



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**"SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA
MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE EN TÁNDEM VS TRASPLANTE
ÚNICO"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO PÉREZ GONZÁLEZ

ASESOR:

DRA. ALINE GUILLERMINA RAMÍREZ ALVARADO

CIUDAD DE MÉXICO 2024



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de División de educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza"

Dra. Aline Guillermina Ramírez Alvarado

Médico adscrito y encargada de la clínica de Mieloma Múltiple de la UMAE Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr. Jaime García Chávez

Profesor titular del curso de hematología de la UMAE Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr. Alejandro Pérez González

Residente de tercer año de hematología de la UMAE Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza"

No. De Registro: 2023-3501-149

I. CONTENIDO

I. RESUMEN	4
II. ANTECEDENTES	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN.....	23
VI. CONCLUSIÓN	26
VII. REFERENCIAS.....	27
VIII. ANEXOS	30

I. RESUMEN

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN TRASPLANTE EN TÁNDEM VERSUS TRASPLANTE ÚNICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE

Antecedentes: El trasplante en tándem se ha establecido como el estándar de consolidación en el tratamiento de mieloma múltiple en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (HE CMN R). Sin embargo, la eficacia de este abordaje en los pacientes que no cuentan con riesgo alto no demostrado que no existe ventaja en la sobrevida libre de progresión en literatura internacional. En el Instituto Mexicano del Seguro Social no se cuenta con disponibilidad de melfalán intravenoso, mismo que se administra vía oral, lo que resulta en menor eficacia y es por ello que se ha justificado la realización de trasplante en tándem en esta unidad.

Objetivo: Conocer la sobrevida libre de progresión a 24 meses en pacientes con mieloma múltiple consolidados con trasplante en tándem de cualquier riesgo en comparación a pacientes consolidados con un solo trasplante en HE CMN R.

Material y métodos: Estudio de cohorte, por su intervención observacional, por su muestreo por grupos, por su asignación no aleatorizada, por su comparación con concurrente, por sus componentes del grupo homodémico, por su seguimiento longitudinal, por su dirección retrospectivo y por su evaluación abierto. Se estimó un tamaño muestral de 116 pacientes con un poder del 80% y se analizó la sobrevida libre de progresión con el método de Kaplan-Meier.

Resultados: En el periodo de tiempo establecido se trasplantaron un total de 144 pacientes, de los cuales 90 fueron único y 54 en tándem. En el análisis realizado, el 75% de los pacientes del grupo de trasplante único presentaron progresión de la enfermedad a los 24 meses en comparación con el 72.7% de los pacientes del grupo de trasplante en tándem. Se observó un riesgo absoluto 0.03 mayor para presentar progresión en el trasplante único y riesgo relativo de 0.04. El valor de p fue de 0.9724, lo que indica que la diferencia en sobrevida libre de progresión a los 24 meses no fue significativa entre los dos grupos.

Conclusión: Este estudio concluye que el trasplante en tándem no mejora la sobrevida libre de progresión a 24 meses en pacientes con mieloma múltiple de cualquier riesgo en comparación con el trasplante único. Estos resultados sugieren que la adopción de un segundo trasplante no proporciona beneficios adicionales en términos de sobrevida libre de progresión en este contexto clínico.

Palabras clave: mieloma múltiple; trasplante en tándem; trasplante único; sobrevida libre de progresión; consolidación.

PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN TANDEM TRANSPLANTATION VERSUS SINGLE HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE MYELOMA

Background: Tandem transplantation has been established as the consolidation standard in the treatment of multiple myeloma at the Specialties Hospital of the La Raza National Medical Center (HE CMNR). However, the effectiveness of this approach in patients who do not have high risk have not demonstrated an advantage in progression-free survival in international literature. In the Mexican Institute of Social Security there is no availability of intravenous melphalan, which therefore is administered orally, resulting in less effectiveness and that is why performing tandem transplantation in this unit has been justified as a standard.

Objective: To know the 24-month progression-free survival in patients with multiple myeloma of any risk consolidated with tandem transplant compared to patients consolidated with a single transplant in HE CMN R.

Material and methods: Cohort study, observational, for its sampling by groups, with non-randomized assignment, for its comparison concurrent, for its components of group homodemic, for its follow-up longitudinal, for its direction retrospective and for its evaluation open. A sample size of 116 patients was estimated with a power of 80% and progression-free survival was analyzed with the Kaplan-Meier method.

Results: In the established period of time, a total of 144 patients were transplanted, of which 90 were single and 54 tandem. In the analysis carried out, at month 24 after transplant, 75% of the patients in the single transplant group presented disease progression, while 72.7% of the patients in the tandem transplant group. An absolute risk of 0.03 was observed to present progression in the single transplant and a relative risk of 0.04. The p value was 0.9724, indicating that the difference in progression-free survival at 24 days was not significant between the two groups.

Conclusion: This study concludes that tandem transplantation does not improve 24-month progression-free survival in patients with any risk multiple myeloma compared to single transplantation. These results suggest that the adoption of a second transplant does not provide additional benefits in terms of progression-free survival in this clinical context.

Keywords: multiple myeloma; tandem transplant; single transplant; progression-free survival; consolidation.

II. ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por células plasmáticas clonales que producen o no secretar una inmunoglobulina monoclonal(2). Los criterios diagnósticos fueron actualizados en 2014 por el IMWG (por sus siglas en inglés *International Myeloma Working Group*). Los cuales fueron establecidos de la siguiente manera (3,4):

Células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 10\%$, plasmocitoma óseo o extramedular comprobado por biopsia y uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma:

Evidencia de daño en órganos diana que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente:

- Hipercalcemia: calcio sérico > 0.25 mm/L (> 1 mg/dL) superior al límite superior normal ó > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL).
- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL/min o creatinina sérica > 177 μ mol/L (> 2 mg /dL).
- Anemia: valor de hemoglobina > 20 g/L por debajo del límite inferior normal o un valor de hemoglobina < 100 g/L.
- Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía esquelética, tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET CT) (5,6).

Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:

- Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea clonal $\geq 60\%$.

- Proporción de cadenas ligeras libres en suero involucradas: no involucradas ≥ 100 (7,8).
- >1 lesión focal en estudios de resonancia magnética nuclear. (9–11).

La incidencia anual mundial es de 4 por cada 100 mil personas y representa el 1% del total de las enfermedades malignas y 15% de las malignidades hematológicas. La edad mundial de diagnóstico es de entre los 65 a 70 años y solo el 15 y 2 % es representada por adultos menores de 50 y 30 años respectivamente (12). En Latinoamérica según datos reportados por Globocan, en su última actualización en 2020 se estima una incidencia de 15184 casos en ambos sexos, con una mortalidad de 11289 y una prevalencia a 5 años de 36867 personas (13).

A diferencia de la incidencia internacional, en Latinoamérica la edad media de diagnóstico es de 61 años, con un diagnóstico en menores de 65 años de 63% y de 37% en mayores de 65, lo que contrasta en los reportes a nivel mundial (14).

El tratamiento actual del mieloma múltiple se basa en la estadificación de riesgo, esto se establece gracias al sistema de estadiaje internacional revisado (RISS, por sus siglas en inglés *Revised International Staging System*) (15,16), en donde al sistema clásico se añaden las traslocaciones o deleciones genéticas de alto riesgo (12).

El mieloma múltiple ha sido beneficiado en los últimos años con el descubrimiento de moléculas que cada vez son más específicas contra los mecanismos fisiopatológicos que establecen la proliferación clonal de las células de mieloma, sin embargo, el trasplante autólogo de células hematopoyéticas es el tratamiento de

consolidación de elección para lograr la mejor respuesta en todos los pacientes con adecuado estado funcional (17). Desde hace 2 décadas se estableció el trasplante en tándem como una opción para lograr llevar a los pacientes a su mejor respuesta.

En el año 2019 fue publicado un ensayo multicéntrico fase III, donde se analizó el trasplante autólogo en tándem más terapia de mantenimiento versus la estrategia de trasplante autólogo único más terapia de consolidación con lenalidomida (len ó R), bortezomib (Velcade) y dexametasona (D) (RVD), seguida de terapia de mantenimiento o trasplante autólogo único más terapia de mantenimiento como parte del tratamiento inicial del mieloma múltiple (MM). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 38 meses fue de 58.5% (IC 95%: 51.7 a 64.6%) para trasplante en tándem + len; del 57.8% (IC 95%: 51.4 a 63.7%) para trasplante único + RVD + len; y del 53.9% (IC 95%: 47.4-60% para trasplante único + len (18).

Para trasplante en tándem + len; trasplante único + RVD + len ; y trasplante único + len, las tasas de supervivencia global (SG) fueron 81.8% (IC 95% 76.2-86.2%), 85.4% (IC 95% 80.4% a 89.3%) y 83.7 % (IC 95% 78.4-87.8%), respectivamente, y las tasas de respuesta completa a un año fueron 50.5 % (n=192), 58.4% (n=209) y 47.1% (n=208), respectivamente. Se calculó un riesgo relativo (RR) de 0.63 con una P de 0.99. En conclusión, una segunda consolidación de trasplante o RVD como intervenciones posteriores al AHCT para el tratamiento inicial de pacientes con MM elegibles para trasplante no mejoró la SLP o la SG (18). En otro ensayo en donde únicamente fueron incluidos pacientes con citogenética de alto riesgo de enfermedad extramedular, la citogenética de alto riesgo y la enfermedad extramedular, la citogenética de alto riesgo mostró peor SG y SLP a los 4 años con

54 y 29% respectivamente, en comparación con 78 y 49% para la citogenética de riesgo estándar en los pacientes que se sometieron a trasplante en tándem en comparación con quienes se realizó trasplante único ($p < 0.0001$). Con respecto al régimen de trasplante la SG y la SLP fueron del 70 y el 43% para el autólogo único versus 83 y 52% para el autólogo en tándem y el 88 y 58% para el alogénico seguido por autólogo ($P = 0.06$ y $P = 0.03$), esto a los 4 años (48 meses). En el análisis multivariado, la citogenética de alto riesgo se asoció a peor supervivencia (índice de riesgo [HR], 2.0: $P = 0.03$), mientras que el trasplante autólogo alogénico no difirió significativamente en el resultado, pero pareció mejorar la supervivencia, sin embargo, los resultados fueron limitados debido a la pequeña población de este grupo (19).

Como se citó previamente, el trasplante autólogo en tándem ha mostrado beneficio únicamente en enfermedad extramedular y de alto riesgo. Tomando en cuenta que en nuestro centro el estándar de tratamiento independiente del riesgo es el trasplante en tándem, buscamos realizar un estudio de cohorte retrospectivo y calcular la sobrevida libre de progresión en nuestra población que es la más grande del país y evidenciar si ha sido beneficiada del trasplante en tándem comparada con un solo trasplante.

En un estudio retrospectivo, nacional, multicéntrico, siendo uno de los reportes más grandes hasta el momento disponibles sobre el uso de MEL 200 mg/m² vía oral como esquema de acondicionamiento, se observó que a mediana de SG y SLP esperada para MEL IV (melfalán intravenoso) no fue alcanzada en pacientes con MEL oral, con 72% de recaídas, con una mediana de tiempo para la recaída en

este grupo de 22 meses (20). Razones por las que, en nuestro centro pese a no contar con riesgo alto, se decide el trasplante en tándem en todos los pacientes.

Existen pacientes en nuestro centro, en quienes por algunas razones únicamente se realiza un trasplante, las cuales son: no alcanzar una cuenta significativa posterior a la cosecha, abandono del tratamiento o no contar con un adecuado estado funcional, por lo que contamos con pacientes para cubrir ambos grupos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO

Estudio de cohorte retrospectivo, clasificado por su intervención como observacional; como su temporalidad retrospectiva; por su medición longitudinal y por su finalidad analítico.

B. LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO

Estudio unicéntrico en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, lugar donde se realiza el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple.

C. UNIVERSO DEL ESTUDIO

Expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de cualquier riesgo que fueron sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en tándem o un solo trasplante del HE CMN R.

D. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Expedientes médicos de pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años que fueron sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en tándem o trasplante único del 1° de enero de 2017 al 30 de junio de 2023.

Criterios de eliminación

Expedientes médicos en los que no está disponible la respuesta actual de los pacientes.

Expedientes clínicos no legibles.

E. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO

A través del comité de ética se solicita renuncia al consentimiento informado, ya que se trata de un estudio retrospectivo. Posterior a ello se obtuvo información de los expedientes de los pacientes con mieloma múltiple de cualquier riesgo que fueron sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en tándem o un solo trasplante del 1° de enero de 2017 al 30 de junio de 2023, lo anterior solo en los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión comentados.

Se realizó una base de datos con la información clínica y además información demográfica de los pacientes, además de su clasificación pronóstica con las escalas R ISS e ISS en quienes contaban con los datos suficientes al diagnóstico. La lista de los pacientes trasplantados fue tomada de listas físicas de trasplante en la unidad de trasplante de médula ósea y de los sistemas de expediente electrónico del IMSS.

Se calculó la sobrevida libre de progresión en ambos grupos.

F. DE LA MUESTRA

Cálculo de la muestra

Basados en un estudio realizado en 2019, en donde fueron incluidos un total de 758 pacientes, en doce se comparan pacientes con MM con trasplante único y en tándem, se tomó la información de los grupos tándem y ASCT + Len (total de 357 pacientes), con la siguiente información en el corte a 24 meses.

Grupo tándem con un total de 79 pacientes

Grupo ASCT+Len 247 pacientes con la siguiente tabla cruzada 2*2:

	Progresión (número de pacientes)	Libres de progresión (número de pacientes)	Σ
Tándem	29	50	79
ASCT + Len	133	145	278
Σ	162	195	357

Por lo anterior se calcula una incidencia en el grupo tándem de 0.36 y de 0.48 en el grupo ASCT + Len (estándar). Con base en este estudio se calcula el tamaño de muestra con la siguiente fórmula y desglose:

$$N = Z_{\alpha}^2 \left(\frac{q_1}{p_1} + \frac{q_2}{p_2} \right) \div (\ln(1 - \varepsilon))^2$$

$$N = Z_{\alpha}^2 \left(\frac{0.36}{0.64} + \frac{0.48}{0.52} \right) \div (\ln(1 - 0.20))^2$$

Donde

Z_α: 1.96

q₁ incidencia expuestos, p₁ completo de q₁.

q₂ incidencia de no expuestos, p₂ complemento de q₂.

ε: error de precisión estimado al 0.20

N= 115.

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recolección de datos se realizó en la hoja de recolección de datos y captados en Microsoft Excel ®, una vez completos los datos recolectados se analizaron en SPSS V25 ®.

El análisis de las variables clínicas y epidemiológicas se realizó con obtención de frecuencias absolutas, porcentajes de las variables cualitativas. De las variables cuantitativas, se obtuvieron medias con desviaciones estándar en aquellas con distribución normal. No obtuvimos variables con distribución anormal.

Para el análisis de variables cualitativas independientes se utilizó la prueba de χ² por el método exacto de Fisher.

Para los desenlaces evento-tiempo (sobrevida libre de progresión) se utilizó el método de Kaplan-Meier.

IV. RESULTADOS

Desde enero de 2017 hasta junio de 2023, se llevaron a cabo un total de 144 trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas en nuestro centro, con 90 procedimientos para trasplante único y 54 en tándem, representando el 62.5% y 37.5% respectivamente.

La distribución por género observada se alineó a las expectativas epidemiológicas de la enfermedad, con una mayor prevalencia en hombres. En ambos grupos la proporción de hombre y mujeres fue notablemente similar, registrando 57% de hombres y 43% para mujeres en ambos tipos de trasplante. Se aplicó la prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar si nuestros resultados contaban con una distribución normal o anormal, con los siguientes resultados:

		Edad al diagnóstico	Tiempo al último seguimiento	Tiempo del diagnóstico a la muerte	Tiempo a la recaída	Edad al diagnóstico	Tiempo al último seguimiento	Tiempo del diagnóstico a la muerte	Tiempo a la recaída
N		144	144	11	144	144	144	11	144
Parámetros normales ^{a,b}	Media	53.78	46.1	38.58	6.45	28	0	18	0
	Desv. estándar	9.688	25.764	13.51	10.767	71	171	63	46
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0.1	0.105	0.143	0.323	0.236	0.457	0.219	0.597
	Positivo	0.048	0.105	0.143	0.323	0.052	0.457	0.219	0.597
	Negativo	-0.1	-0.085	-0.112	-0.275	-0.236	-0.06	-0.1	-0.007
Estadístico de prueba		0.1	0.105	0.143	0.323	0.236	0.457	0.219	0.597
Sig. asin. (bilateral) ^c		0.001	<.001	.200 ^e	<.001	-	-	-	-
Sig.		0.001	<.001	0.754	<.001	<.001	<.001	0.607	<.001
Sig. Monte Carlo (bilateral) ^d	Intervalo de confianza al 99%	Límite inferior	0	0	0.743	0	0	0.594	0
		Límite superior	0.002	0.002	0.765	0	0	0	0.62

Tabla 1. Prueba de Kolmogorov Smirnov para edad al diagnóstico, tiempo al último seguimiento, tiempo del diagnóstico a la muerte y tiempo a la recaída.

Por los resultados en la tabla, donde todos resultaron con una $p \geq 0.05$ se usaron media y moda para el reporte de nuestros resultados.

La media de edad al diagnóstico para el trasplante único fue de 54.83 años y para el trasplante en tándem fue de 52.03 años

En cuanto al tipo de mieloma y su clasificación según la inmunoglobulina secretada, ambas cohortes exhibieron una distribución similar, con predominio del subtipo IgG. Sin embargo, en el grupo de trasplante único, el segundo lugar lo ocupó el mieloma de cadenas ligeras, a diferencia del grupo de trasplante en tándem, donde el mieloma IgA ocupó la segunda posición. Nuestros datos revelaron que el daño renal estuvo ausente en la mayoría de los pacientes de ambos grupos, registrando un 77.8% para trasplante único y un 90.7% para trasplante en tándem. Respecto a las líneas de tratamiento, el 34.7% había recibido una sola línea; 29.9% 2 líneas; 24.3% 3 líneas; 4.9% 4 líneas y el 6.3% >4 líneas. En la tabla 1 se observan las características basales de nuestros pacientes. A pesar de que el trasplante autólogo de células hematopoyéticas es la estrategia que más frecuentemente conduce a una respuesta completa y, por ende, a una mayor supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple, llama la atención que esta no fue la opción posterior a la primera línea de tratamiento. Este hecho puede atribuirse a la falta de remisión con la primera línea de tratamiento, posiblemente debido a la indisponibilidad de medicamentos de primera línea con demostrado beneficio en ensayos clínicos, los cuales son otorgados en líneas de tratamiento posteriores en nuestro instituto.

Característica	T. único	T. en tándem
Total de pacientes	90 (62.5%)	54 (37.5%)
Sexo		
Mujer	38 (42.20%)	23 (42.60%)
Hombre	52 (57.80%)	31 (57.40%)
Edad al diagnóstico (años)		
<40	9 (10%)	7 (13%)
40-49	14 (15.55%)	15 (27.80%)
50-60	41 (45.55%)	15 (27.80%)
>60	26 (28.90%)	17 (31.40%)
Subtipo		

IgA	18 (20%)	9 (16.70%)
IgG	42 (46.70%)	38 (70.30%)
Cadenas ligeras	28(31.10%)	6 (11.10%)
Otra Ig	0	0
No secretor	2 (2.20%)	1 (1.90%)
ISS		
I	14 (15.50%)	11 (20.40%)
II	16 (17.80%)	17 (31.50%)
III	34 (37.80%)	20 (37.00%)
Desconocido	26 (28.90%)	6 (11.10%)
Daño renal		
A	70 (77.8%)	49 (90.70%)
B	20 (22.2%)	5 (9.30%)
RISS		
Desconocido	77 (85.50%)	41 (76%)
1	3 (3.30%)	3 (5.50%)
2	5 (2.20%)	2 (3.70%)
3	5 (2.20%)	8 (14.80%)
Líneas de tratamiento previo a trasplante		
1	36 (40%)	14 (26%)
2	26 (28.90%)	17 (31.50%)
3	18 (20%)	17 (31.50%)
4	4 (4.40%)	3 (5.50%)
>4	6 (6.70%)	3 (5.50%)

Tabla 1. Características basales de los pacientes

A. Sobrevida libre de progresión a 24 meses en trasplante único en comparación a tándem

El análisis de la sobrevida libre de progresión, al comparar los resultados entre trasplante único y trasplante en tándem fue conducido mediante la aplicación del método de Kaplan-Meier.

En el análisis de las variables "edad al diagnóstico, tiempo al último seguimiento, tiempo del diagnóstico a la muerte y tiempo a la recaída", se emplearon la media y la desviación estándar como medidas descriptivas. Este enfoque se sustentó en la realización de una prueba de bondad de ajuste utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, donde se obtuvieron valores de $P > 0.05$ en cada una de las variables mencionadas.

De un total de 90 pacientes que fueron sometidos a trasplante único, se registraron 68 eventos de progresión, representando un porcentaje del 75%. En contraste, entre los pacientes que se sometieron a trasplante en tándem, 39 experimentaron progresión, correspondiendo a un porcentaje de 72%.

Al efectuar un análisis del tiempo hasta la progresión o muerte se observó una media de 16.27 meses (IC 95%: 12.59-19.95) en el grupo sometido a trasplante único, con una desviación estándar de 1.87. En contraste, entre los 54 pacientes que se sometieron a trasplante en tándem, se observó una media de progresión de 17.86 meses (IC 95%: 12.76-22.96) con una desviación estándar de 2.60.

Con el propósito de evaluar las curvas de supervivencia entre ambos grupos, se emplea la prueba de Log Rank (Mantel-Cox), con la finalidad de determinar si existen diferencias significativas. Se estableció 1 grado de libertad con una significancia de 0.535, obteniendo un valor de Chi-cuadrado de 0.385. Con base en este análisis, se concluyó que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre el trasplante único y trasplante en tándem en el tiempo de seguimiento total.

Para el cálculo del riesgo relativo en el tiempo total del seguimiento, se elaboró una tabla cruzada de 2*2, resultando en un riesgo absoluto de 0.64 y un riesgo relativo de 1.09 para el grupo de grupo de trasplante único. Esto implica incremento de 9%

en el riesgo de tener progresión o muerte en comparación al grupo sometido a trasplante en tándem. Por este método se derivó un valor de Chi-cuadrado de 0.18, lo que condujo a un cálculo de $p= 0.6714$, por lo que se considera no es estadísticamente significativo, todo lo anterior realizado en el total de seguimiento de los pacientes.

Para la sobrevida libre de progresión a los 24 meses ubicamos en el tiempo únicamente este mes en el análisis realizado en SPSS. En este punto del tiempo 68 pacientes del grupo de trasplante único ya habían presentado progresión de la enfermedad lo que corresponde al 75%. Para el trasplante en tándem 39 pacientes ya habían presentado recaída, lo que correspondía a 72.7%. Se realizó una tabla cruzada 2×2 , donde se obtuvo un riesgo absoluto de 0.03 mayor para presentar recaída y un riesgo relativo de 4% en el grupo de trasplante único. Se calculó Chi cuadrado, donde se obtuvo un valor de 0.0012 sobre el cual se calculó un valor de P de 0.9724. Acorde a lo anterior podemos concluir que la diferencia de la sobrevida global a 24 meses del trasplante único versus el trasplante en tándem no es estadísticamente significativa y además en ninguno de los dos casos superó el 63% (25% para trasplante único y 27.3% para el trasplante en tándem), con lo cual no se logra rechazar la hipótesis nula de nuestro objetivo primario.

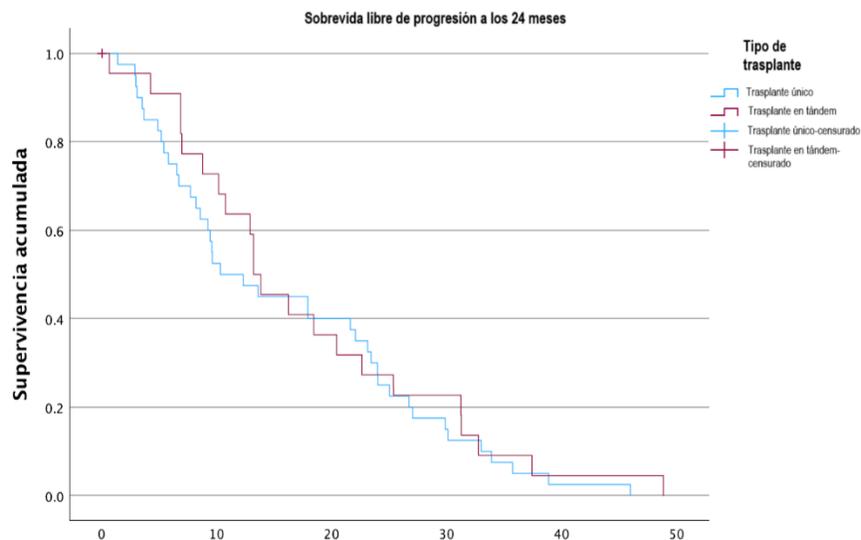


Ilustración 1 Gráfica de sobrevida libre de progresión en el tiempo total de seguimiento

En la gráfica podemos observar el comportamiento de ambos grupos, donde durante el seguimiento total se comportaron de manera muy similar, incluso en ocasiones con cruce entre ambas directrices. Es sobre esta gráfica donde logramos observar los datos ya comentados para el mes 24 de seguimiento.

B-1. Conocer la tasa de respuesta general a los 100 días de trasplante en trasplante tándem en comparación con trasplante único.

En este objetivo se buscaba el porcentaje de pacientes que logró cada una de las respuestas a los 100 días, momento en el que es esperado no encontramos complicaciones agudas del trasplante y el injerto de las líneas hematopoyéticas esté completo. Las medidas de tendencia central y dispersión las encontramos en la siguiente tabla, el valor perdido corresponde a un paciente quien murió por neumonía asociada a SAR CoV 2:

Estadísticos		
Respuesta día 100 post TMO		
N	Válido	143
	Perdidos	1
Media		1.56
Mediana		1.00
Desv. estándar		1.422
Varianza		2.023
Mínimo		0
Máximo		6
Percentil es	25	1.00
	50	1.00
	75	2.00

Tabla 2. medidas de tendencia central y dispersión para los 100 días posteriores al trasplante

Se obtuvieron los siguientes resultados correspondientes a cada una de las respuestas:

		Frecuencia	%	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Respuesta completa estricta	21	14.6	14.7	14.7
	Respuesta completa	75	52.1	52.4	67.1
	Respuesta parcial muy buena	26	18.1	18.2	85.3
	Respuesta parcial	4	2.8	2.8	88.1
	Enfermedad estable	3	2.1	2.1	90.2
	Progresión	12	8.3	8.4	98.6
	Desconocido	2	1.4	1.4	100.0
	Total	143	99.3	100.0	
	Perdidos	Sistema	1	.7	
Total		144	100.0		

Tabla 3. Respuestas en el día 100 días posterior al trasplante

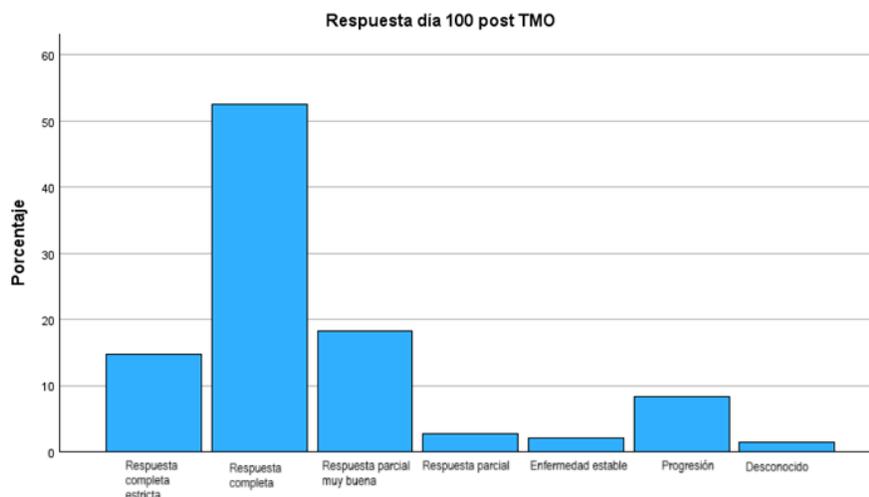


Ilustración 2. Histograma de frecuencias de cada una de las respuestas en el día 100 posterior al trasplante.

En estos reportes se observa una predominancia hacia lograr una respuesta adecuada, correspondiendo 96 (67.1%) pacientes hacia una respuesta completa y respuesta completa estricta, mostrando esta estadística un aumento respecto a la respuesta en la que los pacientes fueron trasplantados, donde se observaba 56.9% de respuesta completas estrictas más respuestas completas. Como se mencionó en la introducción de esta tesis, el esquema de acondicionamiento en nuestra unidad difiere del estándar internacional al usarse melfalán vía oral y no intravenoso,

por lo que consideramos que existe un área de oportunidad para mejorar las respuestas en el día 100 de los pacientes.

Respuesta	Respuesta Previo al TMO (porcentaje acumulado)	Respuesta al día 100 del TMO (porcentaje acumulado)
Respuesta completa estricta	21 (14.6)	21(14.7)
Respuesta completa	61 (56.9)	75 (67.1)
Respuesta parcial muy buena	53 (93.8)	26 (85.3)
Respuesta parcial	7 (98.6)	4 (88.1)
Enfermedad estable	1 (99.3)	3 (90.2)
Progresión	1(100)	12 (98.6)
Desconocido	0	2 (100)

Tabla 4. Conglomerado de respuestas al día 100 posterior al trasplante

Como se observa en la tabla 4, los pacientes que ingresaron en respuesta completa estricta mantuvieron su respuesta, es en la respuesta cometa donde se observa incremento de ~10% en esta, lo que se asocia a disminución en los pacientes con respuesta parcial muy buena. Además, en 2 pacientes no se encontró récord de la respuesta, lo que pudo haber impactado en los resultados.

B-2. Conocer la cantidad de pacientes que presenta repuesta parcial muy buena o mejor a los 100 días sometidos a trasplante en tándem en comparación a trasplante único.

Para el análisis de este parámetro decidimos realizar análisis de frecuencias donde observamos los siguientes resultados resumidos en la siguiente tabla:

Frecuencias:

Tipo de TMO	≥ Respuesta parcial muy buena	Total de pacientes	Pacientes con recaída
Único	Si	85	35 (41.17%)
	No	5	5 (100%)
	Global	90	40(44.44%)

Tándem	Si	50	21 (42%)
	No	4	1(25%)
	Global	54	22 (40.74%)
Global	Global	144	62 (43.05%)

Tabla 5. Frecuencias de respuesta muy buena parcial muy buena vs menor a esta.

Como se podrá observar de manera en este reporte destaca pese a la poca cantidad de pacientes que fueron sometidos a trasplante único con peor que respuesta parcial muy buena, el 100% no logro respuesta parcial muy buena o mejor a los 100 días, no así con los pacientes en tándem donde el 25% lo hizo.

Para el cálculo del riesgo relativo, se elaboró una tabla cruzada de 2*2, resultando en un riesgo absoluto de 33% y un riesgo relativo de -0.02. Este valor negativo orienta a que el trasplante en tándem más que proteger contra la recaída en estos 100 días, puede implicar un incremento del 2% en el riesgo de tener progresión o muerte en comparación al grupo de trasplante único. A través de este método, se derivó un valor de Chi-cuadrado de 0.002, lo que derivó a un cálculo de P de 0.9643, considerándose no es estadísticamente significativo y se concluye en no haber diferencia estadísticamente significativa entre estos dos trasplantes y descarta la idea inicial de aumento de riesgo de progresión en los pacientes sometidos a tándem.

V. DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad que hasta el momento donde se escribe este documento es considerada incurable, esto pese a la existencia de nuevos medicamentos, los cuales están cada vez más cercanos en nuestro medio. Pese a esto, es de saber que existen estrategias que logran llevar al mieloma a una remisión de la enfermedad por un tiempo prolongado, dicha opción es el trasplante de células madre hematopoyéticas. Uno de los puntos importantes a tratar al momento de realizarse el trasplante de células madre hematopoyéticas es la toxicidad a la que se expone al paciente, dado que incluso el EBMT considera las dosis de quimioterapia usada como acondicionamiento mieloablativo como “supraletales”. Poco a poco la mortalidad no relacionada a recaída asociada a esta terapia es reportada menor al 15% y es por esto por lo que el trasplante continúa siendo la mejor estrategia para llevar a remisiones a largo plazo a los pacientes. Desde la década de 1990 fueron conducidos diversos estudios que comparaban la opción de un trasplante en tándem vs un trasplante único, es importante remarcar que varios en estos estudios, previo al trasplante, se usaban tratamientos para llevar al paciente a su mejor respuesta que no son usados actualmente por bajas respuestas y por alta toxicidad.

En el año 2003 *Attal et al* (21) realizó un estudio donde se incluyeron a 399 pacientes donde se comparó el trasplante único y el tándem con 199 y 200 pacientes respectivamente, se observó una tasa de repuesta parcial muy buena de 42 versus 50% ($p=0.1$) y con una sobrevida global a los 7 años de 10 versus 20% ($p=0.01$). considerándose todos estos como diferencias estadísticamente significativa este estudio le consiguieron otros donde continuó la misma tendencia de mostrar mejor sobrevida libre de progresión (22,23), pero ninguno con mejoría en la sobre vida global. En un análisis posterior se observó que este beneficio se encontraba confinado a aquellos pacientes que no habían logrado al menos una repuesta parcial muy buena (24). En un metaanálisis con un total de 1803 (siendo este el más grande) se concluyó que el trasplante en tándem no proporcionaba un beneficio

sobre el trasplante único (RR 0.79, IC 95%: 0.67-0.93) y además mostro un aumento en la mortalidad relacionada a trasplante (1.71 IC 95%: 1.05-2.79)(25).

Y como ya se citó previamente en este documento los beneficios de realizar trasplante en tándem han estado confinados a los grupos de alto riesgo principalmente aquellos con del 17p (22,26).

Existen razones por las cuales en nuestro centro hemos continuado con la realización de trasplante en tándem pese a no encontrarse indicado en todos los pacientes, mencionándolas nuevamente son: el uso de melfalán vía oral y el no contar con estudio citogenético en todos los pacientes. Es por lo anterior que en este estudio decidimos realiza el análisis de aquellos pacientes que fueron trasplantados en tándem o único sin tomar en cuenta su riesgo.

Nuestros hallazgos no mostraron variación respecto a la literatura internacional. La distribución de edades no mostró uniformidad en ambos grupos, este fenómeno podría ser atribuido a la selección de pacientes en mejor condición física para el trasplante en tándem, sin embargo, una excepción notable se presentó en el grupo de pacientes mayores de 60 años, donde el trasplante único fue de 28.9% y el tándem del 31.4%, siendo este grupo de edad el más afectado a nivel mundial, no así en los reportes latinoamericanos, donde el mieloma múltiple suele diagnosticarse en personas más jóvenes como lo demostró el estudio HOLA(14).

En relación con las escalas pronósticas al diagnóstico, destacó la falta de datos disponibles en muchos casos, especialmente en la escala de RISS, donde hasta 118 pacientes no pudieron ser estadificados. Se observó una tendencia a aumentar la realización de estas escalas a lo largo de los años evaluados, especialmente cuando se contaba con la disponibilidad de estudios citogenéticos para detectar anomalías de alto riesgo en casos especiales. Es relevante mencionar que, en los casos en los que se logró realizar la estadificación, se evidenció un mayor número de pacientes en estadio III de ambas escalas, indicando una enfermedad avanzada y de mal pronóstico.

Con respecto a la sobrevida libre de progresión a los 24 meses, donde obtuvimos que para este punto del tiempo el 75% de los pacientes a quienes se les realizó trasplante único ya habían presentado recaída y 72.7% para el grupo en tándem lo la habían presentado también. Para el análisis de estos dos grupos utilizamos la prueba exacta de Fisher, obteniendo un riesgo absoluto de 3% mayor de presentar recaída en los pacientes con trasplante único y un riesgo relativo de 4%, además, se obtuvo un valor de Chi cuadrado de 0.0012 y se obtuvo una p de 0.9724 por lo que por medio de este análisis podemos concluir que el trasplante en tándem no muestra una diferencia estadística para la sobrevida libre de progresión y concluimos por fallar al rechazo de nuestra hipótesis nula.

Para nuestros objetivos secundarios, en el primero de ellos, buscar conocer la respuesta general de los pacientes a los 100 día de trasplantados en los cuales destaca la aparente migración de pacientes con una respuesta parcial muy buena hacia respuesta completa aumentando así su porcentaje de 52.1 a 67.1% en el acumulado de respuesta completa estricta y respuesta completa.

Como se citó previamente, en algunos estudios se demostró que los pacientes más beneficiados del trasplante en tándem fueron aquellos que no lograron una respuesta parcial muy buena o mejor posterior al primer trasplante, es por ello que en nuestro segundo objetivo secundario, buscamos conocer los pacientes que habían logrado una respuesta parcial muy buena o mejor a los 100 días del trasplante. En el trasplante único obtuvimos un porcentaje de 94.44% y el resto de ellos fueron en quienes de acuerdo con la literatura pudieron haber logrado profundizar la respuesta. Para el trasplante en tándem encontramos un 92.59%. Mediante la prueba exacta de Fisher obtuvimos que no existieron diferencias significativas entre los dos abordajes para lograr una respuesta parcial muy buena o mejor (Chi cuadrado 0.002 p=0.9643).

Y pese a estos últimos resultados donde un gran porcentaje de nuestros pacientes independiente del tipo de trasplante lograron respuesta completa, nos gustaría remarcar que en nuestro objetivo primario observamos recaídas en el 75 y 72.7%

de los pacientes respectivamente para el trasplante único y en tándem en su seguimiento a 24 meses.

VI. CONCLUSIÓN

Si bien el mieloma múltiple es una enfermedad incurable, con el advenimiento de nuevas opciones terapéuticas las remisiones son cada vez más prolongadas. El trasplante en tándem constituyó por más de 2 décadas una opción para llegar este, sin embargo, los nuevos fármacos y el poder distinguir entre pacientes de alto riesgo llevo a cada vez menor justificación la realización de este. En nuestro estudio podemos concluir que en el Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional La Raza el trasplante en tándem no es superior en la búsqueda de conseguir una remisión prolongada en comparación al trasplante único. Este estudio puede ser una referencia para futuros análisis en búsqueda de la mejor opción para los pacientes.

VII. REFERENCIAS

1. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 1 de enero de 1999;93(1):55-65.
2. Multiple myeloma: Overview of management - UpToDate [Internet]. [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management?search=mieloma%20multiple&source=search_result&selectedTitle
3. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 20 de julio de 2017;3(1):1-20.
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. enero de 2003;78(1):21-33.
5. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. junio de 2019;20(6):e302-12.
6. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 25 de agosto de 2017;7(8):e599.
7. Dejoie T, Corre J, Caillon H, Hulin C, Perrot A, Caillot D, et al. Serum free light chains, not urine specimens, should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma. *Blood*. 22 de diciembre de 2016;128(25):2941-8.
8. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet*. 8 de febrero de 2003;361(9356):489-91.
9. 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*. noviembre de 2014;15(12):e538-548.
10. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englari E, Castellucci P, Geatti O, et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. enero de 2007;92(1):50-5.

11. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging*. agosto de 2016;7(4):553-69.
12. Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019 [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553937/>
13. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
14. 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*. febrero de 2020;188(3):383-93.
15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. agosto de 2022;97(8):1086-107.
16. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2015;33(26):2863-9.
17. Ali MO, Al Hadidi S. High dose (conditioning) regimens used prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Transplant Cell Ther*. septiembre de 2022;28(9):572-80.
18. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):589-97. DOI: 10.1200/JCO.18.00685. [Internet]. [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: DOI: 10.1200/JCO.18.00685
19. Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L, Caillot D, Pioltelli P, Leonart JB, et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. noviembre de 2019;25(11):2134-42.
20. Moreno, Javier, Pedraza, Itzel. Comparación de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con VP16/MEL versus MEL 200 vía oral como esquema de acondicionamiento en pacientes con mieloma múltiple previo al

trasplante de células hematopoyéticas autólogas. [Ciudad de México]: UNAM; 2022.

21. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 de diciembre de 2003;349(26):2495-502.

22. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2007;25(17):2434-41.

23. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial | *Haematologica* [Internet]. [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.haematologica.org/article/view/4508>

24. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. enero de 2016;91(1):101-19.

25. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 21 de enero de 2009;101(2):100-6.

26. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salvander H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 20 de agosto de 2012;30(24):2946-55.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE
SOMETIDOS A TRASPLANTE EN TANDEM VS TRASPLANTE ÚNICO
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Folio:

Edad:

Sexo: Hombre Mujer

Fecha de diagnóstico:

ISS: Bajo

Estándar

Alto

R ISS: Bajo

Estándar

Alto

Durie Salmon: I II III

Daño renal: A B

Actividad extramedular: Si No

Líneas de tratamiento previo al trasplante:

Subtipo: IgA IgG Cadenas ligeras IgM

Líneas de tratamiento recibidas:

TD

CTD

VTD

KRD

Doxo Peg

Cybord D

VTD Dara

KRD Dara

Respuesta previo al trasplante:

Progresión

Enfermedad estable

Respuesta parcial

Muy buena respuesta parcial

Respuesta completa

Respuesta completa estricta

Fecha de trasplante (dd/mm/aa):

Respuesta posterior a los 100 días de trasplante:

- Progresión
- Enfermedad estable
- Respuesta parcial
- Muy buena respuesta parcial
- Respuesta completa
- Respuesta completa estricta

Fecha de segundo trasplante (dd/mm/aa):

Respuesta posterior a segundo trasplante:

- Progresión
- Enfermedad estable
- Respuesta parcial
- Muy buena respuesta parcial
- Respuesta completa
- Respuesta completa estricta

Recaída: Si No

Fecha de recaída (dd/mm/aa):

Muerte: Si No

Muerte: (dd/mm/aa):