina:
- Leucocitos:
- Plaquetas:
- Creatinina:
- Albumina:
- Globulinas:
- B2-Microglobulina:
- Lesiones Líticas (Sí/No) (Indicar localización):
- Tiempo hasta deceso (No Aplica si paciente aún vivo):
- Líneas de tratamiento:
 - Esquema: _____ , Período: _____
 - Esquema: _____ , Período: _____
 - Esquema: _____ , Período: _____
 - Esquema: _____ , Período: _____
 - Esquema: _____ , Período: _____
 - Esquema: _____ , Período: _____
- Recaída:
- Calcio sérico / iónico:
- IgA:
- IgM:
- IgG:
- Cadena Kappa libre:
- Cadena Lambda libre:
- ¿Plasmocitoma?:

Sistema de Estadaje según Durie-Salmon (18)			
Estadio	Criterios		Clasificación al diagnóstico
Estadio I (Baja carga tumoral): Todos los puntos deben cumplirse	Nivel Hb:	> 10 g/dl	
	Nivel de calcio en suero:	Normal o menos de 2.60 mmol/l (< o = 12mg/dl)	
	Radiología:	Estructura ósea normal (0) o plasmocitoma óseo solitario (lesión del hueso por acumulación de células plasmáticas)	
	Tasa de producción de la paraproteína baja	IgG menos de 50 g/l IgA menos de 30 g/l	
	Cadena ligera de la paraproteína en la orina:	Electroforesis menos de 4 g / 24 h	
<i>Estadio II (Carga tumoral intermedia): no se verifica el estadio I ni el estadio III</i>			
<i>Estadio III (Alta carga tumoral): uno o más puntos se cumplen</i>	Nivel Hb:	< 8,5 g/dl	
	Nivel de calcio en suero:	Más de 3.00 mmol/l (> 12 mg/dl)	
	Radiología:	Lesiones óseas avanzadas	
	Tasa de producción de la paraproteína baja:	IgG más de 7 g/dL IgA más de 5 g/dL	
	Cadena ligera de la paraproteína en la orina:	Más de 12 g / 24 h	
Prueba de la función renal (Subclasificación A y B)	A: Función renal relativamente normal, valor de creatinina en suero menor que 2 mg/dl (170 µmol/l)		
	B: Función renal reducida, valor de creatinina en suero superior a 2 mg/dl (170 µmol/l)		

Sistema Internacional de Estadaje (ISS) (19)		
Estadio	Parámetro	Clasificación al diagnóstico
1	Beta-2-Microglobulina < 3.5 mg/L	
	Albumina > 3.5 g/dL	
2	Beta-2-Microglobulina entre 3.5–5.5	
	Albumina < 3.5 g/dL	
3	Beta-2-Microglobulina > 5.5 mg/L	

- **Factores Morfológicos:**

CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS CP EN EL MIELOMA MÚLTIPLE SEGÚN GOASGUEN (11)		
Tipo Celular	Porcentaje (en 100 CP) al diagnóstico	Porcentaje (en 100 CP) en la recaída
P111		
P110		
P101		
P100		
P011		
P010		
P001		
P000		