



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.
EDUARDO LICEAGA”**

**BORTEZOMIB, TALIDOMIDA Y
DEXAMETASONA VERSUS TALIDOMIDA Y
DEXAMETASONA SOBRE LAS TASAS DE
RESPUESTA EN PACIENTES CON MIELOMA
MÚLTIPLE**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JUAN MANUEL CANO CALDERÓN

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)
**DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL
DR. ADAN GERMÁN GALLARDO RODRIGUEZ
DR. JUAN FRANCISCO ZAZUETA POZOS**



DR. EDUARDO LICEAGA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
**DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO
DR. JUAN FRANCISCO ZAZUETA POZOS
DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL**

CDMX A 21 DE FEBRERO DEL 2024



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.

Índice general

Hoja frontal.....	3
Resumen estructurado.....	4
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	8
Metodología.....	8
Descripción operativa del estudio.....	15
Análisis estadístico.....	16
Cronograma de actividades.....	17
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	17
Relevancias y expectativas.....	17
Recursos disponibles.....	18
Recursos necesarios.....	18
Características generales de los pacientes.....	19
Discusión.....	26
Conclusiones.....	29
Referencias.....	30
Anexos.....	32

FRONTAL

BORTEZOMIB, TALIDOMIDA Y DEXAMETASONA VERSUS TALIDOMIDA Y DEXAMETASONA SOBRE LAS TASAS DE RESPUESTA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Servicio: Hematología U-111D

Tipo de investigación

Retrospectivo

Tipo de financiamiento

Ninguno

Tipo de apoyo que se solicitará

Recursos existentes en el Hospital

BORTEZOMIB, TALIDOMIDA Y DEXAMETASONA VERSUS TALIDOMIDA Y DEXAMETASONA SOBRE LAS TASAS DE RESPUESTA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales que compromete la funcionalidad de la médula ósea y causa daños directos a órganos comprometiendo la vida.

Los factores que modifican el pronóstico dependen de la biología de la enfermedad sin embargo otras variables como el acceso o la selección del esquema de primera línea son decisivos para obtener una respuesta más prolongada. **Objetivo:**

Describir el impacto de variables clínicas, biológicas y de acceso sobre la respuesta a un esquema de primera línea, así como la duración. **Justificación:**

Desafortunadamente, los sistemas de salud que no disponen de apoyo para el tratamiento, obligando a modificar los algoritmos de tratamiento acorde a la disponibilidad de cada centro. **Metodología:** Estudio retrospectivo, observacional,

analítico basado en registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple atendidos en los últimos cuatro años. Se recopilarán variables clínicas y biológicas para identificar la respuesta inicial, el tiempo antes del siguiente tratamiento y la supervivencia. **Resultados esperados:** Los resultados permitirán

identificar la máxima respuesta alcanzada con los esquemas disponibles en una unidad de recursos limitados, así como establecer recomendaciones tanto para un diagnóstico oportuno como para el establecimiento de modelos pronóstico.

Palabras clave:

Mieloma Múltiple; Tratamiento; Inhibidores de proteosoma; Respuesta al tratamiento.

1. Antecedentes

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia hematológica, que pertenece al grupo de gammapatías monoclonales; caracterizada por proliferación clonal de células plasmáticas (mayor a 10%) en medula ósea o Plasmocitoma extramedular. Esta clona genera un incremento de una inmunoglobulina clonal considerada como componente M presente tanto en suero como en orina (proteína M > 3 mg/dl). El diagnóstico de Mieloma Múltiple se basa en: ratio de cadenas ligeras libres en suero >100 mg/dl, lesión focal ósea en resonancia magnética, hipercalcemia (calcio >11mg/dl), insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <40ml/min o creatinina sérica >2mm/dl), anemia (<10g/dl), células plasmáticas en suero (>60%) (1).

1.1. Epidemiología

Representa 1% de los tumores malignos y 10 a 15% de las neoplasias hematológicas. (1). Incidencia a nivel mundial anual, 4 a 5 por cada 100,000 habitantes por año. Mayor incidencia en afroamericanos (2). El 90% se presenta en mayores de 60 años y la edad promedio es de 65 años, afectando en su mayoría al género masculino (relación 1.4) (3). El tipo más frecuente de inmunoglobulina es IgG representando el 50% de los casos (2). En Latinoamérica la edad promedio es menor y con estadios de riesgo más avanzados (ISS III) (4,5). En México entre el 4.2% a 7.7% de todas las enfermedades *hematológicas* corresponden a Mieloma Múltiple, diagnosticando alrededor de 2,500 casos nuevos por año. El diagnóstico oportuno impacta directamente con el pronóstico, ya que en promedio si la supervivencia puede alcanzar los 8 años con la combinación de anticuerpos monoclonales o el trasplante autólogo, esta es menor en países en vías de desarrollo en especial por el diagnóstico tardío, la lesión renal al diagnóstico y el tipo de tratamiento seleccionado en la primera línea (6-7).

1.2. Biología de la enfermedad y su impacto con el pronóstico

La transformación de un linfocito normal en una célula plasmática maligna requiere de dos tipos de eventos denominados como eventos primarios o mutaciones intrínsecas y secundarios o anormalidades acompañantes (8).

Dentro de los eventos primarios se encuentra la presencia de un oncogén y que afecta el sitio de codificación de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, que actúa como potenciador (“enhancer”). Estas translocaciones se originan durante el proceso de recombinación del DNA, en el cambio de isotipo de la IgH, incluyen tres grandes grupos:

1) *Translocaciones en ciclínas*: D1 (11q23), D3 (6q21) y D2 (12p13), en el 20-25% de los MM, 2) *genes de fusión* codificados en 4p16: MMSET y FGFR3 presentes en el 15% de MM, 3) *factores de transcripción*: C-maf (en 16q23) y maf-B (en 20q11) en el 10% de MM.

Como efectos secundarios se encuentra la inestabilidad cromosómica, deleciones en la proteína del Retinoblastoma, mutaciones génicas (Ras), o traslocaciones que involucran c-Myc siendo está responsable de la progresión tumoral.

1.3. Combinaciones basadas en esteroides

La Dexametasona ha sido tradicionalmente el fármaco más utilizado en el tratamiento del MM (9), pero a menudo las células plasmáticas tumorales adquieren resistencia a esta terapia (10). La Dexametasona induce la activación de la Caspasa-9 a través de la liberación de SMAC/Diablo, pero no provoca la liberación de Citocromo-C (11). El tratamiento con dexametasona induce un aumento temprano y transitorio de los receptores de IL-6 (IL-6R) de la célula plasmática, estimulando el crecimiento de éstas y confiriendo resistencia. La dexametasona es un inductor eficaz del transportador de flujo de fármaco, al ser sustrato de genes ABC B1 a través de la glucoproteína P, se convierte en un sustrato importante, para generación de resistencia (12). Los esteroides continúan siendo parte importante de los esquemas de inducción en especial con la combinación con talidomida o bortezomib.

2. Planteamiento del problema

El tratamiento de Mieloma Múltiple en México depende en gran medida de los recursos disponibles tanto para el diagnóstico como para identificar poblaciones de alto riesgo. Esta situación no es exclusiva de México, ya que en diversas regiones de América latina no se encuentra disponibles fármacos innovadores y el tratamiento depende de esquemas como Talidomida-dexametasona los cuales fueron implementados desde hace más de veinte años. En México, la atención del Mieloma Múltiple se basa en la disponibilidad de los fármacos acorde al sistema de salud, siendo mayor en aquellos que cuentan con apoyo por seguridad del estado, obligando a que el esquema de primera línea sea basado en agentes esteroideos, inmunomoduladores (talidomida) con bortezomib (VTD) y en aquellos sin recursos suficientes se limita solamente a talidomida con esteroides (TD).

A pesar de esto es necesario conocer la eficacia de los esquemas de primera línea basados en dupletes (TD) o tripletes (VTD) debido a que son los más duraderos y se sabe que impactan tanto en la máxima respuesta como el tiempo para introducir el siguiente esquema de tratamiento (segunda línea).

3. Justificación

El MM se encuentra considerada dentro de las discrasias de células plasmáticas que afecta en especial a individuos del género masculino como a adultos mayores, debido a que su diagnóstico es tardío tanto por la falta de herramientas para el diagnóstico como la sospecha hasta un 60% de los individuos pueden ser considerados como de riesgo alto que complican la respuesta al tratamiento al diagnóstico. La selección del tratamiento depende tanto del acceso a los diferentes fármacos, el estado funcional del individuo y las diferentes anormalidades genéticas que pueden estar presentes al momento del diagnóstico. Demostrar la factibilidad y eficacia de usar un esquema basado en tripletes en primera línea para el manejo de pacientes con MM, podrá servir como una guía para el tratamiento de pacientes que tienen un pobre acceso a medicamentos y/o a herramientas diagnósticas.

4. Hipótesis

Si la proporción de la respuesta al tratamiento (basada en el tiempo antes del siguiente esquema y la supervivencia global) es mayor del 60% en los pacientes que recibieron VTD contra los que recibieron TD, entonces se probará la eficacia del uso de tripletes para el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple.

5. Objetivos

5.1. *Objetivo primario.* Comparar el tiempo antes del siguiente tratamiento en pacientes con MM tratados con un esquema de duplete (TD) o triplete (VTD).

5.2. *Objetivos específicos*

- Reportar las características clínicas de la población de Mieloma Múltiple que se atiende en el Hospital General de México
- Comparar entre los grupos el efecto sobre el deterioro del funcionamiento renal y su estado funcional.
- Analizar el estado funcional de los pacientes con MM ingresados a partir de diferentes escalas clínicas.
- Describir la supervivencia global de los pacientes con MM sometidos a un esquema de tratamiento basados en duplete contra triplete

6. METODOLOGÍA

6.1. *Tipo de diseño del estudio*

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico basado en los registros clínicos de pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple atendidos en el Hospital General de México durante 2020 a 2023, que fueran candidatos a trasplantes y que hubieran recibido un esquema de tratamiento de primera línea: duplete (TD) o triplete (VTD)

6.2. *Población*

Registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple acorde a los criterios diagnósticos establecidos por la organización mundial de la salud y que hayan recibido un esquema de primera línea basado en el uso de dupletes o triplete desde junio del 2020 a junio del 2023.

6.3. Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó utilizando una fórmula de Bondad de ajuste. Se calculó a partir del software G. Power 3.1.9.2, con el tamaño del efecto encontrado en el artículo de Gay y colaboradores, donde se compararon las proporciones de respuesta de 3 esquemas de tratamiento diferente, utilizando medicamentos de primera línea, en pacientes con Mieloma Múltiple (13). Considerando un poder estadístico de al menos 0.5, un tamaño del efecto de 0.9 y un error α de 0.05 se calculó un total de 66 pacientes.

Input Parameters		
Determine =>	Effect size w	0.5
	α err prob	0.05
	Power (1- β err prob)	0.9
	Df	5

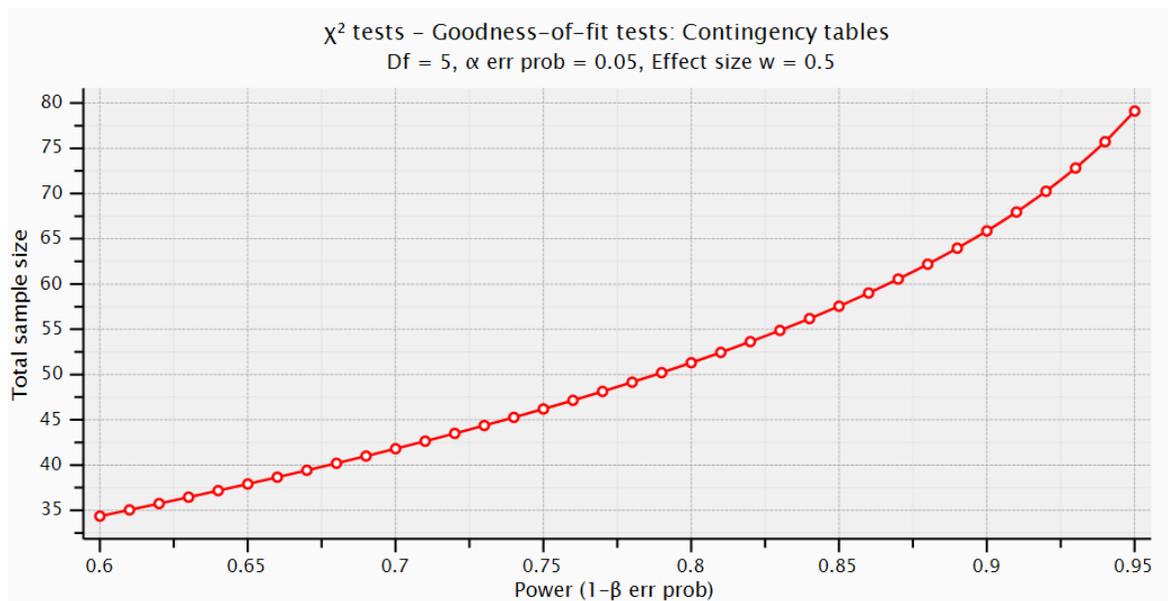


FIGURA 1. Cálculo del tamaño de la muestra

6.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se estudiarán registros clínicos de pacientes atendidos con el diagnóstico de Mieloma Múltiple durante un periodo de cuatro años acorde a los siguientes criterios de selección

6.4.1. Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple establecidos acorde a los criterios del International Myeloma Working Group y que cuenten con la determinación de la inmunoglobulina comprometida (IgG, IgA, IgM, IgD), cadena restringida (kappa o lambda), cadena ligera involucrada o si es de tipo no secretor
- Expedientes de pacientes mayores de 18 años
- Expedientes de pacientes que hayan recibido un esquema de tratamiento de primera línea basado en un duplete (TD) o triplete (VTD)
- Expedientes de pacientes que describan el tiempo de duración en semanas o meses de la primera respuesta al tratamiento
- Contar con la determinación de la respuesta acorde a la electroforesis al final del tratamiento e inmunofijación
- Contar con estudio de citogenética que muestre si la muestra fue no valorable o si cuenta con alguna alteración estructural específica
- Contar con un perfil bioquímico completo que identifique si cuenta con fracaso renal al diagnóstico

6.4.2. Criterios de exclusión

- Expediente de pacientes tratados en otra institución y que no se cuente con el registro clínico completo
- Expedientes de pacientes tratados exclusivamente con monoterapia de cualquier droga terapéutica
- Expedientes de pacientes donde no se especifique la máxima respuesta alcanzada

- Expedientes de pacientes cuyo tratamiento de primera línea haya sido modificado: ya sea aumentando o retirando fármacos que no permitan determinar el tipo de esquema de tratamiento
- Expedientes de pacientes que no hayan concluido el esquema de tratamiento inicial (mínimo 4 ciclos de tratamiento) o hayan sido referidos a otras instituciones.

6.5. Operacionalización de las variables

VARIABLES DEPENDIENTES-

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Respuesta	Respuesta medida al final del primer tratamiento por electroforesis e inmunofijación		Cualitativa ordinal	1. RESPUESTA COMPLETA RIGUROSA 2. RESPUESTA COMPLETA 3. MUY BUENA RESPUESTA PARCIAL 4. RESPUESTA PARCIAL 5. RESPUESTA MINIMA 6. ENFERMEDAD ESTABLE 7. ENFERMEDAD PROGRESIVA
Tiempo hasta siguiente esquema de tratamiento	Tiempo que le tomo al paciente iniciar el siguiente esquema de tratamiento (segunda línea)	Días	Cuantitativa discreta	No aplica
Supervivencia total	Estado de vida posterior al tratamiento	Vivo/muerto	Cualitativa dicotómica	0= vivo 1= muerto

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo	Codificación
Tratamiento	Tipo de tratamiento que recibe	Duplete/ triplete	Cualitativa nominal	0= Duplete 1= Triplete
Riesgo citogenético	Riesgo de muerte	Riesgo favorable/ intermedio / desfavorable / no valorable	Cualitativa ordinal	0= Riesgo favorable: Hiperdiploidia, t (11:14), t (6:14) por FISH 1= Riesgo intermedio: t (4:14), ganancia (1q), deleción del 13, hipodiploidias 2= Riesgo desfavorable: aneuploidía, t (14:16), t (14:20) por FISH, deleción 17p13 por FISH 3= No valorable
Edad	Edad cumplida en años	Años	Cualitativa continua	No aplica
Edad de riesgo	Edad considerada de riesgo por la funcionalidad	Mayor de 65 años / menor de 65 años	Cualitativa dicotómica	0= < 65 años 1= >65 años
Falla renal	Datos de daño renal (TFG<40, Creatinina > 2 mg/dl)	Ausencia/ presencia	Cualitativa dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Tiempo de diagnóstico	Tiempo que tardó el paciente en tener un diagnóstico confirmado de MM	Menor de 6 meses/ mayor de 6 meses.	Cualitativa dicotómica	0= < 6 meses 1= >6 meses
Anemia	Manifestación clínica confirmada por BH	Presencia/ Ausencia	Cualitativa dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Dolor	Fenómeno de corta duración que generalmente se asocia a un daño tisular	Presencia/ Ausencia	Cualitativa dicotómica	0= Ausente 1= Presente

Estado óseo	Presencia de una alteración ósea que comprometa el tratamiento	Sin lesiones/ lesiones líticas/ fracturas / plasmocitoma	Cualitativa nominal	0= sin lesiones 1= Lesiones líticas 2= Fracturas 3= Plasmocitoma
Fragilidad	Síndrome caracterizado por la disminución de la capacidad del organismo para responder a los factores estresantes externos.	Funcional / No funcional	Cualitativa dicotómica	0= Funcional 1= No Funcional
IMPEDE VTE	Estratificación del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que reciben inmunomoduladores .	Alto / Bajo	Cualitativa dicotómica	0= Bajo 1= Alto
Puntaje ISS	Sistema de puntuación anatómico para pacientes con lesiones múltiples	1/ 2/ 3	Cualitativa nominal	0= 1 1= 2 2= 3
Leucocitos	Tipo de glóbulo que se produce en la médula ósea y se encuentra en la sangre y el tejido linfático.	(x 10 ³ /μl)	Cuantitativa continua	NA

Hemoglobina	Es una proteína que contiene hierro y que facilita el transporte de oxígeno en los glóbulos rojos.	(mg/dL)	Cuantitativa continua	NA
Plaquetas	Conteo automatizado de número absoluto de plaquetas en muestra de sangre periférica	(x 10 ³ /μl)	Cuantitativa continua	NA
Creatinina	Producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina que en condiciones normales se produce en una tasa constante desde el tejido muscular esquelético	(mg/dL)	Cuantitativa continua	NA
Albumina	Proteína producida en el hígado que tiene diferentes funciones en el cuerpo	(mg/dL)	Cuantitativa continua	NA
Deshidrogenasa Láctica	Enzima que participa en la producción de energía en las células y se	(mg/dL)	Cuantitativa continua	NA

encuentran en la
sangre y otros
tejidos del cuerpo

Tasa de filtrado glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	(mL/min/m ²)	Cuantitativa continua	NA
------------------------------------	--	--------------------------	-----------------------	----

7. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Se revisarán de manera retrospectiva los expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología U-111D del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" ingresados de junio de 2020 a junio de 2023 con diagnóstico confirmado de Mieloma Múltiple acorde a los criterios diagnósticos establecidos por la organización mundial de la salud.

Las características demográficas de los pacientes y la información clínica, así como su seguimiento se obtendrán de los expedientes físicos y electrónicos del hospital, verificando que cumplan con los criterios de inclusión. Posteriormente se capturarán las variables en una base de datos. Los datos demográficos que serán recopilados serán edad y sexo. Para los datos clínicos se recopilarán el tratamiento al que fueron sometidos y si incluyeron inhibidores de proteosoma, los factores de riesgo tanto citogenético como clínico, y falla renal (**ANEXO 4**). Para evaluar la respuesta se recopilará la información acerca de si tuvieron recaída, su respuesta post-intervención y la supervivencia libre de enfermedad y global. Una vez recopilados los datos, se procederá a realizar los análisis estadísticos que se describirán a continuación para poder concluir con el trabajo de tesis y la elaboración del artículo científico.

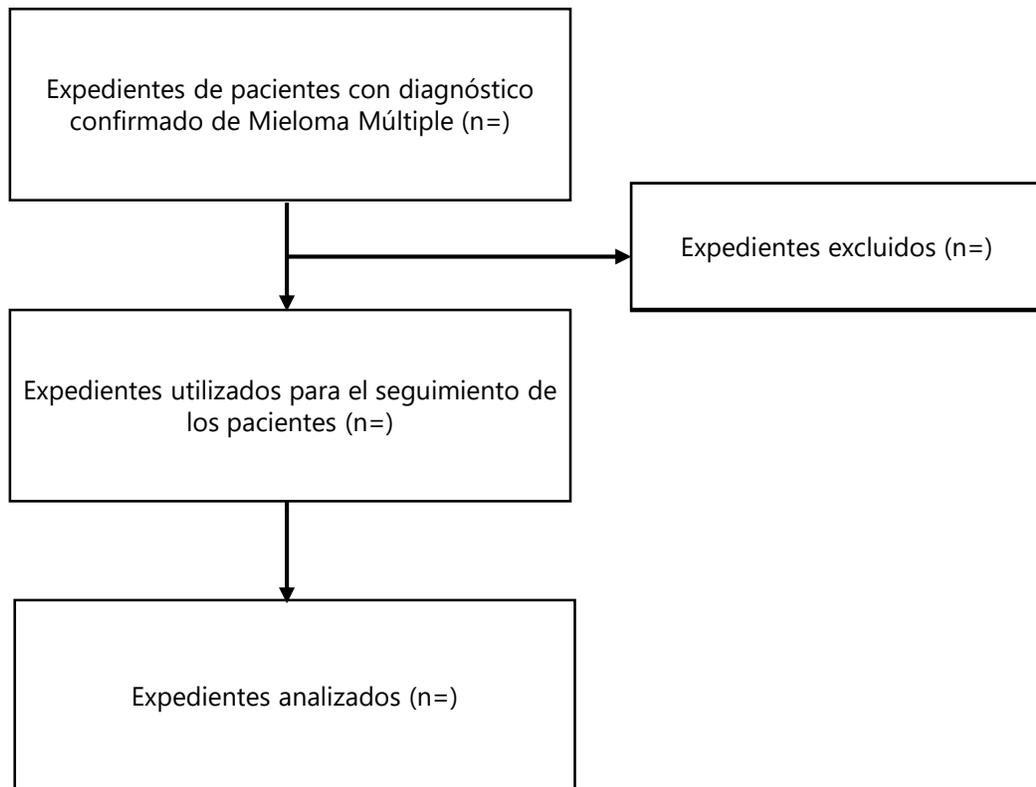


FIGURA 2. Diagrama de flujo

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar la igualdad de las varianzas de las variables entre los grupos se utilizará la prueba de Levene. Para la descripción de las características demográficas de los pacientes se utilizará estadística descriptiva compuesta por pruebas U de Mann Whitney para variables cuantitativas, pruebas de Chi cuadrada para variables cualitativas y medidas de tendencia central. Además, se realizarán pruebas de correlación de Pearson y Razón de Momios sobre las principales variables dependientes y la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes. Para el análisis del tiempo antes del siguiente esquema y la supervivencia de los pacientes se realizará un análisis de supervivencia no paramétrico Kaplan-Meier (Log-rank) junto con una prueba análisis de regresión de COX.

El análisis estadístico se hará por medio del software SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp). Para el diseño de las figuras se utilizará el software GraphPad prisma versión 7.

9. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN 2023						
ACTIVIDADES	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Elaboración del protocolo	X	X				
Presentación al comité de evaluación de protocolos						
Selección de individuos			X			
Recolección de datos			X			
Análisis de los datos obtenidos				X		
Redacción de resultados y conclusión del proyecto					X	X

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo "De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos", capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría sin riesgo para el paciente.

Los investigadores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva, se cumple con los aspectos éticos de la privacidad, confidencialidad y además la información se utilizará para fines académicos y de investigación. Los investigadores además no contamos con algún tipo de interés económico, farmacéutico, político o social de dicha investigación.

11. RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS

Este estudio es prioritario para el servicio de hematología ya que, hasta el momento, el Mieloma Múltiple no se encuentra contemplado para la atención prioritaria por lo que el conocer el tipo de respuesta y supervivencia permitirá plantear políticas públicas internas para poder mejorar la atención de los pacientes y presentar un precedente sobre la atención del mieloma múltiple en nuestra institución. Además, estos resultados podrán ser utilizados para la publicación de un artículo en una revista indexada y formarán parte de la tesis de grado de la especialidad de Hematología del médico residente Dr. Juan Manuel Cano Calderón.

12. RECURSOS DISPONIBLES

▶ Recursos Humanos:

Autor principal y residente: Dr. Juan Manuel Cano Calderón. Conceptualización del protocolo, recolección de datos, escritura del artículo original

Tutor de tesis y médico de base: Dr. Juan Francisco Zazueta Pozos. Preparación del protocolo, coordinación, análisis y revisión de resultados, preparación del manuscrito para publicación.

Coautor: Dr. Christian Ramos Peñafiel. Preparación del protocolo, coordinación, análisis y revisión de resultados, preparación del manuscrito para publicación.

Coautora: Dra. Irma Olarte. Análisis y revisión de resultados, preparación del manuscrito para publicación.

Coautor: Dr. Adán Germán Gallardo Rodríguez. Análisis y revisión de resultados, preparación del manuscrito para publicación.

- ### ▶ Recursos materiales: Computadora personal. Programa Microsoft® Office Word 2010, Microsoft® Office Excel 2017. Expedientes clínicos. Programa SPSS para análisis estadístico. Estación de trabajo con acceso a expediente clínico en unidad de Hematología del Hospital General de México.
- ### ▶ Recursos financieros. No se solicitan recursos para la realización del protocolo de estudio.

13. Recursos necesarios

- ### ▶ Se requiere acceso a los expedientes de los pacientes
- ### ▶ Se requiere laptop, Papelería Microsoft Office 365, impresora, hojas, copias, lápices, carpetas para organizar la información recabada.

14. Características Generales de los Pacientes

Se estudiaron un total de 83 pacientes con el diagnóstico de Mieloma Múltiple atendidos entre el periodo de enero del 2020 a junio del 2023, el 54.2% (n=45) correspondieron al género masculino y 45.8% (n=38) al género femenino, la media de edad fue de 57 años (rango de 34 a 90 años), sin encontrarse una diferencia significativa acorde al género (p=0.667, 95% IC).

El tiempo promedio al diagnóstico fue 375 días (rango de 260 a 490 días, 95% IC), pero un 24.1% (n=20) se diagnosticaron posterior a un año del inicio de los síntomas.

La mayoría de los casos fueron referidos por un médico de atención primaria (n=23,27.7%), mientras que un limitado número de casos la sospecha fue realizada por un médico especialista (nefrólogo (n=5,6%), ortopedista (n=11, 11.2%), internista (n=19,22.9%), oncólogo (n=3, 3.6%) o hematólogo (n=3, 3.6%). En un 16.9% (n=14) de los casos la sospecha se realizó en el departamento de urgencias. En cuanto a las comorbilidades, tanto la diabetes mellitus (n=11, 12.4%) como la hipertensión fueron las principales (n=9, 10.8%).

Consideraciones clínicas

El principal síntoma fue el dolor (n=72, 86.7%) localizado en su mayoría a nivel lumbar, seguido de la anemia (n=55,66.3%) y el deterioro del funcionamiento renal (n=42, 50.6%). Dentro de las lesiones óseas, en su mayoría correspondieron a lesiones líticas (n=39,47%), fracturas (n=24, 28.9%) o la presencia de enfermedad extramedular (n= 14, 16.9%).

En cuanto al estado funcional, el 54.2% (n=45) contaban con un ECOG superior a 1 (ECOG 2: n=23, 27.7%, ECOG 3: n=18, 21.7%, ECOG 4: n=4, 4.8%). Al analizar el puntaje de fragilidad, el 30.1% (n=25) se consideró funcional, mientras que el 37.3% (n=31) se consideró intermedio y un 32.5% (n=27) se consideró como frágiles.

Características biológicas

Al analizar los diferentes subtipos por la clonalidad, el tipo IgG fue la variante más frecuente (79.5%) (IgG kappa: n=33,39.8%, IgG Lambda: n=26, 31.3%), seguido de la variante IgG (n=7, 8.4%), IgA (IgA sin restricción: 3, 3.6%, IgA kappa: 7, 8.4/, IgA lambda: 3, 3.6%), cadenas ligeras libres (n=3,3.6%) y un caso de tipo IgE kappa (1.2%).

En cuanto al riesgo, al combinar por el puntaje de riesgo ISS (albumina y B2 microglobulina), la mayor parte de los casos correspondieron a un ISS 3 (n=43,51.8%), ISS 2 (n=28,33.7%) e ISS 1 (n=12, 14.5%).

En cuanto a la citogenética, el hallazgo más frecuente fue un cariotipo normal (n=36,43.4%), en 39 casos el cariotipo no fue valorable (47%), y en 6% (n=5) no presentó desarrollo. En un número limitado de muestras (n=3) se logró identificar alguna anormalidad.

Dentro de las anormalidades en laboratorio, el 47% (n=39) presentó un nivel de hemoglobina menor a 10g/dl, el 28.9% (n=24) debutó con un nivel de creatinina superior a 2mg/dl y cerca de un tercio de los casos (n=35, 42.2%) presentó un nivel de albúmina menor a 3g/dL al diagnóstico. En la Tabla 1 se describen las características principales de los pacientes.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

	TD	VTD	Valor de p
	(n=31)	(n=52)	
Edad (Años)	58.00	52.00	0.038
	(49.00 – 90.00)	(34.00 – 80.00)	
Género (M:F)	18:13	27:25	0.377
Tiempo al diagnóstico			

< 6 meses	09 (29.0%)	30 (57.7%)	0.010
> 6 meses	22 (71.0%)	22 (42.3%)	
Tipo de Mieloma			
IgA	02 (06.5%)	04 (07.6%)	
IgA Kappa	02 (06.5%)	05 (09.6%)	
IgA Lambda	01 (03.2%)	02 (03.8%)	
IgE Kappa	01 (03.2%)	00 (00.0%)	
IgG	04 (12.9%)	03 (05.8%)	
IgG Kappa	13 (41.9%)	20 (38.5%)	
IgG Lambda	08 (25.8%)	18 (34.6%)	
Anemia			
Presencia	19 (61.3%)	36 (69.2%)	0.307
Ausencia	12 (38.7%)	16 (30.8%)	
Dolor			
Presencia	27 (87.1%)	45 (86.5%)	0.610
Ausencia	04 (12.9%)	07 (13.5%)	
Falla renal			
Presencia	16 (51.6%)	26 (50%)	0.534
Ausencia	15 (48.4%)	26 (50%)	
Lesiones líticas			
Sin lesiones	03 (09.7%)	03 (05.8%)	
Lesiones líticas	13 (41.9%)	26 (50.0%)	
Fracturas	11 (35.5%)	13 (25.0%)	

Plasmocitoma	04 (12.9%)	10 (19.2%)	
Puntuación de fragilidad (Frailty score)			
Funcional	21 (67.7%)	37 (71.2%)	0.465
No Funcional	10 (32.3%)	15 (28.8%)	
Puntuación IMPEDE			
Alto	21 (67.7%)	24 (46.2%)	0.046
Bajo	10 (32.3%)	28 (53.8%)	
Puntuación ISS			
1	02 (06.5%)	10 (19.2%)	
2	09 (29.0%)	19 (36.5%)	
3	20 (64.5%)	23 (44.2%)	
Respuesta a la primera línea de tratamiento			
Responde	09 (29.0%)	35 (67.3%)	0.001
No responde	22 (71.0%)	17 (32.7%)	
Leucocitos (x 10³/μl)	5.20 (2.10 – 15.20)	5.40 (2.37 – 28.30)	0.980
Hemoglobina (mg/dL)	11.10 (2.80 – 15.20)	9.60 (4.50 – 15.20)	0.321
Plaquetas (x 10³/μl)	191.00 (9.00 – 616.00)	221.00 (37.00 – 493.00)	0.411

Creatinina	1.00	1.31	0.513
(mg/dL)	(0.50 – 9.40)	(0.30 – 12.50)	
Albumina	2.70	3.30	0.029
(mg/dL)	(1.70 – 4.20)	(1.96 – 5.00)	
LDH	201.00	197.50	0.976
(mg/dL)	(60.00 – 415.00)	(5.10 – 500.00)	
GFR	74.00	52.00	0.479
(mL/min/m²)	(06.00 – 109.00)	(04.00 – 144.00)	

M: Male; F: Female; IMPEDE: Immunomodulatory agent, Body Mass Index, Pelvic hip or femur fracture, Erythropoietin stimulant agent, Dexamethasone/ Doxorubicin, Asian Ethnicity/Race; ISS: International Staging System; LDH: Lactic Dehydrogenase; GFR: Glomerular Filtration Rate. The Mann-Whitney U test was used for non-parametric variables and is expressed in median (range), and the Chi-square test for qualitative variables and is expressed in absolute values (%). Statistical significance was considered with a p-value <0.05.

Tipo de tratamiento y respuesta.

Las dos combinaciones analizadas fueron Talidomida-dexametasona (n=31, 37.3%) y Bortezomib-Talidomida-dexametasona (n=52, 62.7%).

En conjunto al tratamiento oncológico, un 16.9% de los casos se combinó con radioterapia y 45.6% (n=38) se adiciono ácido zoledrónico o denosumab al tratamiento.

Respuesta al tratamiento.

Al analizar las respuestas globales, en un 45.7% (n=38) se consideró con una respuesta favorable (Remisión completa o Muy buena respuesta parcial), mientras que un 54.3% (n=45) se consideró como una respuesta no óptima (Respuesta parcial, progresión o enfermedad estable). Del total de los casos, un 33.7% se consideró con criterios de progresión.

Al analizar las respuestas de cada uno del tratamiento, los pacientes tratados mediante el triplete (VTD) mostraron una mayor proporción de respuestas favorables en comparación con los pacientes que recibieron esquema basado exclusivamente en talidomida (59.6% vs

22.5%, $p=0.001$, 95% IC). De manera similar, los casos tratados con el esquema TD mostraron con mayor frecuencia progresión en comparación al esquema VTD (54.8% vs 21.1%, $p=0.011$, 95% IC).

Al comparar la eficacia de los dos tratamientos, el tiempo a un siguiente tratamiento, los pacientes tratados con el esquema TD mostraron un intervalo mayor de tiempo al siguiente esquema en comparación con el esquema VTD (536 vs 479 días, $p= 0.38$ 95% IC) a pesar de que los casos tratados con el esquema TD contaron con una mayor proporción de casos como progresión. En la Figura 2a y 2b se presenta la comparación general y detallada de las proporciones de respuesta entre los dos tratamientos.

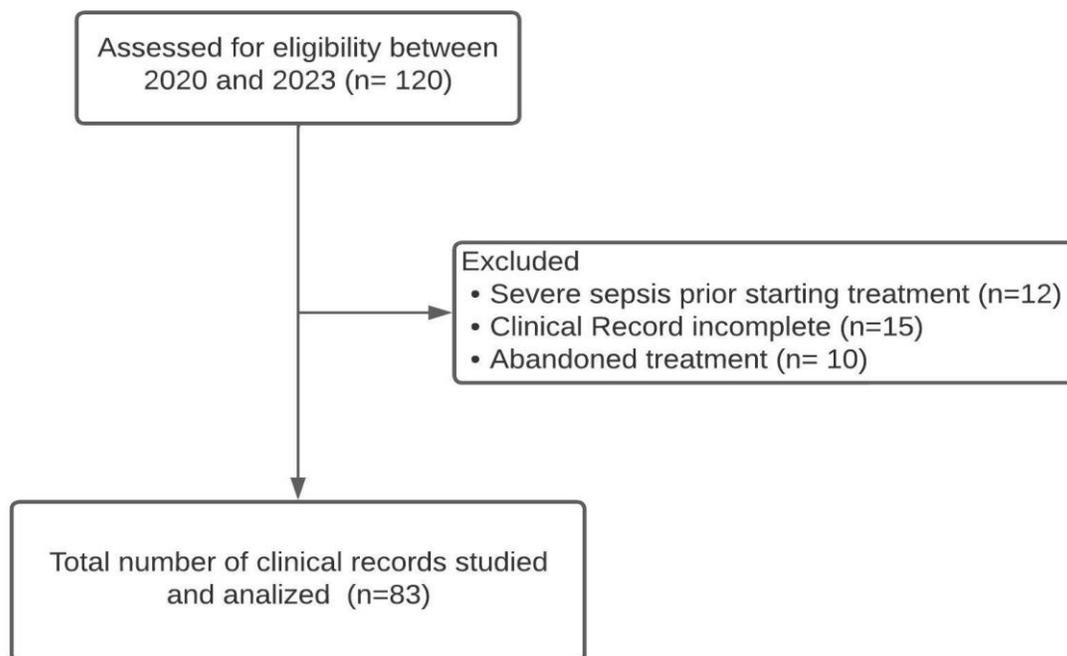


Figura 1.

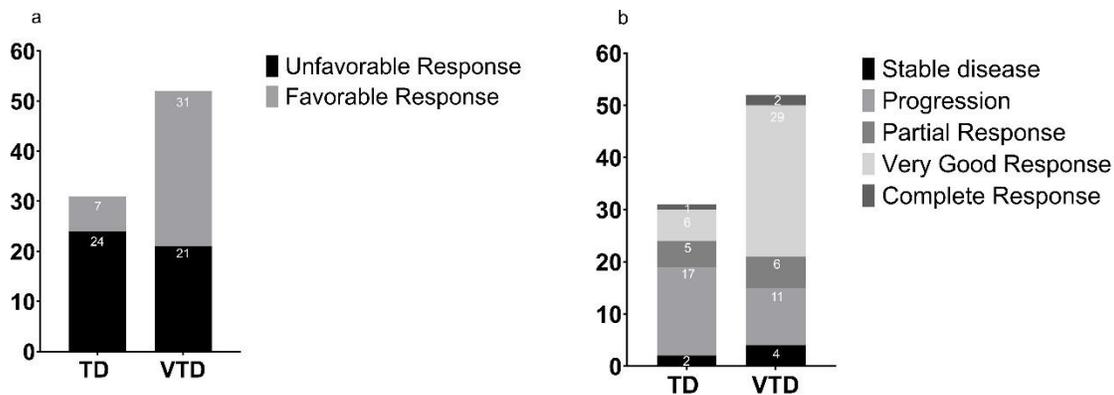


Figura 2a y 2b.

Overall Survival and associated risk factors.

El tiempo promedio de supervivencia fue de 662 días, con una supervivencia a 3 años del 41%. Al comparar la supervivencia acorde al tipo de tratamiento, no se registró una diferencia en cuanto a TD o VTD (Log Rank 0.076), mientras que a pesar de que los pacientes con TD mostraron un mayor riesgo de progresión, esta diferencia no se vio reflejada en el tiempo a siguiente tratamiento (Log Rank 0.288). La supervivencia global y el tiempo al siguiente tratamiento se presentan en la Figura 3a y 3b. En la figura 4a y 4b se puede mostrar el diagrama de bosque sobre las principales variables y la necesidad de iniciar la siguiente línea de tratamiento, sin embargo, solo el triplete (VTD) impacto sobre la proporción de respuestas favorables OR: 0.19 (IC95% 0.075 – 0.523; $p < 0.001$).

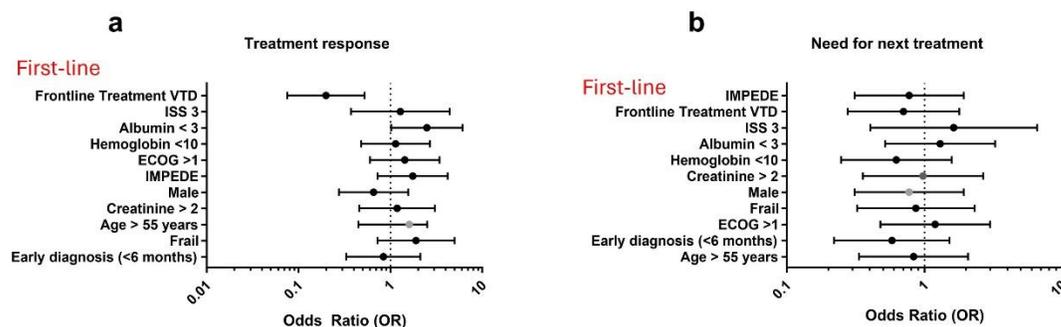


Figura 3a y 3b.

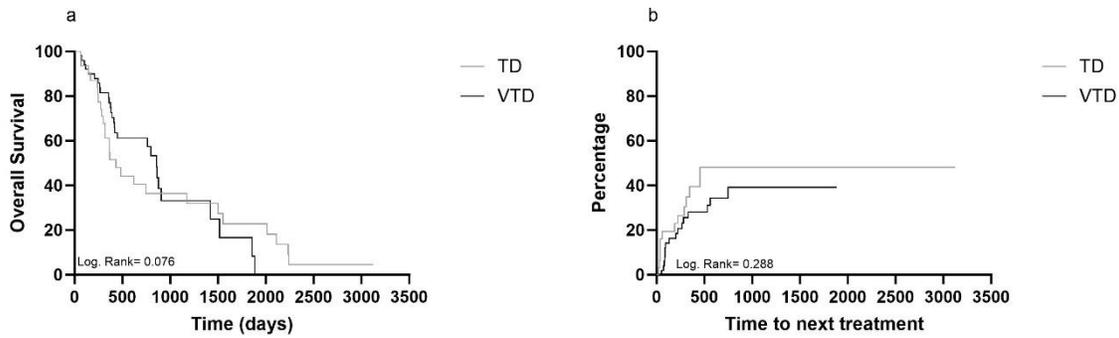


Figura 4a y 4b.

15. Discusión.

Este estudio de la vida real presenta la experiencia de las dos de las principales combinaciones utilizadas para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple considerados candidatos a trasplante. Posterior a la introducción de la formulación genérica del bortezomib, fue más accesible la adición de bortezomib al esquema TD, permitiendo tratar a la mayor parte de los pacientes con tripletes (VTD). Otros tratamientos como el uso de anticuerpos monoclonales o drogas más potentes como Lenalidomida o carfilzomib son limitadas y destinadas a pacientes con seguridad social usándose principalmente en líneas subsecuentes de tratamiento (17,18).

La talidomida es una de las primeras drogas consideradas como inmunomoduladores (IMiD), utilizada inicialmente como sedante para prevenir la náusea en mujeres embarazadas, es ahora uno de los fármacos más populares para el tratamiento del MM por su efecto antiinflamatorio en el microambiente como estimulante de diferentes subpoblaciones de linfocitos (CD4+, CD8+) aumentando los niveles de IL-2 e interferón γ (19,20). Actualmente han surgido drogas más potentes como Lenalidomida o pomalidomida que combinados con inhibidores del proteosoma (VRd o KRd) o anticuerpos monoclonales (Elotuzumab-Rd, Daratumumab-Rd, Isatuximab-Pomalidomida-dexametasona) son ahora la mejor opción en aquellos pacientes en recaída o refractarios al primer tratamiento o que no son candidatos a trasplante (21,22).

Por acceso y por costo tanto la talidomida como el bortezomib son las dos drogas utilizadas con mayor frecuencia ya sea como triplete (VTD) o doblete (TD). A pesar de que estas combinaciones han sido desplazadas por combinaciones más eficaces, es importante conocer la proporción de respuestas favorables y su duración en especial por que los fármacos utilizados son genéricos. Mersin y colaboradores en Turquía evaluaron las respuestas del bortezomib genérico en comparación con el original sin mostrar una diferencia en cuanto a las respuestas o en los eventos adversos (23).

En nuestro estudio, la mayor proporción de respuestas favorables fue en el grupo tratado con bortezomib (67.3%), aunque el porcentaje de respuestas completas fue aun reducido (3.8%). Estos datos son consistentes con la evidencia disponible de la eficacia de las combinaciones basadas en bortezomib en los diferentes ensayos clínicos (APEX, GIMEMA-MM-03-05, HOVON-65) (24,25).

Desde su introducción, bortezomib ha mostrado una sinergia tanto con agentes inmunomoduladores como con quimioterapia (Ciclofosfamida, Melfalan) en diferentes ensayos, mejorando tanto la supervivencia como la respuesta al trasplante autólogo (26,27). Otro de los aspectos a favor de la combinación de un IP con un inmunomodulador es su perfil de seguridad, ya que la combinación con fármacos como las antraciclinas (doxorrubicina, Idarrubicina) fueron más tóxicas y no superiores al doblete (28).

Uno de los aspectos importantes en nuestra serie es que no se identificó una diferencia significativa en la supervivencia global entre los dos regímenes de tratamiento (TD vs VTD), esto ya había sido descrito en las primeras series que compararon estas combinaciones antes de un trasplante autólogo donde el mayor beneficio fue en la proporción de respuestas favorables (29).

Al analizar el grupo de pacientes tratados con VTD y comparándolo con la proporción de respuestas en estudios en donde se le adiciono un anticuerpo monoclonal (estudio CASSIOPEIA; VTD vs Daratumumab-VTD), la proporción de respuestas favorables (RC+ VGPR) del esquema VTD fue semejante a nuestra serie (56.1% v 67.3%), pero el porcentaje de remisiones completas reportado para el ensayo clínico fue ligeramente mayor (8.9% v 3.8%) (30).

Al intentar responder cual es el tratamiento de primera línea más eficaz sin combinar con anticuerpos monoclonales, Rosiñol y colaboradores analizaron los datos de diferentes bases de pacientes atendidos con VRd (PETHEMA, GEM2012, IFM2009) o VTD (PETHEMA, GEM2005, IFM2013-04), mostraron un mayor beneficio con el uso de VRd, en especial para alcanzar una enfermedad residual medible negativa (31). Semejante al ensayo Cassiopeia (VTD vs D-VTD), también la combinación VRd ha sido retada con la combinación con anticuerpos monoclonales anti-CD38. Voorhees y colaboradores en el estudio GRIFFIN estudiaron el efecto de VRd vs D-VRD, en pacientes elegibles para trasplante demostraron un beneficio tanto en la proporción de respuestas completas (CR/CRs) al término de la inducción (19.2% para D-VRd vs 13.3% con VRd), enfermedad residual medible (21.2% vs 5.8%) y supervivencia libre de progresión (32). Al analizar los resultados sobre las diferentes combinaciones de primera línea (VTD, VRd, CyBorD), no se identificaron diferencias considerables entre la proporción de respuestas favorables (superior a la Respuesta Parcial), lo que nos sugiere que VTD continúa siendo un triplete eficaz como esquema de primera línea en pacientes candidatos a un trasplante.

Finalmente, el mayor beneficio en la primera línea se alcanza con la adición del anticuerpo monoclonal anti-CD38 (Daratumumab) que permite una mayor proporción de respuestas completas, así como una mayor proporción de enfermedad residual medible negativa a diferencia de esquemas basados exclusivamente en IP o inmunomoduladores (33).

16. Conclusiones

Con este datos de la vida real concluimos que la combinación VTD muestra datos semejantes en cuanto a las respuestas a otras series alrededor del mundo incluyendo los resultados incluidos en ensayos clínicos (estudio Cassiopeia), a pesar de que los fármacos sean en su mayoría genéricos, las respuestas son superiores a la combinación TD pero sin influir en la supervivencia, al no contar con la combinación con Daratumumab, VTD es una opción útil en primera línea para los paciente candidatos a trasplante.

17. REFERENCIAS

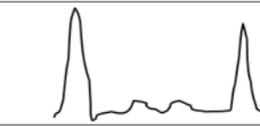
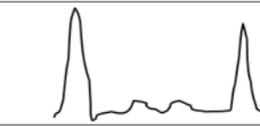
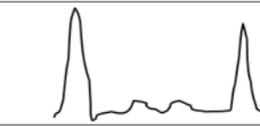
- 1) Vicent R, Meletios A, Antonio P, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
- 2) Heinz L, Pieter S, Faith D, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014; *The Oncologist* 2014;19:829–844.
- 3) Maria V, Enrique M, Bruno P, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Reviews* 29 (2015) 387-403.
- 4) Boccadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis, and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997;11(1):111-131.
- 5) Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood.* Aug 1 2004;104(3):607-618.
- 6) Gupta D, Hideshima T, Anderson KC. Novel biologically based therapeutic strategies in myeloma. *Rev Clin Exp Hematol.* 2002;6(3):301-324.
- 7) Vicent R, Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances. *Am J Hematol*,2016;;91 (1):90-100
- 8) D'Amato RJ, Lentzsch S, Anderson KC, Rogers MS. Mechanism of action of thalidomide and 3-aminothalidomide in multiple myeloma. *Semin Oncol.* Dec 2001;28(6):597-601.
- 9) Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med.* 1986;105(1):8-11.
- 10) Chauhan D, Auclair D, Robinson EK, et al. Identification of genes regulated by dexamethasone in multiple myeloma cells using oligonucleotide arrays. *Oncogene.* 2002;21(9):1346-1358.
- 11) Jannick C, Lukas W, Julia S, et al. Bortezomib, carfilzomib and ixazomib do not mediate relevant transporter-based drug-drug interactions. *Oncology* 2017;14:3185-3192.

- 12) Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020 Sep 28;10(9):94. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2. PMID: 32989217; PMCID: PMC7523011.
- 13) Wang X, Ji X. Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. *Chest.* 2020;158(1S):S12-S20. doi:10.1016/j.chest.2020.03.010

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE GAMAPATIAS MONOCLONALES.

Nombre	Características	% de transformación a MM
Gammapatía monoclonal no IgM de significado incierto.	Proteína monoclonal sérica (tipo no IgM) <30 g / L. Células plasmáticas de médula ósea clonal <10% * Ausencia de daño a órgano blanco	1% por año Mieloma múltiple
Plasmocitoma solitario	Lesión solitaria de hueso por Resonancia magnética (TAC) o tejido blando comprobada por biopsia con evidencia de células plasmáticas clónales. Médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clónales. Ausencia de daño de órganos	Alrededor del 10% en 3 años
Amiloidosis Sistémica	Presencia de síndrome sistémico relacionado con amiloide y tinción positiva con rojo Congo (Riñón, hígado, corazón, tracto gastrointestinal, nervio periférico, médula ósea) amiloide relacionado con la cadena ligera establecido por examen directo espectrometría de masas, o inmunoelectromicroscopía, y trastorno proliferativo monoclonal	
Mieloma Latente (Smoldering)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 30 g / L o proteína monoclonal urinaria ≥ 500 mg por 24 h y / o células plasmáticas de médula ósea clónicas 10-60% • Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis 	10% por año, los primeros 5 años

ANEXO 2. PRUEBAS DE SOSPECHA Y DE DIAGNÓSTICO

QUIMICA SANGUÍNEA	hiperuricemia 50%, daño renal (TFG <40, Crl > 2 mg/dl) 30%, hipoproteinemia con hipoalbuminemia 15%, Hipercalcemia (>11 mg/dl) 20%					
CITOMETRIA HEMATICA	Anemia normocítica normocrómica 67% de los casos					
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	Presencia > de 10% de células plasmáticas clónales. La clonalidad de las células plasmáticas de la médula ósea debe establecerse mediante la demostración de la restricción de la cadena ligera κ / λ por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, o mediante la demostración de fenotipos de clonalidad por citometría de flujo, o por estudios de reordenamiento del gen de inmunoglobulina. inmunohistoquímica CD19, CD138, CD38, CD56 aberrante. Asociada en 67%.					
RESONANCIA MAGNETICA/ TAC DE BAJA INTENSIDAD	Detección de lesiones líticas mayor a 5 mm, así como compresión medular					
ELECTROFORESIS DE PROTEINAS	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Electroforesis de Proteínas Séricas</th> <th style="text-align: center;">Inmunofenotipo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">Alb α1 α2 β1 β2 γ</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Marcadores Positivos: CD79a, CD138, CD38</p> <p>Sin expresión (ó raro) de CD19</p> <p>Marcadores aberrantes: CD10, CD20, CD52, CD56 y CD117 (asociados a mal pronóstico)</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Electroforesis de Proteínas Séricas	Inmunofenotipo	 <p style="text-align: center;">Alb α1 α2 β1 β2 γ</p>	<p>Marcadores Positivos: CD79a, CD138, CD38</p> <p>Sin expresión (ó raro) de CD19</p> <p>Marcadores aberrantes: CD10, CD20, CD52, CD56 y CD117 (asociados a mal pronóstico)</p>	<p>Se considera de vital importancia, para diagnóstico; identificándose pico monoclonal en región gamma. Además, ayuda a valorar respuesta al tratamiento (Referencia 1)</p>
Electroforesis de Proteínas Séricas	Inmunofenotipo					
 <p style="text-align: center;">Alb α1 α2 β1 β2 γ</p>	<p>Marcadores Positivos: CD79a, CD138, CD38</p> <p>Sin expresión (ó raro) de CD19</p> <p>Marcadores aberrantes: CD10, CD20, CD52, CD56 y CD117 (asociados a mal pronóstico)</p>					

ANEXO 3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

RESPUESTA COMPLETA RIGUROSA:	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de células clónales en la biopsia de médula ósea por inmunohistoquímica • Relación k / l <4: 1
RESPUESTA COMPLETA:	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunofijación negativa en suero y orina; • Desaparición de cualquier Plasmocitoma de tejido blando y <5% de células plasmáticas en aspirados de médula ósea
MUY BUENA RESPUESTA PARCIAL:	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis • Reducción > 90% de la proteína M sérica y/o • Proteína M en orina <100 mg por 24 h.
RESPUESTA PARCIAL;	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción mayor al 50% de la proteína M sérica, más reducción mayor al 90% de proteína M urinaria en orina de 24 hora, • Desaparición del 50% en la diferencia entre la relación de los niveles de cadenas ligeras libres. • Reducción > 50% en las células plasmáticas (siempre que el porcentaje de células plasmáticas de médula ósea sea > 30%) • Reducción > 50% en el tamaño de los Plasmocitoma de los tejidos blandos.
RESPUESTA MINIMA	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción > 25% pero <49% de la proteína M sérica. • Reducción de 50-89% de proteína M en orina de 24. • Reducción de 25% - 49% en dimensiones de Plasmocitoma de tejido blando.
ENFERMEDAD ESTABLE	No cumple los criterios para ninguna de las anteriores
ENFERMEDAD PROGRESIVA	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del 25% de proteína M, del valor de respuesta más bajo confirmado. • Proteína M sérica (aumento absoluto debe ser > 0,5 g / dl) • Relación de niveles de cadenas ligeras libres (> 10 mg / dl). • Aumento absoluto de células plasmáticas (> 10%) • Aumento en el diámetro más largo de una lesión anterior >1 cm.

ANEXO 4. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

Instrumento de recolección

Edad. ____ Años

Sexo: Masculino ____, Femenino ____

Comorbilidad: Ausente _____ Presente _____ ¿cuál?

Sintomatología inicial: _____

Exámenes de laboratorio: _____

Estadíos de la presentación de mieloma múltiple:

I ____

II ____

III ____

Órgano blanco dañado: No ____, Si ____, ¿cuál? _____

Tratamiento de inducción: _____

Tratamiento de sostén: _____

Supervivencia:

Estado/Año	1	2	3	4	5
Mejoría					
Alta voluntaria					
Abandono					
Defunción					