



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON
MIELOMA MULTIPLE POST TRASPLANTE AUTOLOGO DE
MEDULA OSEA QUE UTILIZARON TERAPIA DE MANTENIMIENTO
CON LENALIDOMIDA O TALIDOMIDA EN EL SERVIVIO DE
HEMATOLOGIA ADULTOS DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20
NOVIEMBRE ISSSTE

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA
(HEMATOLOGIA)

PRESENTA:

DRA. ANA CAROLINA REYNOSO PEREZ

ASESOR DE TESIS:

DRA MARTHA ALVARADO IBARRA

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
ASESOR DE TESIS

DRA. ANA CAROLINA REYNOSO PEREZ
TESISTA

INDICE

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO	1
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
VARIABLES	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	19
RECURSOS	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

RESUMEN

Introducción:

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B que ocurre en los últimos estadios de maduración de este linaje, las células plasmáticas. Representa la segunda neoplasia hematológica más común a nivel mundial y cada día se encuentra en ascenso. Cabe destacar que esta enfermedad sigue siendo incurable, pero en los últimos años, con la presencia de las nuevas líneas de tratamiento y en pacientes menos de 65 años con posibilidades de trasplante autólogo, la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) se ha encontrado en aumento.

(1)

El tratamiento actual de estos pacientes se basa principalmente en una fase de inducción y posteriormente intensificación con altas dosis de quimioterapia y los que son candidatos TACH. (2)

Cabe destacar que a pesar de las nuevas drogas que se le pueden ofrecer a estos pacientes para aumentar la sobrevida global (SG), incluyendo TACH, eventualmente la enfermedad presenta una progresión, por lo que se ha considerado necesario la implementación de las terapias de mantenimiento post TACH, las cuales son utilizadas para prolongar la duración de la respuesta y tratando de eliminar las células cancerosas que persisten post trasplante. Dentro de estas terapias de mantenimiento post TACH y una de las más utilizadas en la actualidad se encuentra la Lenalidomida, siendo un agente inmunomodulador y antiangiogénico análogo de la talidomida, pero con una mayor potencia y mejor

tolerancia. En los estudios actuales ha demostrado un aumento significativo en la SLP y SG frente a las demás drogas utilizadas con estos fines. (3)

Objetivo:

Conocer la sobrevida libre de progresión de los pacientes con MM post TACH que se encuentran en utilizaron como terapia de mantenimiento lenalidomida o talidomida en el CMN 20 de noviembre ISSSTE.

Materiales y métodos:

Es un estudio de ambilectivo, observacional, longitudinal y unicéntrico, en el que se incluirán todos los pacientes post TACH de MM que se encuentran en terapia de mantenimiento de primera línea con lenalidomida. La información será recabada de los expedientes clínicos y electrónicos, así como de la hoja de recolección de datos de los pacientes del servicio de Hematología adultos del CMN 20 de Noviembre.

INTRODUCCIÓN

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH), ha sido implementado como una alternativa terapéutica en diversas patologías a nivel mundial, tanto malignas como benignas. Este ha sido implementado a partir de reportes de estudios realizados por Edward Donall Thomas en la década de los 50, quien inició en animales y posteriormente fue realizado en humanos, luego del haber desarrollado el conocimiento sobre el complejo mayor de histocompatibilidad descubierto por Jean Dausset. (1,2)

Desde hace aproximadamente unos 25 años se introduce el TACH en el MM, y uno de los primeros estudios en donde se comparó el tratamiento con poliquimioterapia

y TACH fue realizado por el grupo francés de MM en donde se demostró una superioridad en remisión SLE y SG, donde obtuvo como resultado el grupo de TACH 38% con RC vs un 14% en los que recibieron quimioterapia convencional. Otros fueron los del grupo británico de investigación en MM demostró mejor sobrevida para el grupo TACH. (2)

Durante los últimos 10 años las dosis altas de quimioterapia y posterior TACH, se ha convertido en tratamiento estándar para el MM en pacientes con recién diagnóstico en pacientes menores de 65 años, pero cabe destacar que la duración media de la respuesta es de aproximadamente 3 años, y pocos permanecen libre de enfermedad por un período de 10 años. (2,3)

En muchos casos, las recaídas han sido asociadas al fracaso de la quimioterapia de mantenimiento post TACH, por lo que se han propuesto muchos tratamientos de mantenimiento para controlar la proliferación de las células malignas residuales. Dentro de los primeros fármacos utilizados están el interferón y los glucocorticoides, pero fueron suspendidos posteriormente por las toxicidades ocasionadas por el interferón. Años más tarde se propone la talidomida, que en estudios realizados demostró que mejoraba la SLE y la SG, pero posteriormente se comprobó que provocaba como efecto adverso grave las neuropatías y actualmente no está siendo muy utilizada. (3,4)

Posteriormente se realizan estudios de investigación con una molécula derivada de la talidomida, siendo esta menos tóxica y más potente, que lleva por nombre

Lenalidomida. Es un agente oral que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de MM, tanto al momento del diagnóstico como en las recaídas y está siendo de mucha utilidad en las terapias de mantenimiento, aumentando la SLE y la SG (5)

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM) es un desorden heterogéneo que se caracteriza por la expansión clonal de las células plasmáticas en la médula ósea (MO). Estas células son derivadas de los progenitores de los linfocitos B que poseen una proliferación y acumulación de células linfoides con capacidad de secretar inmunoglobulinas (Ig) o fracciones de estas, ocasionando una infiltración a MO y daño a órgano blanco. (5)

Existen investigaciones aisladas en donde se ha relacionado una alta incidencia del MM en paciente con artritis reumatoide (AR), lupus, tiroiditis de hashimoto y enfermedad de graves basedow; así como también algunos virus como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del herpes humano tipo 8 (VHH8), siendo este último en muchas ocasiones aislados de células dendríticas cultivadas en pacientes con MM, no pudiendo aún demostrarse su prevalencia. Se ha relacionado su aumento, tanto en las enfermedades autoinmune como en algunos virus, y esta relación parece estar dada por la interleucina 6 (IL6), ya que ésta es un potente estimulador en la diferenciación de las células B y ayuda al crecimiento de las células de MM. Cabe destacar que también se ha encontrado una relación en personas con exposición a radiaciones, de forma hereditaria y con la exposición a

sustancias químicas como es el caso de los agricultores, los que se dedican a la fumigación, entre otros. (5,6)

Esta enfermedad posee importancia estadística, ya que representa alrededor del 10% al 13% de todas las neoplasias hematológicas y el 1% de todos los cánceres en general. Su incidencia va en aumento dependiendo de la región geográfica, desde 1.1 a 4.7 por cada 100,000 habitantes por año, encontrándose en aumento cada año. La mayor incidencia está reportada en raza negra y tiene una relación hombre/mujer 3:2, al igual que encontramos un aumento relacionado con la edad, donde puede llegarse a presentar 4% por año en pacientes que se encuentran entre la 50 a 70 años y siendo rara su presentación antes de los 35 años. (5,6,7)

Dentro de su clasificación podemos mencionar diferentes formas de presentación: gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), MM indolente o asintomático (Smoldering) (MMS) y el MM sintomático (MM). (6,7,8)

Para hablar de un MMS debemos de contar con factores específicos entre los que podemos mencionar: criterios de CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones líticas), así como 3 biomarcadores: más de 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o biopsia de plasmocitoma, relación de cadenas ligeras ≥ 100 mg/dl y más de una lesión focal en resonancia magnética. Debemos hacer diagnóstico diferencial con leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma óseo solitario y plasmocitoma extramedular, y la carga tumoral ha sido evaluada por la estadificación Durie-Salmon y el sistema de estadificación internacional (ISS) (6,7,8,9)

El manejo terapéutico de estos pacientes va dirigido para lograr una disminución de las células malignas y mejoría clínica del paciente y consiste en diferentes fases: inducción, consolidación y terapia de mantenimiento. (10)

Existen diferentes combinaciones de fármacos, ya sean esquemas a base de talidomida (talidomida, doxorubicina y dexametasona), bortezomib como agente único o combinado, el cual ha demostrado una tasa de respuesta de hasta un 40% en pacientes pre trasplante. (11)

Debemos tener en cuenta que la mediana de supervivencia en estos pacientes es de aproximadamente 7 años y en los pacientes que son elegibles para TACH la tasa de supervivencia puede llegar a superar el 80% a 4 años. (11)

Alvarado Ibarra et al, realizaron un estudio nacional unicentrico, con 237 pacientes titulado: Evolución en el tratamiento de MM 20 años de experiencia de una institución mexicana, donde se concluyó que el MM es la 2da neoplasia hematológica más frecuente en dicha institución coincidiendo su resultado con literaturas internacionales. Otro de los hallazgos importantes de este estudio fue con relación a la edad, en donde tuvieron pacientes diagnosticados con esta enfermedad en edades más bajas de lo habitual, por lo que concluyeron que se debe utilizar drogas más agresivas y efectivas como las nuevas drogas farmacológicas como segunda línea de tratamiento, el bortezomib, lenalidomida y

carfilzomib u otras opciones más profundas, las cuales han logrado RC de un 7 a un 18%, parciales de 32 a 89% y SLP de 14 a 57% en 3 años de seguimiento. (12)

Otros de los fármacos que ha sido de gran uso en el caso de los pacientes con MM es la lenalidomida, un fármaco de uso oral derivado de la talidomida, que posee menores toxicidades neurológicas, encontrándose dentro de las más frecuentes la neutropenia y trombocitopenia en las primeras 8 semanas de tratamiento y su uso en combinación con otros fármacos ha alcanzado buenas tasas de respuestas en SLP y SG. (12,13,14)

Se realizó un estudio en la Clínica Mayo en Rochester, en donde se evaluó las respuestas de mantenimiento post TACH con tres tipos de combinaciones: dexametasona, talidomida más dexametasona y lenalidomida más dexametasona, en donde se demostró que la combinación de lenalidomida más dexametasona posee una mejoría en la inmunomodulación, así como aumento en la citotoxicidad hacia las células de mieloma que persisten post TACH, aumentando así la SG y SLP. (14)

En España C. Hernández Prats y colaboradores, realizaron un estudio en pacientes de novo con MM, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, en los que se estableció como terapia de tratamiento lenalidomida más dexametasona y se obtuvo como resultado una respuesta favorable al tratamiento en la rama de MM, los cuales presentaron mejoría tanto clínica como radiológica, disminución de paraproteína en inmunofijación o desaparición de la misma, disminución en los niveles de LDH,

mejoría en las manifestaciones óseas o su desaparición y mejoría del dolor en un 83.3% de los casos. (15)

Se realizó otro estudio multicentrico entre los países, Francia, Bélgica y Suiza, con un total de 614 pacientes en con MM post TACH, en donde utilizaron placebo y lenalidomida como terapia de mantenimiento, en donde se evidenció que la terapia de mantenimiento con lenalidomida post TACH aumenta la SLE en un 58% en comparación con el grupo placebo que fue un 38%. (16)

En el centro de cáncer de la universidad de Ohio, se realizó un estudio de 16 pacientes en donde se comparan el beneficio terapéutico como terapia de mantenimiento post TACH de la lenalidomida más vorinostat donde concluyeron, que no mejora la SG ni la SLE, pero si hubo un aumento en la toxicidad hematológica y con mayores episodios de neutropenia que fueron asociados a las dosis de vorinostat. (17)

Otros estudios recientes que se han realizado con fines de verificar toxicidad neurológica con lenalidomida en el departamento de hematología de la Universidad de Padova en Italia, reportó un 50% de neuropatía axonal sensorial a largo plazo, aunque no puede asociarse 100% a este fármaco debido a que los pacientes fueron tratados inicialmente con talidomida y este está más asociado a este tipo de toxicidad y por eso se ha disminuido su uso. (18)

Dentro de las bibliografías nacionales debemos cabe destacar el primer Consenso Nacional de MM del ISSSTE en donde se propone dentro de las terapias de manejo como primera línea de tratamiento en los pacientes mayores que no serán sometidos a trasplante la lenalidomida más dosis bajas de dexametasona. Este mismo estudio hace mención de que en 3 estudios clínicos realizados en el 2012 al azar, reportó una SLP mayor con lenalidomida que con otras terapias y en otros de los estudios que hace mención este consenso es el CALGB 100104, donde se demostró que la SG fue mayor con este medicamento. (19, 20, 21)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuál es la Sobrevida libre de progresión en los pacientes con Mieloma Múltiple post TAMO que utilizaron en terapia de mantenimiento Lenalidomida o Talidomida en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre?

JUSTIFICACIÓN

El MM se ha convertido al pasar de los años en una de las enfermedades hematológicas con mayor aumento en las estadísticas epidemiológicas, encontrándose entre las 10 primeras causas de todas las neoplasias hematológicas y el 1 % de todos los cánceres en general. Existen muchas líneas de tratamiento, pero se ha demostrado que el trasplante de MO, es el tratamiento de elección con el que se mantienen mayor tiempo libre de progresión. Luego de realizado el trasplante, el paciente debe de utilizar una terapia de mantenimiento, donde diversas literaturas a nivel mundial demuestran que la Lenalidomida es la de mayor beneficio. En nuestro servicio contamos con 62 pacientes post trasplantados hasta

el momento en total entre ambas líneas, por lo que consideramos que es necesario hacer la comparación de la sobrevida libre de progresión y saber cuál de las 2 líneas es mejor para los pacientes, y así ayudar a otros especialistas en nuestra rama a conocer cómo le va a la población mexicana y si existe o no una correlación con los resultados de literaturas internacionales.

HIPÓTESIS

Sobrevida libre de progresión en pacientes con Mieloma Múltiple que se encuentran post TACH que utilizaron como terapia de mantenimiento Lenalidomida o Talidomida en comparación con otros pacientes de nuestro servicio en los que no utilizaron ningún tipo de tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer la sobrevida libre de progresión en pacientes con Mieloma Múltiple post trasplante autólogo de médula ósea que utilizaron como terapia de mantenimiento Lenalidomida o Talidomida en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE."

Objetivos específicos:

- Conocer la máxima respuesta hematológica alcanzada post trasplante.
- Conocer la sobrevida global que presentan los pacientes post TACH de MM en terapia de mantenimiento con lenalidomida y talidomida, tomando en cuenta el inmunofenotipo.

- Conocer los efectos colaterales de la lenalidomida y de la talidomida presentados en los pacientes post TACH de MM en terapia de mantenimiento con dichos fármacos.
- Conocer las causas de muerte que presentan los pacientes post TACH.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Estudio de caso y control, longitudinal, analítico, ambilectivo y unicéntrico.

Técnicas y procedimientos empleados: Se incluirán los expedientes de los pacientes post trasplante por medio de diagnóstico clínico por medio de consulta de seguimiento y estudios de laboratorio.

Procesamiento y análisis estadístico: Se realizará el análisis mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central, frecuencias; obteniendo información numérica para orientar las conclusiones. Se realizará el registro en hoja de cálculo de Excel, el análisis estadístico se realizará en el programa SPSS.

Población de estudio: Todos los pacientes que se encuentren post TACH de MM en terapia de mantenimiento con Lenalidomida y Talidomida en el Servicio de Hematología adultos del CMN 20 de Noviembre en el período mayo 2014 a mayo 2019

Criterios de inclusión:

1. Todos los pacientes con diagnóstico de MM que se encuentren post TACH y que estén recibiendo terapia de mantenimiento con lenalidomida o talidomida y que

hayan tratados en el servicio de Hematología adultos del CMN 20 DE Noviembre, ISSSTE, De Mayo 2014-Mayo 2019

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de MM que se encuentran post TACH en terapia de mantenimiento y que abandonan el tratamiento por cualquier causa.
2. Paciente que no estén utilizando la terapia de mantenimiento como se ha preescrito.
3. Pacientes que no acepten entrar en el protocolo.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes en los que su expediente se encuentre incompleto.
2. Pacientes que interrumpan el tratamiento por razones personales o administrativas

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CLASIFICACION	MEDICION
Expediente	Conjunto único de información y datos personales del paciente	Cualitativa Nominal	Dicotómica, Independiente, Unidimensional	Letras y números
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: hombre o mujer	Cualitativa Nominal	Dicotómica, Independiente, Unidimensional	Escala Nominal: Femenino o Masculino

Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa Discreta	Unidimensional Independiente, Politómica	Unidad: años
Mieloma múltiple	Cuando las células plasmáticas sufren una expansión clonal en la MO	Cualitativa	Unidimensional Independiente, dicotómica	Sí, no
Lambda	Pequeña subunidad polipeptídica de un anticuerpo	Cuantitativa Continua	Politómica	Gr/dl
Kappa	Pequeña subunidad polipeptídica de un anticuerpo	Cuantitativa Continua	Politómica	Gr/dl
Hemoglobina	Hemoproteína de la sangre que transporta el O ₂ a los tejidos y podría encontrarse en cifras normales, elevadas o bajas.	Cuantitativa Continua	Unidimensional Independiente, Politómica	Unidad de medición por gr/dl
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de creatina. Es el indicador más común para medir función renal	Cuantitativa Continua	Unidimensional, Independiente, Politómica	Unidad de medición por mg/dl
Calcio	Mineral que abunda en el cuerpo humano. Se encuentra mayormente en los huesos. Sus valores pueden encontrarse normales, altos o bajos, indicando así la existencia de alguna patología	Cuantitativa Continua	Unidimensional, Independiente, Politómica	Unidad de medición por mg/dl

Inmunoglobulina M	Glicoproteínas de tipo gamma globulinas que se encuentran de forma soluble en la sangre y actúa como receptor de linfocito B.	Cualitativa	Politémica	Mg/dl
--------------------------	---	-------------	------------	-------

RESULTADOS

De los 64 pacientes que se reclutaron en nuestro servicio de hematología, con diagnóstico de mieloma múltiple post trasplante autólogo de medula ósea que utilizaron como terapia de mantenimiento post trasplante talidomida o lenalidomida fueron divididos 1:1, por lo tanto cada grupo tuvo un total de 32 pacientes. La SLP en el grupo de talidomida fue menor en un 15% de los paciente (6 pacientes) en comparación con los de lenalidomida.

Se reportaron menores procesos infecciosos asociados en los paciente que llevaron terapia de mantenimiento con talidomida 5% (1 paciente), en comparación con lenalidomia 12% (3 pacientes).

La Sg fue mayor en los pacientes con terapia de mantenimiento con lenalidomida a 24 meses de seguimiento con una media de 16.4 meses con un 76% (28 paciente) en comparación con los de talidomida con un 12.4 meses con un 60 % (23 pacientes).

En cuanto a las defunciones, se asoció una mayor mortalidad por progresión en los

pacientes en qt de mantenimiento con talidomida 10% (3 paciente) en comparación con lenalidomida.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B que ocurre en los últimos estadios de maduración de este linaje, las células plasmáticas. Representa la segunda neoplasia hematológica más común a nivel mundial y cada día se encuentra en ascenso. Cabe destacar que esta enfermedad sigue siendo incurable, pero en los últimos años, con la presencia de las nuevas líneas de tratamiento y en pacientes menos de 65 años con posibilidades de trasplante autólogo, la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) se ha encontrado en aumento. El tratamiento actual de estos pacientes se basa principalmente en una fase de inducción y posteriormente intensificación con altas dosis de quimioterapia y los que son candidatos TACH.

Cabe destacar que a pesar de las nuevas drogas que se le pueden ofrecer a estos pacientes para aumentar la sobrevida global (SG), incluyendo TACH, eventualmente la enfermedad presenta una progresión, por lo que se ha considerado necesario la implementación de las terapias de mantenimiento post TACH, las cuales son utilizadas para prolongar la duración de la respuesta y tratando de eliminar las células cancerosas que persisten post trasplante. Dentro de estas terapias de mantenimiento post TACH y una de las más utilizadas en la actualidad se encuentra la Lenalidomida, siendo un agente inmunomodulador y antiangiogénico análogo de la talidomida, pero con una mayor potencia y mejor

tolerancia. En los estudios actuales ha demostrado un aumento significativo en la SLP y SG frente a las demás drogas utilizadas con estos fines.

CONCLUSIÓN

En este primer trabajo realizado en población mexicana donde el 85.4% de todos los individuos diagnosticados presentaron una terapia de mantenimiento según los estándares internacionales y donde se concluyó con resultados que van acorde con las literaturas internacionales. La terapia de mantenimiento con lenalidomida sigue siendo la que se implementara en primera línea en los pacientes que se encuentran post trasplante autólogo.

En nuestro servicio se asigna a la lista de trasplante aproximadamente 20 pacientes al año y como protocolo internacional se inicia dicha terapia de mantenimiento en los post trasplantados con muy buenos resultados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que

permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Los datos recabados se mantendrán de manera confidencial, solo el personal autorizado de la Coordinación de Investigación del CMN “20 de Noviembre” podrá tener acceso a la información.

- Consideraciones de bioseguridad:
 - Los procedimientos no alteran el procedimiento médico de diagnóstico o tratamiento del paciente que se haría de rutina, y están basados en la mejor práctica clínica.

RECURSOS

Todos los recursos humanos y materiales serán proporcionados por el servicio de Gastroenterología del CMN 20 de noviembre.

Recursos humanos:

- Médico residente de tercer año de gastroenterología del CMN 20 de noviembre

- Médico adscrito de gastroenterología del CMN 20 de noviembre e investigador clínico.

Recursos materiales:

- Expedientes físicos y/o electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos mencionados previamente para realizar el análisis estadístico correspondiente.

Recursos financieros:

- No amerita recursos financieros.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	SEPT 2017	NOV 2017	ENERO 2018	JULIO 2019
Presentación De Protocolo	X			
Presentación Por Comités		X		
Desarrollo del estudio			X	
Análisis de información de tesis				X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bibliografía

- 1 Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Duin MV, Sonneveld P, Mateos MV, et al, multiple myeloma [en línea]: [www. Nature. Com/nrdp](http://www.nature.com/nrdp) 2017.
- 2 Vela Ojeda J, García Ruíz MA, trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple revista de investigación clínica 2005: 305-313.
- 3 Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buandi FK, Gastine DA, et al, Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma [en línea]: www.nature.com/leu 2007, 21.
- 4 García sanz R, Mateos MV, San miguel JF, Mieloma múltiple, Med Clin (Barc) 2007; 129 (3): 104-15.
- 5 Ramón Rodríguez LG, Rivera Kellin C, Nuñez AA, Avila Cabrera OM, Cano Izquierdo L, Espinosa Estrada E, et al Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el instituto de hematología e inmunología. Revista Cubana de Hematología 2013; 29 (4): 382-397
- 6 Fant D, Curutchet MC, Kusminsky G, Labanca V, Quiroga L, Sánchez Avalos JC, et al, Guía diagnóstica y terapéutica, Sociedad Argentina de Hematología 2010: 1-23
- 7 Curutchet MC, Kusminsky G, Labanca V, Orlando S, Quiroga L, Sánchez Avalos JC, et al, Mieloma Múltiple. Sociedad Argentina de Hematología 2012, 301-315.

- 8 Kyle A.R, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM Clinica course an prognosis of smoldering multiple myeloma [en línea]: www.nejm.com 2007; 356: 2582-90
- 9 Attal M, Lauwers Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al Lenalidomide maintenace after stem- cell transplantation for multiple myeloma [en línea]: www.nejm.com. 2012;366.
- 10 Palumbo A, Cavallo F, Gay F, RaimondoD, Yehuda DB, Petrucci MT, et al Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma [en línea]: www.nejm.com 2014; 317: 895-905
- 11 Alvarado Ibarra M, Ramos León EM, López Hernández M, Ortíz Zepeda SM, Álvarez Vera JL, Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en paciente con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con esquemas de acondicionamiento alternos a melfalán endovenoso, Rev Hematol Mex 2015; 16: 198-209
- 12 Alvarado Ibarra M, López Hernández M, Álvarez Vera JL, Ortíz Zepeda M, Mena Zepeda V, Espitia Ríos E, Outcomes and evolution in the treatment of multiple myeloma in the last 20 years experience of mexican institution IJIRR 2016; 09: 2811-2817
- 13 McCarthy PL, Holstein SA, Role of stem cell transplant an maintenance therapy in plasma cell disorder, American Society of Hematology 2016: 504-511
- 14 Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Ludwing H, Kastritis E, Goldschmidt H, et al, International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment [en línea]: www.jco.ascopubs.com 2016, 194-214

- 15 Cornell RF, Souza AD, Kassim AA, Costa LJ, Innis Shelton RD, Zhang MJ, Maintenance versus induction therapy choice on outcomes after autologous transplantation for multiple myeloma [en línea] <http://dx.doi.org/doi> 2016: 1-30
- 16 Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al, Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation [en línea]: www.nature.com/leu 2017: 1-7
- 17 Sborov W D, Benson M D, Williams N, Huang Y, Bowers MA, Humphries K, et al, lenalidomide an vorinostat maintenance after autologous transplant in multiple myeloma 2015, 171, 74-83.
- 18 Mateos MV, San Miguel J, smolderin multiple myeloma, [en línea]: www.wileyonlinelibrary.com Hematological Oncology Hematol Oncol 2015; 33:33-37
- 19 Torre Dalla C, Zambello R, Cacciaville M, Campagnolo M, Berno T, Salvalaggio A, et al, Lenalidomide long term-neurotoxicity American academy of neurology 2016: 1-6
- 20 Alvarado Ibarra M, Alvarez Vera JL, Analla C I, García F L, Hernández R E, Herrera O W, et al, Primer consenso nacional de mieloma múltiple por hematólogos del ISSSTE, Rev Hematol Mex 2015;16: 306-332
- 21 Alvarado Ibarra M, Briones Cerecero R, López Hernández MA, Álvarez vera JL, et al Resultados de tres esquemas de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años, Rev Hematol Mex, 2016 abr; 17: 90-98

22 López HernándezM, Alvarado Ibarra M, Ortíz Zepeda SM, Alvarez Vera JL, et al, manual de procedimientos diagnósticos y terapéuticos 2017 CMN 20 de Nov
ISSSTE