



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

“SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA DEFICIENCIA
DE VITAMINA B 12 EN LOS PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE EN EL
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, CON
DEBUT DURANTE EL PERIODO DE JUNIO 2018 -
JUNIO 2019”

Nombre del Autor: Rosa Elena Verastegui Ruiz

Nombre del Asesor: Alejandra La Torre Matuk

LIMA – PERÚ

2019

TÍTULO

SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B 12 EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, CON DEBUT DURANTE EL PERIODO DE JUNIO 2018 - JUNIO 2019

RESUMEN

El déficit de vitamina B12 está dada por la alteración en la absorción, la pobre ingesta y la no adecuada biodisponibilidad. Dentro del grupo de neoplasias hematológicas, se ha presentado informes de casos de anemia perniciosa asociado a mieloma múltiple, con predominio en el sexo femenino. Nos referimos a déficit de B12 con un nivel sérico de menos de 200 pg, establecido en múltiples estudios. Existe varios estudios que establecen la presencia de déficit de B12 en MM, con una incidencia de aproximadamente de 13 a 22 % en MM IgA a comparación de la IgG e IgM. Se han descrito varios mecanismos que justifican esta deficiencia entre ellos, se describe que las células plasmáticas neoplásicas consumen una mayor cantidad de reserva de vitamina B12, con presencia de una mayor captación de vitamina B12 dada por aumento de transcobalamina II en medula ósea; presencia de anemia perniciosa asociada y por aumento de cadenas ligeras libres en suero conlleva a un daño a nivel del túbulo proximal del riñón, alterando así la reabsorción de la vitamina B12 a nivel renal .

Por todo lo descrito es importante no solo identificar la deficiencia de vitamina B12 sino también dar el tratamiento temprano debido a que no solo mejoraría la incidencia de anemia sino también nos ayudaría a descubrir el significado pronóstico en relación a la actividad de la enfermedad.

El objetivo de este proyecto de investigación es determinar el significado pronóstico de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con Mieloma Múltiple. Es un estudio de tipo analítico prospectivo longitudinal de cohorte. El procedimiento se realizara con la recopilación de datos mediante una ficha a todos los pacientes que se le diagnostique Mieloma múltiple en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo de junio 2018 a Junio 2019, así mismo se realizara seguimiento con niveles séricos de vitamina B 12 y controles para determinar actividad de enfermedad. Se procederá al análisis de los resultados de acuerdo a los objetivos formulados. Luego se evaluarán de acuerdo a las variables del estudio; elaborando tablas y mapas en función de los resultados encontrados.

Palabras claves: Deficiencia de vitamina B12, mieloma múltiple, significado pronostico, actividad de enfermedad.

I. INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 también llamada cobalamina, es una vitamina hidrosoluble que cumple una función importante en la generación de glóbulos rojos, la síntesis de ADN, en el metabolismo celular y en generar una función neurológica adecuada. **(1,2,3)**. No es posible fabricarse por humanos, por lo que es necesario ingerir regularmente proteínas de origen animal, para su obtención, su requerimiento regular por día es de 2-3µg **(3)**.

Al ser ingerida esta proteína animal, por acción del ácido y la pepsina del estómago libera la vitamina B12, la cual se fija al factor intrínseco(FI) a nivel del duodeno, segregado por la células parietales, este complejo FI-B12, alcanza la mucosa del íleon terminal, en donde por endocitosis es absorbido, para luego ser liberada al torrente sanguíneo, en donde se une a una proteína ,la transcobalamina II, la encargada de transportarla hasta el hígado, órgano principal de depósito de esta vitamina, a la médula ósea entre otros tejidos; gracias a las grandes reservas hepáticas de B12, la presencia de un cuadro clínico , puede darse de cuatro a 6 años **(1)** .

El déficit de vitamina B12 está dada por la alteración en la absorción, la pobre ingesta y la no adecuada biodisponibilidad **(1,2,3)**. Dentro de las principales causas de la deficiencia de B12 se encuentra la anemia perniciosa, que está dada por la presencia de anticuerpos que destruyen las células parietales, como consecuencia a ello hay ausencia de ácido clorhídrico y factor intrínseco, generando la depleción progresiva de los depósitos de B12 en el organismo **(3)**. Dentro del grupo de neoplasias hematológicas, se ha presentado informes de casos de anemia perniciosa asociado a mieloma múltiple, con predominio en el sexo femenino **(5)**; con prevalencia en las zonas del norte de Europa y de los Estados Unidos **(4)**.

Dentro de los factores de riesgo asociados al uso medicamentos a largo plazo se encuentra la metformina, fármaco de primera línea en el manejo de la diabetes mellitus, en los cuales se ha presentado déficit de B 12 de 5 a 30 % de estos pacientes, con más frecuencia con uso concomitante de inhibidores de bomba de protones y/ o antagonistas-H2 **(6,8)**. Actualmente la teoría más aceptada es que la metformina actúa sobre el complejo FI- B 12 bloqueando su absorción a nivel de íleon terminal **(7)**.

Nos referimos a déficit de B12 con un nivel sérico de menos de 200 pg, establecido en múltiples estudios, ya que tiene una mayor especificidad en la población en general **(9,11)**.

El tratamiento del déficit de B12 está dado por la colocación de vitamina B 12 intramuscular de 1mg diario por 7 días, luego semanal por cuatro semanas, seguido de 1 ampolla mensual, el tiempo que requiera de tratamiento será según la etiología, sin embargo, en algunos estudios se evaluó a pacientes que recibieron dosis de B12 oral de 1 a 2 mg/ día por el periodo de 90 a 120 días, encontrando una mejoría similar al tratamiento intramuscular **(1,10)**.

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica clonal de células plasmáticas que se caracteriza por una producción elevada de inmunoglobulinas monoclonales **(9,14,16)**.

Se presenta con una incidencia de 6.1 / 100,000 personas por año con una prevalencia en mayores de 65 años En el cuadro clínico se presenta anemia, calcio elevado, falla renal y lesiones osteolíticas **(14,22)**.

El mieloma múltiple se ha visto asociado a enfermedades autoinmunes, entre ellas la anemia perniciosa, descrita desde los años 1960 -70, en varios informes de casos de mieloma múltiple (MM) (9,15); esta es explicada por la presencia de anticuerpos autorreactivos específicos contra células parietales y el comportamiento similar al factor intrínseco de la inmunoglobulina M, interfiriendo con el proceso de absorción de vitamina B 12 (11,14,21).

Existe varios estudios que establecen la presencia de déficit de B12 en MM, con una incidencia de aproximadamente de 13 a 22 % en MM IgA a comparación de la IgG e IgM (11,14,20).

Se han descrito varios mecanismos que justifican esta deficiencia:

a) La presencia de paraproteína M, que altera los análisis de niveles séricos de B12, identificando un número mayor de pacientes con déficit de vitamina B12 (11).

b) Se describe que las células plasmáticas neoplásicas consumen una mayor cantidad de reserva de vitamina B 12 (11,14), con presencia de una mayor captación de vitamina B12 dada por aumento de transcobalamina II en medula ósea (16).

c) Anemia perniciosa asociada a MM (11,14,16).

d) El aumento de cadenas ligeras libres en suero conlleva a un daño a nivel del túbulo proximal del riñón, alterando así la reabsorción de la vitamina B 12 a nivel renal (9,14).

Otra característica de las células plasmáticas neoplásicas es que no solo bloquea la hematopoyesis a nivel de medula ósea, sino que también secreta una serie de citocinas inflamatorias que estimula la función de osteoclastos y osteoblastos, conllevando a un aumento del recambio óseo, dando como resultado la osteólisis. Varios estudios sostienen que la suplementación con vitamina B12 mejoraría estas alteraciones ya que se describe un efecto indirecto sobre la actividad de osteoclastos y osteoblastos (16, 17).

Se sabe que los pacientes con MM tienen un mayor riesgo a desarrollar cuadros trombóticos por múltiples factores uno de ellos, son los niveles aumentados de homocisteína sérica, que están relacionados con deficiencia de B12 por lo cual es importante controlar dichos niveles, ya que nos ayudaría a prevenir episodios trombóticos a futuro (12,19).

Por todo lo descrito es importante no solo identificar la deficiencia de vitamina B12 sino también dar el tratamiento temprano debido a que no solo mejoraría la incidencia de anemia sino también nos ayudaría a descubrir el significado pronóstico en relación a la actividad de la enfermedad (17,18).

II. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el significado pronóstico de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con Mieloma Múltiple en el Hospital Nacional arzobispo Loayza en el periodo de junio 2018 a junio 2019.

Objetivos Específicos:

1. Determinar el significado pronóstico de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con Mieloma Múltiple al debut.
2. Determinar el significado pronóstico de desarrollo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con Mieloma Múltiple durante el periodo de seguimiento.
3. Determinar la relación que existe entre los niveles séricos de vitamina B12 y actividad de la enfermedad.
4. Determinar el valor pronóstico del tiempo hasta el desarrollo de deficiencia vitamina B12 durante el periodo de seguimiento.
5. Establecer la prevalencia de la deficiencia vitamina B12 al debut de mieloma múltiple.
6. Determinar el impacto del tratamiento de la deficiencia vitamina B12 sobre la evolución del mieloma múltiple.
7. Determinar la relación entre la deficiencia vitamina B12 y la estadificación de riesgo del Mieloma Múltiple según ISS.

III. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Analítico prospectivo longitudinal de cohorte

POBLACIÓN Y MUESTRA

La muestra será la misma que la población. Se analizarán a todos los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple al debut en el periodo de junio 2018 a junio 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple al debut en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que hayan recibido suplementación previa con vitamina B12.
- Pacientes vegetarianos, veganos y con antecedentes de cirugías gastrointestinales.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES (ANEXO)

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se realizara una recopilación de datos mediante una ficha a todos los pacientes que se le diagnostique Mieloma múltiple en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo de junio 2018 a Junio 2019, así mismo se realizara seguimiento de los mismos con niveles

séricos de vitamina B 12 y controles para determinar actividad de enfermedad. Se procederá al análisis de los resultados de acuerdo a los objetivos formulados. Luego se evaluarán de acuerdo a las variables del estudio; se construirán tablas y mapas en función de los resultados encontrados.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El siguiente proyecto será desarrollado respetando los principios de la Declaración de Helsinki y seguirá la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos; será evaluado por el comité de Ética del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, para su aprobación. Se dispondrá de un documento de consentimiento informado, para aquellos pacientes que accedan en el seguimiento y controles de niveles séricos de B12 durante el tiempo de tratamiento, a su vez se recolectará los datos en fichas individuales.

PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará un estudio de cohorte en el cual se tomara como casos expuestos a los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple con niveles séricos de vitamina B12 por debajo del rango normal al debut y como casos no expuestos a los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple con niveles séricos de vitamina B12 dentro del rango normal. Se determinará el riesgo relativo mediante tablas de doble entrada. De igual forma se realizará un análisis bivariado mediante la prueba de chi cuadrado para encontrar asociaciones entre las variables. Se empleará el programa estadístico SPSS 21.0.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). ROBERT C. LANGAN, MD, and KIMBERLY J. ZAWISTOSKI, DO, St. Update on Vitamin B12 Deficiency 2011, 83(12)1425-1430
- (2). Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med. 1997;337(20):1441-1448
- (3). Ralph Green¹, Lindsay H. Allen², Anne-Lise Bjørke-Monsen³, Alex Brito², Vitamin B12 deficiency 2017, 17040(3) 1-15
- (4). L.A. Brinton, G. Gridley, Z. Hrubec, R. Hoover & J.F. Fraumeni, Jr. Cancer risk following pernicious anaemia, Br. J. Cancer. (1989), 59, 810-813
- (5). Ann W. Hsing Ph.D., Lars-Erik Hansson M.D., Joseph K. McLaughlin Ph.D., Olle Nyren M.D. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. National Cancer Institute. 1993, Vol 71(3), 745-750
- (6). Carlos Tavares BELLO, Ricardo Miguel CAPITÃO, João Sequeira DUARTE, Jorge AZINHEIRA, Carlos VASCONCELOS. Déficit de Vitamina B12 na Diabetes Mellitus

Tipo 2 Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Port* 2017 Oct;30(10):719-726

(7). Marwan Awad Ahmed. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Sci* .19(3) 382 - 398, 2016

(8). Charbel Pereira DamiãoI, Amannda Oliveira RodriguesII, Maria Fernanda Miguens Castellar Pinheiro. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016; 134(6):473-9

(9). Caitlyn Braschi, John Doucette, PhD, Ajai Chari, M. Characteristics of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell disorders. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2017S2152-2650(16)30618-8

(10) Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral Vitamin B12 versus intramuscular Vitamin B12 for Vitamin B12 Deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3):CD004655.

(11). Rachid Baz, M.D. Carlos Alemany, M.D. Ralph Green, M.D. Mohamad A. Hussein, M.D. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Plasma Cell Dyscrasias A Retrospective Review. 2004 American Cancer Society Volume 101 (4),790-795

(12). Miller JW, Green R, Ramos MI, et al. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento area Latino study on aging. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:441– 44

(13). Charlene M. McShane, Liam J. Murray, Ola Landgren, Michael A. O'Rourke, Neha Korde, Andrew T. Kunzmann, Mohammad Roshidi Ismail and Lesley A. Anderson. Prior Autoimmune Disease and Risk of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 23(2); 332–42

(14) Karan Seegobin, Satish Maharaj, Grant Nelson, Jeremy Carlson, Cherisse Baldeo, and Rafik Jacob. Rapid Onset of B12 Deficiency in the Setting of Worsening Multiple Myeloma: Correlations between B12 Deficiency and Multiple Myeloma Volume 2017, 4 pages

(15). P. E. Perillie, "Myeloma and pernicious anemia," *The American Journal of The Medical Sciences*, vol. 275, no. 1, pp. 93–98, 1978.

(16). L.Th. Vlasveld. Low cobalamin (vitamin B12) levels in multiple myeloma: a retrospective study. *THE JOURNAL OF MEDICINE VOL*. 61(8), 249-252

(17). 23. Kim GS, Kim GH, Park JY, Lee KU, Park CS. Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cells. *Metabolism* 1996; 45:1443-6.

(18). A. V. Hoffbrand,1 J. R. Hobbs, S. Kremenchuzky, and D. L. Mollin. Incidence and pathogenesis of megaloblastic erythropoiesis in multiple myeloma. *J Clin Pathol*. 1967 Sep; 20(5): 699–705.

(19). Meletios A. Dimopoulos, Evangelos Terpos, Ruben Niesvizky, Antonio Palumbo. Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 827–835

(20). C S Chim, S K Kumar, R Z Orlowski, G Cook, P G Richardson, M A Gertz, S Giralt, M V Mateos, X Leleu, and K C Anderson. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018 Feb; 32(2): 252–26.

(21). Ola Landgren, Martha S. Linet, Mary L. McMaster, Gloria Gridley, Kari Hemminki, Lynn R. Goldin. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *IJC*, Volume 118(12) June 2006, 3095–3098

(22). Theodoros N. Sergentanis, Flora Zagouri, Gerasimos Tsilimidos, Anastasia Tsagianni, Melina Tseliou, Meletios A. Dimopoulos, Theodora Psaltopoulou. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015, 1-15

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a) Presupuesto

CONCEPTO	CANTIDAD	DETALLE	TOTAL
SALARIO			
Asesor del proyecto	2	Trabajo Ad Honorem	S/.0
Autor del proyecto	1	Trabajo Ad Honorem	S/.0
MATERIAL Y EQUIPO			
Computadora	1	Acceso a la información, análisis y redacción de resultados	S/.900
Impresora	1	Impresión de fichas y resultados del estudio	S/. 1500
Útiles escritorio	20	Hojas Bonds (100 hojas), lapiceros (1 caja), folders (50)	S/. 200
TRANSPORTE			
Transporte	1	Combustible automóvil	S/. 850
TOTAL			S/. 3450

b) Cronograma de actividades

Actividades	Jun 2018	Julio 2018	Agos 2018	Set 2018	Oct 2018	Nov 2018	Dic 2018	Ene 2018	Feb 2018	Marz 2018	Abr 2018	May 2018	Jun 2018	Jul 2018
Presentación del protocolo	X													
Aceptación del protocolo	X													
Recojo de datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de datos														X
Análisis de los resultados														X
Informe final														X

ANEXOS
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPOS	ESCALA	VALORES
Niveles séricos de Vitamina B12	Es un examen que mide la cantidad de vitamina B12 que hay en la sangre.	Resultados de dosaje sérico de vitamina B12 medido. Considerándose normal los valores de > de 200 pg y bajo < de 200 pg.	Cualitativa	Dicotómica Nominal	1. < de 200 pg 2. > de 200 pg
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino o femenino	Cualitativa	Dicotómica Nominal	1. femenino 2. masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Número de años	Cualitativa	Dicotómica Nominal	1. < de años 2. > de 50 años
Tipo de Inmunoglobulina	Glicoproteínas sintetizadas por las células plasmáticas clonales.	Tipo de inmunoglobulina secretada.	Cualitativa	Politémica Nominal	1. IgG 2. IgA 3. IgM
Tipo de cadena ligera	Parte de la estructura de la inmunoglobulina secretada por las células plasmáticas neoplásicas.	Kappa o lambda	Cualitativa	Dicotómica Nominal	1. Kappa 2. Lambda
SCORE ISS AL DEBUT	Score pronóstico que utiliza dos parámetros : a) niveles de albumina, b) niveles de beta2microglobulina	Estadaje definido según parámetros de score ISS al debut.	Cualitativa	Politémica Nominal	1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III

Actividad de enfermedad	Tipo de respuesta que se desarrolla en el paciente con mieloma múltiple durante el tratamiento.	Se determinará mediante los criterios de respuesta según el International Myeloma Working Group (IMWG)	Cualitativa	Politémica Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa estricta 2. Respuesta completa 3. Muy buena respuesta parcial 4. Respuesta parcial 5. Enfermedad estable 6. Recaída clínica 7. Recaída a partir de respuesta completa 8. Remisión
Tiempo hasta el desarrollo de b12	Intervalo de tiempo en días desde la primera medición de nivel de vitamina B12 dentro de valores normales hasta el primer dosaje con deficiencia	Número de días hasta el desarrollo de la deficiencia	Cuantitativo	Continua	# días
Desarrollo de deficiencia de vitamina B12	Presencia de niveles séricos de vitamina B12 < de 200 pg.	Desarrollo de niveles de vitamina B12 < de 200 pg durante seguimiento de pacientes con mieloma múltiple	Cualitativa	Dicotómica Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si desarrolla 2. No desarrolla

