

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN**

**“IMPACTO DE COMORBILIDADES, NIVEL SOCIOECONÓMICO Y  
ESTADO FUNCIONAL EN DECISIÓN DE INICIO DE TRATAMIENTO  
Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON NUEVO  
DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. CESAR OMAR VARGAS SERAFÍN  
Residente de Hematología**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. CHRISTIANNE BOURLON DE LOS RIOS  
Médico especialista, departamento de Hematología**

**Ciudad de México, 30 de Julio de 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.

“IMPACTO DE COMORBILIDADES, NIVEL SOCIECONÓMICO Y ESTADO FUNCIONAL EN DECISIÓN DE INICIO DE TRATAMIENTO, SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE”



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza INCMNSZ

Dr. Alvaro Aguayo González

Jefe de Departamento Hematología y Oncología INCMNSZ

Dra. Christianne Bourlon de los Ríos

Médico Adscrito al Departamento de Hematología y Oncología INCMNSZ

Tutor de Tesis

## CONTENIDO

RESUMEN	5
MARCO TEORICO	7
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA	12
DISEÑO DEL ESTUDIO	12
UNIVERSO	12
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSION	14
ANÁLISIS ESTADISTICO	15
IMPLICACIONES ETICAS	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS	23
TABLAS Y FIGURAS	25

## DEDICATORIAS

A mi madre, por mostrarme siempre su apoyo en los momentos más difíciles de mi carrera y especialidad.

A mi esposa Karla, quien ha sido siempre comprensiva con las ocupaciones que demanda el ser residente, me ha apoyado en situaciones difíciles, me ha tenido la paciencia suficiente durante este largo camino y ha festejado mis logros y éxitos.

A la Dra. Christianne Bourlon, por todas sus enseñanzas desde el internado de pregrado, la residencia de medicina interna y hematología, a quien debo gran parte del conocimiento adquirido durante los últimos 9 años y quien me ha brindado su apoyo, tutoría y una amistad invaluable que espero conservar para toda la vida.

# RESUMEN

## INTRODUCCION

Los avances en tratamiento del mieloma múltiple (MM) no son accesibles a todos los pacientes de países en vías en desarrollo. Hay pocos datos que nos ayuden a saber cuáles son los factores a tomar en cuenta al decidir iniciar un tratamiento de inducción en MM. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de factores sociales, económicos y biológicos en los desenlaces de pacientes con MM de un centro de tercer nivel de Latinoamérica.

## METODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo que incluyó pacientes > 18 años con diagnóstico de MM (criterios IMWG) tratados y seguidos en el departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre Enero del 2006 a Diciembre del 2018. Se definieron factores relacionados al paciente y al mieloma. Dentro de los relacionados al paciente se incluyeron edad al diagnóstico, nivel socioeconómico, estado funcional (ECOG) y comorbilidades (índice de Charlson). Los factores relacionados al mieloma incluyeron estadio clínico (ISS y DS), riesgo citogenético, respuesta al tratamiento, tipo de tratamiento de inducción, acceso a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## RESULTADOS

Se incluyeron 245 pacientes. Un 84.7% fueron considerados de bajo nivel socioeconómico (ingreso mensual <\$3500), 29.8% tuvieron mal estado funcional (ECOG >2), y 89.4% tuvieron ISS  $\geq$ 2. Treinta pacientes (12.2%) no recibieron

tratamiento de inducción. Los factores asociados con menor probabilidad de recibir tratamiento de inducción fueron ECOG>2 (p=0.03), cualquier comorbilidad al diagnóstico (p=0.02) y un índice de Charlson >2 (p=0.002). La edad >65 años, nivel socioeconómico, así como factores relacionados al mieloma (ISS, DS, citogenética de alto riesgo) no tuvieron impacto en esta decisión.

Los 215 pacientes que recibieron tratamiento fueron incluidos en el análisis de supervivencia. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 44.8 meses. Los factores relacionados con una peor supervivencia fueron edad >65 años (p=0.04) y ECOG>2 (p=0.001). Los factores específicos de mieloma como ISS (p=0.002), estadio B de DS (p=0.029), inducción sin agentes nuevos (p=0.019), no consolidación con trasplante (p=0.005) y respuesta menos profunda (p<0.001) se asociaron con impacto negativo en SG.

En el análisis multivariado: ECOG>2 (HR 1.96; CI95% 1.27–3.04; p=0.004), DS-B (HR 1.51; CI95% 1.03–2.21; p=0.04), e inducción sin agentes nuevos (HR 1.49; CI95% 1.08–2.06; p=0.016) se asociaron con peor SG. Un nivel de mayor profundidad de respuesta (HR 0.27; CI95% 0.20–0.37; p<0.001) mostró un efecto protector.

## **CONCLUSION**

Este estudio muestra los desenlaces de una población de bajos recursos en un escenario con grandes limitaciones. Los factores relacionados al paciente como el estado funcional y el índice de comorbilidades de Charlson son útiles al decidir un esquema de inducción, incluso más que los factores relacionados al mieloma. Una vez iniciado el tratamiento, la supervivencia global está determinada por factores relacionados al mieloma y el estado funcional.

## MARCO TEORICO

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas, que se caracteriza por proliferación anormal de células plasmáticas a nivel medular o extramedular y la secreción de una proteína monoclonal (componente M) y su repercusión sistémica ocasionado anemia, falla renal, enfermedad ósea e hipercalcemia (1). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, representa 1% de todas las neoplasias malignas y 10-15% de todas las neoplasias hematológicas en el mundo (2-4). Según datos nacionales, dicha entidad comprende el 4-8% de las patologías hemato-oncológicas en México (5). La incidencia de esta afección incrementa con la edad, presentándose el 90% de los casos en mayores de 50 años de edad.

El comportamiento clínico de esta enfermedad es muy heterogéneo, muchos son los factores implicados en los desenlaces de los pacientes. Dichos factores se pueden dividir en los propios de la enfermedad (citogenética, perfiles de expresión génica, enfermedad extramedular, elevación de biomarcadores, estadio clínico, etc.), socio-ambientales (nivel socioeconómico, comprensión de la enfermedad, apego al tratamiento, decisión del paciente) y propios del paciente (edad, comorbilidades, estado funcional).

En las últimas décadas, se han tenido grandes avances en la investigación básica, dando lugar a una mejor comprensión de la biología de la enfermedad, traduciéndose esto en un aumento en el número de terapias con impacto favorable en los desenlaces clínicos (6). Dentro de dichas terapias, destaca la incorporación de inmunomoduladores de nueva generación (IMDs), inhibidores de proteasoma



(IPs), anticuerpos monoclonales (MoAbs) y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Dichos medicamentos, se combinan en pares (o dupletes) o tripletes, generalmente utilizando un inhibidor de proteasoma con o sin un inmunomodulador y esteroide como tratamiento de inducción, para administrarse por 4 a 6 ciclos y ser consolidado con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, con la posibilidad de recibir un esquema de mantenimiento a base de inhibidor de proteasoma y/o inmunomodulador a largo plazo. Estas recomendaciones se han asociado a una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global y por lo tanto, son las encontradas en las guías de manejo de los grupos líderes a nivel internacional como la Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society for Medical Oncology, ESMO) y la Red Comprensiva Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) (7, 8).

Sin embargo, debido a los altos costos de los fármacos que se encuentran en dichas recomendaciones, estas mejoras en la terapia no son accesibles a todos los pacientes en países en vías en desarrollo. El costo de los fármacos modernos, es prácticamente costable solo a través de seguros de gastos médicos, además, la accesibilidad por parte de la seguridad social a dichos fármacos en países como el nuestro es limitada. La mayor parte de la población que padece esta enfermedad y que es atendida en instituciones públicas, puede acceder solo a algunos fármacos genéricos, alquileres e inmunomoduladores de primera generación.

Existen diferencias en el aspecto étnico de la enfermedad (9-11). Se sabe, por ejemplo, que la incidencia de la enfermedad es 2 a 3 veces más común en raza

afroamericana. Se ha descrito un comportamiento más agresivo del MM en población de origen hispano. Esto demostrado por la mayor frecuencia de estadios avanzados, mayor falla renal, mayor proporción de enfermedad extramedular, así como mayor resistencia al tratamiento de inducción. En series latinoamericanas se reporta una mediana de supervivencia de 43 y 73 meses para los pacientes no candidatos y los candidatos a TCPH, respectivamente (12, 13).

En México, un estudio multicéntrico de 2416 adultos con neoplasias, reporta una incidencia de MM de 1.5 por 100,000 casos/año representando el 4.2% de las neoplasias hematológicas, con predominio en el sexo femenino y una mediana de edad al diagnóstico de 66 años (14).

Se reconoce como un problema mayor la ausencia de descripciones de datos respecto a los elementos tomados en cuenta para decidir un esquema de inducción en pacientes con recursos limitados, donde, además de la desventaja económica, la alta carga de comorbilidades y una mayor agresividad de la enfermedad pueden conferir resultados desfavorables.

El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de factores sociales, económicos y biológicos en los desenlaces de pacientes de un centro de tercer nivel de Latinoamérica.

## JUSTIFICACIÓN

El rápido cambio de la pirámide poblacional y la limitación de recursos en países como el nuestro, generan la duda sobre si los factores contemplados en las guías clínicas y estudios reportados por países de primer mundo, son aplicables a nuestro medio. Por ello un estudio descriptivo que contemple la situación real de nuestra población resulta valioso como referencia para poblaciones en condiciones similares.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia nacional en el tratamiento de pacientes con condiciones hemato-oncológicas. Su población representa una referencia nacional para el estudio de estos factores.

## OBJETIVOS

### *General*

- Describir los factores sociales, económicos y/o biológicos que determinan el recibir tratamiento en la población mexicana con Mieloma Múltiple.

### *Específicos*

- Reportar la supervivencia global de los pacientes con Mieloma Múltiple tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Definir los factores, tanto asociados a la enfermedad como los asociados al paciente que impactan en la supervivencia global.

## **METODOLOGIA**

### ***Diseño del estudio***

Estudio de cohorte, observacional, descriptivo, retrospectivo.

### ***Universo de estudio***

Se incluyeron todos los casos de pacientes mayores a 18 años con el diagnóstico de mieloma múltiple de acuerdo a los criterios del Grupo Internacional de Trabajo de Mieloma Múltiple (International Myeloma Working Group; IMWG) (15). Todos los casos aquí incluidos fueron diagnosticados y tratados en la clínica de gamapatías monoclonales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido entre enero 2006 y diciembre 2018.

### ***Definición operacional de variables y procedimientos***

La información clínica y laboratorial de los casos se tomó en base a la revisión de expedientes clínicos y electrónicos del archivo clínico institucional. Se tomaron en cuenta como variables demográficas relevantes: fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, edad al diagnóstico, género, síntomas clínicos, nivel socioeconómico, estado funcional, comorbilidades previas al diagnóstico de mieloma múltiple. Se calculó el índice de comorbilidades de Charlson (16) para todos los pacientes.

Se definió mieloma múltiple en base a los criterios previamente establecidos por el IMGW (15). Todos los casos aquí mencionados fueron confirmados mediante

la revisión sistemática de los estudios de biometría hemática, niveles séricos de calcio y creatinina, examen general de huesos. Se determinó enfermedad medible mediante electroforesis de proteínas séricas o urinarias, o bien cadenas ligeras libres en suero. Se realizó aspirado de médula ósea con biopsia de hueso determinando clonalidad de células plasmáticas mediante inmunohistoquímica. Los casos fueron estadiados en base a las escalas de Durie-Salmon y del International Staging System (ISS) (17). El riesgo citogenético se determinó considerando riesgos de acuerdo a lineamientos internacionales (18). Las pruebas para evaluar citogenética fueron cariotipo de bandas G y/o hibridación fluorescente *in situ* (FISH) utilizando sondas para detectar delección 17p y translocación 4;14, 11;14 y 14;16, cuando estas estuvieron disponibles.

Una vez recabada la información en la base de datos, y con la finalidad de conocer los factores involucrados en el inicio de tratamiento, se tomaron en cuenta tanto factores relacionados al paciente como relacionado a la enfermedad, con los cuales se contaba antes de iniciar tratamiento.

Los factores relacionados al paciente incluyeron: *edad al diagnóstico* de MM (<65 años o  $\geq$ 65 años); *nivel socioeconómico* definido de acuerdo al tabulador de trabajo social de nuestra institución como bajo (<\$3500 de ingreso mensual familiar) o alto ( $\geq$ \$3500 de ingreso mensual familiar o cobertura por seguridad social/gastos médicos mayores); *estado funcional* definido de acuerdo a la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) como bueno ( $\leq$ 2) o malo ( $>$ 2) y *comorbilidades* definidas como presencia o ausencia, así como en base al *Índice de*

*Comorbilidades de Charlson* con valores considerados como de baja carga de comorbilidades (<2) o alta carga de comorbilidades (≥2).

Los factores relacionados a la enfermedad fueron: *estadio clínico* mediante Durie-Salmon como temprano (estadios A) o tardío (estadios B) y escala ISS como temprano (<2) o avanzado (≥2), *riesgo citogenético* como alto (cariotipo complejo, presencia de del(17p), t(4;14), t(11;14) y t(14;16)) o estándar (ninguno de los anteriores), *respuesta al tratamiento* en base a criterios del IMWG (18) agrupado como enfermedad estable/progresión, respuesta parcial/muy buena respuesta parcial, respuesta completa/completa estricta; *tipo de tratamiento de inducción* como basado en alquilante, bortezomib o talidomida; *acceso a trasplante de progenitores hematopoyéticos* (TCPH) como con acceso o sin acceso.

### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes mayores de 18 años con expediente en el INCMNSZ.
- Diagnóstico de Mieloma Múltiple de acuerdo los criterios del grupo de trabajo internacional de mieloma (IMWG).
- Haber recibido tratamiento y seguimiento por la clínica de gamapatías monoclonales del departamento de Hematología y Oncología del instituto.

### ***Criterios de exclusión***

- Pacientes sin expediente en el instituto.
- Casos con diagnóstico externo a la institución que no puede ser corroborado al ingreso o bien que haya recibido al menos un ciclo de tratamiento en otro medio.

-Se excluyeron todos los casos de mieloma asintomático (*smoldering*), MGUS u otras gamapatías monoclonales.

### ***Criterios de eliminación***

-Aquellos expedientes sin la información completa para su análisis.

### ***Análisis estadístico***

Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables paramétricas y pruebas no paramétricas para las variables con distribución no conocida. Para el análisis de factores definitorios de tratamiento se realizaron tablas de contingencia entre cada uno de los factores involucrados y el recibir o no tratamiento, las diferencias se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrada. Para aquellos pacientes con tratamiento, se calculó supervivencia global. Se definió supervivencia global como la diferencia de tiempo medida en meses, entre el diagnóstico inicial de mieloma múltiple y la muerte o último seguimiento. Se realizaron análisis de supervivencia para evaluar el efecto de cada una de las variables involucradas mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon las diferencias entre subgrupos con la prueba de Log-Rank. Se realizó análisis multivariado para las variables resultantes con significancia estadística en el análisis univariado mediante la prueba de regresión de Cox. Se consideró un valor de  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo. Se utilizó para el análisis el Software IBM SPSS versión 21.



### ***Implicaciones éticas***

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se realizaron intervenciones potencialmente dañinas para ningún individuo. Se sometió el protocolo a evaluación y fue aprobado por el comité de ética institucional.

## RESULTADOS

Un total de 245 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue de 62 años (rango 35-92), y 120 pacientes (48.9%) fueron hombres. Un 84.7% fueron considerados de bajo nivel socioeconómico, 29.8% se presentaron con mal estado funcional (ECOG >2) y 89.4% debutaron en un estadio clínico avanzado (ISS  $\geq$ 2). El resto de características clínicas y demográficas se muestran en la Tabla 1.

Con respecto al tratamiento de inducción, treinta pacientes (12.2%) no recibieron tratamiento de inducción por lo que pasaron a cuidados paliativos. Los factores relacionados con una menor probabilidad de recibir tratamiento de inducción fueron un mal estado funcional con ECOG >2 ( $p=0.03$ ), presencia de cualquier comorbilidad al diagnóstico ( $p=0.02$ ) y presentar un índice de Comorbilidad de Charlson >2 ( $p=0.002$ ). Otros factores relacionados al paciente como edad >65 años, relacionados al nivel socioeconómico como el ingreso mensual familiar, así como factores relacionados al mieloma como estadiaje por ISS o Durie-Salmon, o bien características citogenéticas de alto riesgo, no tuvieron impacto en esta decisión. Estos factores se reportan en la Tabla 2.

Los 215 pacientes que recibieron tratamiento fueron incluidos en el análisis de supervivencia. La mediana de supervivencia global (SG) para este grupo fue de 44.8 meses (Figura 1).

Tras realizar análisis univariado, los factores relacionados al paciente que impactaron en una peor supervivencia fueron edad >65 años ( $p=0.04$ ) y ECOG >2 ( $p=0.001$ ) (Figura 2). Los factores específicos de mieloma como ISS ( $p=0.002$ )

(Figura 3), estadio B de Durie-Salmon ( $p=0.029$ ), recibir esquema de inducción sin agentes nuevos (p. ej, bortezomib) ( $p=0.019$ ), la falta de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ( $p=0.005$ ) (Figura 4) y una respuesta menos profunda ( $p<0.001$ ) se asociaron con impacto negativo en SG.

En el análisis multivariado: Un mal estado funcional determinado por ECOG>2 (HR 1.96; CI95% 1.27–3.04;  $p=0.004$ ), los estadios B de la escala de Durie-Salmon (HR 1.51; CI95% 1.03–2.21;  $p=0.04$ ), e inducción sin agentes nuevos (HR 1.49; CI95% 1.08–2.06;  $p=0.016$ ) se asociaron con una peor SG. Un nivel de mayor profundidad de respuesta (HR 0.27; CI95% 0.20–0.37;  $p<0.001$ ) mostró un efecto protector.

## DISCUSIÓN

Los cambios de tratamiento que han tenido un impacto en la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple que se describen en las guías internacionales actuales, aun no son reflejados en los países en vías en desarrollo como el nuestro.

El rezago en el que permanecen los pacientes en nuestro país es evidenciado en este estudio. La mortalidad temprana, definida como aquella que se presenta en los primeros 180 días desde el diagnóstico de MM ha disminuido tras la incorporación de nuevos agentes terapéuticos a ser alrededor de 6-7% (19). En nuestro estudio este parámetro no fue directamente evaluado, sin embargo el 12.2% de pacientes que no recibieron esquema de inducción es un indicador indirecto de este desenlace fatal. Dicho porcentaje es similar a lo reportado en las épocas previas a la incorporación de nuevos agentes. Múltiples estudios, han buscado desarrollar escalas predictoras de este desenlace (20). Se ha postulado en grandes estudios que, un mal estado funcional, mayor edad y un ISS elevado se relacionan a mortalidad temprana al igual que lo que observamos en nuestra población (21, 22). Posiblemente nuestro estudio no tenga el número suficiente de pacientes para determinar si la hipertensión, la DHL elevada, la trombocitopenia o la movilidad reducida del paciente son factores que impactan de igual forma en la mortalidad temprana como se ha reportado previamente (20, 21).

Aunque dichos factores se describen como pronóstico adverso para mortalidad temprana, ninguno de ellos se toma en cuenta para decidir el inicio de tratamiento. Probablemente esto tenga que ver con el acceso a fármacos modernos con mayor

efectividad contra la enfermedad y bajas tasas de toxicidad, lo cual a su vez, implica mayores costos y por lo tanto, se vuelve poco accesible en nuestro medio. Cerca de 90% de nuestros pacientes recibieron esquemas de inducción basados en talidomida y/o alquilantes lo cual parece estar directamente ligado con el perfil socioeconómico bajo del 85% de la población atendida. Según informes de costos de los Estados Unidos, las estrategias más económicas para el tratamiento del mieloma múltiple, incluyen los esquemas basados en alquilantes y talidomida, aunque el uso de formulaciones genéricas de bortezomib es similar en costos a la talidomida en EUA (23).

A pesar de que la atención institucional esta subsidiada por el gobierno en más del 60% de los costos directos, muchos de los pacientes atendidos en un centro de referencia de tercer nivel, como nuestro instituto, provienen de lugares distantes a la Ciudad de México y realizan viajes de varias horas para atender consultas subsecuentes y muchas veces requiriendo hospedaje en la Ciudad, generando costos indirectos que deben tomarse en cuenta. Aunque en este estudio no se realizó un análisis de costos, resulta lógico pensar que al considerar costos directos e indirectos de la atención en salud, las drogas con mayor accesibilidad para la mayor parte de la población atendida, cuyo ingreso familiar es menor a \$3500 son sin duda talidomida, esteroides y alquilantes como melfalan y ciclofosfamida.

En el caso de nuestro estudio, únicamente 12% de los pacientes fueron llevados a trasplante autólogo, similar a lo reportado a nivel nacional. Sin embargo, comparativamente con otros países de Latinoamérica, México ocupa el último lugar en proporción de trasplantes en mieloma múltiple (13, 24). Probablemente esto se

debe a la falta de accesibilidad a programas de trasplante en las instituciones públicas del sector salud, pues pocos centros a nivel nacional realizan dicho y la saturación de los centros que lo realizan, no permite el acceso a los pacientes con respuestas menores, quienes presentan recaídas en la espera de un trasplante.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio muestra los desenlaces de una población de bajos recursos en un escenario con grandes limitaciones. Los factores relacionados al paciente como el estado funcional y el índice de comorbilidades de Charlson son útiles al decidir un esquema de inducción, incluso más que los factores relacionados al mieloma. Una vez iniciado el tratamiento, la supervivencia global está determinada por factores relacionados al mieloma y el estado funcional.

## REFERENCIAS

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
2. Hsu DC, Wilkenfeld P, Joshua DE. Multiple myeloma. *BMJ*. 2012;344:d7953.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-34.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
5. Alvarado M, Álvarez JL, Anaya I, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Revista de Hematología de México* [Internet], 16(4), pp. 306-332. [Consultado el 21 de Enero 2019] Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re154i.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re154i.pdf)
6. Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv*. 2017;1(4):282-7.
7. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi133–vi137.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Mieloma Múltiple (Version 2.2019). Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf) [Accesed on July 25<sup>th</sup> 2019]
9. Pulte D, Redaniel MT, Brenner H, Jansen L, Jeffrey M. Recent improvement in survival of patients with multiple myeloma: variation by ethnicity. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):1083-9.
10. Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, et al. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol*. 2012;158(1):91-8.
11. Samy EF, Ross J, Bolton E, Morris EJ, Oliver SE. Variation in incidence and survival by ethnicity for patients with myeloma in England (2002-2008). *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2660-7.
12. Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, et al. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol*. 2012;158(1):91-8.
13. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol*. 2017;96(1):65-72.



14. Gomez-Dantes H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P, Gonzalez-Robledo MC, et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):118-31.
15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
16. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. (2016). Charlson Comorbidities Index. *Journal of Physiotherapy [Online]*, 62(3), pp. 171. [Accessed 21 January 2019] Available at:  
<https://www.journalofphysiotherapy.com/article/S1836.../abstract>
17. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
18. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719-34.
19. Chen YK, Han SM, Yang Y, et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution. *Hematology.* 2016 Aug;21(7):392-8. doi: 10.1080/10245332.2015.1101969.
20. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of International Scoring System 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol.* 2014;32:2173–2180.
21. Terebelo H, Srinivasan S, Narang M, et al. Recognition of early mortality in multiple myeloma by a prediction matrix. *Am J Hematol.* 2017 Sep;92(9):915-923.
22. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9219-26.
23. Rajkumar SV. Value and Cost of Myeloma Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018 May 23;38:662-666.
24. Hugria VTM, Lee JH, Maiolino A, et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol.* 2019 Apr;98(4):941-949. doi: 10.1007/s00277-019-03602-4.

## TABLAS

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas**

	<b>N = 245</b>
<b>Hombres, n (%)</b>	120 (48.98)
<b>Edad, mediana (rango)</b>	62.1 (35.2 – 92.8)
<b>Nivel socioeconómico, n (%)</b>	
Bajo	205 (83.67)
Medio	34 (13.88)
Alto	6 (2.45)
<b>ECOG, n (%)</b>	
≤2	172 (70.20)
>2	73 (29.80)
<b>Isotipo, n (%)</b>	
IgG	127 (51.84)
IgA	53 (21.63)
CLL	55 (22.45)
Otro	10 (4.08)
<b>ISS, n (%)</b>	
1	26 (10.61)
2	76 (31.02)
3	143 (58.37)
<b>Estadio DS, n (%)</b>	
IA, IIA, IIIA	156 (63.67)
IB, IIB, IIIB	89 (36.33)
<b>Comorbilidad, n (%)</b>	
Charlson ≥ 2	157(64.08)
<b>Daño orgánico, n (%)</b>	
Anemia	139(56.73)
Falla renal	93(37.96)
Hipercalcemia	50(20.41)
Lesiones líticas, n=236 <sup>‡</sup>	127(53.81)
<b>Riesgo citogenético, n=174<sup>‡</sup> (%)</b>	
Estandar	119 (68.39)
Alto	55 (31.61)
<b>Tratamiento de inducción, (%)</b>	
Basado alquilante	39 (15.92)
Basado talidomida	146 (59.59)
Basado bortezomib	28 (11.43)
Otro/Ninguno	32 (13.06)
<b>TCPH, n=224<sup>‡</sup> (%)</b>	27(12.05)

NSE: Nivel socioeconómico; ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson

<sup>‡</sup> Pacientes evaluables para dicha característica.

**Tabla 2. Análisis para determinar el inicio de tratamiento y supervivencia global**

Factores relacionados al paciente			
	Probabilidad de someterse a tratamiento de inducción Chi-cuadrada (p)	SG	
		Univariado [meses] (p)	Multivariado [HR] (p)
ECOG >2	4.65 (0.031)	23.3m vs. 53m (0.001)	1.96; 95%CI 1.27 – 3.04 (0.004)
Edad ≥ 65	1.55 (0.213)	40.3m vs. 49.2m (0.044)	-
NSE	2.50 (0.287)	44.7m vs. 65.1m (0.464)	-
ICC ≥ 2	9.98 (0.002)	41.4m vs. 49.4m (0.109)	-
Comorbilidad	4.81 (0.028)	41m vs. 46.8m (0.930)	-
Factores relacionados al mieloma			
	Probabilidad de someterse a tratamiento de inducción Chi-cuadrada (p)	SG	
		Univariado [meses] (p)	Multivariado [HR] (p)
ISS	0.68 (0.720)	31.5m vs. 47.2m vs. 120.5m (0.002)	-
DS <sup>‡</sup>	0.15 (0.699)	31.5m vs. 53m (0.029)	1.51; 95%CI 1.03 – 2.2 (0.04)
Riesgo citogenético	2.88 (0.089)	31.5m vs. 46.8m (0.092)	-
Tipo de inducción <sup>§</sup>	NA	3.9m vs 21.2m vs. 47.2m vs. NA (0.019)	1.49; 95%CI 1.08 – 2.06 (0.016)
Respuesta <sup>¶</sup>	NA	28.4m vs. 47.2m vs. 92.6m (<0.001)	0.27; 95%CI 0.20 – 0.37 (<0.001)
TCPH	NA	41m vs. 65.6m (0.005)	0.61; 95%CI 0.35 – 1.06 (0.065)

ECOG: Estado funcional de la *Eastern Cooperative Oncology Group*; NSE: Nivel socioeconómico; ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson; ISS: Estadio clínico de la *International Staging System*; DS: Estadio de Durie-Salmon; TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

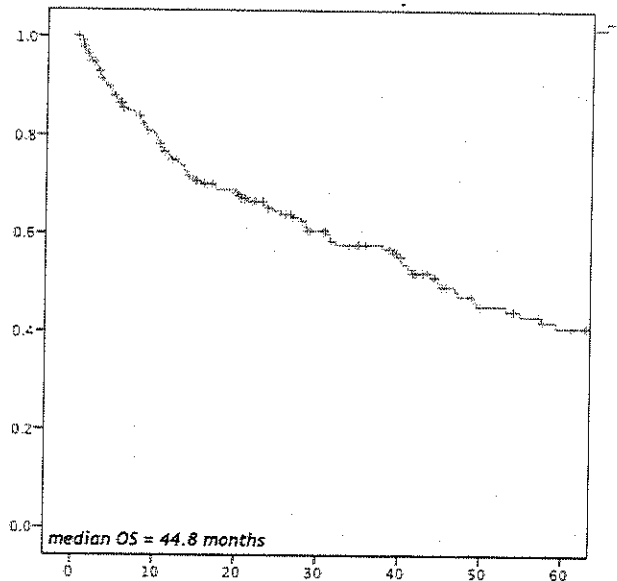
<sup>‡</sup> I/II/III A, I/II/III B

<sup>§</sup> Otros tratamientos, Basado en alquiiante, basado en talidomida, basado en bortezomib

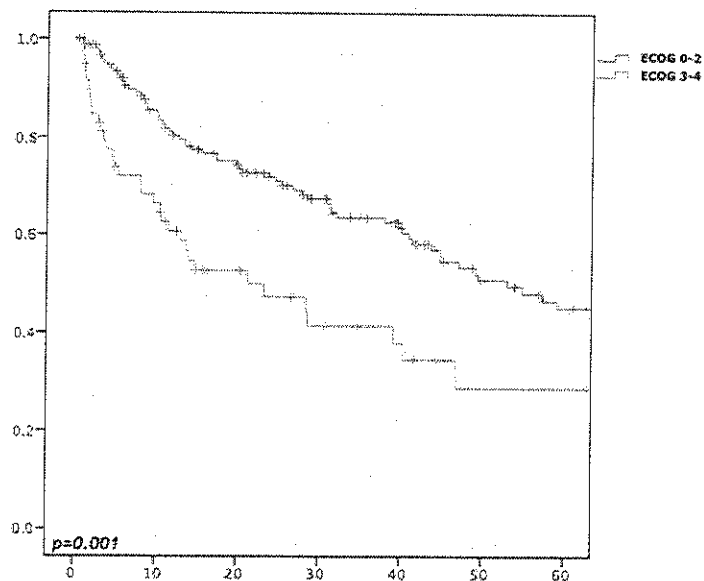
<sup>¶</sup> EE/Progresion, RP/MBRP, RC/CR por criterios IMWG.

## FIGURAS

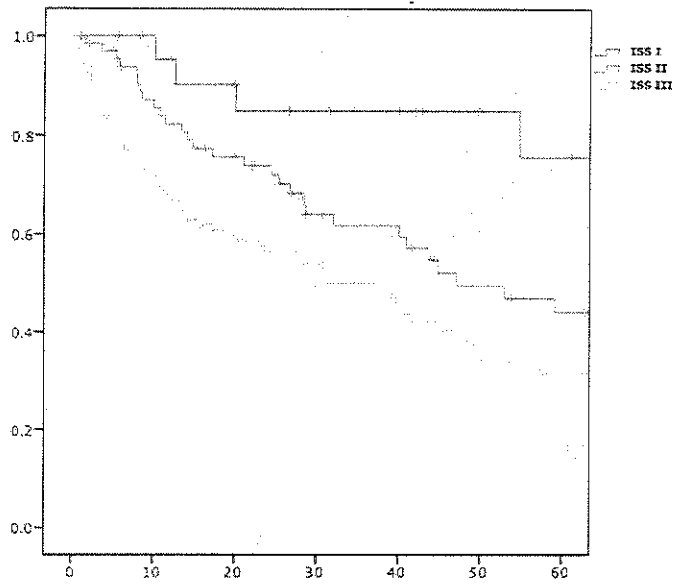
**Figura 1.** Curva de Supervivencia Global (SG).



**Figura 2.** Supervivencia Global por estado funcional (ECOG)



**Figura 3. Supervivencia Global en base al estadio clínico (ISS)**



**Figura 4. Supervivencia Global en pacientes sometidos a TCPH**

