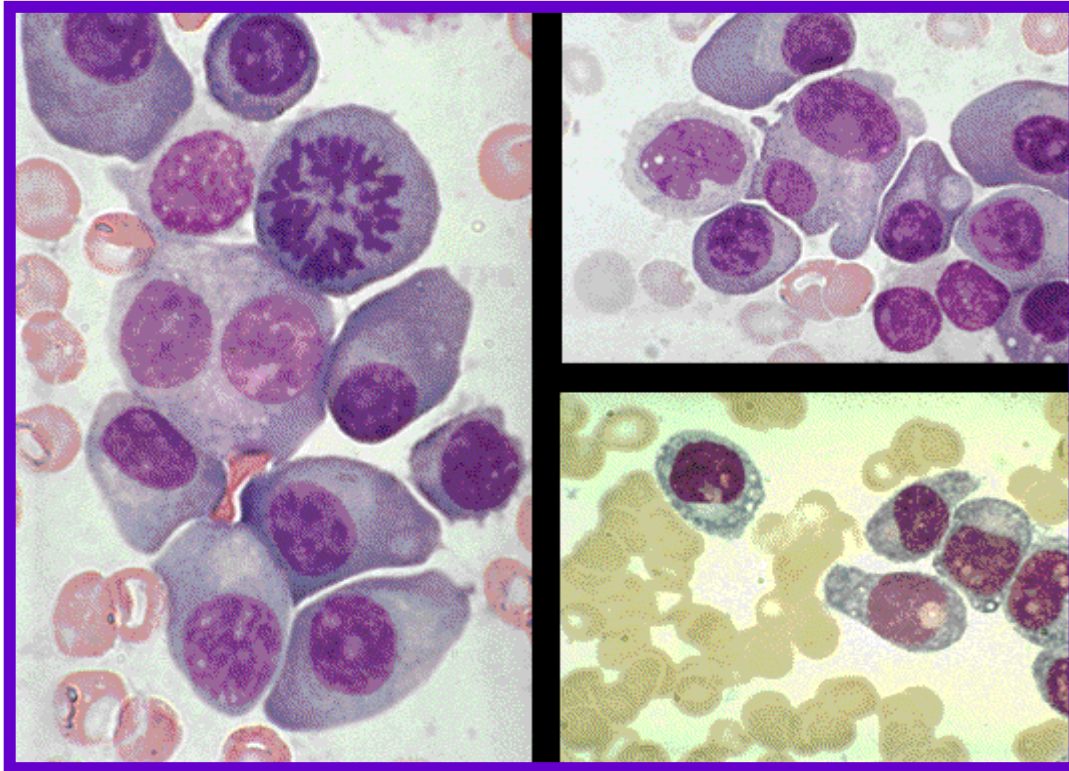


UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



***Mieloma Múltiple y Trasplante de células pluripotenciales
hematopoyéticas:
Morbimortalidad temprana relacionada al tratamiento.***

QUE PRESENTA:

MC MARÍA MAGDALENA BAHENA GARCÍA

EN OPCIÓN AL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mi Maestro

ÍNDICE:

Introducción.....	3
Planteamiento del problema.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Material y Métodos.....	14
Resultados.....	16
Discusión.....	19
Conclusión.....	23
Anexo.....	24
Referencias.....	31

INTRODUCCION

El mieloma múltiple (MM) es considerado hasta la actualidad, como una patología incurable con el tratamiento convencional. Se ha demostrado que la conversión de enfermedad mínima residual a remisión completa, mediante la administración de dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante de células tallo, mejora la supervivencia en estos pacientes. Se han publicado diversos estudios con modalidades de trasplante distintas: trasplante autólogo único, trasplante autólogo doble (tándem), alotrasplante convencional y alotrasplante con quimioterapia de intensidad reducida (no mieloablativo). La morbilidad y mortalidad relacionada al trasplante ha disminuido, dada la mejoría a través del tiempo en las técnicas de movilización y cosecha de progenitores hematopoyéticos, la profilaxis infecciosa, prevención de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el uso de factores estimulantes para acelerar la recuperación hematológica. En general, la mortalidad para autotrasplante (único o en tándem) es menor del 5% y en alotrasplante – refiriéndonos especialmente al no mieloablativo-, va del 5% al 15% de acuerdo con lo reportado en la literatura internacional. Las principales causas de morbilidad son las infecciones bacterianas, la toxicidad relacionada al esquema de condicionamiento y las complicaciones hemorrágicas.

El Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan) es un centro de referencia para la realización de trasplantes de células pluripotenciales hematopoyéticas (CPH). En este estudio se analiza la morbimortalidad de este procedimiento en pacientes con MM ingresados a la Unidad de Trasplante de Medula Ósea (UTMO) del Instituto en los últimos 15 años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la principal causa de morbilidad y cuál es la tasa de mortalidad temprana en los pacientes con diagnóstico de MM que han recibido dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas en el INCan?

ANTECEDENTES.

El MM es una neoplasia maligna de células plasmáticas productoras de una paraproteína monoclonal que puede ser detectada en suero o en orina. Corresponde al 10% de las neoplasias hematológicas y al 1% de las muertes por cáncer **(1)**. Se presenta habitualmente en personas mayores de 60 años, aunque hasta un 2% de los casos se han presentado en menores de 40 años. Es más frecuente en hombres con una relación 1.3:1 y se ha observado mayor incidencia en la raza negra **(2)**.

De acuerdo a la clasificación de la OMS, el MM pertenece a las neoplasias de células B maduras. El grupo internacional de trabajo en MM (IMWG por sus siglas en inglés) clasifica a esta enfermedad dentro del grupo de las gammapatías monoclonales, cuyo espectro clínico es amplio, partiendo desde la gammapatía monoclonal de significado incierto (con una conversión a Mieloma en un rango de 0.6 a 3% por año), al mieloma asintomático y finalmente a la presentación con daño a órgano diana **(3) (Tabla 1)**.

Tabla 1. Clasificación Actual de las Gammapatías Monoclonales (IMWG) *

- Gammapatia monoclonal de significado incierto
- Plasmocitoma óseo solitario
- Plasmocitoma Extramedular
- MM
 - Asintomático
 - Sintomático
 - No secretor
 - Osteoesclerótico
- Enfermedad de cadenas pesadas
- Amiloidosis primaria

Anteriormente para establecer el diagnóstico de MM se requería la presencia de criterios mayores y menores (**Tabla 2**). En la actualidad los criterios diagnósticos se han simplificado, basados únicamente en la presencia de células plasmáticas clonales y la presencia de proteína M, diferenciando entre MM sintomático y asintomático (**Tablas 3 y 4**).

Tabla 2. Criterios diagnósticos anteriores para Mieloma Múltiple

Criterios mayores	Plasmocitoma en biopsia de tejido Plasmocitosis medular >30% Pico monoclonal en sangre IgG >3.5 g/dL, IgA >2g/dL,
Criterios menores	Plasmocitosis medular >10% <30% Pico monoclonal en suero u orina en menor cuantía Lesiones líticas óseas Hipergammaglobulinemia

Tabla 3. Criterios actuales para Mieloma Múltiple Asintomático (IMWG) *

1. Proteína monoclonal >3 g/dL y/o
2. Células plasmáticas clonales >10% en MO

*No evidencia de lesión a órganos diana

Tabla 4. Criterios actuales para Mieloma Múltiple Sintomático (IMWG) *

1. Proteína M en suero y/o en orina
2. Células plasmáticas clonales en MO o plasmocitoma
3. Lesión a órganos diana:
 - Hipercalcemia
 - Insuficiencia renal
 - Anemia
 - Lesiones líticas óseas u osteopenia

Otros: hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (>2 episodios en 12 meses)

***Internacional Myeloma Working Group**

El cuadro clínico se caracteriza por dolor óseo en un 80% de los casos, así como síndrome anémico en un 75%. Otros hallazgos importantes aunque menos frecuentes son: hipercalcemia (20%), insuficiencia renal (20%) e infecciones recurrentes (20%). Un estudio italiano **(4)** demostró que en las últimas décadas ha disminuido la frecuencia del dolor óseo al momento del diagnóstico, ya que éste se realiza en etapas más precoces de la enfermedad gracias a la generalización de los estudios de escrutinio.

El sistema de estadificación en esta patología ha evolucionado. Durante casi tres décadas, se utilizó el publicado por Durie-Salmon en 1975 **(5)**. Actualmente se realiza mediante el sistema internacional de estadificación propuesto por el International Myeloma Working Group., basado en los dos principales factores pronósticos independientes que han sido identificados en esta patología: la elevación de β 2-microglobulina y el nivel de albúmina **(6)** **(Tabla 5)** .

**TABLA 5: Sistema Internacional de Estadificación:
(International Myeloma Working Group)**

EC	β 2m (U)	Albúmina (g/dL)	SV (meses)
I	<2.5	>3	55
II	>2.5 <5.5	>3	40
III	>5.5	>3	24
IV	>5.5	<3	16

A pesar de los avances en el conocimiento sobre la biología de esta neoplasia y los nuevos fármacos disponibles, hasta la actualidad sigue considerándose como una neoplasia incurable. La mediana de supervivencia en pacientes sintomáticos es de 4 años aproximadamente **(7)**.

En la década de los 60's el tratamiento se consideraba sólo paliativo a base de melfalán-prednisona; sin embargo, la mediana de supervivencia global era de 30 a 36 meses con una supervivencia a 10 años menor del 5% **(8)**. En los 80's se intentó mejorar las tasas de remisiones completas y la supervivencia global con la utilización de dosis escaladas de melfalán (100-140mg/m²), con lo que se lograron remisiones completas hasta del 35% con medianas de supervivencia de 48 meses; sin embargo, la mortalidad relacionada al tratamiento fue del 15%. Barlogie y cols, introdujeron bajo este mismo esquema la adición de soporte con progenitores hematopoyéticos y escalaron la dosis de melfalán a 200mg/m². La mortalidad relacionada al tratamiento disminuyó a sólo 2-3% **(9)**

Hasta el momento existen 4 estudios prospectivos que compararon quimioterapia convencional vs dosis altas de quimioterapia y soporte con células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH) en el tratamiento de pacientes con MM menores de 65 años. En dichos estudios se demostró la superioridad del TCPH en el porcentaje de respuestas completas. También se encontraron diferencias en la mediana de supervivencia libre de eventos y la mediana de supervivencia global con diferencias estadísticamente significativas en dos de ellos **(Tabla 6)**. De acuerdo con estos resultados se

consideró al Trasplante Autólogo como el tratamiento estándar recomendado en pacientes menores de 65 años. **(10)**

Tabla 6. QT convencional vs trasplante autólogo (TAu) en Mieloma

Múltiple

Estudio	N	Edad (años)	RC		SLE		SG	
			Mediana		Mediana		Mediana	
			QT	TAu	QT	TAu	QT	TAu
IFM90	200	≤ 65	5*	22*	18*	28*	44*	57*
MAG91	190	55 a 65	NE	NE	19*	24*	50	55
Pethema	164	Md 56	11*	30*	33	42	64	72
MRC VII	401	≤65	8*	44*	20*	32*	42*	54*

*** p estadísticamente significativa**

En el 2003, Attal y cols. publicaron un estudio aleatorizado de 399 pacientes donde se comparó un autotrasplante vs dos (en tándem). El porcentaje de remisiones completas fue similar en ambos grupos; sin embargo, la probabilidad de supervivencia libre de eventos (10% vs 20%) y la mediana de supervivencia a 7 años (21 vs 42 meses), es mejor en aquellos pacientes que recibieron doble trasplante. Estos hallazgos fueron más notorios cuando no se había alcanzado una buena respuesta en el primer trasplante, con una probabilidad de supervivencia a 7 años de 11% vs 43 % a favor del trasplante en tándem (p <0.001). En este estudio la mortalidad en el grupo de un solo

trasplante fue de 4% y de 6% en el grupo de doble trasplante, aunque las diferencias no fueron significativas ($p= 0.40$). Estos estudios marcaron la tendencia actual en el tratamiento del MM al cambiar el paradigma de “observar y esperar” a la administración temprana de quimioterapia intensiva **(11)**.

También se ha ensayado la realización de trasplantes alogénicos en MM. Aunque se ha considerado que este tipo de trasplante es la única modalidad terapéutica curativa para esta patología, en un estudio realizado por el European Group for Blood and Marrow Transplantation la recaída a 5 años fue del 45% **(12)**. Además, la principal limitante de este tipo de trasplante fue la mortalidad relacionada al procedimiento, aun cuando el mismo grupo europeo de trasplante, en un estudio posterior logró reducirla del 46% a un 30% a 2 años **(13)**. Al comparar la supervivencia global, el beneficio fue mayor para los pacientes sometidos a autotrasplante vs aquéllos que recibieron trasplante alogénico (34 vs 18 meses), debido a la elevada mortalidad relacionada a este último **(14)**. En un intento por disminuir el porcentaje de muertes en el alotrasplante, se ha propuesto la utilización de esquemas de condicionamiento no mieloablativos (minialotrasplantes) con una tasa de remisiones completas de 73% y una mortalidad relacionada al procedimiento acumulada al día 100 de 11% **(15)**. A este respecto, Maloney y cols. en el 2002 reportaron una respuesta completa del 57% y mortalidad temprana de sólo 2%. Sin embargo, un 46% presentó enfermedad injerto contra huésped crónica, lo que elevó la mortalidad hasta 16% a 18 meses de seguimiento **(16)**.

JUSTIFICACIÓN

La administración de dosis altas de quimioterapia y rescate con Trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH) en los pacientes con MM es el tratamiento estándar en la actualidad, ya que es la estrategia terapéutica que ofrece una mejoría importante en la supervivencia de estos pacientes y el beneficio es mayor si se realiza en tándem.

La mortalidad relacionada al trasplante es del 5% al 15% de acuerdo al tipo de trasplante (autólogo o alogénico) de acuerdo con lo reportado en la literatura internacional.

El Instituto Nacional de Cancerología de México es un centro de referencia para la realización de TCPH. Los costos del procedimiento son altos y la población atendida en este centro generalmente es de bajos recursos, lo que limita su realización; más aún, si se considera que la morbilidad relacionada al procedimiento incrementa el costo. Los reportes sobre morbilidad y mortalidad relacionada al procedimiento que se han publicado, fueron realizados en poblaciones socioeconómicamente distintas a la nuestra, por lo que se consideró relevante analizar la morbimortalidad relacionada a dosis altas de quimioterapia y TCPH en los pacientes con Mieloma Múltiple en la Unidad de trasplante de medula ósea del Instituto.

HIPÓTESIS

Ho Las principales causas de morbilidad son las infecciones bacterianas. La tasa de mortalidad en los pacientes con MM que son sometidos a dosis altas de quimioterapia y rescate con TCPH en la Unidad de Trasplante del INCan es similar a lo reportado en la literatura.

Ha Las principales causas de morbilidad no son las infecciones bacterianas y la tasa de mortalidad en los pacientes con MM que son sometidos a dosis altas de quimioterapia y rescate con TCPH en la Unidad de Trasplante del INCan son mayores a la reportada en la literatura.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las principales causas de morbilidad y el porcentaje de mortalidad temprana asociada al procedimiento en pacientes con MM que hayan recibido dosis altas de quimioterapia y rescate con TCPH en el INCa en los últimos 15 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características de los pacientes con MM sometidos a dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas en el INCa.
2. Identificar los tipos de trasplantes realizados (autólogo único, autólogo doble -en tándem- o alogénico), el esquema de acondicionamiento utilizado y la dosis de células CD34+ infundidas.
3. Conocer el tiempo de estancia en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea.
4. Conocer el tiempo de recuperación hematológica (neutrófilos, plaquetas).
5. Determinar los requerimientos transfusionales.
6. Identificar cuáles son las principales complicaciones presentadas en los primeros 100 días postrasplante.
7. Conocer tasas de mortalidad relacionada al trasplante.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los casos con diagnóstico confirmado de MM que recibieron dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante de células hematopoyéticas desde 1991 hasta el 31 de marzo del 2006 en la UTMO del INCan. Se excluyeron todos aquellos casos en los que el expediente no estuvo completo. Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de MM, estadio clínico al diagnóstico, número de esquemas de tratamiento previos al trasplante, tipo de trasplante, esquema de acondicionamiento utilizado, dosis de células CD34 infundidas, fecha de ingreso y egreso de la Unidad de Trasplante, fecha de inicio y recuperación de neutropenia grave y trombocitopenia grave, requerimientos transfusionales así como las complicaciones infecciosas, hemorrágicas, metabólicas y por toxicidad farmacológica reportadas en los primeros 100 días postrasplante así como el número de muertes, la fecha y su causa.

Definición de variables:

- Para el estadio clínico se utilizó el sistema SWOG (**tabla 5**).
- El tipo de trasplante se clasificó en tres categorías:
 - Autotrasplante único (TAuCPH)
 - Doble autotrasplante (en Tándem)
 - Trasplante alogénico (TAloCPH)
- Se considero neutropenia grave cuando la cuenta de neutrófilos totales fue menor de $0.5 \times 10^9/L$ que corresponde a la neutropenia grado 4 de acuerdo con el *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (16)* y recuperación de neutropenia cuando la

cifra de neutrófilos fue mayor de $0.5 \times 10^9/L$ por dos días consecutivos.

- Se definió trombocitopenia grave cuando la cuenta fue menor de $20 \times 10^9/L$ y recuperación cuando fue mayor de $20 \times 10^9/L$ por dos días consecutivos.
- Los requerimientos transfusionales se documentaron por número de paquetes globulares y número de aféresis plaquetarias indicadas.
- Las complicaciones asociadas al procedimiento se clasificaron en infecciosas y hemorrágicas.
 - Las complicaciones infecciosas incluyeron: Neutropenia febril, infecciones bacterianas documentadas por cultivos positivos, infecciones virales documentadas por titulación de anticuerpos o técnica de ELISA, bacteremias relacionadas a catéter identificadas por hemocultivos.
 - Las complicaciones hemorrágicas se dividieron en fatales y no fatales.

RESULTADOS: (Ver Figuras y Tablas en Anexo)

Se identificaron 14 pacientes con diagnóstico de MM a quienes se les realizó un total de 18 TCPH en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Instituto Nacional de Cancerología, desde el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de marzo 2006. (**Tabla 1**) Predominó el género femenino (9/14) con una relación de 1.8:1. La mediana de edad fue de 51.5 años (rango de 38 a 63 años). En cuanto al tipo de MM, el 71.4% (10/14) de los casos correspondió al tipo IgG, (5 IgG lambda y 5 IgG kappa); dos casos fueron IgA (uno IgA kappa y uno IgA lambda) y dos mas fueron de cadenas ligeras correspondiendo al 14.3% en cada caso (**Fig. 1**).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio clínico II al momento del diagnóstico (10/14), dos pacientes se encontraban en estadio clínico III, uno en estadio I y otro es estadio IV (**Fig. 2**).

El número de esquemas de tratamiento previos al trasplante varió de uno a cuatro; 6 pacientes tuvieron solo un esquema de cito-reducción, 4 recibieron dos esquemas, dos pacientes recibieron 3 regímenes y solo 1 paciente había recibido cuatro (**Fig. 3**). Las combinaciones de tratamiento más utilizados fueron: VAD, melfalán-prednisona y talidomida-dexametasona.

El tipo de trasplante realizado, fue: 50% de los pacientes recibió un solo autotrasplante, 29% en tandem y 21% fueron trasplantes alógenicos(**Tabla 2**).

Para la movilización de células CD34+ se indicó factor estimulante de colonias de granulocitos (Filgrastim) y en un solo caso fue necesario utilizar ciclofosfamida para optimizar la cosecha. Las células tallo se obtuvieron mediante aféresis. La cantidad de células CD34 infundidas osciló entre 0.16

(TAuCPH único) y $8.86 \times 10^6/\text{kg}$ (allogénico), con una mediana de $2.04 \times 10^6/\text{kg}$ (**Tabla 3**).

El esquema de acondicionamiento utilizado en todos los trasplantes autólogos (único o doble) fue melfalán a dosis de $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ administrado por vía oral. En los casos de trasplante allogénico los esquemas de condicionamiento variaron. En uno se utilizó fludarabina/melfalán, en otro se administró BuCy y en el tercer caso se condicionó con BEAM + Alemtuzumab.

No hubo diferencias significativas en el promedio de días de estancia hospitalaria entre los tres tipos de trasplante: trasplante autólogo único: 25 días (rango 19-44), en tándem 28 días para el primer trasplante (rango 20-35) y 26 días en el segundo (rango 21-30). Sin diferencias significativas entre ellos. La estancia en la UTMO en los pacientes con TAlloCPH fue de 33 días excluyendo a un paciente que falleció en el 14o día de estancia (**Tabla 4**).

El tiempo de recuperación de la neutropenia grave fue menor en los pacientes que recibieron trasplante en tándem (4 y 7 días en primero y segundo autotrasplantes, respectivamente) comparado con un promedio de 13 días en los pacientes que recibieron un solo trasplante y de 21 días en los pacientes con trasplante allogénico. La duración de plaquetopenia grave fue también menor en los pacientes con trasplante en tándem con un promedio de 8 días (rango de 4-13) y 9 días (rango 5-16) para el primero y segundo procedimientos, respectivamente, comparado con el grupo de trasplante autólogo único (promedio 14 días (rango de 7-34). En los pacientes con TAlloCPH el tiempo de recuperación fue aún mayor. (22 días, rango 18-26) (**Tabla 5**).

Los requerimientos transfusionales en los pacientes con trasplante autólogo único y en tandem fueron similares, oscilando de 0 a 3 paquetes globulares y de 1 a 4 aféresis plaquetaria. Dichos requerimientos fueron más altos en los pacientes con alotrasplante (**Tabla 6**).

La principal causa de morbilidad fue de origen infeccioso en todos los pacientes, independientemente del tipo de trasplante al que fueron sometidos. Predominaron las infecciones asociadas a catéter venoso central por gram positivos, básicamente por *Staph. epidermidis oxacilino resistente* (**Tabla 7**). Otras complicaciones observadas con menor frecuencia, fueron: diarrea asociada al uso de melfalán -ya que no se documentó fuese de origen infeccioso-, trastornos hidroelectrolíticos, neutropenia febril y hemorragia fatal en un caso (**Tabla 8**).

Ocurrieron cuatro defunciones: Todos los pacientes sometidos a TaloCPH fallecieron. Uno de ellos en el día +6 por hemorragia en ganglios basales abierta a ventrículos, y es la única muerte temprana. Otro más había presentado recaída en el día +60 y falleció después por hemorragia pulmonar asociada con sepsis por *Candida crusei* y la última paciente cursó con pancitopenia relacionada con infección por CMV y falleció en el día +176. Sólo un paciente que fue sometido a TAUCPH y que presentó recaída en el día +90 falleció en el día +338 por choque séptico y falla orgánica múltiple. No hubo muertes en el grupo de trasplante en tandem (**Tabla 9**).

DISCUSION:

El número de pacientes con diagnóstico de MM trasplantado en el Instituto es claramente menor en relación con otros centros. Posiblemente debido a esto, los resultados mostraron datos interesantes y distintos a lo publicado en la literatura internacional.

En nuestra población, a diferencia de lo que está descrito, se encontró predominio en sexo femenino y la edad de presentación fue menor, con un 50% de pacientes menor de 50 años **(17)**.

Aunque concordamos en el hecho de encontrar como tipo de MM más frecuente el IgG correspondiendo al 72%, llama la atención la mayor proporción de casos de MM de cadenas ligeras (14%) en comparación con la frecuencia reportada del 2% y que previamente no se diagnosticaba adecuadamente por requerirse la cuantificación de cadenas libres en suero, cuya técnica es relativamente nueva y se consideraba como Mieloma no secretor **(3)**.

Para fines de este estudio, se re-estadificó a los pacientes con el sistema SWOG, lo que probablemente haya influido en la diferencia encontrada en el porcentaje de estadios clínicos tempranos comparado con los reportes internacionales, donde se ha seguido utilizando el sistema Durie-Salmon.

La conducta terapéutica a través del tiempo en nuestra Institución, es acorde a lo establecido, con tendencia a trasplantar de manera mas temprana, posterior a un solo tratamiento de citorreducción **(18)**.

Un aspecto muy importante a destacar, es la diferencia en la administración de la terapia de acondicionamiento. La mayoría de los centros utiliza melfalán IV más irradiación corporal total. En México, no se dispone

de la presentación intravenosa, por lo que se ha utilizado en todos los casos melfalán oral, a dosis de 200 mg/M² con adecuada tolerancia y efectividad y no se utiliza irradiación corporal. La efectividad de este esquema y las respuestas obtenidas sobrepasan el propósito de este estudio. Sin embargo sería muy interesante analizar la bioequivalencia del uso de melfalán oral vs parenteral.

En nuestros resultados, el promedio de días de estancia en la UTMO, el tiempo de recuperación de neutropenia y plaquetopenia graves fueron mayores en los pacientes con un solo trasplante vs aquÉllos que recibieron doble trasplante, lo cual es contrario a lo esperado. Sin embargo, analizando cuidadosamente los datos, esta diferencia en el promedio de días es dada básicamente por el tiempo prolongado tanto de estancia como de recuperación hematológica de un paciente del grupo de autotrasplante único, ya que recibió una dosis de CD34 menor a la establecida en los estándares internacionales y su tiempo de estancia y recuperación hematológica fue mucho mayor, lo cual se reflejó en los promedios obtenidos. Si se excluye este paciente en el análisis, el tiempo promedio es igual en trasplante único y doble, sin que exista incremento en la morbilidad al momento de realizar el segundo trasplante.

A pesar de que las infecciones bacterianas asociadas al nadir de mielosupresión fue la principal causa de morbilidad, ninguna de ellas fue fatal. Destaca el predominio de gram positivos aislados de catéter venoso central, predominando *S. epidermidis* oxacilino resistente.

La mortalidad relacionada al tratamiento al día +100 en los pacientes con trasplantes único y doble fue de cero, mientras que en los pacientes con trasplante alogénico fue de 1 caso en 3. Por lo tanto, la mortalidad en el

Instituto en autotrasplantes es menor a la reportada en la literatura. Por el contrario, para trasplante alogénico la mortalidad es dos veces la publicada.

Esta nula mortalidad temprana relacionada al tratamiento en los casos de trasplante autólogo y en tándem, puede estar asociada, como se ha comentado previamente, a tres características de nuestra población trasplantada: La primera es en relación con la edad, dado que nuestra población fue más joven y está demostrado que a mayor edad, el número de muertes por toxicidad se incrementa, llegando hasta el 16% en pacientes de 70 años**(19)**. La segunda, se refiere a que la mayoría se presentó en estadio clínico temprano, recalcando que nuestros pacientes fueron re-estadificados con el sistema SWOG a diferencia de los estudios reportados en los que se ha utilizado el sistema Durie-Salmon que no son propiamente equivalentes. Y la tercera característica favorable, es que la mayoría había recibido sólo uno o dos esquemas de tratamiento previo, reduciendo la posibilidad de lesión al microambiente medular y/o a la célula tallo, por lo que realizar el trasplante de forma temprana disminuye la morbimortalidad **(20)**

Por otra parte, también se destaca el hecho de que el esquema de acondicionamiento utilizado fue sin radiación corporal total. Está demostrado que ésta produce mayor morbilidad por prolongar la mielosupresión y asociarse con más muertes relacionadas al trasplante comparada con la administración de melfalán 200 sólo **(21)**, que fue el esquema de acondicionamiento utilizado en el Instituto. Esto fue un factor más de impacto positivo en la supervivencia.

CONCLUSIONES:

Las principales causas de morbilidad en los pacientes con MM sometidos a dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante de células pluripotenciales son las infecciones bacterianas por gérmenes gram positivos asociadas a catéter venoso central.

La mortalidad temprana relacionada al procedimiento en el trasplante autólogo único, así como autólogo doble (tándem) es de cero mientras que en el trasplante alogénico es del 33%.

El realizar un segundo autotrasplante no incrementa la morbilidad, el tiempo de recuperación hematológica, los requerimientos transfusionales ni el tiempo de estancia hospitalaria.

ANEXO: Figuras y Tablas

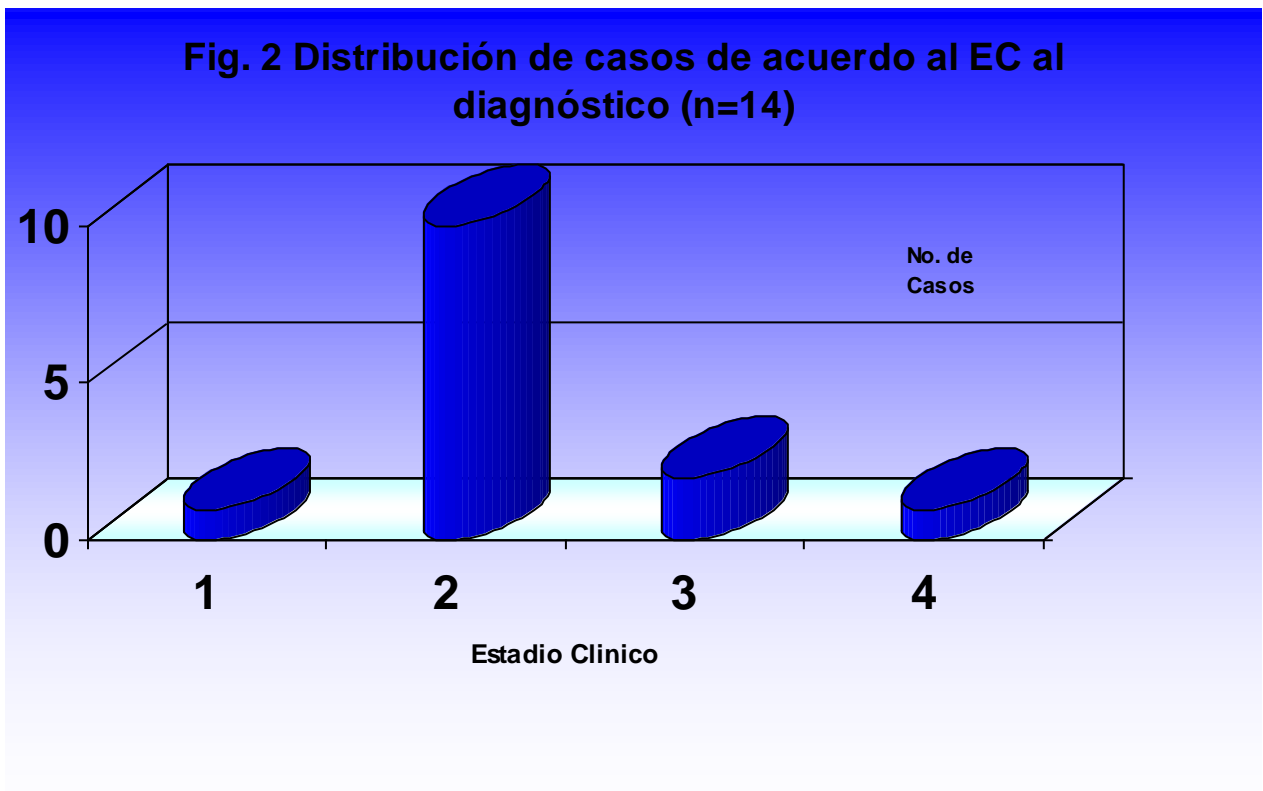
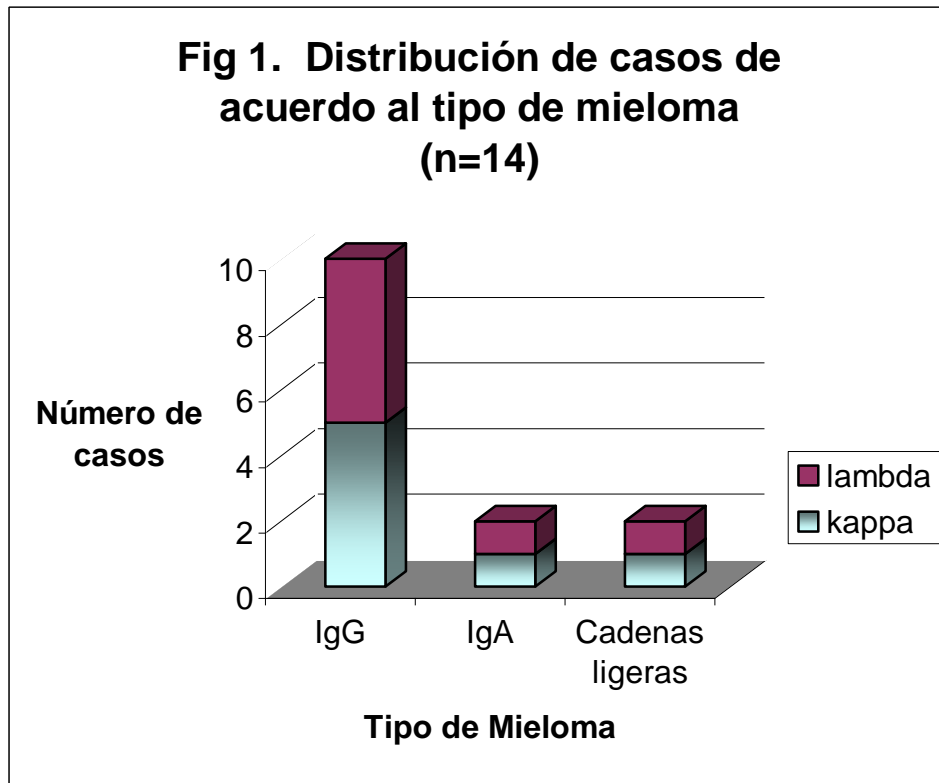


Fig. 3 Número de esquemas de tratamiento previos al trasplante

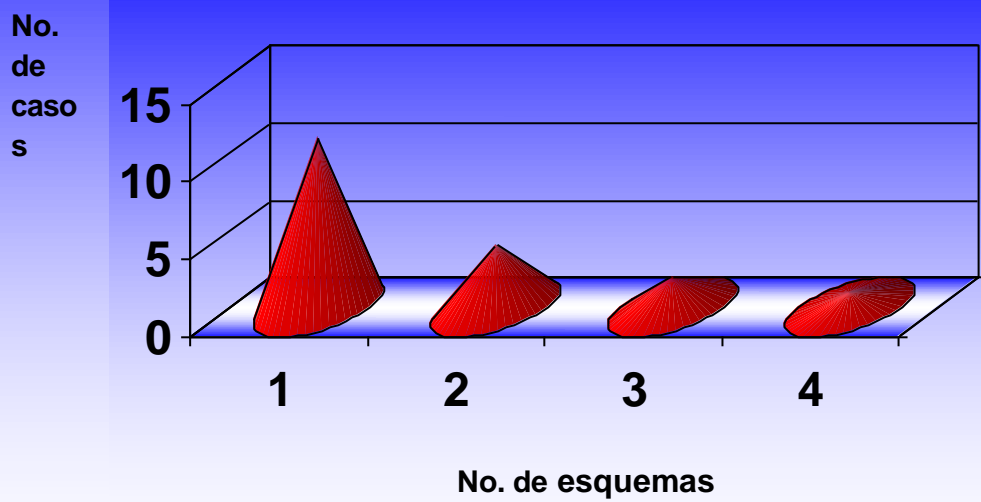


Tabla 1. Características generales de los pacientes con Mieloma Múltiple que recibieron dosis altas de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Paciente	Edad	Sexo	Tipo de MM	Estadio clinico	No. De esquemas previos	Esquemas*
1	59	M	IgG lamda	2	2	VMCP/VAD
2	56	F	IgG kappa	2	2	VAD/MP
3	42	F	IgG Kappa	2	3	MLF PDN/VAD/TALPDN
4	57	F	cl lamda	3	1	TD
5	38	M	cl kappa	4	1	VAD
6	63	F	IgG lamda	2	2	VMCP/VBAD
7	57	F	IgG kappa	2	2	CFM MFL PDN/ TAL PDN
8	47	F	IgG lamda	1	1	TDZ
9	53	F	IgG lamda	2	1	TDZ
10	47	M	IgA lamda	2	-	-
11	57	M	IgG lamda	3	1	VAD
12	40	F	IgA kappa	2	1	VAD
13	50	M	IgG kappa	2	4	MLF PDN/VAD/VMCP/TAL
14	43	F	IgGkappa	2	3	MLF PDN/VAD/TALPDN

***VMCP: Vincristina, melfalán, ciclofosfamida, prednisona**

VAD: Vincristina/adriamicina/dexametasona

MP: Melfalán, prednisona

TD: Talidomida-dexametasona

TP: Talidomida prednisona

TDZ: Talidomida, dexametasona, ac. zoledronico

- Se desconoce

Tabla 2. Características del Trasplante

	TAuCPH	TÁNDEM	TAIoCPH
Número (%)	7 (50%)	4 (29%)	3 (21%)
Régimen utilizado	MFL 200	MFL 200	Fludara/MFL BuCy BEAM/Alemtuzumab

Tabla 3. Dosis de células tallo infundidas *

CD34x10⁶/kg	Tipo de trasplante
5.35	TAuCPH
2.96	TAuCPH
2.09	TAuCPH
0.16	TAuCPH
1.99	TAuCPH
1.17	TAuCPH
1.40 / 2.55	Tandem
5.87 / 1.27	Tandem
3.05 / 1.81	Tandem
1.64 / 1.98	Tandem
2.29	TAIoCPH
8.86	TAIoCPH

* Se desconoce el dato en un autotrasplante y un alogénico por no existir citometría de flujo en el Instituto al momento del procedimiento.

Tabla 4. Promedio de días de estancia por tipo de trasplante

	TAuCPH	TANDEM 1º/ 2º	TAIoCPH
Días estancia	25 (19-44)	28 (20-35) / 26 (21-30)	33*

*se excluye un paciente que falleció en el día +14

Tabla 5. Recuperación Hematológica

Tipo de trasplante	Neutrófilos días(rango)	Plaquetas días (rango)
TAuCPH	13 (7-34)	14 (7-34)
Tándem	4 (2-8)	8 (4-13)
	7 (4-12)	9 (5-10)
TAIoCPH	21 (18-24)	22 (18-26)

Tabla 6. Requerimientos transfusionales

Tipo de trasplante	No. Paquetes globulares	No. Aféresis plaquetarias
TAuCPH	0 - 3	1 – 3
TÁNDEM		
1er trasplante	0 - 2	0 – 3
2º trasplante	0 - 2	1 - 4
TAIoCPH	2 - 4	2 - 4

Tabla 7. Complicaciones infecciosas

Sitio de infección	Bacteria
Neumonía	STREP PNEUMONIAE
Bacteremia	S. EPIDERM LINEA ROJA 21.1 h, LINEA AZUL 7.9 h PERIF 16 h
Catéter venoso central	SALMONELLA SP LINEA AZUL 17.4 h S. EPID OX RES LINEA ROJA 13.4 h S. EPID OX RES LINEA ROJA 18 h
Sitio de inserción de catéter	S. EPID OX RES S EPID OX SENS
Cultivo de punta del catéter	S. HOMINIS OX RESIST
Urocultivo	E. COLI
Tejidos blandos	S. AURICULARIS OX RES

Tabla 8. Complicaciones del Trasplante

TAuCPH	TÁNDEM		TAIoCPH
	1º	2º	
Choque séptico (1/7)	Hipocalcemia (1/4)	Infección partes blandas (1/4)	Hemorragia fatal (1/3)
Fiebre y neutropenia (5/7)	Diarrea 2/4	Hemorragia retiniana (1/4)	Infección por CMV (1/3)
Diarrea (3/7)	Fiebre y neutropenia (2/4)	Diarrea (1/4)	Fiebre y neutropenia (3/3)
Hipokalemia/	Hipokalemia/	Fiebre y	

Hipomagnesemia (3/7)	Hipomagnesemia (1/4)	neutropenia (1/4)
-------------------------	-------------------------	----------------------

Tabla 9. Causas de defunción

Causa de muerte	Tipo de trasplante	Día de trasplante
Hemorragia en SNC	TAloCPH	+ 6 *
Hemorragia pulmonar	TAloCPH	+ 81
/sepsis por candida		
Pancitopenia asociada a	TAloCPH	+ 176
infección por CMV		
Choque séptico y falla	TAuCPH	+338
orgánica múltiple		

*** Única muerte temprana relacionada al trasplante**

REFERENCIAS.

1. Romero-García Fernando. Novedades en Mieloma Múltiple. Gac Méd Méx 2003; 139 (Supl 2):131
2. The UK Myeloma Forum. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. Guideline 2001. Br J Haematol 2001; 115:522-40
3. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003, 121:749–757.
4. Zappasodia P, Corso A, Klersyb C, et al. Changes in multiple myeloma epidemiology in the last thirty years: A single centre experience. Eur J Cancer 2006; 42: 396–402.
5. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for Multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 1975;36:842-54.
6. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG et al. A new international staging system (ISS) for multiple myeloma (MM) from the International Myeloma Working Group. Blood 2003; 102:644-57
7. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. Br J Haematol 2005, 132, 410–451
8. Tricot G, Barlogie B, Van Rhee F. Treatment advances in multiple myeloma. Br J Haematol 2004; 125:24–30
9. Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D. Tricot, G. () Autologous and allogeneic transplants for multiple myeloma. Semin Hematol 1995; 32: 31–44.

10. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 132: 410–451
11. Attal, M., Harousseau, J.L., Facon, T., et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495–2502
12. Gahrton, G., Tura, S., Ljungman, P., et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *JCO* 1995; 13: 1312–13
13. Gahrton, G., Svensson, H., Cavo, M., et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001;113; 209–16
14. Bjorkstrand, B., Ljungman, P., Svensson, H., et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996; 88: 4711–18.
15. Kroger, N., Schwedtfeger, R., Kiehl, M., et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 2002;100: 755–60
16. Maloney, D.G., Molina, A.J., Sahebi, F., et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 3447–54.
17. Bhawna Sirohi, Ray Powles. Multiple myeloma. *Seminars. Lancet* 2004; 363: 875–87

18. Jean-Luc Harousseau, Michel Attal. The role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood Rev* 2002;16: 245–53
19. Badros A, Barlogie B, Siegel E et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114: 600–7
20. Kumar A, Loughran T, Alsina M, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 293–304
21. Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Final analysis of the IFM 95-02 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.