



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE MIELOMA
MÚLTIPLE CON BORTEZOMIB/TALIDOMIDA/ESTEROIDE Y CON
MELFALAN/TALIDOMIDA/ESTEROIDE EN PACIENTES NO CANDIDATOS A
TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA DEL SISTEMA HOSPITALARIO DE PEMEX. DEL
01 ENERO DEL 2000 AL 31 DE NOVIEMBRE DEL 2015**

**TITULACIÓN DE POSTGRADO POR TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
Dr. ADRIÁN HERNÁNDEZ LÓPEZ**

**TUTORES
Dr. LUIS FERNANDO PÉREZ JACOBO
Dra. NADIA DEL CARMEN GONZÁLEZ FERNÁNDEZ**

CIUDAD DE MÉXICO JULIO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTOR

Dr. Adrián Hernández López
Residente 4º año Medicina Interna
Hospital Central Norte Pemex

ASESORES

Dr. Luis Fernando Pérez Jacobo
Médico adscrito al Servicio de Hematología del Hospital Central Norte Pemex

Dra. Nadia del Carmen González Fernández
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte Pemex

VO. BO.

Dr. Luis Javier Castro D'Franchis
Director del Hospital Central Norte Pemex

Dr. Leonardo Limón Camacho
Jefe de Enseñanza del Hospital Central Norte Pemex

Dr. José Oscar Terán González
Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte Pemex

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Central Norte por ser fuente de grandes formadores de la salud, siendo el campo de entrenamiento elemental para la línea de Médicos Internistas y la oportunidad de formar parte del enlistado de los instituidos.

A mis profesores quienes a base de esfuerzo y grandes ejemplos contribuyeron a crear un buen porvenir de gratas experiencias.

DEDICATORIAS

Indudablemente el camino del hombre es forjado por las huellas ancestrales y la interminable inspiración por conocer más allá de lo que los propios ojos han visto y de lo que la mente ha llegado a imaginar...

A MIS PADRES... Como base fundamental de mi origen e inspiración, la indudable audacia de mis progenitores por hacerme ver el camino después de largas tormentas, por mantenerme con la vista sin temeridad para seguir con paso firme sobre el camino, y por a pesar de las debilidades que la vida nos ha puesto seguir tan firmes y robustos como diques que chocan sobre las olas...

A MI HERMANA... La pequeña dama que a pesar de la lejanía de sus palabras y su sutil sonrisa al vernos triunfar al día con día, continúa siempre fiel a sus principios y a la serenidad de hermandad que desde pequeños hemos forjado...

A MI HERMANO... Quien se ha ido de nuestra vista pero jamás de nuestra vida, El primogénito de la hermandad pues sin sus ejemplos, sin sus embates de hermano... la hambruna de la ignorancia habría llegado a mí, el ejemplo de su coraje y de la superación interminable fue y será siempre fundamental para continuar y llegar a la saciedad de la vida y del saber...

A VÍCTOR... Y con la última pieza, la más pequeña, pero quizás la más fuerte pues con sus cortos años ha sabido superar nuestra lejanía del día a día, nuestras inconsolables lágrimas al vernos lejos y la espera de poder darnos un abrazo y sonreír al aprender juntos de la vida.

A MIS AMIGOS... Quienes me han permitido compartir parte de nuestras historias y momentos inigualables en nuestras vidas, quienes en el camino continuamos procurando por la vida y el bienestar con nuestra grata sonrisa.

ÍNDICE

Índice	5
Antecedentes	6
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	24
Justificación	25
Hipótesis	26
Objetivo general	26
Objetivos específicos	
Metodología	27
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Universo de estudio	
Variables	
Análisis estadístico	
Recursos	
Consideraciones éticas	30
Resultados	31
Discusión	40
Conclusiones	44
Recomendaciones	44
Anexos	45
Bibliografía	46

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE MIELOMA MÚLTIPLE CON BORTEZOMIB/TALIDOMIDA/ESTEROIDE Y CON MELFALÁN/TALIDOMIDA/ESTEROIDE EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA DEL SISTEMA HOSPITALARIO DE PEMEX. DEL 01 ENERO DEL 2000 AL 31 DE NOVIEMBRE DEL 2015

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia progresiva de células plasmáticas que se caracteriza por una resistencia reducida contra la infección, lesiones óseas (dolor óseo y fracturas), insuficiencia renal y anemia. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el MM representa 1% de todas las neoplasias malignas y 10-15% de las neoplasias hematológicas y, con base en los datos proporcionados en las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple, esta enfermedad corresponde a 4-8% de los padecimientos hematooncológicos en México. (1)

El MM es una enfermedad de larga data cuya primera descripción es referida por el Dr. Samuel Solly en dos pacientes, a la que nombro "*mollities ossium*"; siendo el primero en 1845 cuando el Dr. William Macintyre relató el caso de un joven de nombre Thomas Alexander McBean de 44 años en la ciudad de Londres y una joven de 39 años, Sarah Newbury. Siendo en el caso de McBean en donde el Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina dando origen a la descripción de las proteínas de Bence Jones (BJ), pero no fue hasta 1873 que Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término MIELOMA MÚLTIPLE para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes. (2)

Durante décadas el diagnóstico de MM requirió la presencia de daño a órgano blanco, conocido como el criterio CRAB (Calcium elevatum, Renal dysfunction, Anemia, Bone disease, por sus siglas en inglés), que incluye aumento del nivel de calcio, disfunción renal, anemia y lesiones óseas destructivas. Sin embargo, los criterios actualizados permiten el tratamiento de pacientes que tienen un riesgo tan alto de progresión a la enfermedad sintomática que es evidente que se beneficiarían de la terapia y podrían vivir más tiempo si se tratan antes de que se produjera un daño orgánico grave. Actualmente el International Mieloma Working Group (IMWG) define al MM activo como: clona de células plasmáticas de médula ósea del 10% o plasmocitoma

óseo comprobado por biopsia y una o más de las características de CRAB y eventos definitorios de mieloma como son: 60% o más de células plasmáticas clonales en el examen de médula ósea, relación de cadena ligera libre involucrada/no afectada de suero de 100 o más, siempre que el nivel absoluto de la cadena ligera involucrada sea de al menos 100mg/L, o más de una lesión focal por resonancia magnética (IRM) que sea de al menos 5 mm o más. (3)

El MM es principalmente una enfermedad de los ancianos, con el 70% de los pacientes de 65 años o más al momento del diagnóstico. Esta tendencia tiene implicaciones notables para el manejo farmacológico del MM; la quimioterapia de dosis altas y el trasplante de células madre son los tratamientos convencionales para pacientes con MM menores de 65 años, con un estado de funcionamiento y función orgánica conservado; no obstante, este enfoque puede no ser adecuado para pacientes con MM mayores o aquellos con enfermedad concomitante. (4)

Esta enfermedad es heterogénea y su curso clínico es muy variable. Algunos pacientes con MM vivirán durante años con síntomas mínimos, mientras que otros experimentan un curso clínico agresivo caracterizado por una progresión rápida y una supervivencia corta. Sin embargo, el MM se considera incurable ya que con el tiempo, la mayoría de los pacientes eventualmente recaen o se vuelven refractarios a los regímenes de tratamiento existentes.

Históricamente, la combinación de melfalán y prednisona (MP) introducida en la década de 1960 fue el estándar de atención durante mucho tiempo. Compuestos recientemente introducidos como un agregado a MP, como la talidomida en 2006 y el bortezomib en 2010, han mejorado significativamente los resultados terapéuticos para los pacientes con MM, y la supervivencia puede prolongarse. Por otro lado, en años recientes, el régimen con bortezomib/melfalán/prednisona (VMP) ha mostrado mejores resultados al compararse con melfalán y prednisona. Así también, se ha comparado VMP vs MPT en pacientes no candidatos a trasplante de médula ósea encontrando tasas de respuesta similares; no obstante poco se ha descrito sobre esquemas que contienen melfalán versus esquemas que contienen bortezomib y talidomida. (5)

MARCO TEÓRICO

El mieloma es una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación incontrolada de células plasmáticas clonales en la médula ósea; que principalmente afecta a personas mayores y el riesgo de desarrollar mieloma aumenta con la edad; siendo más común en los hombres que en las mujeres, y casi dos veces más común en las poblaciones negras en comparación con las poblaciones blancas y asiáticas. (6) El MM representa aproximadamente el 1.8% de todos los cánceres y un poco más del 15% de neoplasias malignas hematológicas en los Estados Unidos, diagnosticada con mayor frecuencia en personas de 65 a 74 años, con una edad media de 69 años. (7)

El MM se define por la presencia de proteína monoclonal en la orina y/o suero, y células de plasma de médula ósea mayores del 10%. Cuando no se detecta proteína monoclonal, una proporción anormal de cadena ligera libre en suero es un signo adicional de MM. (8)

El diagnóstico de MM debe basarse en las siguientes pruebas: (10)

- Detección y evaluación del componente monoclonal (M-) por electroforesis de proteínas en suero y/u orina (concentrado de 24 h de recolección de orina); cuantificación nefelométrica de Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM; caracterización de las cadenas pesadas y ligeras por inmunofijación; y medición de cadena ligera libre (CLL);
- Evaluación de la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea (MO): aspiración de medula ósea (AMO) y/o biopsias son las opciones estándar para evaluar el número y las características.
- Evaluación de lesiones óseas líticas: radiografía ósea de columna vertebral, pelvis, cráneo, húmero y fémur. Una resonancia magnética (IRM) o tomografía computada (TC) puede ser necesaria para evaluar los síntomas óseos, incluso si la revisión ósea es negativa y el paciente tiene síntomas que sugieren lesiones óseas.
- Recuento completo de células sanguíneas, con creatinina sérica diferencial y nivel de calcio.

Estas pruebas pueden permitir el diagnóstico diferencial entre MM sintomático, mieloma múltiple silente (MMS) y gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

El diagnóstico de MM sintomático requiere:

- $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales en el examen de MO o una biopsia de plasmacitoma comprobado; y
- evidencia de daños en los órganos terminales, los llamados criterios CRAB, relacionado con trastorno de la célula plasmática.

La quimioterapia de dosis alta junto con el autotrasplante de células madre (TACPH) es el tratamiento de primera línea estándar para pacientes más jóvenes y aptos con MM recién diagnosticado (ndMM). (9) No obstante el MM generalmente afecta a pacientes de edad avanzada cuyo pronóstico varía ampliamente y sigue siendo más desfavorable que en pacientes más jóvenes. (11) Asociado con un mayor riesgo de muerte, progresión, eventos adversos no hematológicos y la interrupción del tratamiento, independientemente del estadio de la International Staging System (ISS), las anomalías cromosómicas y el tipo de tratamiento, de acuerdo al estado de fragilidad del paciente. (12)

En la mayoría de las instituciones, los pacientes que se consideran no elegibles para el autotrasplante de células madre son aquellos con más de 65 a 70 años de edad, con una creatinina sérica de 2,5 mg/dL, estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3 o 4, o estado funcional de la Asociación Cardíaca de Nueva York clase III o IV, o una combinación de ambas. (14)

Tradicionalmente la terapia para el MM debe ser iniciado con esquema de inducción y uno de mantenimiento. En pacientes ancianos (definidos típicamente como mayores de 65 años), el uso habitual de fármacos inmunomoduladores (IMiD), como la talidomida y la lenalidomida, y el inhibidor del proteosoma (IP) bortezomib, en combinación con la quimioterapia convencional pueden inducir respuestas profundas y mejorar la supervivencia. (13)

Sobre el diagnóstico

Aproximadamente el 8% de todos los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico. (12) Los signos y síntomas clínicos pueden ser causados por el crecimiento tumoral directo o los productos monoclonales. (14)

El curso clínico de MM es bastante heterogéneo: algunos pacientes mueren por evolución de la enfermedad en pocas semanas, mientras que otros viven más de 10 años. (15) El diagnóstico inicial en todos los pacientes debe incluir un historial y una exploración física y análisis de sangre iniciales con evaluaciones biológicas para diferenciar el MM sintomático y asintomático: un hemograma completo con recuentos diferenciales y plaquetarios, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina sérica y electrolitos séricos. Calcio sérico, albúmina, lactato deshidrogenasa (LDH) y beta-2 microglobulina. (7)

La utilidad de la medición de cadenas ligeras libres (CLL) en suero para el diagnóstico se ha documentado para un amplio espectro de trastornos monoclonales de células plasmáticas, desde condiciones asintomáticas, GMSI y mieloma múltiple latente (SMM) hasta mieloma múltiple MM, particularmente, en mieloma de cadena ligera, mieloma no secretor y oligo-secretor (secreción de bajas concentraciones de proteína monoclonal en suero/orina), amiloidosis de cadena ligera (AL), enfermedad de deposición de cadena ligera (LCDD), macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) y síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel). (18)

La medición de CLL en suero también tiene valor pronóstico en trastornos de células plasmáticas, incluyendo GMSI, mieloma latente, MM, AL y plasmacitoma solitario. (17) El aumento de los niveles de BUN y creatinina indica disminución de la función renal, mientras que los niveles de LDH y de microglobulina beta-2 reflejan la carga de células tumorales. (7)

La evidencia de 3 estudios que incluyeron 4054 pacientes sugiere que la combinación de análisis de la cadena ligera sérica libre con electroforesis de proteínas séricas mejora la sensibilidad para el diagnóstico de trastornos de células plasmáticas con una estimación conjunta de 94%. (6)

Una proteína monoclonal puede detectarse mediante electroforesis de proteína sérica sola en el 82% de los pacientes y mediante inmunofijación sérica en el 93%; una combinación de estudios de inmunofijación de proteínas en suero y orina mejora la sensibilidad al 97%. (15) Así como la electroforesis de proteínas séricas (EPS) con electroforesis de inmunofijación de seguimiento (IFE) más CLL séricas tenía una

sensibilidad del 82% y una especificidad del 97% y el IFE sérico más IFE en orina tenía una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% para el diagnóstico. (6) A su vez se ha encontrado que en menos del 3% de los pacientes no presenta evidencia de paraproteínas monoclonales (mieloma no secretor). (15)

Otras técnicas de imagen incluyen la tomografía computarizada de cuerpo entero (WB-CT), la resonancia magnética (IRM) y la tomografía por emisión de positrones CT (PET-CT). Estos son más sensibles y específicos que la exploración esquelética y pueden identificar lesiones de tejidos blandos no vistas en el examen óseo. (6)

De tal manera se ha recabado todas las características de las gamapatías monoclonales en:

- Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS)

Se deben cumplir los tres criterios:

- Proteína monoclonal sérica <3 g / dl
- Células plasmáticas clonales MO <10%, y
- Ausencia de daño en los órganos terminales, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (CRAB) que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de las células plasmáticas. (10)

A partir de los resultados de la evaluación clínica y de los mencionados anteriormente, los pacientes se clasifican en aquellos que tienen una enfermedad latente (asintomática) o una enfermedad activa (sintomática). (7)

Mieloma latente (asintomático)	Mieloma activo (sintomático)
---------------------------------------	-------------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Proteína monoclonal sérica: IgG o IgA > 3 g / dL, Ó ➤ Proteína de Bence-Jones ≥500 mg/24 h, Y/O ➤ Células de plasma de médula ósea clonal 10% -60%, Y ✓ Ausencia de eventos que definen el mieloma o amiloidosis. ✓ Si la revisión ósea es negativa, evalúe la enfermedad ósea con IRM de cuerpo entero o PET/CT 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Células plasmáticas clonales de médula ósea ≥10% o biopsia ósea demostrada o Plasmocitoma extramedular, ➤ Y Cualquiera o más de los siguientes eventos que definen el mieloma: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Calcio > 0.25 mmol/L (>1 mg/dL) más alto que el límite superior de normal o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL) ✓ Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dL [$>177 \mu\text{mol/L}$] o aclaramiento de creatinina <40 ml/min) ✓ Anemia (hemoglobina <10 g/dL o hemoglobina > 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad) ✓ Una o más lesiones óseas osteolíticas en la radiografía esquelética, CT, o PET/CT ✓ Células plasmáticas de médula ósea clonal 60% ✓ Proporción de CLL en suero anormal: 100 (kappa implicado) o $\leq 0,01$ (lambda involucrado) ✓ > 1 lesión focal en estudios de MRI ≥ 5 mm
---	--

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014

A diferencia de las pacientes con muchas otras enfermedades malignas, los pacientes con MM indolente o "asintomático" no requieren terapia inmediata. En general, se recomienda no comenzar la terapia hasta que haya evidencia de daño de órgano final, como se manifiesta en el acrónimo CRAB, sin embargo, pacientes con alto riesgo de evolución a MM podrían beneficiarse de una terapia temprana. (16)

Factores pronósticos y de trasplante

Los factores pronósticos (o marcadores) brindan información sobre un posible desenlace de la enfermedad; independiente del tratamiento utilizado, y puede ser empleado para la estratificación del riesgo. Por ejemplo, los pacientes de mieloma de alto riesgo que tienen un mal desempeño con los tratamientos convencionales pueden ser tratados de forma más agresiva, en base a esta estratificación de riesgo. (21) Las personas con mieloma sintomático se clasifican según la etapa de la enfermedad, de acuerdo al Sistema Internacional de Estadificación (ISS). (22)

También es necesaria una evaluación específica para definir los perfiles de fragilidad de los pacientes mayores. (23) Generalmente se acepta el uso de 65 años como límite de edad para TACPH, de esta forma para pacientes de 65-75 años de edad, se sugiere una terapia convencional de dosis completa. Para pacientes mayores de 75 años (o menores con comorbilidades significativas), las dosis de cualquier terapia deben reducirse y se debe considerar un enfoque más gentil. (22) Se están incorporando la evaluación geriátrica exhaustiva y frágil (CGA) para guiar las decisiones de tratamiento para pacientes con cáncer, específicamente MM. (23) Zhong et al., documentaron la evaluación geriátrica (GA) que consistió en las siguientes tres herramientas: Índice de Actividades de la Vida Diaria (ADL) de Katz, índice de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (IADL) de Lawton y el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC). (23) encontrando que los componentes geriátricos influyeron en la supervivencia global (SG). En los pacientes frágiles, incluidos aquellos >75 años de edad, las disminuciones funcionales indicadas por los puntajes ADL e IADL y la presencia de comorbilidades se asociaron con peor SG. Se observó una SG reducida para pacientes >75 años para pacientes con puntajes ADL ≤ 4 (HR: 1.36) y puntajes IADL ≤ 5 , y para pacientes con puntajes ICC ≥ 2 . (23)

El ISS desarrollado por el IMWG utiliza b2-microglobulina sérica y albúmina sérica para proporcionar un sistema de clasificación de tres etapas reproducible que define tres grupos de riesgo con mediana de supervivencia de 62 meses (suero b2-microglobulina menor 3.5mg/l y albúmina sérica mayor 3.5 g / l), 44 meses (suero b2-microglobulina mayor 3.5 mg/l y albúmina sérica menor 3.5g/l o suero b2-microglobulina 3.5-5.5 mg/l) y 29 meses (suero b2-microglobulina mayor 5.5 mg/l). (22)

International Staging System (ISS) for multiple myeloma (adapted from Greipp et al, 2005)

Stage	Criteria	Median survival in
I	Serum $\beta 2$ microglobulin < 3.5 mg/l (296 nmol/l) and serum albumin > 3.5 g/dl (35g/l or 532 μ mol/l)	62 months
II	Neither I or III*	45 months
III	Serum $\beta 2$ microglobulin > 5.5 mg/l (465 nmol/l)	29 months

Upper normal value for serum $\beta 2$ microglobulin is 2.0 mg/L
The normal range for serum albumin is 3.5 to 5.5 g/dL

Factores adicionales, como la relación de cadenas ligeras libres en suero o el marcador de resorción ósea (ICTP), incorporados en el ISS pueden mejorar la estratificación del riesgo. (22) Un análisis multivariado ajustado a ISS reveló que el riesgo de muerte era más alto en pacientes mayores de 75 años. Tras la combinación del puntaje de fragilidad con el ISS establecido, se encontró que las tasas de SG a 3 años eran del 49% en el grupo frágil ISS II/III y del 90% en el grupo ISS I. (23) ISS III se asocia con el resultado más pobre. (10)

Recientemente, el Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma propuso un puntaje de fragilidad que incluye la edad, la evaluación geriátrica y la comorbilidad evaluada por ICC. Este sistema de puntuación se basó en los datos de tres ensayos clínicos prospectivos y predice la mortalidad y el riesgo de toxicidad en pacientes con mieloma. (27) La mortalidad aumentó en los pacientes con comorbilidad según el índice de comorbilidad de Charlson en comparación con los pacientes sin comorbilidad. Siendo la comparación entre ICC <2 vs. ICC ≥2 demostrando un aumento de la mortalidad en el grupo con alta comorbilidad. (27). Determinando así los criterios para candidato a TACPH.

Se han determinado otras anomalías citogenéticas basadas en Hibridación Fluorescente in situ (FISH), entre las cuales se ha encontrado que los pacientes con deleción 13 aislado no tienen un resultado menos favorable, aunque los del 13 asociados con la deleción 17p o t(4:14) se asocian con resultados más precarios. Por FISH, t(4;14) o t(14:16) se asocia con un peor resultado; t(11:14) no tiene un resultado negativo; la hipodiploidía se asocia con un resultado más favorable de la enfermedad. (22) Las anomalías del cromosoma 1 y t(14; 16) también son factores pronósticos adversos. (10) Recientemente se ha demostrado que la combinación de t(4; 14) y del (17p), junto con el estadio ISS, podría mejorar significativamente la evaluación pronóstica en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y SG. (10)

En relación al CRAB

El principal mecanismo de lesión renal son las lesiones tubulointersticiales, como la nefropatía por depósito, una consecuencia directa de la alta concentración sérica de

cadena ligera libre de inmunoglobulina, caracterizada por atrofia tubular y fibrosis tubular intersticial y la más frecuente (aproximadamente 90%) forma de daño renal. (28) Según el sistema de estadificación de Durie & Salmon, los niveles séricos de creatinina de 2 mg/dL o más definen la insuficiencia renal (IR) y representan uno de los criterios diagnósticos de 'CRAB' para el MM sintomático. (28)

La anemia, que generalmente es normocrómica y normocítica, es otra complicación frecuente de MM. Está presente en aproximadamente el 75% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en casi todos los pacientes con enfermedad no controlada. (28) La infiltración de MO por el mieloma en sí conduce a un número reducido de precursores eritroides, deficiencia de eritropoyetina (en pacientes con IR), disminución de la capacidad de respuesta de los pro-eritroblastos y células formadoras de colonias eritroides (CFU-E) a la eritropoyetina, alteración de la utilización de hierro debido a una mayor producción de hepcidina secundario a la inflamación crónica e incremento inducido por paraproteína del volumen plasmático. (28)

El tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) puede iniciarse en pacientes con anemia sintomática persistente (generalmente niveles de Hb <10 g/dL) en quienes se han excluido otras causas de anemia (es decir, deficiencia de hierro o B12, hemólisis, etc.). La dosis estándar de Epo- α es de 40,000 U/semana, de Epo- β 30,000 U/semana y de darbepoetin 150 μ g/semana o 500 μ g cada tres semanas. (28)

La enfermedad ósea osteolítica es una de las características más destacadas del mieloma, y está presente en hasta el 80% de los pacientes en el momento del diagnóstico. (28) El estudio esquelético basado en la radiografía convencional (Rx) se considera actualmente la técnica estándar para la detección de lesiones líticas en pacientes con MM y se recomienda para la detección de enfermedad ósea en los criterios CRAB que se utilizan para la definición de eventos que definen el mieloma. (28)

La tomografía computada de dosis baja de cuerpo entero (WBLD-CT) es el nuevo procedimiento estándar para el diagnóstico de enfermedad lítica en pacientes con MM teniendo un grado 1A de recomendación. La radiografía convencional también puede usarse si WBLD-CT no está disponible. En pacientes asintomáticos sin

enfermedad lítica en WBLD-CT, se debe realizar una MRI de todo el cuerpo (o una IRM espinal y pélvica si no se dispone de cuerpo completo) y en presencia de más de 1 lesión focal se caracteriza a los pacientes con enfermedad sintomática que necesita terapia. La PET-TC puede ser útil para una mejor definición de la respuesta completa o rigurosa (RC o RCe) y para la progresión de la enfermedad. (28) Todos los pacientes con MM con función renal adecuada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min) y enfermedad osteolítica en el momento del diagnóstico deben tratarse con ácido zoledronico (AZ) (4mg, durante una infusión de al menos 15 minutos, cada 3-4 semanas) o pamidronato (90 mg, en una infusión de 2-4 h, cada 3-4 semanas), por vía intravenosa, además de la terapia específica contra el mieloma. (28)

Aunque no es un criterio que se incluya en el CRAB, el mieloma múltiple se asocia con una mayor tasa de infecciones, que es la principal causa de muerte para los pacientes con mieloma. La inmunodeficiencia innata relacionada con el mieloma involucra diversas partes del sistema inmune e incluye la disfunción de las células B, así como las anomalías funcionales de las células dendríticas, T y asesinas naturales (NK). (28)

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae*, bacilos gramnegativos y virus (influenza y herpes zoster) son las causas más frecuentes de infección en pacientes con mieloma. (28) Recomendándose la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, pero no se garantiza la eficacia para todas las vacunas debido a una respuesta inmune subóptima. (28)

Terapia de inducción y mantenimiento

La lista de opciones preferidas para los candidatos no trasplantados incluye bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (CyBorD) como terapia inicial para pacientes con MM inelegible para ASCT el cual se estudió en el ensayo de fase II EVOLUTION53, siendo recomendada como opción de terapia primaria (categoría 2A). (7); bortezomib/lenalidomida/dexametasona es activo y bien tolerado en todos los pacientes con MM recién diagnosticado independientemente del TACPH (7), siendo incluido por el panel de NCCN como una opción de categoría 1 (7); y lenalidomida/dosis bajas de

dexametasona también es recomendada de primera opción. Los regímenes que contienen melfalán ya no se consideran el estándar de atención en este entorno porque los agentes nuevos están disponibles y son accesibles para los pacientes en los Estados Unidos. (7) melfalán-prednisona (MP) había sido la terapia estándar para pacientes con MM recientemente diagnosticado por más de 40 años, y se asocia con una mediana de supervivencia de 29 a 37 meses. (20)

Para pacientes con MM no tratado previamente que no sean candidatos para ASCT, la combinación de bortezomib, melfalán y prednisona es una opción de tratamiento de primera línea recomendada y se prefiere al tratamiento con melfalán y prednisona sola. La dosis y el programa recomendados de bortezomib es de 1.3 mg / m² administrado como un bolo intravenoso rápido durante 3-5 seg. los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 durante los ciclos 1 a 4 y los días 1, 8, 22 y 29 durante los ciclos 5 a 9. melfalán 9 mg/m² y prednisona 60 mg / m² deben administrarse los días 1 a 4 de un ciclo de 6 semanas, se da un total de nueve ciclos. (21) El tratamiento con combinaciones de bortezomib se recomienda para todos los subgrupos de pacientes (es decir, pacientes mayores, pacientes con insuficiencia renal , pacientes con un perfil citogenético de alto riesgo, pacientes expuestos a múltiples líneas de tratamiento previas y TACPH y pacientes con un nivel elevado de b2-microglobulina). (21)

En base a los resultados del estudio Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma (VISTA), que mostró una diferencia significativa entre la terapia con bortezomib más melfalán y prednisona (VMP) en comparación con la terapia con MP en términos de Remisión completa (RC), tiempo de progresión (TP) y la SG, el VMP ahora se reconoce como una terapia estándar para pacientes con MM con edades ≥ 65 años. (20)

Cinco estudios aleatorizados han comparado la combinación de talidomida y MP (MPT) a MP en pacientes ancianos con MM recientemente diagnosticado. Estos estudios informaron sistemáticamente que la MPT resultó en una respuesta parcial muy buena (MBRP) y una SLP más prolongada (13-27,5 frente a 10-19 meses). Sin embargo, solo dos estudios demostraron una mejor SG con MPT (45,3-51,6 frente a 27,7-32,2 meses), y dos estudios informaron una SG similar con MPT. (22)

Generalmente, los pacientes mayores de 65 años no se consideran elegibles para melfalán 200 mg / m² seguido de ASCT. Dos estudios aleatorizados compararon dosis intermedias de melfalán (100 mg/m²) y ASCT de intensidad reducida con MP. En pacientes de 65-70 años, ASCT fue superior a MP. Sin embargo, en pacientes de 65-75 años, las tasas de respuesta fueron superiores con ASCT, pero no hubo diferencia en SLP o SG en comparación con MP. (22)

En el ensayo VISTA, el VMP fue superior al MP, con reducciones de riesgo en la progresión (52%) y en la muerte (31%). (25) Los regímenes de MPT y VMP ahora se consideran el nuevo estándar de atención para pacientes con MM no candidatos a TACPH. (25) El estudio VISTA refleja la tasa de RC fue del 21% en el grupo de VMP y del 13% en el MPT, la tasa de RP fue del 78% en el grupo de VMP y del 69% en el MPT. (25) Se observó un beneficio de SLP estadísticamente significativo con VMP en pacientes <75 años, en mujeres, en todos los subgrupos de pacientes definidos por Durie-Salmon, ISS estadio III, creatinina <1,2 mg/dl, isotipo IgA y en los casos que lograron RP. (25)

Cuando los pacientes fueron estratificados por ensayo, los casos tratados con VMP en PETHEMA-GEM05MAS65 mostraron una SLP estadísticamente mejor que los casos tratados con MPT en los ensayos NMSG, HOVON-49 y TMSG, pero no fueron diferentes de los tratados con MPT en GISMM-2001, mientras que los casos tratados con VMP en GIMEMA-MM0305 mostraron una SLP estadísticamente mejor que los casos tratados con MPT en el ensayo HOVON-49, no fueron diferentes a los tratados con MPT en ensayos NMSG y TMSG, y fueron peores que los tratados con MPT en GISMM-2001. (25)

Los miembros del panel de NCCN de acuerdo a los resultados del estudio UPFRONT agregaron bortezomib a la lista de regímenes de mantenimiento preferidos con una designación de categoría 2A. (7) Sin embargo, la terapia de mantenimiento sistemático tampoco se recomienda en pacientes de edad avanzada. (10)

Acerca de los fármacos

En 2008, el bortezomib fue aprobado por la Health Canada para su uso como tratamiento de primera línea para pacientes con mieloma múltiple que no son candidatos para el trasplante de células madre. (21)

Bortezomib es un ácido dipeptidil borónico, inhibidor de proteosoma reversible que se dirige principalmente a los sitios activos de tipo quimotripsina y caspasa del proteasoma con un efecto mínimo sobre la actividad de tipo tripsina (19). Este inhibe la activación de NK-kB en las células y en el microambiente tumoral, disminuye la adherencia de las células de mieloma al compartimiento de células estromales, bloquea la señalización de IL-6 e induce directamente la apoptosis de las células tumorales. (30)

Mediante la inhibición del proteasoma, bortezomib actúa a través de múltiples mecanismos para suprimir las vías de supervivencia del tumor y detener el crecimiento tumoral, la diseminación tumoral y la angiogénesis. (19) bortezomib trabaja en la ruta ubiquitina-proteosoma de la homeostasis de proteínas celulares mediante el bloqueo de la acción del proteasoma 26S, una enzima multicatalítica que degrada proteínas anormales o mal plegadas dirigidas a la destrucción, en particular las relacionadas con el ciclo celular y la transcripción génica. Debido a que estas proteínas son más abundantes durante los procesos de carcinogénesis, son clave en la supervivencia del cáncer; la inhibición del proteosoma en las células cancerosas conduce a la apoptosis celular y, por lo tanto, es un objetivo para la terapia. (21)

La talidomida es un fármaco oral, inmunomodulador y antiangiogénico que se ha mostrado prometedor en pacientes con mieloma. Algunos ensayos iniciales sugirieron que la talidomida tiene actividad como tratamiento inicial para pacientes mayores con mieloma. Sin embargo, la conciencia de los riesgos de la talidomida también está aumentando, especialmente un riesgo sustancial de tromboembolismo venoso (TEV). (24) Una dosis más baja de talidomida de 100 mg/día en combinación con MP en el estudio IFM 01-01 mostró resultados positivos, en comparación con MP solo, en pacientes mayores de 75 años. (4) Teniendo en cuenta que la dosis de talidomida debe modificarse según la tolerancia en los ancianos para minimizar la toxicidad. En pacientes de 75 años de edad, la dosis recomendada es de 100 mg por día, pudiendo requerir una reducción de dosis de 50 mg / día en caso de efectos adversos. (22)

En MM, el melfalán se administra por vía intravenosa a la dosis de 200 mg/m² seguido de ASCT en pacientes elegibles para trasplante; o por vía oral, en combinación con prednisona en diversas dosis, y generalmente combinado con IP (como bortezomib) o IMiD (como talidomida), tanto en pacientes recién diagnosticados (ndMM) como en pacientes con recaídas/refractarios (RR), no aptos para ASCT. (26) Melfalán, como todas las mostazas de nitrógeno, actúa como agente alquilante de ADN no específico creando aductos bifuncionales con enlaces cruzados en el ADN. Estas uniones covalentes deforman la doble hélice del ADN y son responsables de la acción citotóxica que interfiere con la función de las polimerasas. (26)

Más recientemente, se presentaron los resultados de un ensayo de fase 3, comparando la duración fija de Carfilzomib más MP (KMP) versus VMP para 9 ciclos de inducción. El punto final primario de la superioridad de KMP en la mediana de SLP no se cumplió (22 meses para KMP y VMP). (26)

¿Remisión de la enfermedad vs enfermedad residual?

Los criterios de respuesta se han actualizado recientemente para incluir medidas de evaluaciones de enfermedades residuales mínimas (ERM), así como las definiciones de los criterios de respuesta de IMWG actualizados para RC, RC estricto (RCE), RC inmunofenotípico (RCi), RC molecular (RCM), muy buena respuesta parcial (MBRP), RP, respuesta mínima para mieloma recurrente/refractario como enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (EP) (7)

Tipo de respuesta	Criterios de respuesta
Respuesta completa molecular (RCm)	RC más ASO-PCR negativo (reacción cadena polimerasa alelo-especifico)
Respuesta completa inmunofenotípica (RCi)	RC mas ausencia de aberrancia fenotípica células plasmáticas, en MO con un mínimo de 1 millón de total de células de MO analizadas con citometría de flujo multi-paramétrica (con > 4 colores)
Respuesta completa estricta (RCE)	Respuesta Completa, MÁS: Relación normal de cadenas ligeras libres, y ausencia de células plasmáticas clonales en biopsia de hueso por inmunohistoquímica (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2; para pacientes κ y λ respectivamente, después de contar ≥100 células plasmáticas)
Respuesta completa (RC)	No cumple criterios de RP, MBRP, RC, RCE o progresión de la enfermedad
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	Componente M sérico o urinario detectable en inmunofijación pero no electroforesis ó

	reducción $\geq 90\%$ en proteína M sérica MÁS niveles de proteína M urinarios < 100 mg en 24 h
Respuesta parcial (RP)	Reducción del componente monoclonal en suero $> 50\%$ y en orina de 24h $> 90\%$ o < 200 mg en la orina de 24 h Reducción de $> 50\%$ en la infiltración por células plasmáticas en MO (siempre que la infiltración basal sea $> 30\%$)
Enfermedad estable (EE)	No cumple criterios de RP, MBRP, RC, RCe o progresión de la enfermedad
Progresión de la enfermedad (PE)	Incremento de $> 25\%$ con respecto al nivel más bajo alcanzado - Incremento de $> 25\%$ de la infiltración en MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser $> 10\%$)

International Myeloma Workshop Consensus panel 1. Blood, 2011

La monitorización de MM durante el tratamiento debe realizarse de acuerdo con las condiciones clínicas; para pacientes en remisión, el seguimiento debe ser cada 2 meses. Los criterios de retratamiento son los mismos que los utilizados en el momento del diagnóstico, con la excepción de que el retratamiento debe administrarse en pacientes sin daño orgánico si la proteína M se ha duplicado en menos de 2 meses. (22) Los pacientes en tratamiento deben ser monitoreados para la respuesta a la terapia primaria y para los síntomas relacionados con la enfermedad y/o el tratamiento. Se recomienda reevaluar (después de 1 a 2 ciclos) las pruebas de laboratorio, el estudio esquelético y la aspiración y biopsia de médula ósea, si corresponde, para determinar la respuesta al tratamiento o si la enfermedad primaria es progresiva. (7)

Efectos adversos del tratamiento

En relación a los efectos adversos (EA) del tratamiento farmacológico, se ha descrito a la diarrea en 40.1% pacientes como el más común, seguido de astenia en 37.3% pacientes, neuropatía periférica en 33.9% pacientes, disminución del apetito en 29.9% pacientes y náuseas en 28.3% pacientes. (20) De los EA principales hematológicos fueron citopenias, observándose con frecuencia neutropenia de grado 3 o 4 (14.7%), trombocitopenia (10.7%) y anemia (3.4%). (20)

En todos los pacientes, las combinaciones de fármacos con bortezomib fueron asociadas con una mayor incidencia de neuropatía periférica y eventos hematológicos, así como náuseas y diarrea, a diferencia de los regímenes que no contienen bortezomib. (21) Así también, se demostró que la incidencia de eventos de herpes

zóster en pacientes tratados con bortezomib fue significativamente mayor que en los controles que recibieron dexametasona sola. (21)

Las complicaciones esqueléticas, como la compresión vertebral o el colapso de la osteoporosis, y el dolor derivado de estas complicaciones son comunes. (22) El dolor óseo, la hipercalcemia y las fracturas patológicas son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con mieloma. (22) Los bifosfonatos (BP) IV deben administrarse a intervalos de 3 a 4 semanas a todos los pacientes con MM activo. A su vez el ácido zoledroico (ZOL) mejora la SG y reduce los eventos relacionados con el esqueleto (ERE) sobre clodronato oral (CLO) en pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 años; por lo tanto, debe administrarse hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no alcanzan una RC o una MBRP y continúan en la recaída. (29) De tal manera que todos los pacientes tratados con BP deben tener un aclaramiento de creatinina, electrolitos séricos y monitoreo de albúmina urinaria. (29)

El deterioro renal es común en el mieloma. Los factores implicados en la patogénesis de la insuficiencia renal en MM incluyen la capacidad del componente de cadena ligera de la inmunoglobulina para causar daño tubular proximal, deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, infección y uso de fármacos nefrotóxicos. El uso de AINES, incluidos los medicamentos de venta libre, es un factor desencadenante frecuente. (22) Agentes como la talidomida y el bortezomib no requieren modificación de la dosis en el contexto de la disfunción renal. Se puede usar lenalidomida, pero se debe modificar la dosis y se debe observar la función hematológica estrecha en los primeros ciclos. (22) La administración de suplementos de calcio debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. (29)

El tratamiento debe suspenderse para la neutropenia de grado 4 que dura al menos 7 días a pesar de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos. Cuando el evento adverso se resuelve en el grado 2, el tratamiento puede reintroducirse con la reducción de la dosis al inicio del siguiente ciclo. La profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos también se recomienda para la prevención de la neutropenia febril en pacientes con alto riesgo según la edad, el historial médico, las características de la enfermedad y la mielotoxicidad del régimen de quimioterapia. (22)

En ciclos que contengan MPT las recomendaciones hematológicas son:

- Antes de comenzar un nuevo ciclo:
 - Recuentos hematológicos mínimos aceptables:
 - 1.500 / μ L neutrófilos
 - 75,000 / μ L de plaquetas
 - Si los recuentos hematológicos son bajos:
 - Demorar el tratamiento durante 2 semanas y volver a evaluar los recuentos sanguíneos antes proceder al siguiente ciclo de tratamiento
 - Reducir la dosis de talidomida cuando se reinicie el tratamiento
 - 200-100-50 mg/día a 50 mg cada dos días
 - La dosis de melfalán debe reducirse de 0.25 mg / kg a 0.18 mg / kg a 0,10 mg/kg. (4)

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), eritropoyetina y darbepoyetina, se pueden usar para tratar la anemia asociada a la quimioterapia, y los suplementos de hierro pueden mejorar la efectividad de los AEE. Sin embargo, el uso de AEE para mantener la hemoglobina por encima de 12 g por 100 ml en pacientes con cáncer puede crear riesgos de trombosis. (22) La dosis de AEE debe ajustarse para mantener un nivel de hemoglobina lo suficientemente alto como para evitar la transfusión de sangre, pero por debajo de 12 g por 100 ml.

La elección de la tromboprolifaxis depende del riesgo de tromboembolia venosa asociada a un régimen determinado. Al determinar la forma de tromboprolifaxis se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo: edad, obesidad, antecedentes de tromboembolia venosa, catéter venoso central, comorbilidades, procedimientos quirúrgicos y trombofilia hereditaria, factores de riesgo relacionados con el mieloma (síndrome de hiperviscosidad) y riesgos relacionados con la terapia (dosis altas de dexametasona, doxorubicina o quimioterapia multifarmacológica). (22) En los estudios IFM 99-06 y GIMEMA de MPT en el tratamiento de primera línea de pacientes con MM no diagnosticados elegibles para trasplante, la ocurrencia de TVP y EP fue más alta durante los primeros 4 meses de terapia con MPT. (4)

La aspirina solo se recomienda para pacientes sin factores de riesgo o un factor de riesgo individual/ relacionado con el mieloma. Se recomienda heparina de bajo peso

molecular o warfarina a dosis completa en pacientes con al menos dos factores de riesgo individual o relacionado con el mieloma. (22)

La neuropatía periférica (NP) es un evento adverso que se informa con frecuencia con la terapia con bortezomib y talidomida. (22) Se recomienda la evaluación clínica de todos los pacientes recién diagnosticados antes del comienzo del tratamiento, aunque no se requieren estudios de conducción nerviosa, así como la educación del paciente es importante para asegurar la detección temprana de NP ya que la mayoría de los pacientes desarrollarán NP con suficiente duración de tratamiento con talidomida. (4) Como actualmente no se conocen medicamentos farmacológicos para aliviar los síntomas neuropáticos, la dosis y las modificaciones del programa de tratamiento son los pilares para el tratamiento de la NP. (22) En tres grupos diferentes (CyBorD 42.8%, VMP 66% y VD 55%) NP de grado 3/4 se observó con mayor frecuencia en el grupo VMP (21%), en comparación con CyBorD (2.3%) y VD (5.2%). (30)

Las reacciones cutáneas son prácticamente infrecuentes por lo que únicamente se recomienda que en eventos adversos de grado 3 no hematológicos el tratamiento deba suspenderse hasta que la gravedad se reduzca a grado 1 en cuyo punto el tratamiento puede reiniciarse al 50% de la dosis original. La excepción son los casos de reacciones tóxicas como síndrome de Stevens-Johnson, donde el tratamiento con talidomida debe ser permanente discontinuado. (4)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el sistema hospitalario de Pemex no existe gran diferencia en cuanto a la presentación de edad y diagnóstico en los pacientes de lo ya descrito sobre el mieloma múltiple.

No se han reportado estudios comparativos que determine la remisión completa o parcial de la enfermedad así como la tasa de recidiva o progresión de la enfermedad basados en esquemas MT+esteroide versus VT+esteroide en este grupo de pacientes.

Por lo anterior nosotros nos proponemos estudiar las respuestas en el tratamiento de inducción de mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea con esquemas basados en MT+ Esteroide versus esquemas basados en VT+ Esteroide, seguido de mantenimiento con talidomida a dosis bajas (50-100 mg/día) de sistema hospitalario PEMEX.

Lo que nos lleva a nuestra pregunta de investigación:

☞ ¿Cuál fue la respuesta en los pacientes en tratamiento de inducción de mieloma múltiple basado en VT+ esteroide y basados MT+ esteroide en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea en el sistema hospitalario Pemex?

JUSTIFICACION

Científica

Se han realizado estudios que correlacionan los beneficios de las nuevas terapias de inducción basadas en bortezomib asociadas a trasplante autólogo de medula ósea; sin embargo, no existe la descripción en el tratamiento de inducción en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea, que evalúen las tasas de respuesta de la enfermedad en terapia de inducción basadas en MT+esteroide versus VT+Esteroide.

En esta estudio se intenta describir las respuestas obtenidas con el tratamiento de inducción de mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea basados en VT+esteroide en relación con el esquema MT+esteroide, de sistema hospitalario de Pemex, para documentar las tasas de respuesta de la enfermedad obtenidas.

Epidemiológica

Describir los resultados así como analizar el costo/beneficio en el tratamiento de inducción de mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea basados en MT+esteroide y el encontrado con VT+esteroide, de sistema hospitalario Pemex.

HIPOTESIS

Hipótesis alterna: Existen diferencias en la respuesta encontrada en el tratamiento de inducción del mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea en terapias con VT+esteroide en relación a MT+esteroide del sistema hospitalario de Pemex.

Hipótesis nula: No existe diferencias en la respuesta encontrada en el tratamiento de inducción del mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea en terapias con VT+esteroide en relación a MT+esteroide del sistema hospitalario de Pemex.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la respuesta de la enfermedad en el tratamiento de inducción del mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea en terapias con VT+ esteroide en relación a MT+ esteroide del sistema hospitalario de Pemex.

Objetivos específicos

Analizar la Supervivencia global y libre de progresión de la enfermedad en pacientes tratados con MT+Esteroides en relación a aquellos tratados con VT+Esteroides, en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea.

Analizar la Supervivencia global y libre de progresión de la enfermedad con mantenimiento con talidomida a dosis bajas (50-100 mg) posterior a alcanzar respuesta de la enfermedad en pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de medula ósea.

METODOLOGIA

Criterios de inclusión

- Pacientes portadores de mieloma múltiple no candidatos a trasplante de medula ósea.
- Pacientes con inducción farmacológica a base de melfalan, talidomida, esteroide.
- Pacientes con inducción farmacológica a base de bortezomib, talidomida, esteroide.
- Derechohabienica al servicio de salud Pemex Evaluados ambulatoriamente y en hospitalización de 01 enero 2000 al 30 noviembre 2015.

Criterios de exclusión

- Tratamiento previo de la enfermedad.

Criterios de eliminación

- Con expediente incompleto

Universo de estudio

Se tomará el universo de pacientes por análisis no probabilístico con muestra a conveniencia.

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
RESPUESTA A LA ENFERMEDAD	RESPUESTA COMPLETA Estricta (RCe)	Respuesta Completa, MÁS: Relación normal de cadenas ligeras libres, y ausencia de células plasmáticas clonales in biopsia de hueso por inmunohistoquímica (κ/λ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$; para pacientes κ y λ respectivamente, después de contar ≥ 100 células plasmáticas)	a) Si b) No	CUALITATIVA DICOTOMICA
	RESPUESTA COMPLETA (RC)	No cumple criterios de RP, MBRP, RC, RCe o progresión de la enfermedad	a) Si b) No	CUALITATIVA DICOTOMICA
	MUY BUENA RESPUESTA PARCIAL (MBRP)	Componente M sérico o urinario detectable en inmunofijación pero no electroforesis ó reducción $\geq 90\%$ en proteína- M sérica MÁS niveles de proteína M urinarios < 100 mg en 24 h	a) Si b) No	CUALITATIVA DICOTOMICA
	RESPUESTA PARCIAL (RP)	Reducción del componente monoclonal en suero $> 50\%$ y en orina de 24h $> 90\%$ o < 200 mg en la orina de 24 h Reducción de $> 50\%$ en la infiltración por células plasmáticas en MO (siempre que la infiltración basal sea $> 30\%$)	a) Si b) No	CUALITATIVA DICOTOMICA
	ENFERMEDAD ESTABLE	No cumple criterios de RP, MBRP, RC, RCe o progresión de la enfermedad	a) Si b) No	CUALITATIVA DICOTOMICA
	PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	Incremento de $> 25\%$ con respecto al nivel más bajo alcanzado - Incremento de $> 25\%$ de la infiltración en MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser $> 10\%$)	a) Si b) No	CUALITATIVA DICOTOMICA
GENERO	Grupo al que pertenecen los humanos de cada sexo.	Sexo biológico del paciente.	Masculino Femenino	CUALITATIVA
TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN	Melfalan/talidomida/esteroide	Esquema basado en melfalan/talidomida/esteroide	a)si b)no	CUALITATIVA
	Bortezomib/talidomida/esteroide	Esquema basado bortezomib/talidomida/esteroide	a)si b)no	CUALITATIVA
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	TALIDOMIDA	TALIDOMIDA	a)si b)no	CUALITATIVA
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Evento desde el inicio del tratamiento hasta el deceso por cualquier causa	Meses de supervivencia a la muerte	Tiempo en meses	CUANTITATIVA
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	Evento desde al inicio del tratamiento hasta la recaída o progresión de la enfermedad.	Meses de supervivencia sin enfermedad	Tiempo en meses	CUANTITATIVA

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Estadística analítica o Inferencial:

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS versión 24. Se realizó prueba T para la medida de variables ordinales, y prueba de Chi-cuadrado para las variables nominales. Tomando como significancia a 2 caras la Chi-cuadrada de Pearson y/o prueba exacta de Fisher según correspondiera. Se calculó el periodo de seguimiento desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. El cálculo de la supervivencia libre de progresión (SLP) desde la fecha de la primera presentación hasta la fecha de progresión, recaída o muerte por cualquier causa. Se realizó un análisis primario del tipo de respuesta obtenida al fin del tratamiento y como puntos secundarios duración de la respuesta, supervivencia global y libre de progresión de la enfermedad.

Las tasas de SG y SLP se calcularon utilizando método Kaplan-Meier y se comparó con la prueba de log-rank. Los resultados fueron presentados como razones de riesgo estimadas con 95% de intervalos de confianza (IC) y valores $P < 0.05$ como valor significativo.

Recursos

Humanos. Médico Residente de Recabar los datos a investigarse y personal de enfermería y laboratorio para la toma de muestras y el procesamiento.

Materiales. Expedientes electrónicos y computadora y cédula para captura de datos (anexo 1)

Financieros: No requeridos

COSIDERACIONES ETICAS

Es bien reconocido que la investigación es considerada como sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Es necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos para la realización de este. Conforme a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos: el deber médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. El progreso de la medicina se base en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener acceso apropiado a la participación en la investigación médica en seres humanos. El bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primicia sobre todos los otros intereses. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas de las poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquier

medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta declaración.

RESULTADOS

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes en dos hospitales de tercer nivel y cuatro hospitales regionales del sistema de servicios de salud de Petróleos Mexicanos, en el periodo de tiempo comprendido del primero de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2015.

Se incluyeron un total de 54 pacientes con el diagnóstico de mieloma múltiple (MM) no candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH).

Al diagnóstico, la mediana de edad de los 54 pacientes fue de 70 años (rango, 59-88 años); 61% correspondieron a sexo masculino y en 48.15% el componente M correspondió a IgG. Treintaicuatro pacientes (63 %) recibieron tratamiento con esquemas de quimioterapia basados en Bortezomib. Las características clínicas, demográficas y de laboratorio basales de los pacientes se describen en la *tabla 1*.

La respuesta global (RG) en el grupo de pacientes que recibió tratamiento a base de bortezomib fue del 76.4% vs 70% en aquellos que recibieron tratamiento con melfalán como el agente principal.

En la *tabla 2* se presenta la respuesta en forma detallada para ambos grupos.

Los valores de calcio, así como de creatinina y hemoglobina, dentro de los criterios CRAB, de ambos esquemas mantuvieron tendencias similares, media de calcio de 9.5 para bortezomib, 9.3 para melfalán, media de creatinina en 1.8 y 1.9 para cada una respectivamente sin ser estadísticamente significativo en este punto; en cuanto en relación al género y mediana de edad de cada grupo observado, siendo de 68 años para bortezomib y 71 para melfalán, dentro de las características de laboratorio llama la atención un mayor valor de la media de b2-microglobulina sin ser esta estadísticamente significativa. Dichas características se enlistan en la *tabla 3*.

En relación al componente M se logró identificar mayor presencia de IgG en relación a IgA y CL para ambos esquemas, sin tener esta una significancia estadística $P=0.71$, lo que sucedió de igual manera con la expresión de subunidad kappa o lamda. Se observó también una presentación mayor en estadio III de Durié Salmon de la enfermedad con mayor porcentaje para el grupo de esquema basado en bortezomib, con una tendencia estadística de $P=0.09$, con la misma presentación para ISS pero esta sin significancia estadística. Por otra parte la presencia de lesiones líticas encontró significancia en el grupo de bortezomib $P=0.007$, y el de plasmocitoma en el grupo de melfalán $P=0.05$. En la *tabla 4* se detallan dichas características.

La supervivencia global (SG) de toda de la cohorte fue de 68 meses [Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%), 44.9-91] como se muestra en la *figura 1*. Con una tasa de respuesta global al tratamiento de inducción en toda la cohorte del 74% (40 pacientes).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SG al comparar el grupo de pacientes con esquemas basados en bortezomib (69 meses; IC 95% 52-85.9) con respecto al grupo de pacientes tratados con melfalán (56 meses; IC 95% 30.8-81.1); $P= 0.75$. *Figura 2*.

En nuestro análisis, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre características clínicas o de laboratorio pretratamiento y la SG; entre ellas, presencia de plasmocitoma (135 meses; IC 95% 19.6-250.3) y en aquellos que no lo presentaron al diagnóstico (75 meses, IC 95% 65.9-84; $P= 0.44$), presentación con lesiones líticas (68 meses, IC 95% 47-88.9) y sin ellas (63 meses, IC 95% 15.1-110.8; $P=0.95$). Tampoco se encontraron diferencias en SG basados en el subtipo de componente M (mediana de 75 meses *versus* 162 meses *versus* 75 meses; $P= 0.99$ para MM de cadenas ligeras, IgG e IgA respectivamente). No se muestran Figuras de estos datos.

Los pacientes que mostraron cualquier respuesta (respuesta parcial o mayor) y recibieron mantenimiento con talidomida posterior al término de quimioterapia tuvieron una SG de 75 meses [IC 95% 60-89.9] *versus* 44 meses [IC 95% 7.3-80.6] en aquellos

que alcanzaron únicamente enfermedad estable o menor ($P=0.04$) como se observa en la *figura 3*.

La supervivencia libre de recaída (SLR) en los pacientes en los que se documentó respuesta fue de 56.7 meses (IC 95% 0.3 -113). *Figura 4*

Al igual que con la SG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de bortezomib (53.5 meses, IC 95% 39-68.1) contra el grupo de Melfalán (133.5 meses, IC 95% 21-245.9; $P=0.55$) (*Figura 5*) y la presencia o ausencia de mantenimiento a base de talidomida posterior al término del esquema de quimioterapia tampoco modificó de forma estadísticamente significativa la SLR en este grupo de pacientes (53.5 meses, IC 95% 41.1-65.9; $P=0.32$). *Figura 6*

Finalmente, las características clínicas presentes antes del inicio del tratamiento tampoco tuvieron un impacto significativo en SLR; como presencia o no de plasmocitoma al diagnóstico (133.5 [IC 95% 0.1-307] vs 53.5 meses [IC 95% 42.9-64.1], $P=0.69$), lesiones líticas (53.5 meses, IC 95% 43.4-63.6) $P=0.78$, o tipo de inmunoglobulinas secretadas.

La comparativa de ambos esquemas con respuesta parcial o mayor no demostró significancia estadística en la SLR en asociación a terapia de mantenimiento en el grupo de bortezomib (53.5 meses, IC 95% 35.7-71.38) versus Melfalán (46.1 meses, IC 95% 29.2-63), $P= 0.66$. *Figura 7*

Finalmente, al concluir el estudio se observó que 28 pacientes (51.8%) habían muerto, dentro de ellos 21(75%) pacientes fallecieron debido a progresión de la enfermedad, primaria o por recaída, y el resto a otras causas (IAM, neumonía, segunda neoplasia, entre otras). De estos 15 (53.6%) habían recibido esquemas basados en bortezomib y 13 (46.4%) habían recibido quimioterapia con melfalán asociado a otros agentes.

CARACTERÍSTICA	VARIABLE	VALOR	
Género n (%)	Hombre	33 (61.1%)	
	Mujer	21 (38.9%)	
Subclase	IgG	26 (48.1%)	
	IgA	11 (20.4%)	
	Cadenas ligeras	8 (14.8%)	
	No secretor	1 (1.9%)	
Durié-Salmon al diagnóstico	I	4 (7.4%)	
	II	14 (25.9%)	
	III	IIIA	21 (61.8%)
		IIIB	13 (38.2%)
ISS al diagnóstico	I	3 (10.3%)	
	II	10 (34.5%)	
	III	15 (51.7%)	
	ND	26 (48.1%)	
Calcio mg/dl, mediana, (rango)	9.2	(7.5-16.7)	
Creatinina mg/dl, mediana, (rango)	1.1	(0.37-9.3)	
Hemoglobina g/dl, mediana, (rango)	10	(6.4-15.5)	
Lesiones líticas n (%)	Sí	39 (72.2%)	
	No	12 (22.2%)	
Plasmocitoma al diagnóstico	No	44 (77.2%)	
	Sí		13 (22.8%)
		Clavícula	2 (15.4%)
		Húmero	2 (15.4%)
		Columna Lumbosacra	4 (30.8%)
		Columna torácica	3 (23.1%)
		Maxilar	1 (7.7%)
		Esternal	1 (7.7%)
Recibió radioterapia	No	5 (38.5%)	
	Si	7 (53.8%)	
Base del Tratamiento	Melfalán	20 (37%)	
	Bortezomib	34 (63%)	
Respuesta al término del tratamiento.	Respuesta parcial	10 (18.5%)	
	Muy buena respuesta parcial	14 (25.9%)	
	Respuesta completa	14 (25.9%)	
	Respuesta completa estricta	2(3.7%)	
	Progresión	7 (13%)	
	Enfermedad estable	7 (13%)	
Mantenimiento	Si	33 (61.1%)	
	No	21 (38.9%)	
Recaída	Si	20 (37%)	
	No	34 (63%)	

Tabla 1

	Bortezomib	Melfalán
Sin respuesta/enfermedad estable	8	14
Respuesta global	26	14
Sin respuesta/progresión	5 (14.7)	2 (10%)
Enfermedad estable	3 (8.8%)	4 (20%)
Respuesta parcial	6 (17.6%)	4 (20%)
Muy buena respuesta parcial	11 (32.4%)	3 (15%)
Respuesta completa	7 (20.6%)	7 (35%)
Respuesta completa estricta	2 (5.9%)	0 (0%)

Tabla 2

Variable	Bortezomib	Melfalán	p
Genero n (%)			
Hombre	24 (70.5)	9 (45)	0.45
Mujer	10 (29.5)	11 (55)	0.51
Mediana edad, años	68	71.5	0.53
Media Calcio mg/dl	9.5	9.3	0.4
Media Creatinina mg/dl	1.8	1.9	0.77
Media Hemoglobina g/dl	10.3	10	0.29
Media Albúmina g/dl	3.2	3.2	0.98
Media Globulinas g/dl	5.2	4.7	0.38
B2- microglobulina g/dl	7.1	13.1	0.17

Tabla 3

Variable	Bortezomib	Melfalán	p
Componente M			0.74
IgG n (%)	15 (44.1)	11 (55)	
IgA n (%)	8 (23.5)	3 (15)	
CL n (%)	6 (17.6)	2 (10)	
Subunidad			0.71
Kappa n (%)	4 (11.7)	4 (20)	
Lambda n (%)	11 (32.3)	8 (40)	
Lesiones líticas, n (%)	29 (85.3)	10 (50)	0.007
Plasmocitoma	5 (14.7)	8 (40)	0.05
Durié Salmon			0.09
IA n (%)	1 (3)	3 (15)	

IIA n (%)	7 (20.5)	6 (30)	
IIB n (%)	1 (3)	0	
IIIA n (%)	16 (47)	5 (25)	
IIIB n (%)	9 (26.5)	4 (20)	
ISS			0.23
I n (%)	3 (9)	0	
II n (%)	4 (12)	6 (30)	
III n (%)	11 (32.3)	4 (20)	
Tasa de respuesta	76.4%	70%	0.48
Mantenimiento n (%)	23 (67.6)	10 (50)	0.25
Mediana SG, meses	69	56	0.75
Mediana SLR, meses	53.5	135.5	0.55

Tabla 4

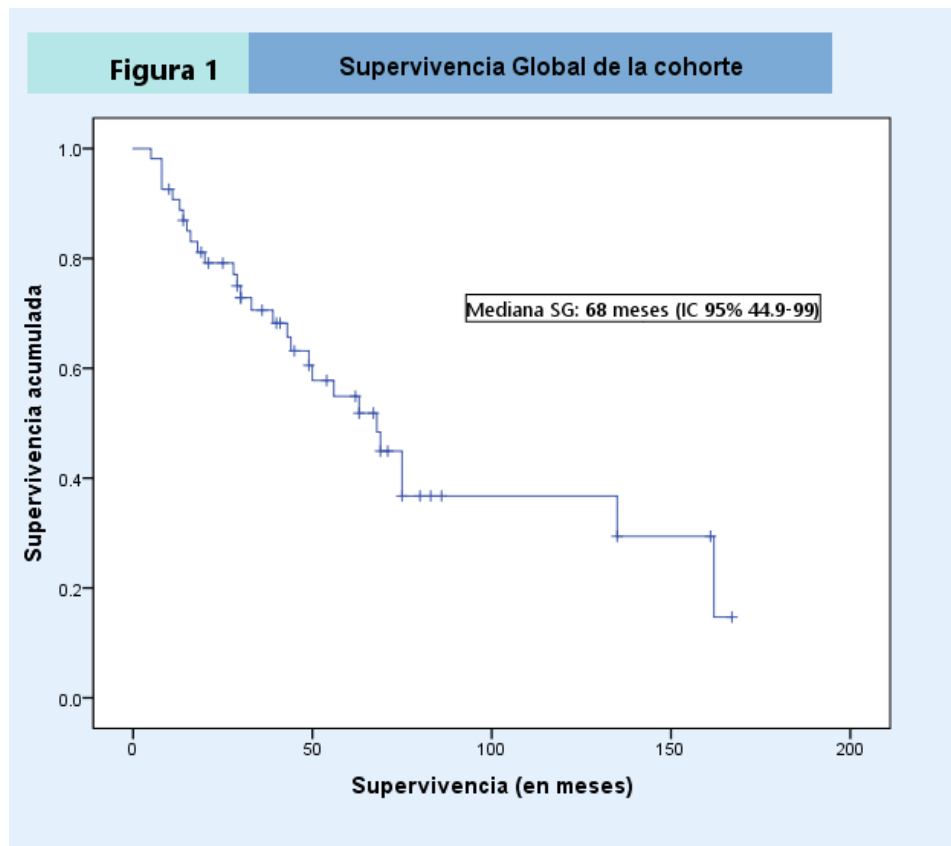


Figura 2

SG de acuerdo a Base de Esquema

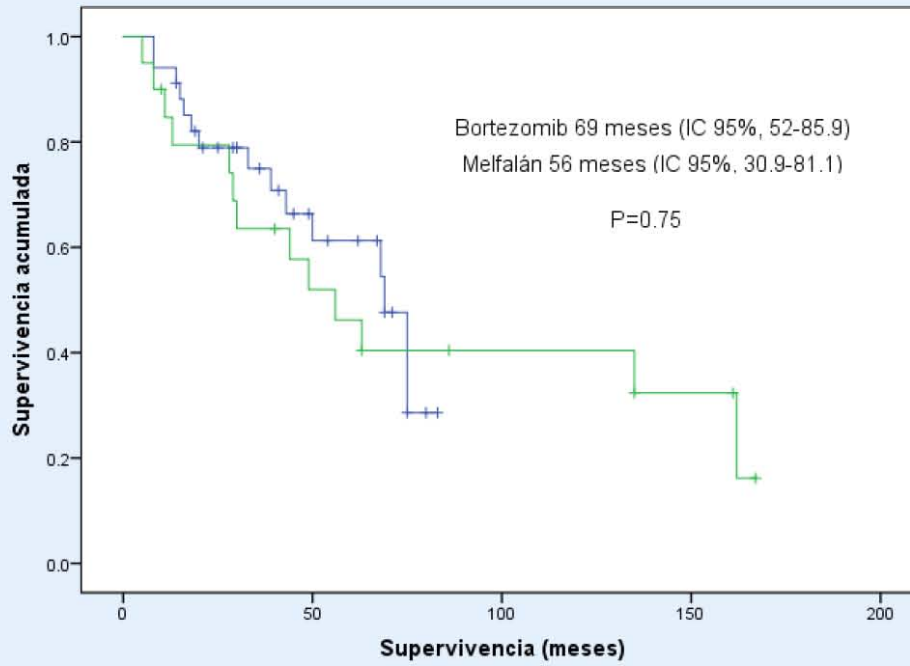


Figura 3

SG con Tx de mantenimiento

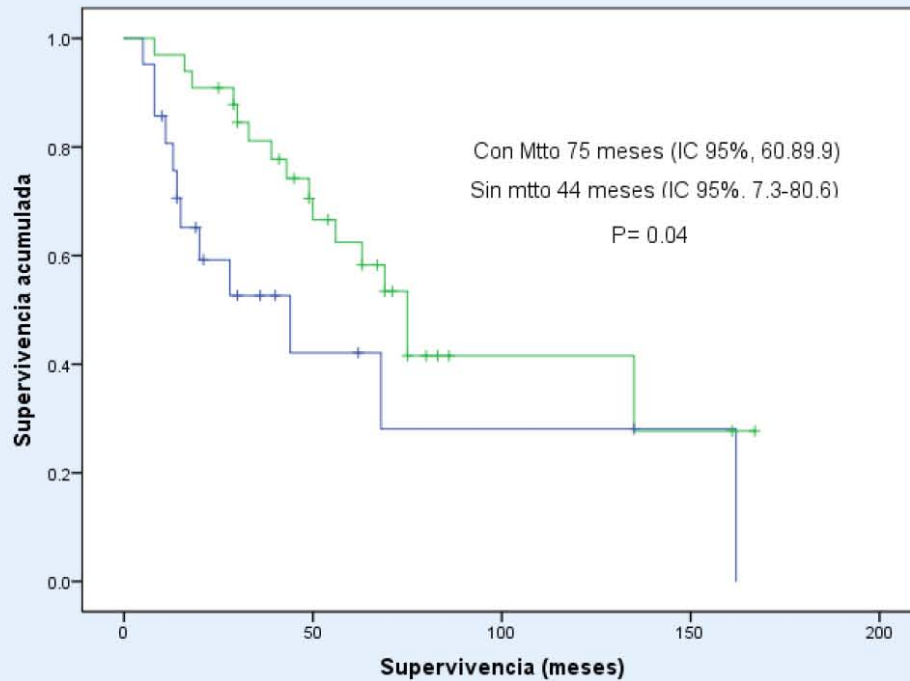


Figura 4

SLP de la cohorte

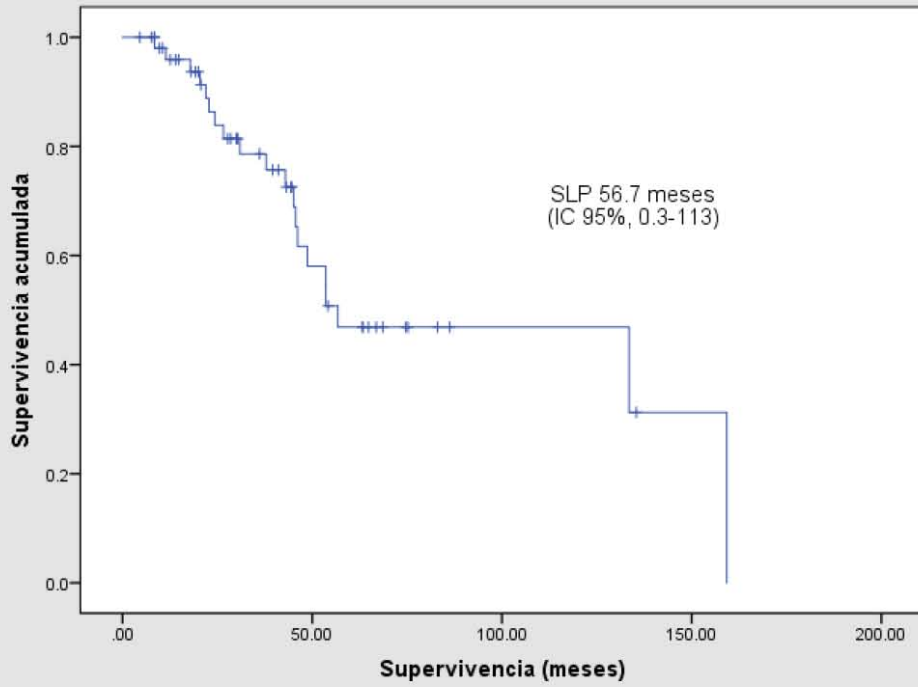


Figura 5

SLP de acuerdo a base de esquema

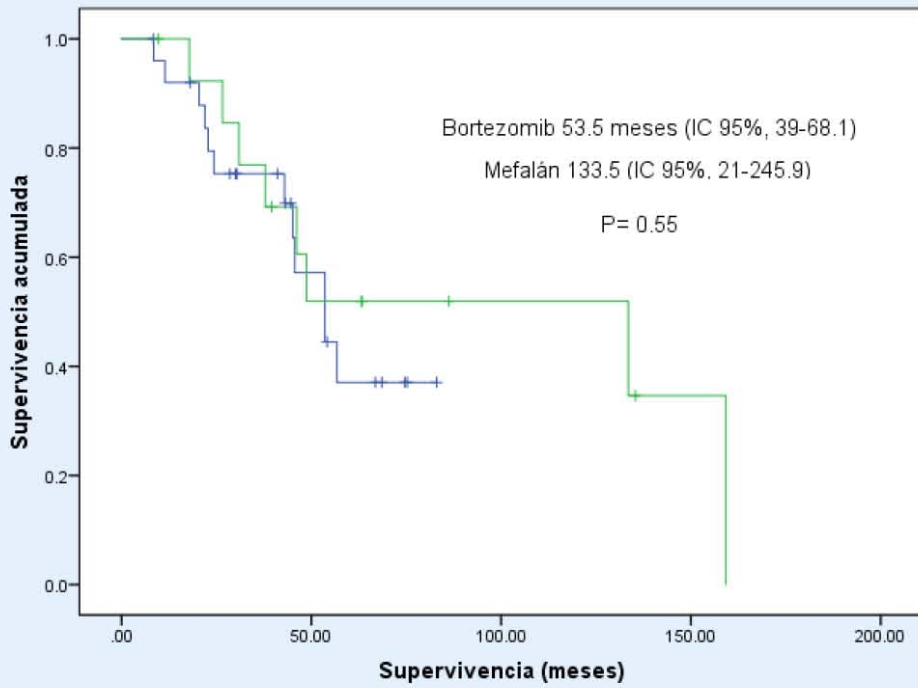


Figura 6

SLP con Tx mantenimiento

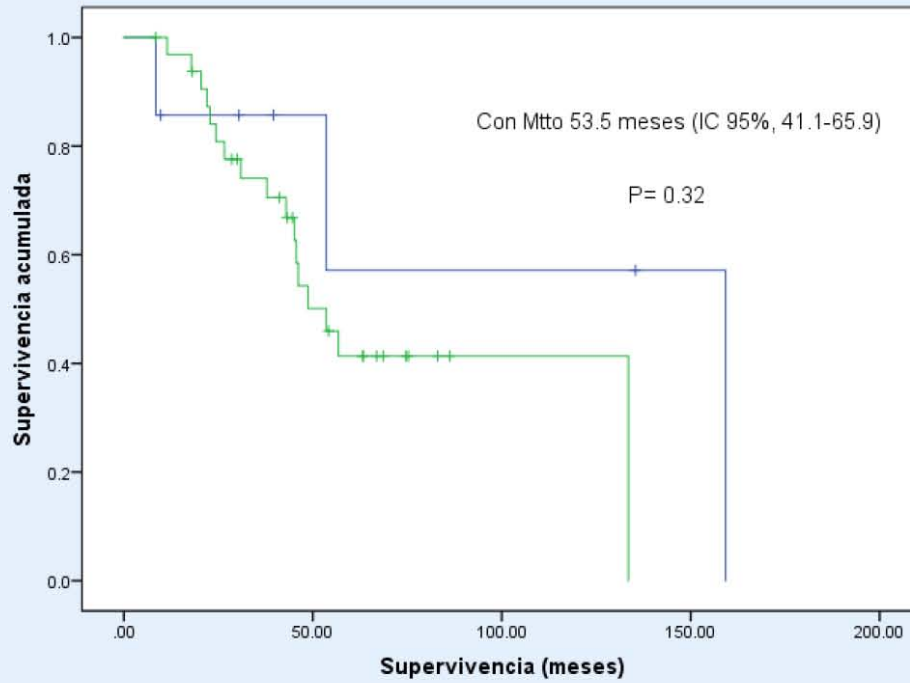
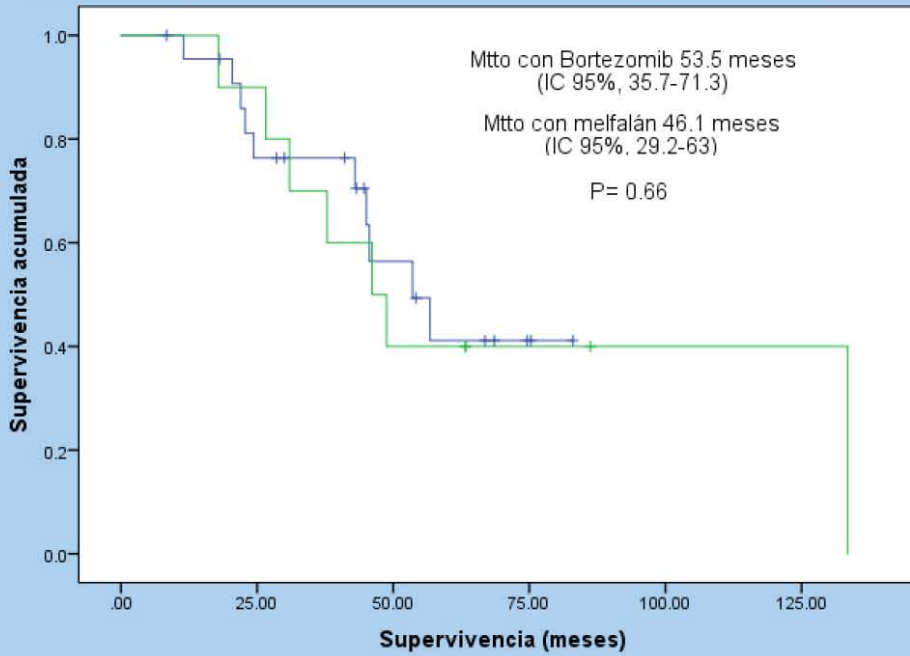


Figura 7

SLP con Mtto y Base de esquema



DISCUSIÓN

En la actualidad el tratamiento de MM en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea, ha ido revolucionando con el empleo de nuevos fármacos en relación a los inhibidores de proteasa así como nuevas terapias Inmunomoduladoras. (7,26)

En esta última década el empleo de bortezomib ha sido beneficioso en aquellos no candidatos a TACPH, siendo de igual manera para melfalán como base del tratamiento o asociación de ambos en algunos estudios. (10,20)

De acuerdo al reporte de GLOBOCAN 2012, el MM se presenta con una discreta proporción mayor en hombres con relación 1.2:1 en su incidencia, que se equipara a lo encontrado en nuestro estudio siendo esta de 1.3:1. (3)

En nuestro centro, se ha catalogado a aquellos pacientes con diagnóstico de MM mayores de 60 años como no candidatos a TACPH, y con ICC >2 o ECOG 3 o mayor. En nuestros pacientes observados la media de edad fue de 70 años, siendo concordante con lo descrito en la literatura (4,7,12). De igual manera represento el género en cuanto a su presentación siendo mayor en hombres. (6, 7, 22)

Las características basales de laboratorio fueron semejantes y ninguna represento significancia estadística en relación a estas. Se observó una mayor presentación de IgG como componente –M en ambos grupos, esto posiblemente asociado a la edad de presentación de nuestro grupo observado, que se ha relacionado en personas más longevas, con una mayor expresión a partir de los 70 años. (7, 22, 38). La expresión de IgG como componente M representó el 48.1% en nuestra población, en algunas series se han descrito desde el 52% hasta el 80% de los pacientes analizados, esto mantiene un rango discretamente menor en lo observado, pudiendo ser considerado en relación a la menor población analizada. (30, 31, 39, 44)

Los pacientes con lesiones líticas en su mayoría correspondieron al grupo que recibieron terapia de inducción con bortezomib a diferencia de aquellos que la recibieron a base de melfalán, en los cuales la presencia de plasmocitoma fue más acentuada, teniendo en ambas una significancia estadística. Esto llama la atención debido a que las lesiones líticas es una manifestación avanzada de la enfermedad, en contraste con el plasmocitoma la cual regularmente se encuentra en etapa temprana de

la enfermedad normalmente sin manifestación en órgano blanco. Con lo que las terapias a base de IP han tenido mejores resultados por su mecanismo de acción, como mediador de la osteoblastogénesis. (40, 42)

El estadio del diagnóstico por Durié Salmon fue el III para ambos grupos, siendo el B el más encontrado en el grupo de bortezomib, esto como se ha descrito confiere peor pronóstico por el daño a órgano blanco que implica, a diferencia del grupo de melfalán. Sin embargo la supervivencia no fue muy diferente en ambos grupos, lo que podría explicar la mejor tolerancia y beneficio del empleo de bortezomib en estadios más avanzados de la enfermedad. (22, 27)

Como lo descrito anteriormente el ISS también representa un valor pronóstico de supervivencia, siendo en el estadio III el mayor porcentaje representado, dentro los cuales el 30% del grupo de bortezomib lo presentaban. Sin embargo el porcentaje de mortalidad fue de 63% para bortezomib y 50% para melfalán en estadio III. Debe destacarse que en el mayor porcentaje no fue posible estadificar por la limitante a los recursos. (22,27)

La tasa de respuesta global fueron similares en ambos esquemas empleados, 76.4% para bortezomib y 70% para melfalán. La cual se mantuvo discretamente menor al porcentaje en relación a lo descrito por Mateos et al con esquema a base de VTP con 81%, o esquemas combinados VMP con 81% por Palumbo et al, y dentro de rangos esperados para esquemas a base de melfalán, reportados entre 57% y 76% (33,34,35) El tipo de respuesta más alcanzado para cada esquema fue de 32.4% para MBRP para esquemas con base en bortezomib y de 35% para RC en el grupo de melfalán, la cual muestra una mejor respuesta en relación a lo evaluado por Morabito *et al.* con mayor proporción en la RP con esquemas VMP y MPT. Siendo de igual manera para esquemas CyBorD y VMP para MBRP y RP para esquemas únicamente con VD por Jiménez-Zepeda, y lo descrito en los estudios VISTA y PETHEMA/ GEM05 con VMP para RP, y la misma relación para esquemas con MPT y MP siendo MBRP la segunda más vista. Dicha diferencia se encuentra en la mediana de edad de los pacientes evaluados por Jiménez-Zepeda que supera los 75 años de edad y la relacionada al número de pacientes evaluados que supera los 100 pacientes en todos los casos. (25,30,40)

La SG de toda la cohorte fue de 68 meses (IC 95% 44.9-91), mayor en los esquemas a base de bortezomib con 69 meses (IC 95% 52-85.9) y 56 meses (IC 95% 30.8-81.1) para aquellos cuya base fue melfalán, no obstante, no hubo significancia estadística en esta comparativa, $P=0.75$; esto a su vez demostró mínima diferencia superior en relación a lo reportado en aquellos con esquema con MPV/MPR/MPT con rangos de 36 a 51.6 meses en otros estudios y con diferencia temporal en los esquemas evaluados con bortezomib (CyBorD/VD/VMP) de 36 a 61.9 meses (IC 26.5–79.7)., que estaría relacionado el tiempo de seguimiento de cada paciente dado que nuestro tiempo de evaluación fue mayor y a la distribución menor de los pacientes observados. (15, 30, 32, 35, 38, 41)

Las lesiones líticas al diagnóstico no fue estadísticamente significativa para la SG en nuestro análisis con una mediana de 68 meses para los que la presentaban y de 63 meses en los que estaban ausentes, $P=0.44$; sin embargo, al ser analizadas de forma individual para cada esquema mostró significancia con mayor relación en aquellos basados con bortezomib, que si bien no ha demostrado por sí mismo ser factor de mal pronóstico, la inhibición propia del proteosoma B-catenina se ha asociado a la normalización de la remodelación ósea contrario a lo que sucede con los fármacos inmunomoduladores. (31, 34, 42)

Por otra parte, la presencia de plasmocitoma ha demostrado menor tasa de respuesta y en relación a la supervivencia global únicamente en aquellos cuya clona se ha reportado por arriba de 35%, en algunos casos se ha estimado por arriba de 20%, cuyo pero pronostico asociada a MM se lo observado en enfermedad extramedular, con respecto a esto esta asociación no mostro significancia, $P=0.44$, sin embargo la tasa de plasmocitoma en nuestros casos fue pequeña (22.8%) de los cuales en su totalidad fueron plasmocitomas óseos, asociado a esto tampoco fue posible analizar por ausencia de datos en la mayoría de nuestros pacientes. (31, 34, 38, 40)

La presencia de paraproteína IgG también, al igual que en otros reportes, demostró ser la mayor con 48.1% de los casos, dejando en segundo lugar a la IgA con 20.4%, de modo similar. A pesar de esta situación la SG no fue estadísticamente significativa para estos casos 45.6 meses versus 48.7 meses respectivamente, $P= 0.26$, al igual que la SLP 45.6 meses para IgG (IC 95% 0.1- 99.5) y de 48.7 meses (IC 95%

43.2-54.2) para IgA, $P=0.26$. Dicha descripción antes reportada en los estudios MRC Myeloma IX y NCR1 Myeloma XI; sin embargo, se ha reportado a peores resultados de supervivencia la supresión profunda de inmunoglobulinas, principalmente la IgM, de la cual no se encontró en los pacientes observados. (36, 37, 40, 43,)

La SLP se reportó en 56.7 meses la cual también representa una medida superior al tiempo libre de recaída reportada en otros estudios, la que oscila desde 16 a 36 meses y en algunos casos a 48 meses. Cuya significancia estadística tampoco se observó para nuestros pacientes en el grupo de bortezomib 53.5 meses respecto al grupo de melfalán 133.5 meses, $P=0.55$, que a pesar de obtener un tiempo mayor de supervivencia, guarda relación con el periodo de nuestro estudio, dado que el tiempo de seguimiento en la mayoría de estudios es a 60 meses, mientras en el nuestro llegó a ser hasta de 165 meses en algunos de nuestros pacientes. (11,15, 30, 32, 35, 40, 41)

Al igual que reportes previos, en los que se ha asociado terapia de mantenimiento posterior a cualquier tipo de respuesta con inmunomoduladores no demostró significancia encontrándose en 53.5 meses para bortezomib y 46.1 meses para Melfalán, $P= 0.66$, no así los que han sido basados en IP o la asociación de ambos, que ha demostrado mayor tasa de SLR, no obstante la mejor respuesta observada en aquellos que candidatos a TCMH o edades menores a 60 años con IMiD. Encontrando dicha relación en la proporción de nuestros pacientes evaluados. (22, 25, 33, 40)

Basado en lo publicado en la literatura y los datos presentados en nuestros resultados, no se encontraron diferencias significativas a lo reportado previamente, sin embargo, si bien existen sesgos en las características basales de nuestros pacientes, es necesario estudios adicionales que equiparen dichas condiciones para lograr un mejor análisis de las respuestas obtenidas para ambos esquemas e identificar la susceptibilidad específica de cada agente terapéutico, dada la falta de diferencias estadísticas aquí reportadas.

CONCLUSIONES

Se acepta la hipótesis nula al no existir diferencias significativas en la respuesta encontrada en el tratamiento de inducción del mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante de medula ósea en terapias con melfalán o bortezomib en relación a la supervivencia.

RECOMENDACIONES

Se sugiere ampliar el grupo de estudio para mayor significancia estadística, así como la evaluación periódica de la respuesta al tratamiento de inducción con cada esquema empleado, sin bien encontró significancia en relación a las lesiones líticas y presencia de plasmocitoma ya antes documentadas, el grupo perteneciente a esquemas con base en melfalán presentó mayor tiempo de SLP no lo fue así en relación a SG, de la forma inversa en relación a bortezomib sin ser esta significativa, por lo que una mayor población de estudio sería beneficiosa para hacer alguna recomendación en relación a la base del tratamiento de cada esquema aquí analizado.

ANEXOS

Anexo 1 Cédula de captura de datos

	SUBCLASE (IgG, IgA, CADENAS LIGERAS KAPPA O LAMBDA)															
	FICHA	NOMBRE	ADSCRIPCIÓN	EDAD AL DX	sexo	fecha Dx	DURIE- SALMON	ISS	PLASMOCITOMA AL DX SI O NO	LOCALIZACION PLASMOCITOMA	HB AL DX	CALCIO AL DX	CREATININA AL DX	LESIONES LITICAS AL DX.	ALBÚMINA SERICA AL DX	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alvarado-Ibarra M. Consenso Nacional de Mieloma Múltiple (ISSSTE), Rev Hematol Mex 2015;16: 306-332.
- 2.- Díaz-Maqueo JC, Historia del mieloma múltiple, Rev Biomed 2006; 17: 225-229.
- 3.- International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma By IMWG On October 29, 2015 · Guidelines
- 4.- Palumbo A, Davies F, Kropff M, Bladé J, Delforge M, Leal da Costa F, et al. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple mieloma. Ann Hematol. 2010; 89:803–811
- 5.- Kuhr K, Wirth D, Srivastava K, Lehmacher W, Hellmich M. First-line therapy for non-transplant eligible patients with multiple myeloma: direct and adjusted indirect comparison of treatment regimens on the existing market in Germany: Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(3):257-65
- 6.- National Collaborating Centre for Cancer, Myeloma: diagnosis and management, NICE guideline 35, february 2016.
- 7.- Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Multiple Myeloma, Version 3.2017, Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(2):230–269
- 8.- Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple mieloma. Blood Reviews 2011; 25: 65–73
- 9.- Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al, A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2017 Jan;58(1):153-161
- 10.- Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24, 2013; (6): 133–137

- 11.- Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* 2016; 101(9):1110-1119
- 12.- Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-2074.
- 13.- Quach H, Joshua D, Ho J, Szer J, Spencer A, Harrison S, et al, Treatment of patients with multiple myeloma who are not eligible for stem cell transplantation: position statement of the myeloma foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group, *Intern Med J*. 2015;45(3):335-43
- 14.- Kristinsson SY, Landgren O, Rajkumar VS, Novel Therapies in Multiple Myeloma for Newly Diagnosed Nontransplant Candidates, *Cancer J* 2009;15: 473–478
- 15.- Palumbo A, Rajkumar SV, Treatment of newly diagnosed myeloma, *Leukemia* 2009;23(3):449-56.
- 16.- Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013, *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):360-376
- 17.- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–224.
- 18.- Milani P, Palladini G, Merlini G. Serumfree light-chain analysis in diagnosis and management of multiple myeloma and related conditions, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2016;245:113-118
- 19.- Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma (Review), *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD010816.
- 20.- Kim MK, Kim K, Min CK, Kwak JY, Bae SB, Yoon SS, et al. A prospective, open-label, multicenter, observational study to evaluate the efficacy and safety of bortezomib-melphalan-prednisone as initial treatment for autologous stem cell transplantation-ineligible patients with multiple myeloma, *Oncotarget*. 2017;8(23):37605-37618.

- 21.- Kouroukis CT, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC, Bortezomib in Multiple Myeloma: A Practice Guideline, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(2):110-119.
- 22.- Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, *Leukemia* 2009;23(10), 1716–1730
- 23.- Zhong YP, Zhang YZ, Liao AJ, Li SX, Tian C, Lu J. Geriatric Assessment to Predict Survival and Risk of Serious Adverse Events in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: A Multicenter Study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130(2): 130–134.
- 24.- Lyu WW, Zhao QC, Song DH, Zhang JJ, Ding ZX, Li BY, et al. Thalidomide-based Regimens for Elderly and/or Transplant Ineligible Patients with Multiple Myeloma: A Metaanalysis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(3):320-325.
- 25.- Morabito F, Brinthen S, Larocca A, Wijermans P, Victoria Mateos M, Gimsing P, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study, *Am J Hematol*. 2014;89(4):355-362.
- 26.- Esma F, Salvini M, Troia R, Boccadoro M, Larocca A, Pautasso C. Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma, *Expert Opin Pharmacother*;18(11):1127-1136
- 27.- Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, Andersen NF, Pedersen RS, Frølund UC, et al. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study, *Cancer Med*. 2017;6(7):1807-1816
- 28.- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications, *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
- 29.- Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347-57

30.- Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Tay J, Bahlis NJ. Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma, *Ann Hematol.* 2017 Mar;96(3):431-439.

31.- Kuroda J, Shimura Y, Ohta K, Tanaka H, Shibayama H, Kosugi S, et al. Limited value of the international staging system for predicting long-term outcome of transplant-ineligible, newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma in the era of novel agents, *Int J Hematol.* 2014;99(4):441-9

32.- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):934–941.

33.- Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 Dec 1; 28(34):5101–5109.

34.- Chan HSH, Chen CI, Reece DE. Current Review on High-Risk Multiple Myeloma, *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(2):96-108

35.- Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma, *Blood Rev.* 2011;25(2):65-73.

36.- Heaney JLJ, Campbell JP, Iqbal G, Cairns D, Richter A, Child JA, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials, *Leukemia.* 2018; doi: 10.1038/s41375-018-0163-4.

37.- Geyer JT, Niesvizky R, Jayabalan DS, Mathew S, Subramaniam S, Geyer AI, et al. IgG4 plasma cell myeloma: new insights into the pathogenesis of IgG4-related disease, *Mod Pathol.* 2014 Mar;27(3):375-381

38.- Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents, *Haematologica.* 2012; 97(11):1761-7.

- 39.- Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation Immunotherapy. 2011;3(9):1033-40
- 40.- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI, Bengoechea E, Palomera L, et al. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiplemyeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials, Ann Hematol. 2016; 95(12):2033-2041.
- 41.- Mateos MV, Leleu X, Palumbo A, San Miguel JF. Initial treatment of transplant-ineligible patients in multiple myeloma, Expert Rev Hematol. 2014; 7(1):67-77.
- 42.- Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. Br Med Bull. 2014; 111(1):117-38
- 43.- Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma, Blood Coagul Fibrinolysis. 2015; 26(5):555-9
- 44.- Mey UJ, Leitner C, Driessen C, Cathomas R, Klingbiel D, Hitz F. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents, Hematol Oncol. 2016; 34(4):217-223