UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
MEDICINA INTERNA

"COMPARACIÓN DE LA MORTALIDAD CON EL USO DE AGENTES NOVELES COMPARADOS CON OTROS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA, EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE EN LOS SERVICIOS DE SALUD DE PETRÓLEOS MEXICANOS (PERIODO DE 2007-2020)"

[MODALIDAD DE GRADUACIÓN]
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. MIGUEL ÁNGEL RAMOS ARRIETA

ASESOR DE TESIS:
DR. LUIS FERNANDO PÉREZ JACOBO
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

“Comparación de la mortalidad con el uso de agentes noveles comparados con otros esquemas de quimioterapia, en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos (periodo de 2007-2020)”

Contenido.

I. Introducción.
II. Marco teórico.
III. Planteamiento del problema.
IV. Pregunta de investigación.
V. Justificación.
    a. Académica.
    b. Científica.
    c. Económica.
VI. Hipótesis.
    a. Nula
    b. Alterna
VII. Objetivos.
    a. General.
    b. Específico.
VIII. Diseño del estudio.
IX. Población del estudio.
X. Organización de variables.
XI. Criterios de selección.
    a. Criterios de inclusión.
    b. Criterios de exclusión.
    c. Criterios de eliminación.
XII. Universo del estudio y muestreo.
XIII. Herramientas de recolección de datos.
XIV. Desarrollo de proyecto.
XV. Límites de tiempo y espacio.
XVI. Cronograma.
XVII. Implicaciones éticas.
XVIII. Resultados.
    a. Estadística descriptiva.
    b. Análisis de datos
XIX. Discusión.
XX. Conclusión.
XXI. Referencias.

Glosario.

CyBord: Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona.

DRd: Daratumumab, lenalidomida y dexametasona.

DVd: Daratumumab, bortezomib y dexametasona.

IC: Intervalo de confianza

IMWG: International Myeloma Working Group.

KCd: Carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona.

KRd: Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona.

MGUS: Gammapatía monoclonal de significado incierto.

Rd: Lenalidomida y dexametasona.

RVD: Lenalidomida, bortezomib y dexametasona

Td: Talidomida y dexametasona.

TPCH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

VMP: Bortezomib, melfalan y prednisona.

VRd: Bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

VTd: Bortezomib, talidomida y dexametasona.

I. Introducción.

El mieloma múltiple es una neoplasia caracterizada por la expansión aberrante de células plasmáticas en la médula ósea que secreta paraproteínas monoclonales, resultando en daño a órgano blanco.[1] Representa el 1% de todas las neoplasias y aproximadamente el 10% a nivel hematológico a nivel mundial.[2] En México los datos obtenidos son similares a la epidemiología internacional; con una de incidencia de 4-5/100000 habitantes y prevalencia de 2.9/100000 habitantes, la edad promedio de aparición entre 50-70 años, siendo el sexo masculino.[3]

De acuerdo con los resultados de la agencia internacional de investigación del cáncer la tasa de incidencia estimadas estandarizadas por edad en 2020, mieloma múltiple, ambos sexos, todas las edades en México es de 1.8 por cada 100000 habitantes (GLOBOCAN 2020), como se observa en la **imagen 1**.[4]

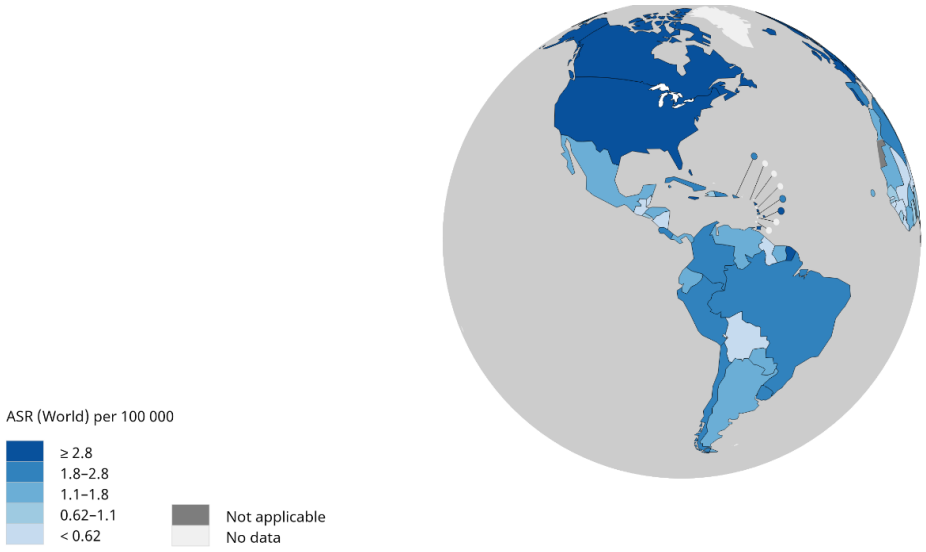


Imagen 1. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (mundo) en 2020, mieloma múltiple, ambos sexos, todas las edades

La etología de esta enfermedad se considera multifactorial; entre los determinantes de riesgo se encuentran alteraciones cromosómicas, las más frecuentes y descritas son t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), trisomías, and del(17p); cambios epigenéticos y microambientales como aumento en la expresión de CXCR4 y CXCL12. Uno de los factores de riesgo es la presencia de gammapatías monoclonales de significado incierto (MGUS), con un riesgo de progresión de 0.5-1% al año[5] y que muestra una tasa de progresión de 1% por año, ya sea de forma indolente o la forma definitiva.[6]

Dentro de los avances de los últimos años, se han correlacionado anomalías citogenéticas que tiene impacto en el curso clínico y pronóstico. Las anomalías más representativas se muestran en la **Tabla 1**.[7]

Desde el primer caso tratado con uretano en 1947 hasta la fecha, el tratamiento se ha modificado y con ello mejorando la supervivencia y disminuyendo los efectos adversos.[8]

A partir de 1962 se introdujo el melfalan, se determinó el primer avance, demostrando una respuesta favorable y consistente en estos pacientes. Durante esa década la combinación de melfalan con prednisona resultaron con un aumento de supervivencia de 6 meses, que la terapia única.[9]

Durante los años 1970s se combinaron más combinaciones agregando diferentes alquilantes, con distintos resultados en los objetivos del tratamiento.

El siguiente avance que marcó el pronóstico fue la introducción de células madre periféricas y en 1999 se agregó el concepto de terapia doble intensificación para los pacientes con el nuevo diagnóstico de mieloma múltiple[10]; 4 años después Julian Adams y su equipo introdujeron el bortezomib; el rendimiento de este tratamiento fue descrito en los estudios SUMMIT[11], CREST[12] y APEX.[13]

En el 2006 se aprobó la lenalidomida, posteriormente la talidomida y pomalidomida, que tienen las ventajas de la administración vía oral, disminución de los efectos secundarios siendo los más frecuentes: neutropenia, trombocitopenia y trombosis venosa.[14,15]

Tabla 1. Descripción de anomalías cromosómicas

	Entorno clínico	
Anomalía citogenética	Mieloma latente	Mieloma múltiple
Trisomías	Riesgo intermedio de progresión, tiempo medio de progresión 3 años	Buen pronóstico, media se supervivencia 7-10 años Mayor riesgo de enfermedad ósea
t(11;14) (q13;q32)	Riesgo estándar de progresión, tiempo medio de progresión 5 años	Buen pronóstico, media se supervivencia 7-10 años
t(6;14) (p21;q32)	Riesgo estándar de progresión, tiempo medio de progresión 5 años	Buen pronóstico, media se supervivencia 7-10 años
Ganancia(1q21)	Alto riesgo de progresión, tiempo medio de progresión 2 años	Media de supervivencia 5 años
Del(17p)	Alto riesgo de progresión, tiempo medio de progresión 2 años	Media de supervivencia 3 años
Normal	Bajo riesgo de progresión, tiempo medio de progresión 7-10 años	Buen pronóstico, con baja carga tumoral y media de supervivencia mayor a 7-10 años

II. Marco teórico

Criterios diagnósticos.

Para diferenciar las entidades que se encuentran en la historia natural de la enfermedad el International Myeloma Working Group determinó los conceptos y criterios para las presentaciones del mieloma múltiple; mismos que se encuentran en la **Tabla 2.**[2]

Tabla 2. Criterios diagnósticos IMWG

Trastorno	Definición de la enfermedad
Gammapatía monocolonal de significado incierto no IgM (MGUS)	Los tres criterios presentes: • Proteína monoclonal sérica (no tipo M) <3 g/dL • Células plasmáticas clonales menor a 10 en médula ósea • Ausencia de daño a órgano blanco (hipercalcemia, enfermedad renal, anemia o lesiones óseas) que pueden ser atribuidas a trastorno de células plasmáticas
Mieloma múltiple silente	Ambos criterios presentes: • Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥3 g/dL/decilitro o proteína monoclonal urinaria ≥500 miligramos por 24 horas y/o células plasmáticas clonales de 10-60% en médula ósea • Ausencia de eventos definitivos de mieloma o amiloidosis
Mieloma múltiple	Ambos criterios presentes: • Células plasmáticas clonales ≥10% en biopsia de médula ósea o de lesión ósea o plasmocitoma extramedular • Uno o más de los siguientes eventos definitivos de mieloma: • Evidencian de daño a órgano blanco atribuido a trastorno proliferativo de células plasmáticas • Hipercalcemia: calcio sérico >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) mayor del límite normal alto o >2.75 mmol/L (>11 mg/dL) • Enfermedad renal: depuración de creatinina <40 mL por minuto o creatinina sérica >177 µmol/L (>2 mg/dL) • Anemia: Valor de hemoglobina >2 g/dL por debajo del límite moral bajo o hemoglobina <10 g/dL • Lesiones óseas: Una o más lesiones osteolíticas en la radiografía, tomografía computada o tomografía por emisión de protones • Porcentaje ≥60 de células plasmáticas clonales en la médula ósea • Involucrado: relación de cadenas ligeras libres (CLL) en suero no implicadas ≥100 (el nivel de CLL implicado debe ser ≥100 mg / L • >1 Lesión focal en imagen por resonancia magnética al menos de 5 mm de tamaño

Gammapatía monoclonal de significado incierto IgM (IgM MGUS)	Debe cumplir los tres criterios: • Proteína sérica monoclonal IgM <3g/dL • Infiltración linfoplasmocítica <10% en médula ósea • Sin evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatomegalia que puede ser atribuida a trastorno linfoproliferativo
Gammapatía monoclonal de significado incierto de cadenas ligeras	Debe cumplir todos los criterios: • Relación de cadenas ligeras libres anormal (<0,26 o> 1,65) • Mayor nivel de la cadena ligera involucrada apropiada (aumento de cadena kappa en pacientes con relación • > 1,65 y aumento de cadena lambda en pacientes con radio <0,26) • Sin expresión de cadena pesada de inmunoglobulina en la inmunofijación • Ausencia de daño de órgano blanco que pueda atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas • Células plasmáticas clonales <10% en médula ósea • Proteína monoclonal urinaria <500 mg/24 h
Plasmocitoma solitario	Debe cumplir los cuatro criterios: • Lesión solitaria de hueso o tejido blando comprobada por biopsia con evidencia de células plasmáticas clonales • Médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clonales • Estudio esquelético normal y resonancia magnética (o tomografía computada) de la columna y la pelvis (a excepción de la lesión solitaria primaria) • Ausencia de daño a órgano blanco (hipercalcemia, enfermedad renal, anemia o lesiones óseas) que pueden ser atribuidas a trastorno de células plasmáticas
Plasmocitoma solitario con mínima afectación de la médula ósea	Debe cumplir los 4 criterios: • Lesión solitaria de hueso o tejido blando comprobada por biopsia con evidencia de células plasmáticas clonales • Células plasmáticas de médula ósea clonal <10% • Estudio esquelético normal y resonancia magnética (o tomografía computada) de la columna y la pelvis (a excepción de la lesión solitaria primaria) • Ausencia de daño a órgano blanco (hipercalcemia, enfermedad renal, anemia o lesiones óseas) que pueden ser atribuidas a trastorno de células plasmáticas

Tratamiento.

Los diferentes esquemas de tratamiento para el mieloma múltiple se han modificado en las últimas décadas gracias a los avances en el trasplante de

células hematopoyéticas y nuevos agentes que han mostrado una mejoría significativa en la supervivencia global y en el periodo libre de enfermedad. En México, las condiciones socioeconómicas y la disponibilidad de los nuevos tratamientos para el mieloma múltiple son una de las principales limitantes para obtener los beneficios en cuanto al avance terapéutico de esta enfermedad.[1]

Para el tratamiento se consideran múltiples consideraciones para mejorar el pronóstico y disminuir el riesgo de recaída o complicaciones asociadas a los fármacos; los factores más representativos son: edad, estado físico y clínico, riesgo citogenético, líneas previas de tratamiento, comorbilidades y estadio de la enfermedad.[3]

Pacientes menores de 65 años con buena reserva funcional y/o candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El protocolo más utilizado para esta terapia es el Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) **figura 2**, que posterior a la estadificación del riesgo y una terapia de inducción con tres fármacos distintos (inhibidor de proteasoma, inmunomoduladores y quimioterapia) **figura 3**[3]. Los esquemas que mostraron mejores resultados en la supervivencia en los pacientes son el esquema con RVD.[16,17]

Tratamiento de segunda línea y progresión en candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Fármacos de segunda línea

Inhibidores de proteasoma.

En 2003 la FDA aprobó el bortezomib, siendo el primer fármaco de este tipo en mostrar una mejoría en la supervivencia en los pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto. Posteriormente se aprobaron el carfilzomib y el ixazomib.[18]

La principal función de la proteasoma es la degradación de proteínas, siendo los principales sustratos: moléculas de señalización, supresores tumorales reguladores del ciclo celular, moléculas inhibidoras y proteínas anti-apoptóticas. Los inhibidores de proteasoma inducen la apoptosis, revierte la resistencia de fármacos de las células de mieloma múltiple y afecta el microambiente bloqueando las vías de citocinas, células de adhesión y angiogénesis en vivo. En la **Tabla 3** se muestra las dosis recomendadas y características de los tres medicamentos.

Tabla 3. Inhibidores de proteasoma aprobados por la FDA.

Fármaco	**Vía de administración**	**Dosis**	**Efectos adversos**
Bortezomib	Subcutánea o	1.3 mg/m^2/día	Neuropatía,

	intravenosa		trombocitopenia, neutropenia toxicidad cardiaca, renal y pulmonar
Carfilzomib	Intravenosa	20/27 mg/m^2/día	Hemorragia, trombosis, trombocitopenia, toxicidad hepática, pulmonar y renal
Ixazomib	Vía oral	4 mg/día	Neuropatía, hepatotoxicidad y trombocitopenia

Inmunomoduladores.

El desarrollo de fármacos inmunomoduladores que incluyen talidomida, lenalidomida y pomalidomida, han contribuido significativamente a la mejoría de los desenlaces en los pacientes con mieloma múltiple.

Se han reportado actividad anti-angiogénica, citotóxica e inmunomodulación; sin embargo, el mecanismo más reciente documentado es la unión a la proteína celebron, que regula la ubiquitinación de múltiples factores de transcripción que incluyen IKZF1 e IKFZ3.[19] En la **Tabla 4** se describen las dosis recomendadas y efectos adversos de los principales inmunomoduladores.

Fármaco	**Vía de administración**	**Dosis**	**Efectos adversos**
Lenalidomida	Inducción: 25 mg Mantenimiento: 10 mg	Vía oral	Trombosis, trombocitopenia, neutropenia y neoplasias secundarias
Pomalidomida	4 mg	Vía oral	Trombosis, neutropenia y hepatotoxicidad
Talidomida	100 mg	Vía oral	Trombosis, neuropatía, bradicardia e hipotensión ortostática

Tabla 4. Inmunomoduladores aprobados por la FDA.

En la **Tabla 5** se describen los principales regímenes utilizados en el tratamiento de mieloma múltiple.

Tabla 5. Regímenes de tratamiento de mieloma múltiple.

Régimen	Dosis y días
Talidomida y dexametasona (Td)	Talidomida 200 mg, días 1-28 Dexametasona 40 miligramos; días 1, 8, 15 y 22 Repetir cada 4 semanas
Lenalidomida y dexametasona (Rd)	Lenalidomida 25 mg, días 1-21, cada 28 días Dexametasona 40 miligramos; días 1, 8, 15 y 22 Repetir cada 4 semanas
Bortezomib, melfalan y prednisona (VMP)	Bortezomib 1.3 mg/m^2, días 1, 8, 15 y 22 Melfalan 9 mg/m^2; días 1-4 Prednisona 60 mg/m^2, días 1-4 Repetir cada 35 días
Bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd)	Bortezomib 1.3 mg/m^2, días 1, 8, 15 y 22 Talidomida 100-200 mg, días 1-21 Dexametasona 20 miligramos un día antes y después de la aplicación del bortezomib Repetir cada 4 semanas por 4 ciclos (terapia de inducción pre trasplante)
Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (CyBord)	Ciclofosfamida 300 mg/m^2, días 1, 8, 15 y 22 Bortezomib 1.3 mg/m^2, días 1, 8, 15 y 22 Dexametasona 40 miligramos; días 1, 8, 15 y 22 Repetir cada 4 semanas
Bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd)	Bortezomib 1.3 mg/m^2, días 1, 8, y 15 Lenalidomida 25 mg, días 1-14 Dexametasona 20 miligramos un día antes y después de la aplicación del bortezomib Repetir cada 3 semanas
Carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona (KCd)	Carfilzomib 20 mg/m^2 (días 1 y 2 del ciclo 1) y 27 mg/m^2 (dosis subsecuentes); días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 Ciclofosfamida 300 mg/m^2, días 1, 8 y 15 Dexametasona 40 mg, días 1, 8, 15 y 22 Repetir cada 4 semanas
Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd)	Carfilzomib 20 mg/m^2 (días 1 y 2 del ciclo 1) y 27 mg/m^2 (dosis subsecuentes); días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 Lenalidomida 25 mg, días 1-21

	Dexametasona 40 mg, días 1, 8, 15 y 22 Repetir cada 4 semanas
Daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRd)	Daratumumab 16 mg/kg semanal por 8 semanas, posteriormente cada 2 semanas por 4 meses y finalmente de forma mensual Lenalidomida 25 mg, días 1-14 Dexametasona 40 mg, días 1, 8, 15 y 22 Lenalidomida-dexametasona repetir cada 4 semanas
Daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVd)	Daratumumab 16 mg/kg semanal por 8 semanas, posteriormente cada 2 semanas por 4 meses y finalmente de forma mensual Bortezomib 1.3 mg/m^2, días 1, 8, 15 y 22 Dexametasona 40 mg, días 1, 8, 15 y 22 Bortezomib-dexametasona repetir de forma mensual

Estadificación y pronóstico.

Tradicionalmente la estadificación se realiza con la clasificación de Durie-Salmon, que toma factores clínicos y bioquímicas, categorizando a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Otro sistema que se ha convertido en referencia es el ISS (International Staging System). **Tabla 6.**

Tabla 6. Criterios de estadificación ISS

ISS (International Staging System)	Supervivencia global
Estadio I Todos los siguientes criterios • Albúmina sérica ≥3.5 mg/dL • β2 microglobulina < 3.5 mg/dL	62 meses
Estadio II No cumple todos los criterios para estadio I y III	44 meses
Estadio III β2 microglobulina >5.5 mg/dL	29 meses

Criterios de respuesta al tratamiento.

En la **Tabla 7**, se muestran los criterios para respuesta estandarizada por el International Myeloma Working Group

Tabla 7. Criterios de respuesta IMWG

Criterios de respuesta estándar para International Myeloma Working Group

Respuesta completa rigurosa	Respuesta completa como se define a continuación: más el cociente de cadenas ligeras libres normal y la ausencia de células clonales en la biopsia de médula ósea por inmunohistoquímica (cociente κ/λ ≤4: 1 o ≥1: 2 para pacientes κ y λ, respectivamente, después de contar ≥100 células plasmáticas)
Respuesta completa	Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos y <5% de células plasmáticas en aspirados de médula ósea.
Muy buena respuesta parcial	Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis o reducción ≥90% en el nivel de proteína M en suero más proteína M en orina <100 mg por 24 horas
Respuesta parcial	Reducción ≥50% de la proteína M sérica más reducción de la proteína M en 24 horas ≥90% o hasta <200 mg en 24 horas. Si la proteína M en suero y orina no son medibles, se requiere una disminución ≥50% en la diferencia entre los niveles de ≥50% entre los niveles de cadenas ligeras libres involucrados y no involucrados es requerido en lugar del criterio de la proteína M. Si la proteína M en suero y orina no es medible, y el ensayo de luz libre de suero tampoco es medible, se requiere una reducción ≥50% en las células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre que el porcentaje basal de células plasmáticas de la médula ósea fuera ≥30%
Respuesta mínima	Reducción de ≥25% pero ≤49% de la proteína M sérica y reducción entre un 50-89% de la proteína M en orina de 24 horas. Presencia de una reducción ≥50% en el tamaño de plasmocitomas en tejidos blandos.
Enfermedad estable	No se recomienda su uso como indicador de respuesta; la estabilidad de la enfermedad se describe mejor proporcionando las estimaciones del tiempo hasta la progresión
Progresión de la enfermedad	Cualquiera o más de los siguientes criterios: Aumento del 25% desde el valor de respuesta más bajo confirmado en uno o más de los siguientes criterios: Proteína M sérica (el aumento absoluto debe ser ≥0.5 g/dL). Aumento de proteína M sérica ≥1 g/dL, si el componente M más bajo fue ≥5 g/dL. Proteína M en orina (el aumento absoluto debe ser ≥200 mg / 24 h). En pacientes sin niveles mensurables de proteína M en suero y orina, la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres involucrados y no involucrados (el aumento absoluto debe ser >10 mg/dL) En pacientes sin niveles mensurables de proteína M en suero y orina y sin niveles de cadenas ligeras libres involucrados mensurables, el porcentaje de células plasmáticas de la médula

	ósea independientemente de estado basal (el aumento absoluto debe ser ≥10%) Aparición de una nueva (s) lesión (es), aumento ≥50% del tamaño de > 1 lesión, o aumento ≥50% en el diámetro más largo de una lesión previa > 1 cm en el eje corto; ≥50% de aumento en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por µL) si esta es la única medida de enfermedad.

III. Planteamiento del problema.

Existen múltiples esquemas que incluyen medicamentos noveles para pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, con resultados positivos en cuanto a la mortalidad y periodo libre de enfermedad; sin embargo, en México la accesibilidad a los diferentes tratamientos es variable de acuerdo al acceso a los diferentes sistemas de servicios de salud así como en lineamientos locales la institución de salud; contando con la mayoría de los esquemas en los servicios de Petróleos Mexicanos, lo que nos permite compararlos.

Al no contar con un tratamiento homogéneo los esquemas implican diferentes costos a nivel hospitalario y supervivencia de los pacientes.

IV. Pregunta de investigación.

¿Existe una diferencia en cuanto la mortalidad con esquemas de tratamiento que contienen agentes noveles en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos en el periodo de 2007-2020?

V. Justificación.

a. Académica: Obtener el título de médico internista, por la Universidad Nacional Autónoma de México.

b. Científica: Mejorar la supervivencia, expectativa de vida global y años de vida productiva; así como disminuir las complicaciones dadas por la historia natural de la enfermedad, progresión de la misma, estancia hospitalaria, procedimientos quirúrgicos y terapia sustitutiva renal.

c. Económico: disminuir los gastos que implica el tratamiento y complicaciones a nivel hospitalario en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

VI. Hipótesis.

Nula (H0):

El uso de agentes noveles comparados con otros esquemas de tratamiento disminuye la mortalidad y complicaciones en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple.

Alterna (H1):

El uso de agentes noveles comparados con otros esquemas de tratamiento no muestra una reducción de la mortalidad y complicaciones en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple.

VII. Objetivos.

General.

Indicar el aumento de la supervivencia en los pacientes que son tratados con esquemas que contienen agentes noveles, comparado con otras terapias en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

Específicos

Reconocer la progresión de la enfermedad en los pacientes tratados con fármacos noveles contra otros tratamientos.

Identificar causas de muerte en los pacientes durante el seguimiento.

Describir las tasas respuestas, enfermedad libre de progresión y supervivencia de los tratamientos de acuerdo con los criterios de International Myeloma Working Group.[2]

VIII. Diseño del estudio.

Descriptivo.
Observacional.
Retrospectivo.

IX. Población del estudio.

La población incluyó a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple, que recibieron tratamiento en los hospitales del sistema de salud de petróleos mexicanos en el periodo de 2007-2020, usando los criterios del International Myeloma Working Group2 para confirmación diagnóstica y determinar las respuestas al término de los esquemas.

X. Operacionalización de variables

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Grupos de edad	Cuantitativo discreta	Conjunto de personas de la misma edad o edad similar	Números cerrados de acuerdo con la edad correspondiente	1) 18-45 años 2) 46-60 años 3) 61-75 años 4) 76-90 años 5) 91-110 años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Sexo biológico del paciente	Número cerrado de acuerdo con género biológico del paciente	M=Masculino F= Femenino
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Muerte del paciente secundario a patología de	Mortalidad causada por patología de base o si continua vivo	0) Vivo 1) Muerto

		base.	última fecha de seguimiento	
Durie Salmon	Cualitativa nominal	Escala para estadificación de mieloma múltiple	Resultado de la estadificación de acuerdo parámetros bioquímicos	1. IA 2. IB 3. IIA 4. IIB 5. IIIA 6. IIIB
ISS International Staging System	Cualitativa nominal	Escala para estadificación de mieloma múltiple	Resultado de acuerdo a parámetros bioquímicos	1. 1 2. 2 3. 3
Plasmocitoma	Cualitativa dicotómica	Presencia de plasmocitoma	Presencia de plasmocitoma durante el seguimiento	1) Sí 2) No
Lesiones líticas	Cualitativa dicotómica	Presencia de Lesiones líticas	Presencia de lesiones líticas durante el seguimiento	1) Sí 2) No
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Concentración de hemoglobina (gramos/litro)	Gramos/litro	1) Menor a 12 gramos/decilitro 2) 12-16 gramos/decilitro 3) Mayor a 16 gramos/litro
Calcio	Cuantitativa continua	Concentración de calcio (miligramos/decilitro)	Miligramos/decilitro	1) Menor a 8.2 miligramos/decilitro 2) 8.2-10.4 miligramos/decilitro 3)Mayor a 10.4 miligramos/decilitro

Creatinina	Cuantitativa continua	Concentración de hemoglobina (miligramos/decilitro)	Miligramos/decilitro	1) Menor a 2 miligramos/decilitro 2) Mayor a 2 miligramos/decilitro
Terapia novel	Cualitativa dicotómica	Uso de agentes noveles en el tratamiento	Empleo de bortezomib, carfilzomib o lenalidomida en el tratamiento	1) Sí 2) No
Radioterapia	Cualitativa dicotómica	Uso de radioterapia durante el seguimiento	Aplicación de radioterapia agregada al esquema	1) Sí 2) No
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Cualitativa dicotómica	Pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como medida de tratamiento	Recibió o no el trasplante	1) Sí 2) No
Recaía	Cualitativa dicotómica	Indicador de incremento de la enfermedad y/o disfunción de órgano blanco	Determinados por la IMWG 2016	1) Sí 2) No

XI. Criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Edad mayor de 18 años.

Diagnóstico confirmado de mieloma múltiple de acuerdo al International Myeloma Working Group del 2016[2]

Pacientes derechohabientes del sistema de salud de Petróleos Mexicanos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Menores de 18 años.
Pacientes que no cumplan con los criterios del IMWG 2016[2].

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
Pérdida de seguimiento.
Que no hayan recibido tratamiento específico vs la enfermedad, únicamente paliativo.
Respuesta no evaluada debido a pérdida del seguimiento.

XII. Universo de estudio y muestreo.

La población incluyó a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple, que recibieron tratamiento en los hospitales del sistema de salud de petróleos mexicanos en el periodo de 2007-2020, usando los criterios del International Myeloma Working Group[2] para confirmación diagnóstica y determinar las respuestas al término de los esquemas.

XIII. Herramientas de recolección de datos.

Expediente electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

Base de datos en Microsoft Excel. (ver anexos)

IBM SPSS statistics editor de datos versión 25

XIV. Desarrollo del proyecto.

- Se realizó muestreo por conveniencia del universo de pacientes.
- Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y hematológicos del expediente electrónico de cada paciente.
- Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a si habían fallecido o no durante el periodo de tiempo de seguimiento.
- a) Control negativo: pacientes vivos
- b) Control positivo: pacientes que fallecieron
- Se calculó la variabilidad de hemoglobina (diferencia entre primera y última cifra reportada) en cada paciente.
- Se determinó la estadística descriptiva e inferencial de cada variable y objetivo.

XV. Límites de tiempo y espacio.

- Se revisaron expedientes de pacientes que fueron diagnosticados con mieloma múltiple en todo el sistema de salud de Petróleos Mexicanos durante el periodo del primero de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre de 2020.
- Recolección de datos en mayo a julio de 2021.
- Procesamiento y análisis de datos en julio-agosto de 2021.
- Redacción del trabajo final en agosto de 2021.
- Este proceso se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, en el servicio de Medicina Interna**.**

XVI. Cronograma.

Fecha de inicio 01 de mayo de 2021

Fecha de término 31 de agosto de 2021

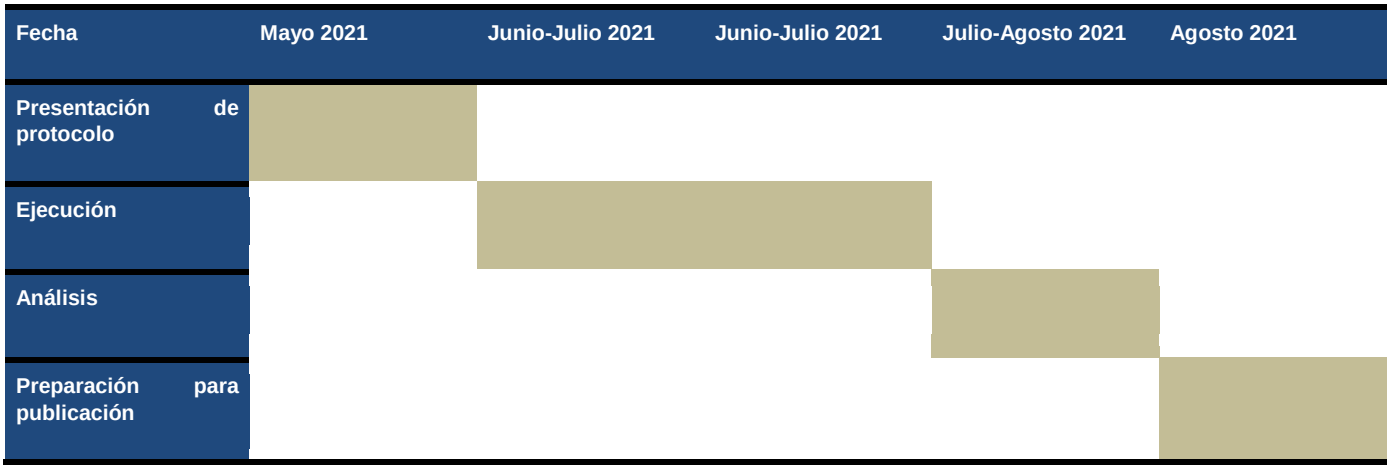


Tabla 8. Cronograma.

XVII. Implicaciones éticas.

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia, 1964) última enmienda en la 64ª Asamblea General, de Fortaleza Brasil, octubre 2013.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

La información que se obtuvo del expediente clínico fue manejada con estricta confidencialidad de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mínimo. Se sometió a revisión y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del “Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos”.

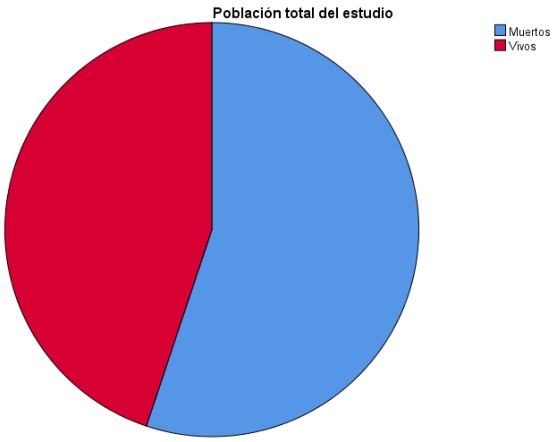
Los datos recabados se manejaron de manera confidencial, solo los investigadores responsables tuvieron acceso a la información y se evitó compartir con terceros. Se obtuvo solo la información necesaria para el desarrollo del estudio.

XVIII. Resultados.

De los 205 pacientes, 113 pacientes (55.1%) de los pacientes fallecieron durante el periodo de tiempo del estudio. **Gráfica 1.**

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes de la población total con base a la mortalidad.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Muerto	113	17.1
	Vivo	92	13.9
	Total	205	31.0
Perdidos	Sistema	457	69.0
Total		662	100.0

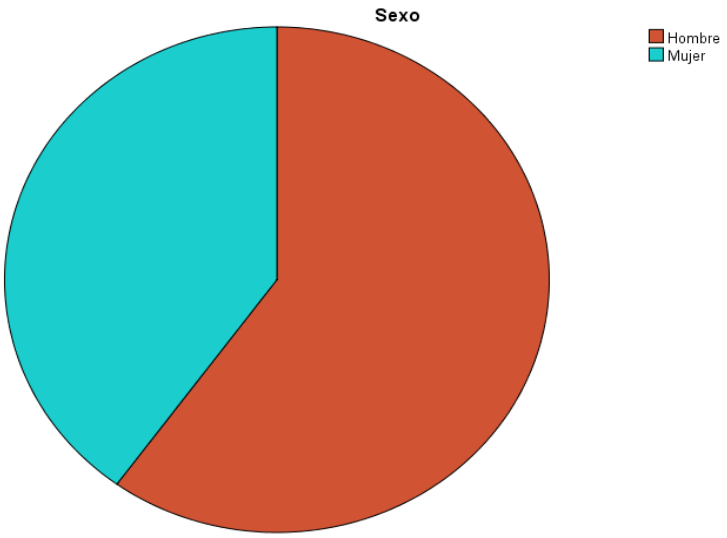


En cuanto a la distribución obtenida por sexo, se observó un mayor porcentaje de hombres (123), lo que confiere un 60% de la población, en comparación con las mujeres (82), **Gráfica 2**.

Gráfica 2. Distribución de la población de acuerdo con el sexo.

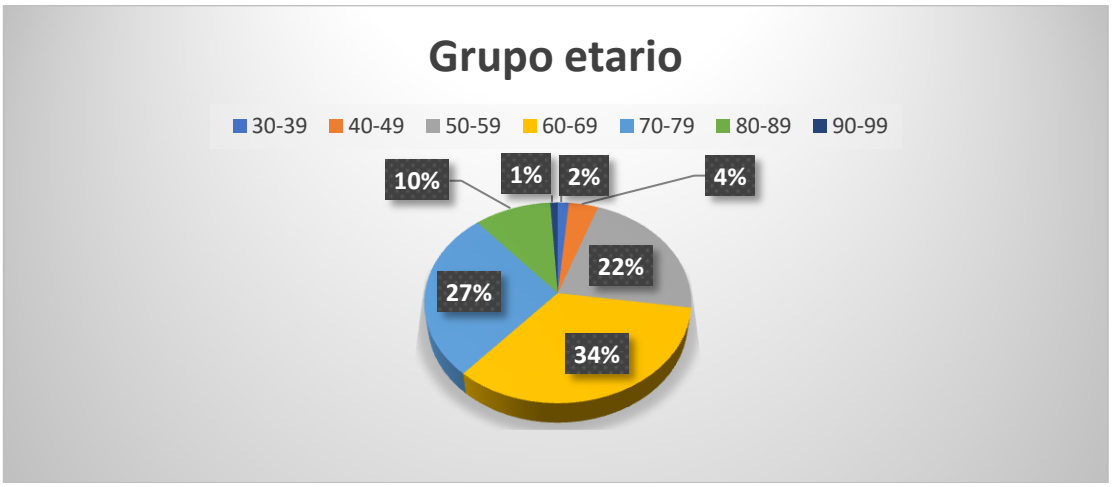
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hombre	123	18.6	60.0	60.0
	Mujer	82	12.4	40.0	100.0
	Total	205	31.0	100.0	
Perdidos	Sistema	457	69.0		

Total	662	100.0		



El mayor porcentaje de pacientes se encontraban entre los 60-69, representando el 34% de la población; en orden de frecuencia los pacientes entre los 70-79 (27%) y 80-89 (22%), conformaron la mayoría del universo del estudio.

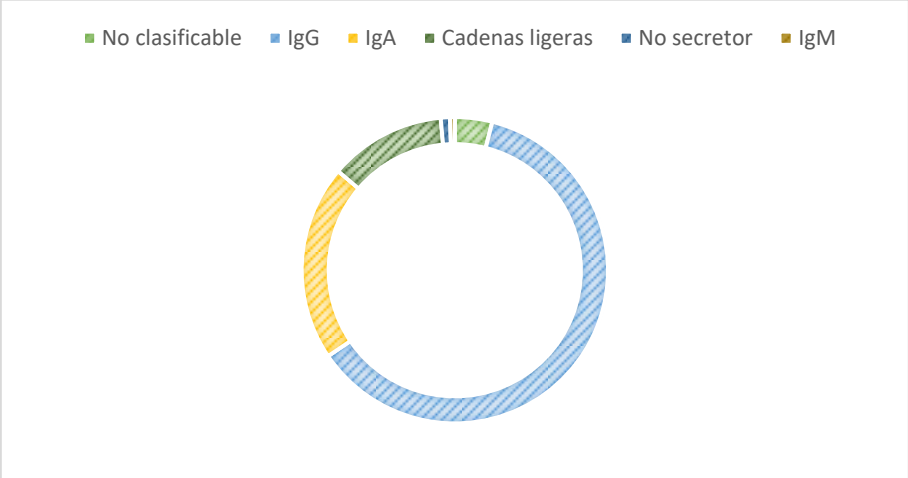
Gráfica 3. Porcentaje de población por grupo etario



De los 203 pacientes, 195 (96.05%) tuvieron una clasificación de acuerdo al tipo de inmunoglobulinas, con los siguientes resultados: IgG 125 (61.6%), IgA 42 (20.7%), Cadenas ligeras 25 (12.3%), no secretor 2 (1%)

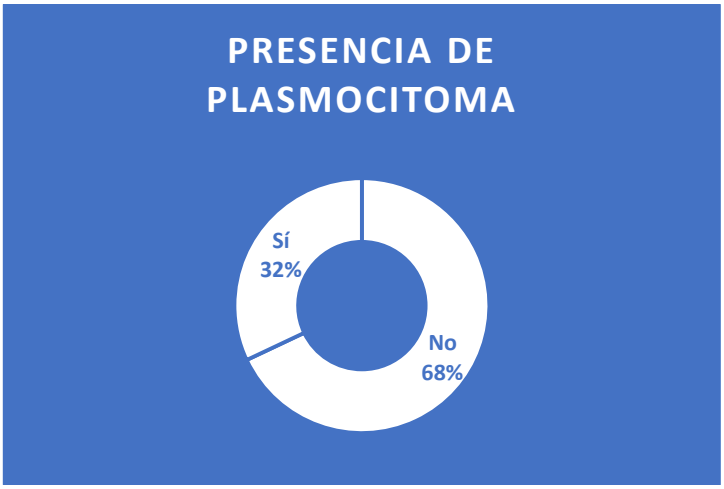
Gráfica 4. Distribución de los subtipos de inmunoglobulinas.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No clasificable	8	3.9
	IgG	125	61.6
	IgA	42	20.7
	Cadenas ligeras	25	12.3
	No secretor	2	1.0
	IgM	1	.5
	Total	203	100.0



En 65 (32%) de los pacientes presentaron un plasmocitoma desde el diagnóstico.

Gráfica 5. Porcentaje de pacientes que presentaron plasmocitoma.



El mayor porcentaje de los pacientes se diagnosticaron un estadio 3 del ISS con 81 pacientes (49%), seguido del estadio 2 con 52 pacientes (31.7%).

Tabla 9. ISS

ISS

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	31	18.9	18.9
	2	52	31.7	50.6
	3	81	49.4	100.0
	Total	164	100.0	

65 pacientes (31.7%) presentaron o se diagnosticaron con plasmocitoma.

Tabla 10. Porcentaje plasmocitoma.

Plasmocitoma

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	140	21.1	68.3
	Sí	65	9.8	31.7
	Total	205	31.0	100.0

Durante el seguimiento los pacientes recibieron diferentes líneas de tratamiento por diferentes circunstancias; del total de pacientes, 94 (46.3%) únicamente recibieron una línea de tratamiento, 79 (38.9%) recibieron dos líneas de tratamiento y la minoría (30 pacientes) recibió tres líneas de tratamiento o más con un 14.8%

Tabla 11. Líneas de tratamiento.

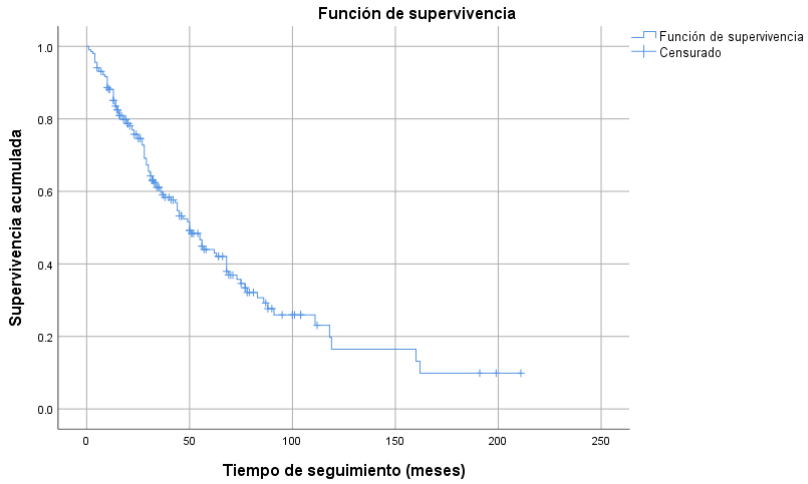
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	94	46.3	46.3
	2	79	38.9	85.2
	3	30	14.8	100.0
	Total	203	100.0	

Análisis de datos.

La media de supervivencia de los pacientes durante el periodo estudiado fue de 71.44% meses (58.91-83.969 IC95%)

Gráfica 6. Supervivencia global

Media			
		Intervalo de confianza de 95 %	
Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
71.440	6.392	58.912	83.969



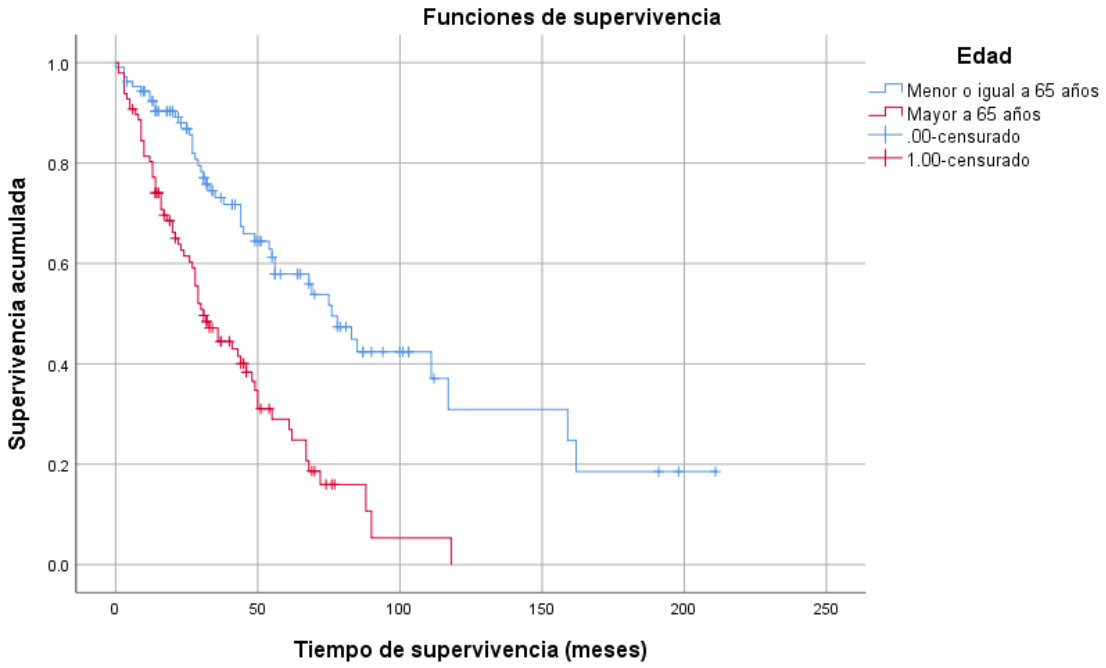
Del total de pacientes, se obtuvieron 162 (79%), que contaban con la estadificación del ISS: 1: 31 pacientes (19.2%), 2: 52 (32.1%) y 79 (48.7%); presentando una relación inversamente proporcional entre la puntuación y la supervivencia de los pacientes: ISS 1 (19.45-156 IC 95%), ISS2 (42.14-69.85 IC95%) e ISS3 (22.175-35.82 IC 95%).

Al realizar una comparación entre los grupos de edad con la curva de Kaplan Meier, se observó una menor supervivencia en los mayores de 65 años con una media de 41.49 meses, comparados con 97.04 meses del otro grupo.

Gráfica 7. Curva de Kaplan Meier (Grupo etario).

		Media		
			Intervalo de confianza de 95 %	
Vedad	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
Menor o igual a 65 años	97.042	10.196	77.059	117.026

Mayor a 65 años	41.491	3.809	34.026	48.955
Global	70.941	6.411	58.375	83.507

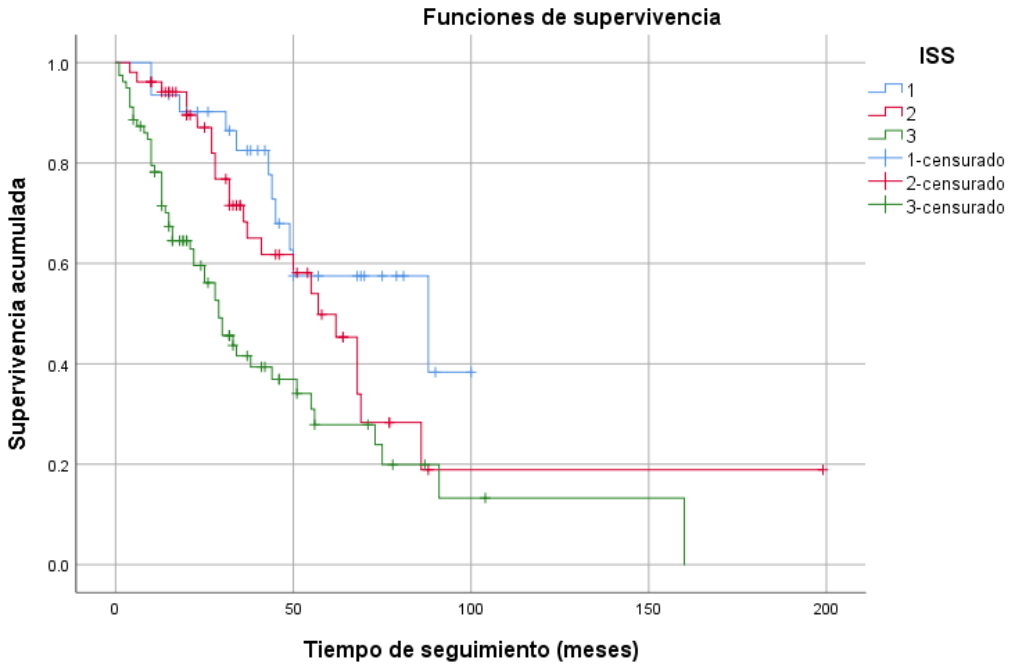


Gráfica 8. Curva de Kaplan Meier (ISS)

			Intervalo de confianza de 95 %	
ISS	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
1	70.058	34.973	19.453	156.547
2	76.082	7.069	42.144	69.856
3	48.922	3.482	22.175	35.825
Global	68.122	5.024	39.153	58.847

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16.040	2	.000

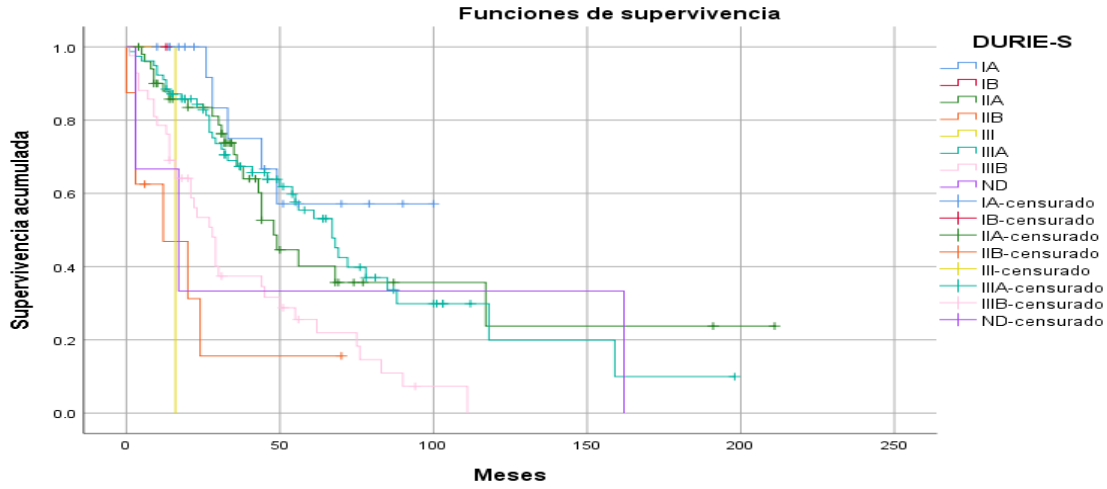
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de ISS.



En cuanto a la supervivencia global de acuerdo por la escala de Durie Salmon, hay una menor supervivencia global en los pacientes que presentaron un estadio III, calculando Chi cuadrado de 33.58 y una p 000.

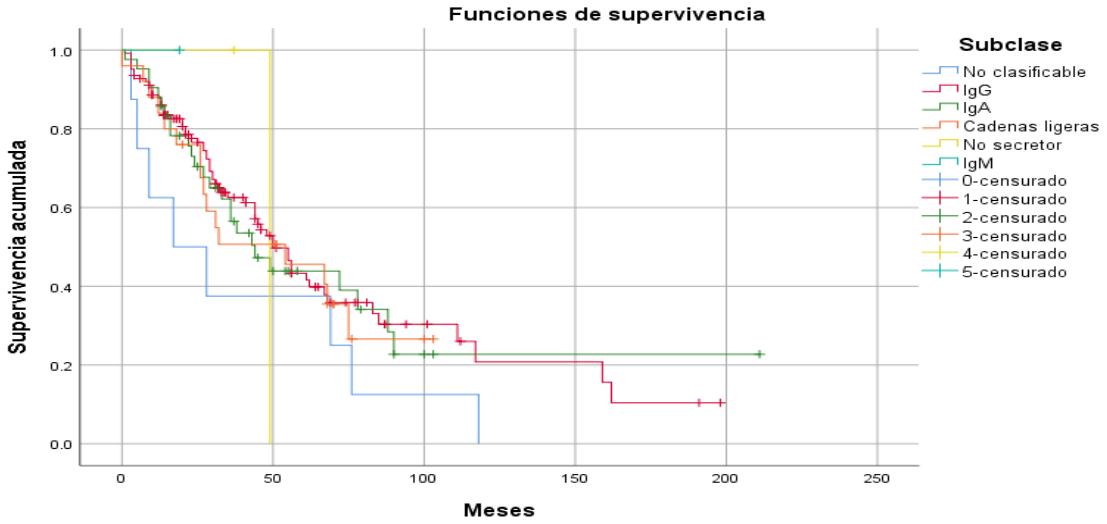
Gráfica 9. Curva de Kaplan Meier (Durie Salmon)

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	33.585	7	.000



Los diferentes subtipos de inmunoglobulina mostrada por métodos de electroforesis no mostraron una relación directa con la mortalidad, con un HR de 0.96 y una p de 0.75-

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Subclase	-.036	.116	.098	1	.755	.964



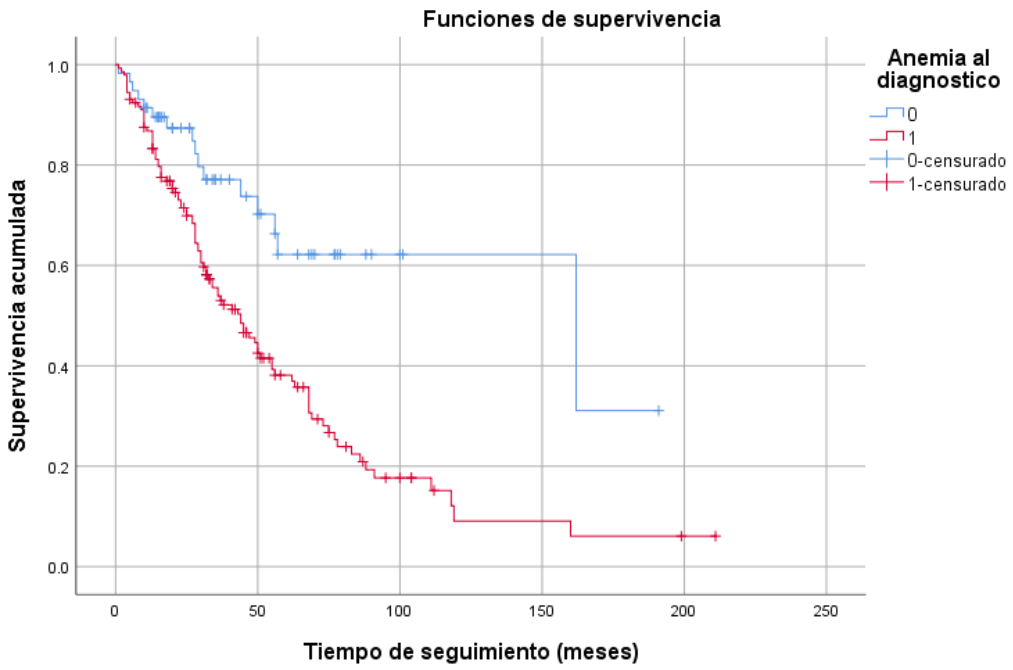
La presencia de anemia fue una variable estadísticamente significativa para disminuir la supervivencia global de los pacientes. 145 (71.42%) presentaron anemia al momento del diagnóstico, mientras que 58 (28.57%), no presentaron reducción de la concentración de hemoglobina (41.538-58.462 IC95%, p<0.005).

Gráfica 10. Curva de Kaplan Meier (Anemia al diagnóstico)

	Media				Mediana			
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
Anemia al diagnostico	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
No	121.628	13.407	95.350	147.905	162.000	75.597	13.830	310.170
Sí	59.228	5.814	47.832	70.624	44.000	6.062	32.118	55.882
Global	71.440	6.392	58.912	83.969	50.000	4.317	41.538	58.462

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.157	1	.000



Del total de la población, se obtuvieron 194 pacientes con concentración de calcio al momento del diagnóstico y de este grupo 18 (9.2%) presentaron hipercalcemia y tuvo repercusión en la supervivencia global que fue estadísticamente significativa (41.92-68.07 IC 95%, p<0.005).

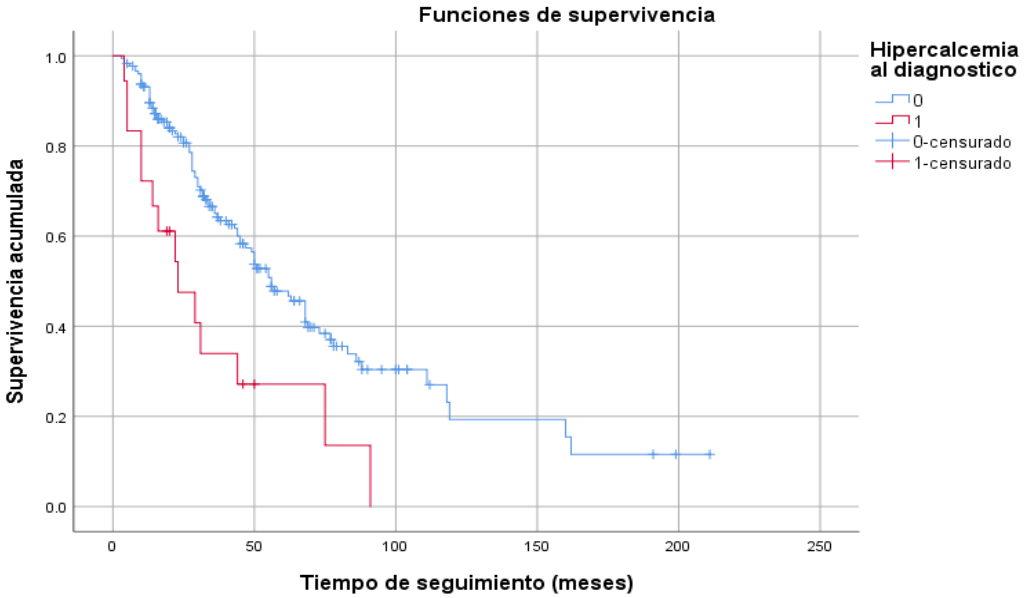
Gráfica 11. Curva de Kaplan Meier (Hipercalcemia al diagnóstico)

	Media			
			Intervalo de confianza de 95 %	
Hipercalcemia al diagnostico	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
No	78.508	7.158	64.478	92.537
Sí	36.216	7.979	20.578	51.855
Global	74.104	6.578	61.210	86.998

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.416	1	.001

El vector de ponderaciones de tendencia es -1, 1. Este es el valor predeterminado.



	Media		Intervalo de confianza de 95 %	
Recaída (0=No, 1=Si)	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
No	71.006	8.535	54.276	87.735
Sí	76.909	8.966	59.336	94.483
Global	74.104	6.578	61.210	86.998

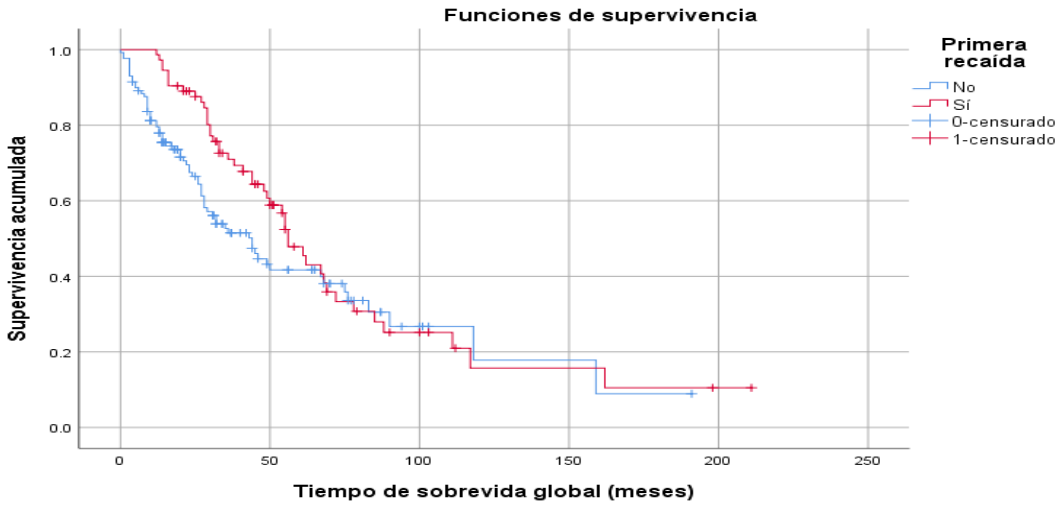
De los 203 pacientes, 149 (79.39%) pacientes presentaron una respuesta al tratamiento, que durante el seguimiento presentaron recaída presentando una media de 76.549 meses (IC 95%); durante el seguimiento no se observó una modificación estadísticamente significativa para la mortalidad de los pacientes con recaída, con una p de 0.50

Gráfica 12. Curva de Kaplan Meier (Primera recaída)

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.442	1	.506

	Media		Intervalo de confianza de 95 %	
Recaída	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
No	66.114	8.138	50.163	82.065

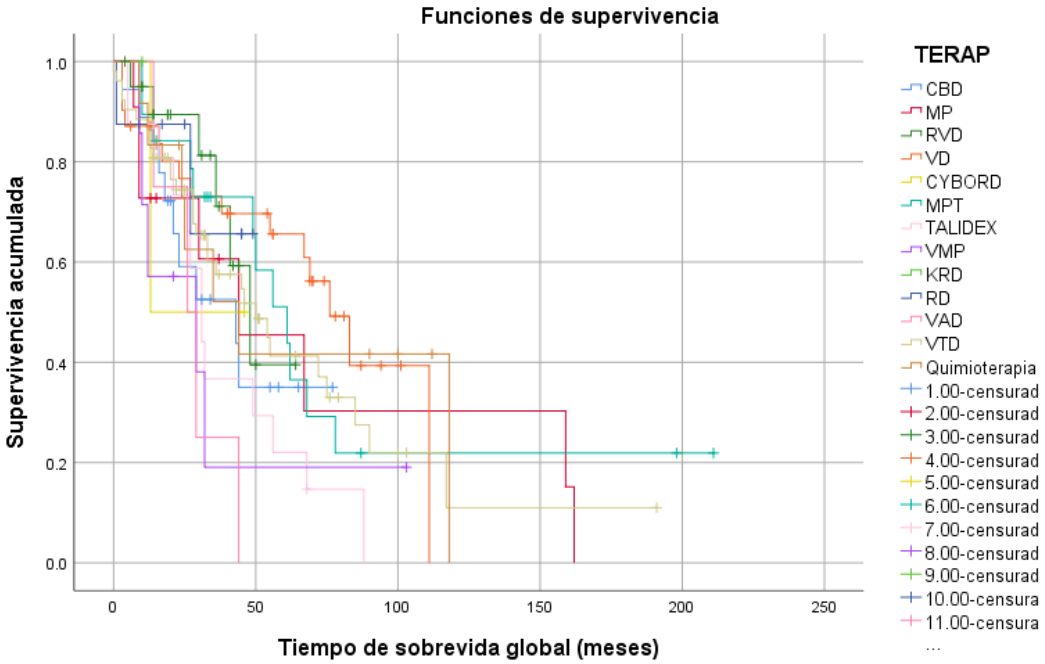
Sí	76.549	8.995	58.918	94.180
Global	70.834	6.406	58.279	83.390



De los 202 pacientes que recibieron tratamiento al momento del diagnóstico, los esquemas más representativos VTD 52 (25.74%) VD 31 (15.34) RVD 21 (10.39%) MPT 19 (9.4%); no se observó diferencia significativa en la supervivencia global, calculando un HR de 1.01 (IC 95%) y p de 0.297

Gráfica 13. Curva de Kaplan Meier (Esquemas de tratamiento)

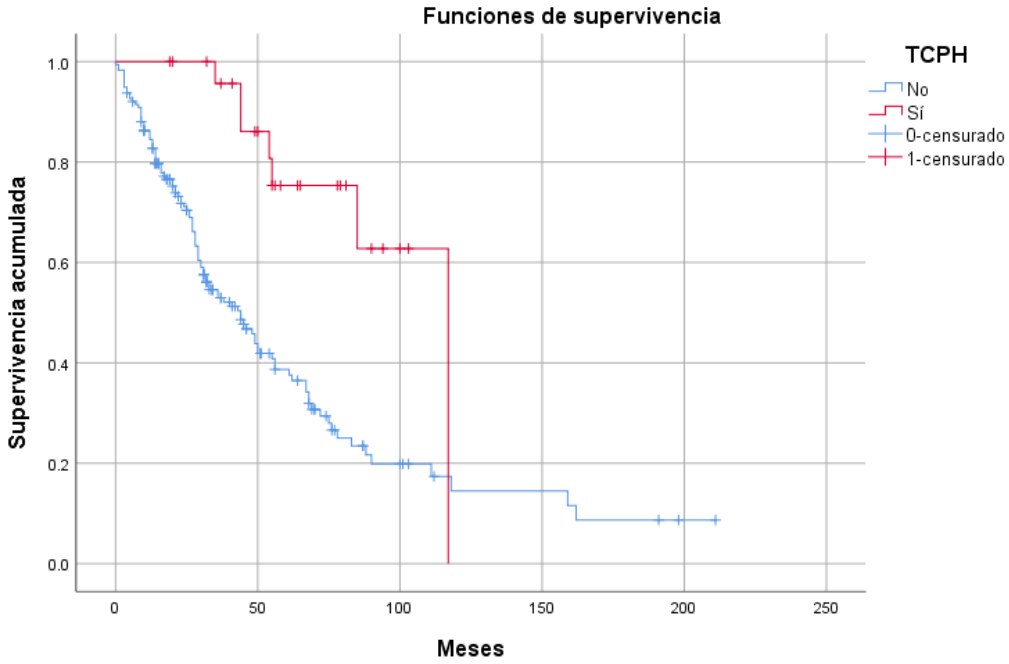
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.055	12	.297



Los pacientes que recibieron TCPH tuvieron un aumento de la supervivencia global con 95.70 (80.38- 117.00 IC 95%) meses en comparación con los no candidatos de 63.407 (51.12-75.68 IC 95%).

	Media				
			Intervalo de confianza de 95 %		
TCPH (0=No)	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Límite superior
No	63.407	6.266	51.125	75.689	55.422
Sí	95.709	7.817	80.389	111.030	.
Global	70.834	6.406	58.279	83.390	56.862

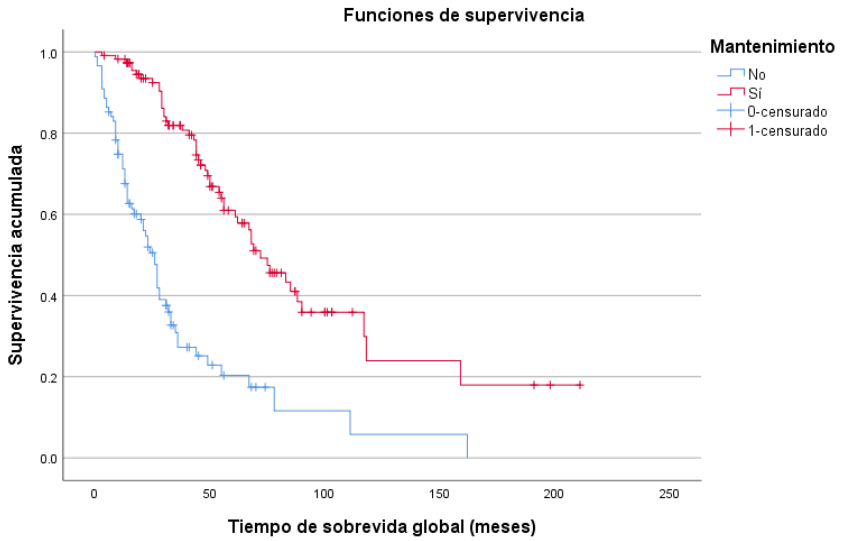
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.503	1	.000



En los pacientes que se encontraban en terapia de mantenimiento presento un aumento del tiempo de supervivencia global, con una media de 72 meses (76.04-113.53 [IC 95%]), con una p 0.000

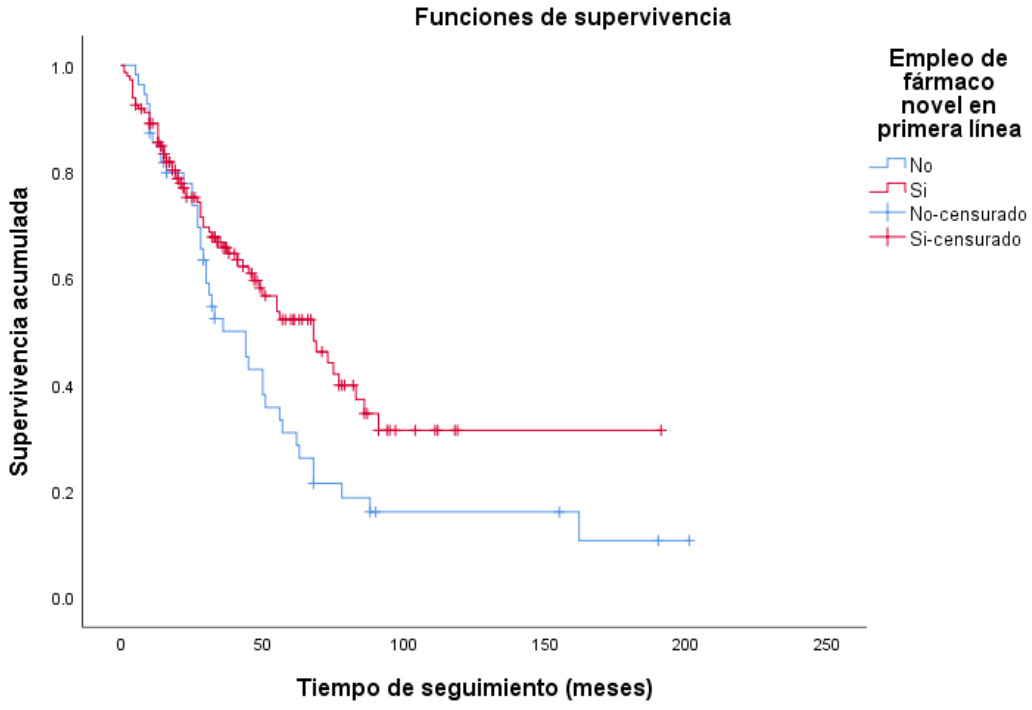
Gráfica 14. Curva de Kaplan Meier (Terapia de mantenimiento)

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	51.887	1	.000



Al realizar un análisis univariado del empleo de fármaco novel en la primera línea de tratamiento se observó un aumento en la supervivencia global de 88.59 meses comparado con 61.05 meses y al ejecutar Chi cuadrado se obtuvo una p de 0.002, lo cual fue estadísticamente significativo.

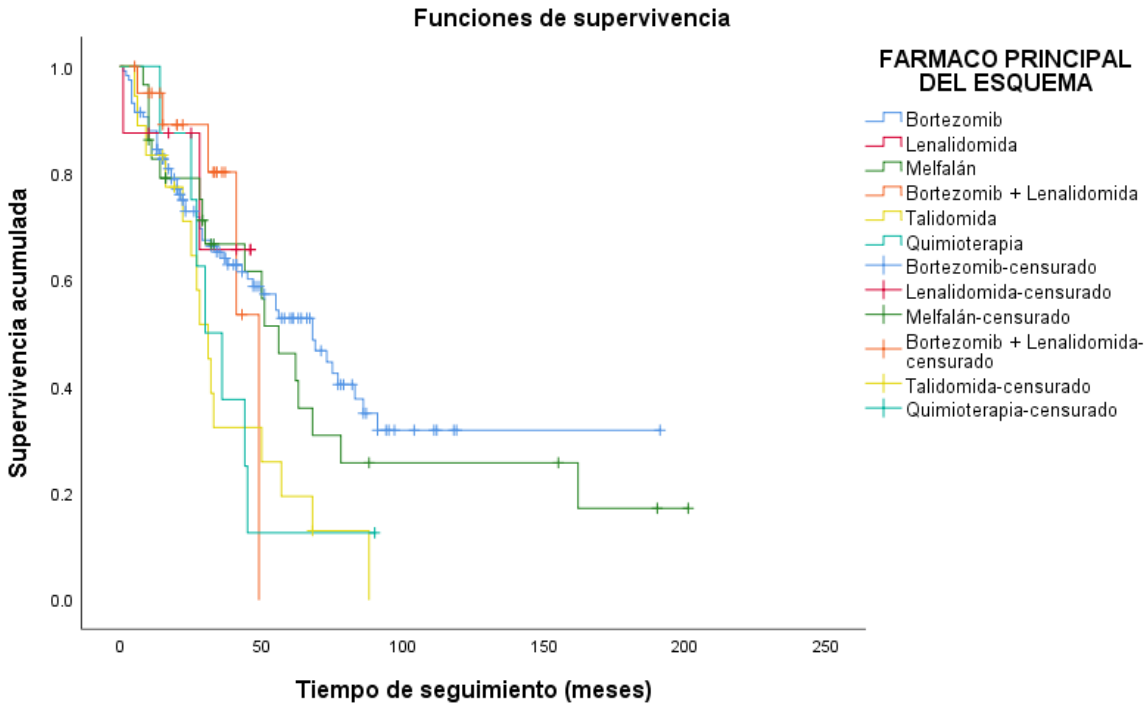
Gráfica 75. Curva de Kaplan Meier (Empleo de fármaco novel)



Al desglosar los diferentes esquemas de tratamiento, la supervivencia global se vio favorecida en los pacientes tratados con bortezomib al tener un promedio estimado de 88.49% (70.92-106.06 IC95%) en comparación con el uso de inmunomoduladores u otros esquemas de quimioterapia y al a analizar los

resultados mediante chi cuadrado se obtuvo una p de 0.006, lo cual muestra tendencia, sin lograr a ser estadísticamente significativo.

FARMACO PRINCIPAL DEL ESQUEMA	Media			
			Intervalo de confianza de 95 %	
	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
Bortezomib	88.497	8.965	70.926	106.067
Lenalidomida	36.438	5.836	25.000	47.875
Melfalan	78.214	14.639	49.522	106.906
Bortezomib + Lenalidomida	41.091	3.691	33.856	48.325
Talidomida	37.465	6.568	24.593	50.338
Quimioterapia	38.875	7.621	23.938	53.812
Global	79.189	6.907	65.650	92.727



Se realizó un estudio de regresión de covariables, resultando estadísticamente significativo la presencia de anemia con un HR 3.32, mientras que los factores de protección se detectaron el TCPH con un HR 0.266 y los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento durante el seguimiento con un HR 0.167.

Variables en la ecuación

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
ISS	.356	.169	4.462	1	.035	1.428
Anemia al diagnostico	1.055	.394	7.174	1	.007	2.873
Hipercalcemia al diagnostico	.274	.314	.764	1	.382	1.316
Recaída (0=No, 1=Si)	-.237	.236	1.013	1	.314	.789
TCPH (0=No)	-1.325	.465	8.122	1	.004	.266

XIX. Discusión.

Somo se ha descrito en los estudios de Luz Tarín y sus colaboradores, la minoría de los pacientes con mieloma múltiple en México, no son candidatos al trasplante de celular hematopoyéticas; donde pueden influir diversos factores como el estado socioeconómico, la accesibilidad al tratamiento o comorbilidades; lo que impulsa a mejorar la accesibilidad a esta terapia confiere mayor supervivencia.

La edad de presentación del mieloma no difiere mucho de las estadísticas internacionales, con la mayor incidencia en la sexta década de la vida y en segundo lugar la séptima década; al igual que la supervivencia global se ve influenciada con el grupo etario; al demostrar que la mortalidad es mayor en los mayores de 65 años con una diferencia en promedio de 57 meses; que concuerda con los resultados obtenidos en el trabajo HOLA en 2020.[20]

El subtipo reportadas en las electroforesis muestran una tendencia similar a las descritas en diferentes países; predominando la IgG en un 61.6%; aunque en los resultados no se observó una diferencia entre la mortalidad y el subtipo de cadenas.

De Morales y colaboradores documentaron la supervivencia global, categorizando los esquemas en tres grupos: inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y quimioterapia; en el cual se observó una mejoría en el tratamiento con bortezomib.[20] Al igual que en estudio realizado en 2016 por el equipo de Majithia, la supervivencia aumentó en su grupo de pacientes que emplearon una terapia novel.[21]

En este estudio surgió una respuesta similar; y presentando una disminución en la mortalidad en los pacientes que recibieron terapias noveles durante su primer esquema de tratamiento.

XX. Conclusión.

Los hallazgos de este estudio no muestran una relación estadísticamente significativa entre los diferentes esquemas de tratamiento; sin embargo, cabe señalar que en la mayoría de los esquemas utilizados presentaban por lo menos uno de los agentes noveles. Con estos resultados se apoya la hipótesis alterna del estudio (H1).

Una de las variables que conllevan a una relación con la disminución de la supervivencia es la anemia al momento del diagnóstico con un HR de 2.87. De los datos obtenidos pueden proveer en estudios posteriores si existe una correlación directa de riesgo de acuerdo con diferentes cortes de la concentración de hemoglobina.

Una variable que asumió relevancia en el estudio, sin ser estadísticamente significativa fue la relación entre la recaída del paciente y la supervivencia global; presentando un HR de 0.78; esta diferencia estadística, abre paso para continuar con más estudios y un seguimiento de los pacientes, para detectar factores indirecta la supervivencia. La elección del esquema del tratamiento no sólo se debe obtener de acuerdo a las recomendaciones; una parte primordial del tratamiento es el juicio clínico y contemplas las comorbilidades y potenciales efectos adversos o tóxicos de los fármacos.

Dentro de las limitaciones de que se presentan en el estudio es el sesgo de selección, ya que al se un estudio observacional y retrospectivo, no se cuentan con datos toxicidad o complicaciones que presentaron al tratamiento, por la variabilidad interobservador. El tamaño de la muestra pudiera mostrar una limitación, sobre todo en las variables donde se observa una tendencia, sin ser estadísticamente significativas; por lo que se pudiera ampliar la muestra con apoyo de otras instituciones.

Este estudio provee información sobre los factores que pudieran tratarse de forma oportuna para aumentar la supervivencia global, así como el periodo libre de enfermedad. Ayudando a la decisión clínica, al tomar en cuneta no sólo los factores descritos en el estudio, sino a otras causas que pudieran influir directa o indirectamente en la misma.

XXI. Referencias.

1. Tarín-Arzaga L, Arredondo-Campos D, Martínez-Pacheco V, Martínez-González O, Ramírez-López A, Gómez-De León A, et al. Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: Real-world data of current clinical practice in Mexico. Cancer. 2018;124(9):1946–53
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(5):548–67.
3. de la Peña-Celaya JA, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuellar I, Añorve-Hernández E, et al. Mexican concensus of multiple myeloma. Gac Med Mex. 2020;156(Suppl 1):S1–45.
4. Kumar, S., Rajkumar, V., Kyle, R. et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers 3, 17046 (2017).
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113(22):5412–7
6. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, De la Peña-Celaya A y col. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2015;16:306-332.
7. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J. 2020;10(9):94.
8. Alwall N. Urethane and stilbamidine in multiple myeloma report on two cases. Lancet. 1947;2(6472):388.
9. Alexanian R, Bergsagel DE, Migliore PJ, Vaughn WK, Howe CD. Melphalan therapy for plasma cell myeloma. Blood. 1968;31(1):1-10. Blood. 2016;128(6):741.
10. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. Eur J Haematol. 2018;100(3):221–8.
11. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127:165-172
12. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Updated survival analyses after prolonged follow- up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2008;143:537-540.
13. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow- up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time- to- event results of the APEX trial. Blood. 2007;110:3557-3560.
14. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123–32.
15. Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, Zeldis JB, Kazmi M, Schey SA. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events

and evidence of in vivo immunomodulation. Br J Haematol. 2008;141(1):41–51.
16. Kalff A, Kennedy N, Smiley A, Prince HM, Roberts AW, Bradstock KF, et al. Thalidomide consolidation post autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM) is cost-effective with durable survival benefit at 5 years post randomisation: Final analysis of the ALLG MM6 study. Blood. 2013;122(21):537–537.
17. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519–27.
18. Kubiczkova L, Pour L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. J Cell Mol Med. 2014;18(6):947–61.
19. Holstein SA, Jung S-H, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;4(9):e431–42.
20. de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. Br J Haematol. 2020;188(3):383–93.
21. Majithia N, Rajkumar SV, Lacy MQ, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents. Leukemia. 2016;30(11):2208–13.