

# Limitaciones en el manejo de Mieloma Múltiple en Ecuador

David Garrido<sup>1</sup>, Manuel Granja<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Posgrado de Hematología, Hospital de Clínicas Manuel Quintela, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup> Departamento de Hematología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

**Correspondencia:** David Garrido; davidlabinmuno@hotmail.com

**Recibido:** 04 diciembre 2019; **Aceptado:** 11 diciembre 2019

## Limitations in the management of Multiple Myeloma in Ecuador

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de las enfermedades linfoproliferativas de células B y se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas monoclonales, junto a la producción excesiva de inmunoglobulinas no funcionales o cadenas ligeras de inmunoglobulina [1].

El MM activo, adicionalmente a la proliferación neoplásica, es una enfermedad que se acompaña de varias comorbilidades propias de la biología tumoral, lo que incluye el daño esquelético dado por lesiones líticas, fracturas patológicas y compresión medular, la enfermedad renal de tipo nefropatía de cilindros de cadenas ligeras en la mayoría de casos, y también un riesgo incrementado para sufrir infecciones [2].

Globalmente, representa cerca del 1% de todos los tipos de cánceres y el 10% de las neoplasias malignas hematológicas, con una incidencia de aproximadamente 4/100000/año [3]. En occidente, su frecuencia varía de 24280 a 30330 casos nuevos y 12650 muertes en 2016, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de cinco casos por 100000 habitantes [4].

En Latinoamérica, entre 1990 y 2007, se ha reportado que las tasas de incidencia más altas de mieloma múltiple corresponden a

Cali (Colombia) y Quito (Ecuador), afectando especialmente al grupo de pacientes mayores de 60 años, con tasas que varían entre 14.2/100000 y 12.8/100000 para hombres y mujeres, respectivamente [5].

Particularmente en Ecuador, la última actualización sobre cáncer fue publicada por la "Sociedad de Lucha Contra el Cáncer" (SOLCA), que cubrió solo datos de Quito en un período de 2011 y 2015, y no incluyó información sobre MM.

### Registro nacional de tumores

Al analizar los datos publicados por el Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos publicados en el anuario "Registros Estadísticos de Nacidos Vivos, Defunciones Fetales y Defunciones Generales" correspondientes al año 2019 [6], el número de defunciones registradas por MM llegaron a 192 casos. Entre los pacientes fallecidos, la mediana de la edad fue 67 años con un rango intercuartílico de 19.75, la mayoría fueron hombres (52.1%), residentes en áreas urbanas (84.9%), y de etnia mestiza (83.9%).

La tasa cruda de mortalidad para MM en 2019 fue 1.1 casos por cada 100.000 habitantes, y la tasa de mortalidad ajustada para mayores de 60 años fue 7.88/100000. Con respecto a

**Citación:** Garrido D, Granja M. Limitaciones en el manejo de Mieloma Múltiple en Ecuador. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 5-9



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No Comercial - Sin obras derivadas 4.0 International License

la mortalidad según la provincia de residencia, Imbabura y Pichincha fueron las más afectadas con tasas de mortalidad de 1.91/100000 y 1.86/100000 **Figura 1A**.

Teniendo como referencia el “Anuario de estadísticas de Salud; camas y egresos hospitalarios 2018” [7], en 2018 hubo 650 altas hospitalarias por MM **Figura 1B**, de las que 53 (8.2%) casos correspondió a defunciones. Las provincias con el mayor número de altas hospitalarias para ese año fueron Guayas (212), Azuay (115), y Pichincha (94).

Una de las dificultades que existe en Ecuador, para el diagnóstico de MM es el número reducido de hematólogos, así como la centralización de estos profesionales en las ciudades más grandes del país como son Quito, Guayaquil y Cuenca, la mayoría de ellos trabajando en hospitales de tercer nivel de atención **Figura 1C**. Al no tener una valoración especializada oportuna, y la falta de sospecha de la enfermedad en el primer y segundo niveles de salud puede traer como consecuencias que los pacientes afectados por MM sean diagnosticados tardíamente, tengan un retraso en la terapéutica, y

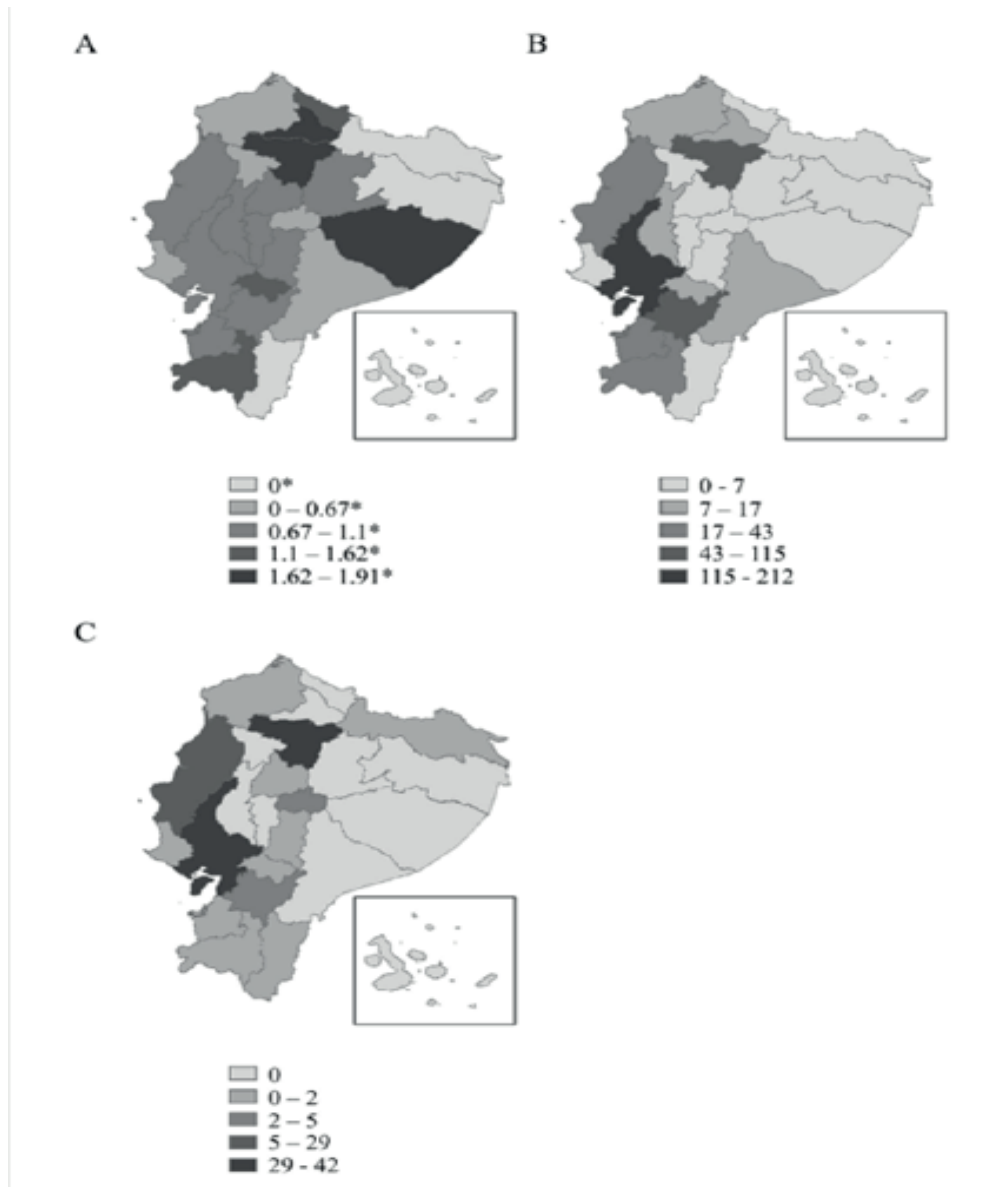


Figura 1. A, Tasas de mortalidad de Mieloma Múltiple en Ecuador, presentadas por provincias, Año 2019; B, Altas hospitalarias por Mieloma Múltiple en Ecuador, presentadas por provincias, Año 2018; C, Número de especialistas en hematología en Ecuador, por provincia, Año 2018.

sufran con mayor gravedad las comorbilidades propias de la enfermedad [8].

Para el diagnóstico del MM, en 2014 el International Myeloma Working Group (IMWG) presentó el consenso de los criterios diagnósticos para MM activo. Estos incluyen el cumplimiento de un infiltrado de células plasmáticas clonales en médula ósea  $\geq 10\%$ , o presencia de plasmocitoma óseo o extramedular, y uno o más de los siguientes eventos definitorios del mieloma: a) Evidencia de daño en órgano blanco que puede ser atribuible a la proliferación patológica de células plasmáticas, específicamente hipercalcemia ( $>11$  mg/dL), insuficiencia renal ( $>2$  mg/dL), anemia ( $<10.0$  g/dL), y una o más lesiones osteolíticas por radiografía esquelética, tomografía computarizada (TC), o tomografía por emisión de positrones (PET-TC), o b) Uno o más de los marcadores de malignidad, infiltrado de células plasmáticas clonales en médula ósea mayor  $\geq 60\%$ , radio de cadenas ligeras involucrado: no-involucrada  $\geq 100$ , o más de una lesión focal por resonancia magnética nuclear (RMN) [3].

Para la estadificación, hace casi 40 años, se introdujo un sistema desarrollado por Durie y Salmon; sin embargo, a pesar de que tiene un amplio uso, su capacidad pronóstica es limitada. En este contexto, en 2005 se creó un sistema internacional de estadificación (ISS) para predecir la progresión de la enfermedad estableciendo tres grupos de pacientes según los niveles de albúmina sérica y  $\beta 2$ -microglobulina, y fue revisado en 2015 incluyendo variables citogenéticas y los niveles de LDH (R-ISS) [9,10]. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, como los países latinoamericanos el acceso a herramientas diagnósticas como FISH puede ser limitado. Esto fue evidenciado por el Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (GELAMM), quienes reportaron para esta región, que el acceso a iFISH varía del 32.6% en las instituciones públicas al 67% en las privadas, y la disponibilidad de citogenética convencional varía del 41.7% en las instituciones públicas al 85.6% en las privadas, dificultando así el uso extendido de R-ISS [11]. De forma

más desalentadora, un estudio realizado en siete países de América Latina evidenció que el 31.9% de los pacientes incluidos no tenían documentado su estadio ISS, lo que refleja la relativa falta de acceso, incluso a la cuantificación de beta 2 microglobulina [12].

Actualmente desconocemos cual es el acceso que hay a estas pruebas en Ecuador. Sin embargo, es necesario señalar que la sola presencia de especialistas en hematología no es suficiente para establecer el diagnóstico de MM. Por ejemplo, la identificación de la infiltración plasmocitaria a través de una biopsia tanto en médula ósea como en otros tejidos será realizada por un patólogo, o el análisis de las pruebas de imagen para encontrar lesiones líticas será realizado por un imagenólogo. Esto refuerza la importancia de contar con equipos interdisciplinarios, así como con hospitales de especialidades en cada provincia, de manera que los pacientes no tengan que ser derivados a lugares lejanos para poder ser diagnosticados. La sobrevivencia de los pacientes afectados por MM ha mejorado en las últimas décadas, especialmente después de la inclusión de inhibidores del proteasoma como Bortezomib, e inmunomoduladores como Talidomida y Lenalidomida, junto con el aumento de la disponibilidad de la terapia con altas dosis de melfalán seguido por trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH).

La recomendación actual en pacientes con MM activo está determinada por la elegibilidad para auto-TPH. La eficacia de esta aproximación fue observada en el estudio Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM) 2009, que demostró excelentes resultados en pacientes elegibles a trasplante, con tasas de sobrevivencia global mayor a 80% a cuatro años [13].

En Ecuador, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es de limitado acceso, y únicamente un centro se encuentra habilitado para realizar este procedimiento habiéndose realizado este tratamiento a 35 pacientes a nivel nacional en 2018 [14], de los cuales descono-

comos cuantos fueron MM. Esto pone en desventaja a los pacientes en Ecuador dado que aunque fueran candidatos a auto-TPH no pueden acceder al mismo, privándolos de la mejor estrategia terapéutica, y aumentando la probabilidad de recaída temprana y la posibilidad de una menor sobrevida.

Tanto en pacientes candidatos o no candidatos a auto-TPH, la recomendación estándar para el tratamiento de inducción son los planes basados en Bortezomib o en Lenalidomida, siendo la combinación Bortezomib, Lenalidomida, y Dexametasona (VRd) la más recomendada [15]. Sin embargo, combinaciones como Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona (CyBorD); Bortezomib + Talidomida + Dexametasona (VTD); Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD); o Bortezomib + Melfalán + Prednisona (VMP), son planes ampliamente usados. Es importante tener en cuenta que el plan elegido se debe ajustar a las características de cada paciente y el acceso a los distintos medicamentos.

Hasta el año 2019, en el Ecuador no estaba autorizado el uso de Bortezomib en primera línea lo que limitaba seriamente la aplicación de protocolos internacionales. En la décima revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB) publicada por el Consejo Nacional de Salud de Ecuador al momento se incluyen Ciclofosfamida (oral y parenteral), Melfalán (oral y parenteral), Talidomida, y Bortezomib para primera línea de tratamiento, y Lenalidomida en pacientes refractarios o recaídos a dos terapias previas de tratamiento. Cabe recalcar que el sólo hecho de que los medicamentos consten en el CNMB no asegura la disponibilidad en los hospitales ya que esto depende de la oportuna asignación de presupuestos y cumplimiento de procesos burocráticos de compras públicas.

Otro problema de particular importancia en Ecuador es la falta de acceso a auto-TPH, incluso en pacientes elegibles, dada la escasa cantidad de camas de trasplante y la larga lista de espera que en ocasiones sobrepasa los 12 meses desde la documentación de respuesta

completa o muy buena respuesta parcial hasta que puedan acceder al auto-TPH.

Es lógico pensar que si estos pacientes no van a acceder a trasplante deberían ser tratados con las mejores opciones posibles, y en este sentido deberían tener la oportunidad de recibir en primera línea de tratamiento el esquema triplete VRd con el objetivo de alcanzar la mejor respuesta posible. El objetivo principal debe enfocarse a completar el tratamiento con auto-TPH una vez alcanzada la mejor respuesta posible con tripletes basados en IP e IMiDs. Las nuevas opciones terapéuticas Daratumumab, Pomalidomida, o Carfilzomib deberán considerarse en aquellos pacientes que han progresado o recaído con los tratamientos convencionales [16]. Finalmente, el beneficio de la terapia de mantenimiento ha sido observado principalmente con Lenalidomida y Bortezomib, por lo que es necesaria la aprobación de estos dos fármacos para esta indicación [17].

Otro escenario corresponde a los pacientes añosos no elegibles a trasplante, en quienes la primera línea de tratamiento recomendada suele ser los planes Lenalidomida + Dexametasona (Rd), y VMP, ambos aprobados por la European Medicines Agency (EMA) [18]. Este grupo al momento cuenta con pocas opciones terapéuticas con limitaciones similares a los pacientes elegibles.

Existen varias limitaciones a superar en el manejo de MM en Ecuador que incluyen el déficit y centralización de especialistas médicos en las principales ciudades del país, la tardanza en diagnóstico y referencia al especialista, el deficiente acceso a test diagnósticos básicos y especializados, el reducido número de unidades de hemato-oncología especialmente en hospitales de provincia, y el limitado número de opciones terapéuticas incluyendo el auto-TPH. Adicionalmente, es importante reportar datos nacionales tanto en estudios observacionales como experimentales, que permitan conocer la realidad de nuestra población con respecto a la biología de la enfermedad y las respuestas al tratamiento disponible.

## Referencias

1. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-476.
2. Hussein MA. Multiple myeloma: most common end-organ damage and management. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(2):170-8.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
4. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-6.
5. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* 2018;7(5):2101-08.
6. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Defunciones generales 2019. [Internet]. Quito: Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos; 2019 [citado 2020 Sep 4]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales-2019/>
7. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Camas y egresos hospitalarios. [Internet]. Quito: Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos; 2019 [citado 2020 Sep 4]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
8. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM.* 2007;100(10):635-40.
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for Multiple Myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
11. Riva E, Schutz NP, Peña C, Villano F, Ruiz-Argüelles GJ, Navarro JR, et al. Significant differences in test availability and access to novel drugs for multiple myeloma between public and private hospitals in Latin America. Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (GELAMM). *Blood* 2018;132(1):2244.
12. de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 188(3):383- 93.
13. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Cailot D, Escoffre M, et al. Autologous transplantation for Multiple Myeloma in the era of new drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood* 2015;126(23):391.
14. Huertas J, Garrido D, Serpa F. Organ transplantation in Ecuador. *Transplantation.* 104(3):445-47.
15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 95(5):548-67.
16. Rajkumar, SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019; 37(S1): 62-65.
17. Raza S, Safyan RA, Rosenbaum E, Bowman AS, Lentzsch S. Optimizing current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the hematologist. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(2):55-70.
18. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv52-iv61.