



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA
MORET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

TESIS

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON
MIELOMA MÚLTIPLE QUE FUERON SOMETIDOS A TRASPLANTE
DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO NACIONAL
MÉDICO LA RAZA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGÍA

P R E S E N T A

KARINA ANGÉLICA ARZATE RAMÍREZ

ASESOR

DRA. ANDREA MIRELLY LÓPEZ FLORES

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. Jaime García Chávez

Profesor titular del curso de Hematología de la UMAE Hospital de especialidades
“Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Andrea Mirelly López Flores

Médico adscrito y encargada de la Clínica de Mielodisplasia de la UMAE Hospital
de especialidades “Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Karina Angélica Arzate Ramírez

Residente de tercer año de Hematología de la UMAE Hospital de especialidades
“Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

No. De Registro: 2023-3501-217

CONTENIDO

Resumen	4
1. Introducción	6
1.1 Mieloma múltiple	6
1.2 Tratamiento	8
1.3 Trasplante	10
2. Material y métodos	14
3. Resultados	19
4. Discusión	25
5. Conclusión	31
6. Bibliografía	32
7. Anexos	38
Anexo 1 Hoja de recolección de datos	38
Anexo 2 Formato carta de confidencialidad	39
Anexo 3 Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado	40
Anexo 4 Carta de Autoría	41
Anexo 5 Carta de no conflicto de interés	42

RESUMEN

Título: Supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza.

Objetivo: Determinar la supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que se sometieron a un trasplante de células troncales hematopoyéticas

Material y métodos: Estudio analítico, observacional, retrospectivo, aleatorizado en pacientes con mieloma múltiple de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el Servicio de Hematología. Se revisaron expedientes del 2018 al 2023. En todos los casos se utilizará un valor de $p \leq 0.05$ para determinar si existió o no significancia estadística. Se utilizarán las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia libre de progresión.

Resultados: Se analizaron a 247 paciente, (143 con trasplante hematopoyético y 104 no trasplantados). Se alcanzó una media de supervivencia global de 127.55 meses, sin alcanzar la mediana en ambos grupos. Respecto a supervivencia libre de progresión en no trasplantados, la mediana de supervivencia es menor, con 39.49 meses, comparado con 55.42 meses, siendo estadísticamente significativo de acuerdo a la comparación con Log Rank, con una chi-cuadrada de 4.807, que con un grado de libertad nos otorgó una significancia de 0.028.

Conclusión: Se obtuvo una media de supervivencia global de 132.47 meses, con una diferencia no significativa con 0.137. Sin embargo, la supervivencia libre de progresión fue mejor en los pacientes que recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos, siendo estadísticamente significativo.

Palabras Claves: supervivencia, mieloma múltiple, trasplante de progenitores hematopoyéticos.

ABSTRACT

Title: Progression-free survival in patients with multiple myeloma who underwent hematopoietic stem cell transplantation at the Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza.

Results: 247 patients with multiple myeloma were analyzed (143 received an autologous hematopoietic stem cell transplant and 104 were not transplanted). A mean OS of 127.55 months was achieved, without reaching the median in both groups. In the non-transplanted patients the median OS was reached at 123.79 months, unlike the group of patients who were transplanted in whom the median cannot be calculated, with a mean OS of 132.47 months; with a non-significant difference (0.137). Regarding PFS in patients who were not transplanted, the median survival is lower, with 39.49 months, compared to 55.42 months, being statistically significant according to the Log Rank comparison, with a chi-square of 4.807, which with a degree of freedom gave us a significance of 0.028.

Conclusion: The median OS in the non-transplanted group was reached at 123.79 months, in contrast to the group of patients who were transplanted in which the median cannot yet be calculated, reporting a median overall survival of 132.47 months, with a non-significant difference at 0.137. However, PFS was better in patients who received a hematopoietic progenitor transplant, being statistically significant.

Key words: survival, multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplantation.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica sistémica, que resulta en la mayoría de los casos ser incurable. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluye entre las enfermedades linfoproliferativas de células B. El mieloma múltiple se caracteriza por la proliferación descontrolada de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea, lo que lleva a la producción de inmunoglobulinas intactas no funcionales o cadenas de inmunoglobulinas. En la clasificación de la OMS, el mieloma múltiple se diferencia de las siguientes enfermedades de células plasmáticas: (1)

- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Plasmocitoma solitario de hueso
- Amiloidosis sistémica de cadena ligera (amiloidosis primaria)
- Síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, enfermedad de células plasmáticas monoclonales y cambios en la piel).

La definición de mieloma múltiple sintomático según los criterios revisados del International Myeloma Working Group (IMWG) son: (2)

- Células plasmáticas clonales en la médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo confirmado por biopsia o una manifestación extramedular y uno de los siguientes eventos definitorios de mieloma:

Criterios CRAB: valores umbral en mieloma múltiple para la evaluación de las consecuencias de la enfermedad:

- Hipercalcemia: calcio sérico $>0,25$ mmol/L por encima del límite superior del rango normal o $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL).
- Insuficiencia renal: TFG <40 ml/min o creatinina sérica >177 μ mol/L.
- Anemia: >2.0 g/dL por debajo del límite inferior del rango normal o <10 g/dL.

- Lesiones óseas: ≥ 1 lesión detectada por radiografía, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones.
- **Biomarcadores**
 - Células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 60\%$.
 - Proporción de cadenas ligeras libres involucradas/no involucradas (FLC) ≥ 100 .
 - >1 lesión focal >5 mm en RM.

* TFG: tasa de filtrado glomerular. IRM, resonancia magnética.

El mieloma múltiple representa alrededor del 1 % de todos los cánceres en todo el mundo y del 10 al 15 % de todas las neoplasias hematológicas. En Alemania hay alrededor de 6500 nuevos casos de mieloma múltiple cada año y es la tercera enfermedad de la sangre más común después de la leucemia y el linfoma no Hodgkin. La mediana de edad de inicio es de 71 años para los hombres y de 74 años para las mujeres. (3)

De acuerdo con trabajos realizados en el país, se determinó que, en México durante 2015, se dio atención médica a 2,569 pacientes con mieloma múltiple, se hospitalizaron a 2,039, y fallecieron 1,169 pacientes. Se obtuvo una tasa de incidencia para mieloma múltiple de $1.16 \times 100,000$ habitantes en ese año, siendo mayor en hombres de la tercera edad. Los tratamientos empleados fueron similares en los sectores tanto privado, como público. Los datos anteriores, coinciden con las tendencias epidemiológicas de países en desarrollo. (4)

El riesgo de mieloma múltiple es mayor en pacientes de mayor edad; el inicio antes de los 45 años es raro (aproximadamente 2% de los casos). La tasa relativa de supervivencia a 5 años fue de alrededor del 45% en el período 2009-2010. La etiología sigue siendo poco conocida. Las radiaciones ionizantes casos (aunque no existe asociación con la radiación terapéutica), plaguicidas y benzol, la obesidad y la infección crónica se han postulado como factores que favorecen la aparición de la enfermedad. (5,6)

De igual forma, se ha considerado la exposición a toxinas o virus industriales/agrícolas, pero faltan pruebas. Se han identificado anomalías cromosómicas, más las relacionadas con la región de cambio de cadena pesada de inmunoglobulina (en el brazo largo del cromosoma 14), aunque no son suficientes por sí solas. Las células tumorales dentro de la médula ósea cuentan con el apoyo de una población no maligna de células estromales que producen citocinas (p. ej., interleucina-6) que mejoran el crecimiento de células de mieloma y previenen la apoptosis. (7,8,9,10,11,12)

El estadio se correlaciona con la masa tumoral estimada junto con los síntomas clínicos. La clasificación clínica inicial fue desarrollada por Durie y Salmon e introducida hace 40 años. Sin embargo, la importancia pronóstica de los hallazgos para el paciente individual es limitada. Posteriormente, se introdujo el sistema internacional de estadificación (ISS) que es fácil de aplicar en la práctica clínica, es económico y predice el curso de la enfermedad; identificando a la albúmina sérica y la β 2-microglobulina como marcadores pronósticos independientes y formaron tres subgrupos, siendo el estadio ISS III el que se asocia a peor supervivencia. En el 2005, se recopilaron datos clínicos y de laboratorio de 10.750 pacientes con mieloma sintomático sin tratamiento, determinando que la β 2 La microglobulina sérica, la albúmina sérica, las anormalidades cromosómicas y la lactato deshidrogenasa, son predictores de supervivencia, creando el Sistema ISS Revisado para Mieloma Múltiple. (13,14)

1.2 Tratamiento

Se han logrado avances significativos en la comprensión del mieloma múltiple y sus enfermedades precursoras. Estos avances incluyen la adquisición de conocimientos sobre la fisiopatología subyacente, las aprobaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de terapias novedosas con

una eficacia significativa, el ritmo de desarrollo de fármacos y la ciencia de las disparidades subyacentes en pacientes con MM. (15)

La indicación de inicio de tratamiento se determina de acuerdo con los criterios CRAB. Estos criterios existentes, se complementaron con biomarcadores que identifican a pacientes asintomáticos con un riesgo elevado de progresión. El objetivo del tratamiento es evitar daños tempranos en los órganos diana. (16)

Los pacientes con una enfermedad de células plasmáticas clonales y signos de daño orgánico, deben recibir una terapia sistémica adecuada. Aunque esto generalmente no conduce a la cura, los planes de tratamiento modernos ahora han aumentado la tasa de supervivencia a 5 años para pacientes con mieloma de hasta 75 años a más del 50%. (17) En el 3 al 20% de los pacientes, la remisión completa puede durar muchos años. (18)

El tratamiento de inducción con quimioterapia, inicialmente se llevó a cabo la introducción de talidomida, bortezomib y lenalidomida. En la última década, carfilzomib, pomalidomida, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuximab, selinexor, belantamab mafodotin y las terapias con células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) han sido aprobadas como parte del tratamiento del mieloma múltiple recidivante, siendo autorizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), con dichos tratamientos, se esperan mejores resultados. Después de tres a seis ciclos de terapia de inducción, el 75-80% de los pacientes logran una remisión parcial. La terapia de inducción en candidatos a un trasplante autólogo de células troncales consiste en bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) por 3-4 ciclos seguidos de trasplante autólogo de células troncales. En pacientes en los que se determina un alto riesgo, daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona (Dara-VRd) es una alternativa a VRd. Pacientes del grupo de riesgo estándar seleccionados para trasplante, pueden proceder a una recolección de células troncales, recibir ciclos de terapia de inducción adicionales y retrasar el trasplante hasta que se presente la primera

recaída. Los pacientes que no son candidatos a trasplante son tratados con VRd durante aproximadamente 8-12 ciclos seguidos de mantenimiento o alternativamente con daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DRd) hasta la progresión. (19, 20, 21)

Se están investigando conceptos para mejorar o mantener la remisión en un intento de retrasar la recurrencia del mieloma múltiple. Se han probado fármacos citostáticos, esteroides, interferón y también talidomida, pero se han abandonado en gran medida debido a los efectos adversos significativos y, en algunos casos, a la falta de eficacia suficiente. En varios estudios, se ha demostrado que la administración de lenalidomida hasta el momento de la primera progresión prolonga la supervivencia libre de progresión. En mieloma múltiple, el tratamiento consiste en lograr al menos una muy buena respuesta parcial, llevando a consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos y mantener esa respuesta o profundizarla, considerando progresión de la enfermedad si el paciente progresa respecto a la respuesta lograda. (22)

1.3 Trasplante

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) se usa para tratar pacientes que padecen enfermedades malignas y hereditarias, como inmunodeficiencias primarias, anemia de Fanconi, hemoglobinopatías y trastornos de almacenamiento lisosomal. (23)

Aunque las células hematopoyéticas maduras se liberan fisiológicamente de la médula ósea a la sangre periférica, sus contrapartes inmaduras se encuentran en la circulación en muy baja frecuencia. Una variedad de “factores de estrés” sistémicos puede provocar una salida forzada, denominada “movilización”, de una proporción modesta de estas últimas células de la médula ósea a la sangre periférica. La movilización de células madre se descubrió principalmente a través de observaciones empíricas en lugar de tratamientos diseñados racionalmente. No

está del todo claro por qué y cómo las células madre/progenitoras escapan fisiológicamente del entorno de la médula ósea, pero es muy probable que el proceso de movilización haga uso de vías moleculares fisiológicas que conduzcan a la movilización. (24)

Sin embargo, su morbilidad sigue siendo motivo de preocupación, en particular, cuando se considera su aplicación a enfermedades no malignas. La principal causa de morbilidad del HSCT, cuando se utiliza una fuente alogénica de células madre/progenitoras hematopoyéticas (HSPC), reside en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) debilitante y potencialmente mortal y en las complicaciones irreversibles a largo plazo (como tumores malignos secundarios) que surgen de los efectos secundarios genotóxicos de los regímenes de acondicionamiento, que se requieren para agotar las HSPC que residen en la médula ósea para hacer espacio para las HSPC del donante. (25)

El desarrollo de métodos efectivos de corrección de genes promovió el uso de HSPC autólogas para tratar enfermedades hereditarias. (26)

Las estrategias mejor establecidas para la terapia génica de HSPC (HSPC-GT) se basan en el reemplazo de genes mediante vectores integradores, como los vectores lentivirales (LV), que introducen de forma semialeatoria una o más copias funcionales del gen afectado en el ADN genómico de células específicas. (27)

El trasplante autólogo de células madre de sangre periférica se realiza para apoyar tratamientos mieloablativos para diversas neoplasias malignas como el mieloma múltiple. Requiere la movilización de células madre hematopoyéticas de la médula ósea a la circulación periférica, donde se recolectan las células madre de sangre periférica, vía aféresis. (28,29)

La movilización se logra mediante la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) solo o en combinación con quimioterapia. (29,30,31,32,33,34)

Aunque el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas elimina el riesgo de EICH mantiene el requisito de acondicionamiento mieloablativo parcial o total. Los regímenes actuales implican tratamientos no específicos, quimioterapéuticos o radioterapéuticos que tienen múltiples efectos adversos a corto y largo plazo y provocan una supresión inmunológica prolongada que predispone a los pacientes a infecciones graves y mortales. (36,36,37)

En adultos, las HSPC de donantes, ya sean autólogas o alogénicas, se recolectan principalmente mediante regímenes de movilización, que actúan interrumpiendo su interacción con el estroma en el nicho hematopoyético de la médula ósea. (38,39)

En ausencia de comorbilidades graves (cardíacas y pulmonares), el tratamiento estándar de acondicionamiento en varios países como Alemania, sigue siendo melfalán en dosis altas (200 mg/m²) seguido de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. (40)

En 2014, un grupo de estudio italiano publicó los resultados de un ensayo que comparó un protocolo en tándem de dosis altas (dos ciclos de melfalán en dosis altas) con el tratamiento convencional (seis ciclos de melfalán/prednisona y lenalidomida). El tiempo que transcurrió antes de la siguiente aparición de la actividad de la enfermedad o la muerte (supervivencia libre de progresión) fue una mediana de 20 meses más prolongada en el grupo de dosis alta.). En vista de los regímenes de inducción más efectivos, es preferible el tratamiento de dosis alta única o en tándem, aún debe establecerse mediante ensayos controlados aleatorios prospectivos. Las directrices son inconsistentes a este respecto. El valor de un segundo ciclo de tratamiento con dosis altas en caso de respuesta insuficiente (es decir, fracaso para lograr la remisión completa) está ampliamente

aceptado. Se ha demostrado que el trasplante de células madre autólogo/allogénico combinado es ventajoso en pacientes con un riesgo muy alto (deleción de 17p, enfermedad extramedular). (41)

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte: Observacional, analítico, retrospectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expediente de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que se someten a un trasplante autólogo de células troncales hematopoyéticas a través de una cosecha de células troncales hematopoyéticas en sangre periférica, en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” atendidos en el período de enero 2018 a diciembre 2022.

6.3 PERIODO

Selección de casos en paciente atendidos en el periodo de enero 2018 a diciembre 2022.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Unidad de Trasplante de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizará una revisión del censo en pacientes con mieloma múltiple de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” que hayan sido atendidos durante el período considerado para la selección de la población de estudio.

CÁLCULO DE LA MUESTRA – ENMIENDA

El trasplante autólogo de células trocales hematopoyéticas en el mieloma múltiple es un pilar en el tratamiento debido a su menor mortalidad relacionada con el trasplante. De acuerdo con Paul G. Richardson y colaboradores, realizaron un estudio que incluyó a 722 pacientes para determinar un análisis de supervivencia de pacientes con mieloma múltiple tras trasplante autólogo de células madre, donde 357 pacientes sólo recibieron quimioterapia y 365 pacientes recibieron quimioterapia y consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos; en una mediana de seguimiento de 76.0 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 46.2 meses y 67.5 meses, respectivamente. La supervivencia a 5 años fue del 79,2 % y del 80,7 % (índice de riesgo de muerte, 1.10; IC del 95%, 0.73 a 1.65).

De acuerdo con estos resultados, se calcula el tamaño de muestra, con los siguientes datos:

$$E = \frac{(CTR+1)^2 (K)}{C(TR-1)^2}$$

C = Relación 1:1

TR = P1 = 0.46 P2 = 0.75

TR = ln 0.675 / ln 0.46

TR = 0.506

K = 7.9

$$E = \frac{(1 \times 0.5 + 1)^2 (7.9)}{1(0.5-1)^2} =$$

$$E = \frac{(1.5)^2 \times 7.9}{1 \times 0.25} =$$

$$E = \frac{1.5^2 \times 7.9}{1 \times 0.25} = \frac{2.25 \times 7.9}{0.25} = \mathbf{71.1}$$

$$n = \frac{E}{2 - (\pi_1 - \pi_2)}$$

$$n = \frac{E}{2 - \pi_1 - \pi_2} =$$

$$n = \frac{71.1}{2 - (0.215)} =$$

$$n = \frac{71.1}{2.215} = \mathbf{32.09}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Mujeres y hombres mayores de 18 años.
2. Con diagnóstico de Mieloma Múltiple.

3. Que cuenten con expediente clínico completo, con reporte de la evolución de la enfermedad e historial del trasplante de células troncales hematopoyéticas en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.
4. Que tengan un seguimiento de al menos 2 años o hasta la progresión o muerte.
5. De los que se sometieron a trasplante de células troncales hematopoyéticas, que se haya realizado en variante autóloga del 01 de enero 2018 al 31 de diciembre 2023.

Criterios de exclusión

1. Expediente clínico incompleto, es decir, aquellos que no cuenten con información suficiente para el registro completo de las variables de la maniobra o desenlace consideradas en su expediente.
2. Pacientes que hayan recibido un Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas en otra modalidad diferente al trasplante autólogo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva, como medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango), para las variables cuantitativas continuas y discretas, y en el caso de las variables nominales se realizará por medio de frecuencias y proporciones.

Se realizará el análisis bivariado en el caso de la variable dependiente cualitativa, considerando que la variable independiente es cualitativa dicotómica, se realizarán las tablas de contingencia correspondientes y se utilizará la prueba de Chi cuadrada para determinar si existen diferencias significativas en las proporciones de cada casilla. En el caso de las variables cuantitativas, se utilizará la prueba de t de Student para muestras no relacionadas para determinar si las diferencias observadas entre las medias son significativas, siempre y cuando la distribución

de las variables cuantitativas fuera normal o U de Man Withney en caso de anormalidad de los datos.

En todos los casos se utilizará un valor de $p \leq 0.05$ para determinar si existió o no significancia estadística. Se utilizarán las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia libre de progresión.

El programa estadístico de apoyo que se utilizará para realizar el análisis será el SPSS v25. La presentación de resultados se realizará por medio de tablas según los datos registrados.

RESULTADOS

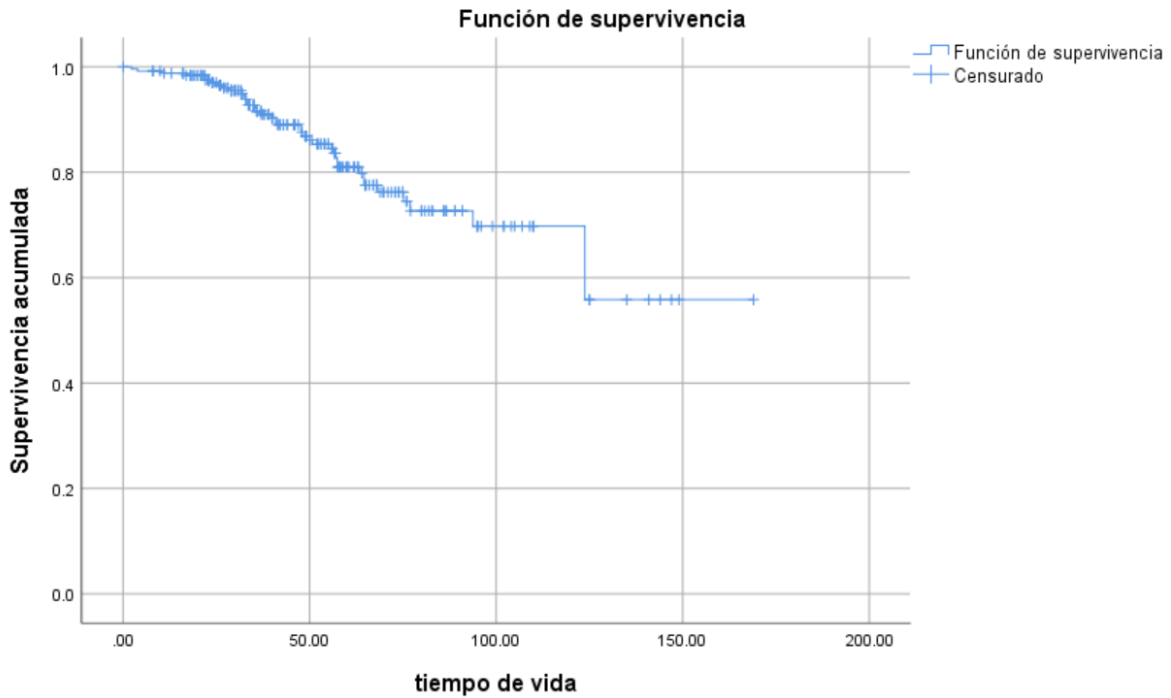
Se analizaron 143 pacientes que fueron sometidos a trasplante autólogo de células troncales hematopoyéticas, con acondicionamiento con melfalán con o sin etopósido, y 104 pacientes que no fueron trasplantados. Encontrando las siguientes características basales:

	No trasplantados n=104			Trasplantados n=143		
	Analizados		Perdidos	Analizados		Perdidos
Edad al diagnóstico	59.67 años (28-90)		0	52.62 años (22-73)		3
Sexo (hombres)	66 (63.46%)		0	86 (60.13%)		0
IMC	Peso Bajo	1 (0.96%)	6	Peso Bajo	1 (0.69%)	7
	Normal	38 (36.53%)		Normal	37 (25.87%)	
	Sobrepeso	42 (40.38%)		Sobrepeso	69 (48.25%)	
	Obesidad Grado 1	13 (12.5%)		Obesidad Grado 1	23 (16%)	
	Obesidad Grado 2	3 (2.88%)		Obesidad Grado 2	6 (4.19%)	
	Obesidad Grado 3	1 (0.96%)		Obesidad Grado 3	0	
Comorbilidades	Ninguna 61 (58.65%)		4	Ninguna 98 (68.53%)		13
	DM2 7 (6.73%)			DM2 10 (6.99%)		
	HAS 17 (16.34%)			HAS 18 (12.58%)		
	VIH 0			VIH 1 (0.69%)		
	DM2 y HAS 4 (3.84%)			DM2 y HAS 0		
	Dos o más comorbilidades diferentes a DM2 y HAS 10 (9.61%)			Dos o más comorbilidades diferentes a DM2 y HAS 0		
Tipo de mieloma	IgG 49 (47.11%)		3	IgG 72 (50.34%)		3
	IgA 27 (25.96%)			IgA 32 (22.37%)		
	IgD 1 (0.96%)			IgD 0 (%)		
	Cadenas ligeras Kappa 14 (13.46%)			Cadenas ligeras Kappa 17 (11.88%)		
	Cadenas ligeras lambda 8 (7.69%)			Cadenas ligeras lambda 16 (11.18%)		
	No secretor 2 (1.92%)			No secretor 3 (2.09%)		

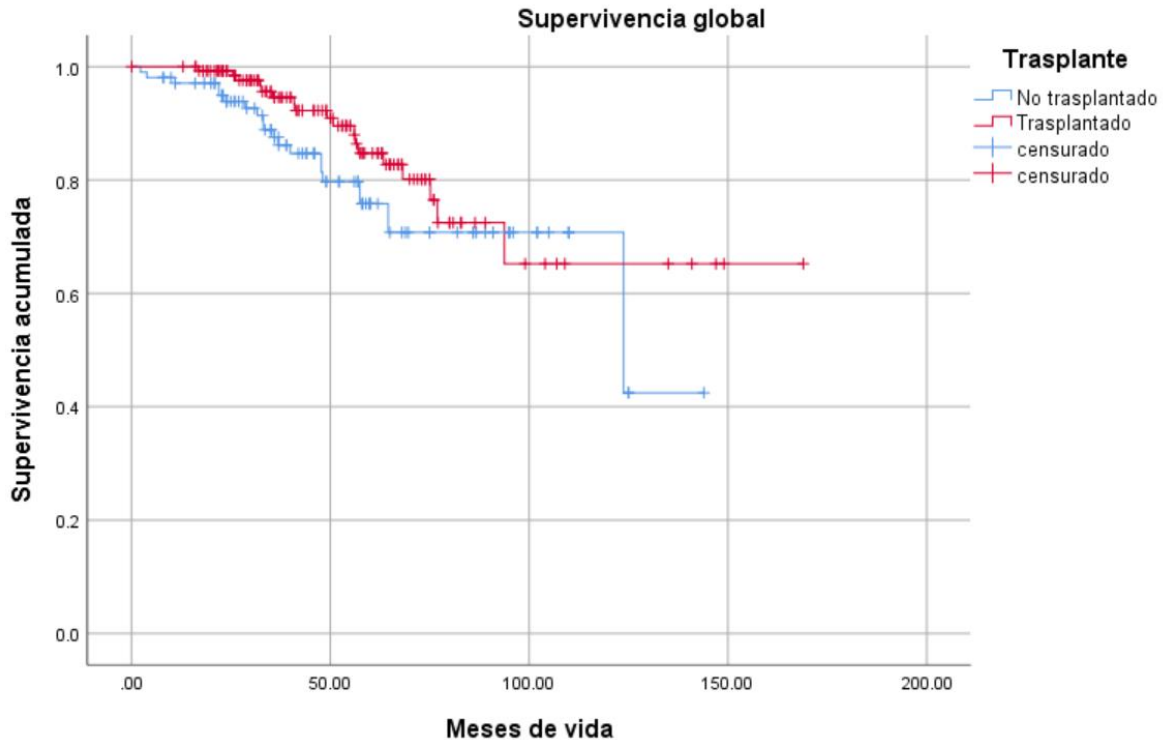
Durie Salmon	IA 6 (5.76%) IIA 12 (11.53%) IIB 3 (2.88%) IIIA 49 (47.11%) IIIB 18 (17.3%)	16	IA 6 (4.19%) IIA 18 (12.58%) IIB 2 (1.39%) IIIA 83 (58%) IIIB 19 (13.28%)	15
ISS	I 9 (8.65%) II 36 (34.61%) III 39 (37.5%)	20	I 18 (12.58%) II 56 (39.16%) III 52 (36.36%)	17
Anemia	38 (36.53%)	5	49 (34.26%)	7
Enfermedad ósea	95 (91.34%)	5	127 (88.81%)	7
Enfermedad renal	24 (23%)	5	21 (14.68%)	7
Hipercalcemia	5 (4.8%)	5	13 (9.09%)	7
Número de líneas de tratamiento	3.52 (1-11)	0	2.23(1-7)	3
Respuesta alcanzada	Respuesta completa estricta 20 (19.23%) Respuesta completa 28 (26.9%) Muy buena respuesta parcial 35 (33.65%) Respuesta parcial 20 (19.23%)	1	Respuesta completa estricta 37 (25.87%) Respuesta completa 35 (24.47%) Muy buena respuesta parcial 61 (42.65%) Respuesta parcial 7 (4.89%)	3

Nuestra población total alcanzó una media de supervivencia global de 127.55 meses, sin alcanzar hasta el momento la mediana, en ambos grupos.

Estimación	Media ^a	
	Intervalo de confianza de 95 %	
	Límite inferior	Límite superior
127.554	115.268	139.840



Observamos que en el grupo de los no trasplantados la mediana de supervivencia global se ha alcanzado a los 123.79 meses, a diferencia del grupo de los pacientes que se trasplantaron en los que aún no se puede calcular la mediana, con reporte de una media de supervivencia global de 132.47 meses. Al realizar la comparación mediante la prueba de Log Rank se encuentra que la diferencia no es significativa con 0.137.

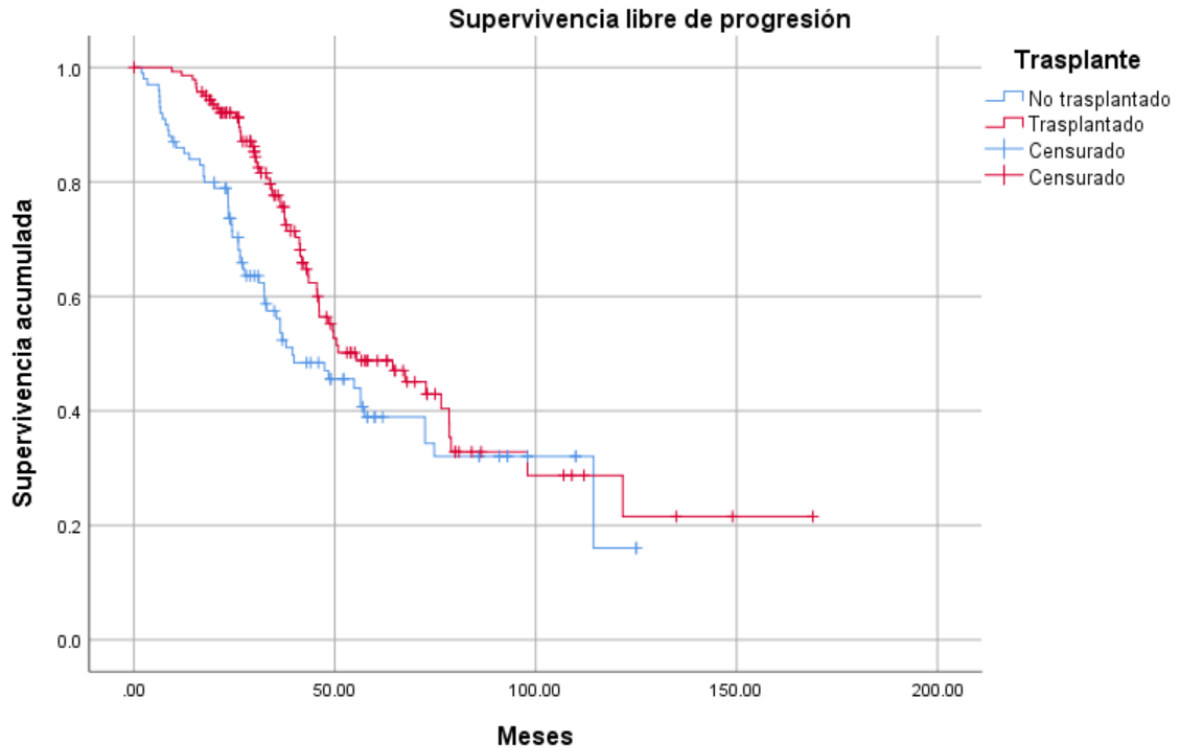


Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Trasplante	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	108.110	6.251	95.857	120.362	123.795	33.273	58.579	189.010
Si	132.472	8.451	115.909	149.036
Global	127.554	6.268	115.268	139.840

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

En el análisis de supervivencia libre de progresión observamos que dentro de los pacientes que no se trasplantaron la mediana de supervivencia es menor, con 39.49 meses, comparado con 55.42 meses, siendo estadísticamente significativo de acuerdo a la comparación con Log Rank (Mantel-Cox), con una chi-cuadrada de 4.807, que con un grado de libertad nos otorgó una significancia de 0.028.



Supervivencia libre de progresión

Trasplante	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	59.812	5.030	49.954	69.671	39.491	8.467	22.895	56.087
Si	79.413	7.015	65.664	93.162	55.425	10.358	35.122	75.728
Global	74.644	5.211	64.429	84.858	50.464	4.206	42.220	58.708

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.807	1	.028

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

El tratamiento mayormente utilizado en ambos grupos fue CTD utilizándose en el 70.9% de los pacientes no trasplantados y el 53.8% de los que si se trasplantaron. El segundo esquema más utilizado fue el VTD, utilizándose en el 40.6% de los pacientes que se sometieron a trasplante y 48.5% de los que no se sometieron. El esquema PACE combinado con VTD, DT, VRD, KRD se utilizó en el 8.7% de los pacientes que no se sometieron a trasplante, comparado con solo el 1.4% de los que si se trasplantaron. Dratumumab fue utilizado en un 6.9% de los pacientes que no se trasplantaron, comparado con 6.3% de los que sí lo hicieron.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una patología de gran interés en el ámbito de la hematología, ya que es considerada la segunda neoplasia hematológica más frecuente.

El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple, consiste en consolidar la mejor respuesta obtenida posterior a recibir quimioterapia, sin tomar en cuenta las líneas de tratamiento recibidas, sino la mejor respuesta obtenida, considerándose al menos una muy buena respuesta parcial. Esto con la finalidad de mejorar la respuesta o al menos mantener la respuesta lograda y prolongar la supervivencia libre de progresión. En este sentido, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, resulta en un pilar de la estrategia terapéutica para pacientes con mieloma múltiple. (22)

No obstante, no todos los pacientes podrán recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos por distintas razones, como lo son la edad, el estado físico, fragilidad, comorbilidades, respuesta mínima no alcanzada, entre otras.

Se analizaron 143 pacientes que fueron sometidos a trasplante autólogo de células troncales hematopoyéticas, con acondicionamiento con Melfalán con o sin Etopósido, y 104 pacientes que no fueron trasplantados. Encontrando las siguientes características basales:

Nuestra población total alcanzó una media de supervivencia global de 127.55 meses, sin alcanzar hasta el momento la mediana, en ambos grupos.

Observamos que en el grupo de los no trasplantados la mediana de supervivencia global se ha alcanzado 123.79 meses, a diferencia del grupo de no trasplantados donde aún no se alcanza y se encontró una media de 132.47 meses. Sin una diferencia estadísticamente significativa, con una prueba de Log Rank con una

significancia de 0.137. En un análisis de supervivencia realizado en 2019, se estableció una supervivencia posterior al trasplante de 29.8 meses y una supervivencia global 3 años del 76.7%.

En el análisis de supervivencia libre de progresión observamos que dentro de los pacientes que no se trasplantaron la mediana de supervivencia es menor, con 39.49 meses, comparado con 55.42 meses, siendo estadísticamente significativo de acuerdo a la comparación con Log Rank (Mantel-Cox), con una chi-cuadrada de 4.807, que con un grado de libertad nos otorgó una significancia de 0.028.

El mieloma múltiple tiene una mayor frecuencia en hombres que en mujeres, siendo una relación documentada de 1.4:1. En este estudio se respalda la frecuencia inclinada al género masculino, con más del 60% de los pacientes (63.46% en no trasplantados [66 pacientes] y 60.13% en trasplantados [86 pacientes]). (6)

La media de edad al diagnóstico fue de 52.62 años en pacientes trasplantados y 59.67 años en lo no trasplantados, con un rango de edad en general de 22-90 años. De acuerdo a la literatura, la edad media en el momento del diagnóstico es de 65 a 74 años; sólo el 10% y el 2% de los pacientes son menores de 50 y 40 años, respectivamente. Con estos datos, este estudio tuvo una media de edad al diagnóstico de aproximadamente una década menor a la reportada, lo cual se ha ido observando este patrón en otros reportes, asociándolo a una edad de presentación menor en la población mexicana; como se evidencia en una cohorte realizada en 2017 en un nivel terciario de atención en salud de la Ciudad de México, determinándose una edad media al diagnóstico de 62 años, con un amplio rango que iba de los 35 a los 92 años. (3)

El espectro de la enfermedad clínica del mieloma múltiple, se expresa con signos y síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas en el hueso u otros órganos o con daño renal por depósito de inmunoglobulinas. Por lo que la

presentación clínica, se basa en el acrónimo "CRAB" por sus siglas en inglés: "C" elevación del calcio; "R" insuficiencia renal, "A" anemia, y "B" enfermedad ósea. En este trabajo se obtuvo la presencia de anemia al momento del diagnóstico, en un 36.53% (38 pacientes) en los pacientes no trasplantados frente al 34.26% (49 pacientes) de los trasplantados; enfermedad ósea en un 91.34% (95 pacientes) en los pacientes no trasplantados frente al 88.81% (127 pacientes) de los trasplantados; enfermedad renal en un 23% (24 pacientes) en los pacientes no trasplantados frente al 14.68% (21 pacientes) de los trasplantados y; hipercalcemia en un 4.8% (5 pacientes) en los pacientes no trasplantados frente al 9.09% (13 pacientes) de los trasplantados. Determinándose así la prevalencia de los síntomas en el siguiente orden: enfermedad ósea, anemia, enfermedad renal e hipercalcemia. Lo cual es comparable con la literatura. De acuerdo a un análisis retrospectivo de 1027 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en una sola institución encontró los siguientes síntomas y signos en el momento del diagnóstico de: anemia en el 73%, dolor/enfermedad ósea en el 58%, creatinina elevada en el 48% e hipercalcemia en el 28%. Considerándose así el mismo orden de prevalencia. (6)

El tipo de mieloma más frecuente fue el IgG (47.11% [49 pacientes] en no trasplantados frente al 50.34% [72 pacientes] en trasplantados), seguido de IgA (25.96% [27 pacientes] en no trasplantados frente al 22.37% [32 pacientes] en trasplantados), siendo el tipo IgD el que menos se presenta (0.96% [1 paciente] en no trasplantados frente al 0% [0 pacientes] en trasplantados). En 2003, se realizó un análisis que demostró que la prevalencia de los tipos de mieloma múltiple, siendo IgG el más frecuente (52%), seguido de IgA, Cadenas ligeras, no secretor, Biclinal, IgD e IgM (21%, 16%, 6.5%, 2%, 2%, 0.5% respectivamente). (8)

Para aplicar el sistema de estadificación, se utilizó la escala Durie-Salmon, que reúne los principales parámetros clínicos en correlación con la masa celular de mieloma medida (el número total de células de mieloma en el cuerpo). Este sistema demuestra la correlación entre la cantidad de mieloma y el daño que ha

causado, como enfermedad ósea o anemia, utilizando la cantidad de hemoglobina, calcio sérico, enfermedad ósea, daño renal e inmunoglobulina monoclonal sérica. Los resultados obtenidos, indican que la estadificación Durie-Salmón mayormente presentada fue IIIA en ambos grupos de estudio, correspondiendo al 47.11% (49 paciente) en pacientes no trasplantados y el 58% (83 pacientes) en paciente trasplantados, siendo la menor presentación el estadio IA en ambos grupos correspondiendo a menos del 6% (6 pacientes para ambos grupos). (4)

Por su parte, el sistema de estadificación internacional (ISS) utiliza como parámetros beta-2 microglobulina sérica, albúmina sérica y lactato deshidrogenasa sérica. Este es un sistema que proporcionó la clasificación de la enfermedad en tres etapas, siendo más potente, simple y reproducible. El ISS III se observó más en pacientes no trasplantados (37.5%) frente al ISS II (39.16%) en los pacientes trasplantados. (12)

Ambos sistemas de estadificación mencionados, funcionan bien para guiar el tratamiento en el momento del diagnóstico, pero sigue siendo controvertido su valor pronóstico. Por lo que se han creado 2 sistemas más de clasificación, donde se agregan los resultados de FISH en médula ósea para estratificar a los pacientes (R-ISS) y la ganancia/amplificación del cromosoma 1q [1q+] (R2-ISS).

En el ensayo clínico IFM 2018-04 se determinó que existe una alta tasa de negatividad de enfermedad mínima residual y una alta supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma recién diagnosticado que recibieron una inducción y consolidación de daratumumab, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona asociado a trasplante de progenitores hematopoyéticos. (20)

En el ensayo clínico MAIA publicado en 2019, se estudiaron a 737 pacientes con mieloma múltiple de recién diagnosticado que no eran elegibles para un autotrasplante de células madre para recibir daratumumab más lenalidomida y dexametasona o lenalidomida y dexametasona., teniendo como valoración

principal la supervivencia libre de progresión. Se concluyó que el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue significativamente menor en quienes recibieron daratumumab más lenalidomida y dexametasona que en los que recibieron lenalidomida y dexametasona (97 de 368 pacientes [26,4 %] en el grupo de daratumumab y 143 de 369 pacientes [38,8 %] en el grupo de control). (19)

De acuerdo a los ensayos mencionados, en la actualidad se considera en forma general, que la primera línea de tratamiento en pacientes no elegibles a tratamiento es daratumumab más lenalidomida y dexametasona (Dara-Rd) y, en los candidatos a trasplante, daratumumab, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (Dara-KRD). No obstante, en este centro de atención, el daratumumab (anticuerpo monoclonal), Lenalidomida (inmunomodulador) y carfilzomib (inhibidor de proteosoma) no son medicamentos disponibles para todos los pacientes. Asimismo, no son fármacos disponibles como primera línea de tratamiento, por lo que nuestro grupo de pacientes se ven expuestos a contar con mayores líneas de tratamiento y retraso en obtener las mejores respuestas terapéuticas en comparación con pacientes de países desarrollados. Sin embargo, los tratamientos se deberán ajustarse a edad, comorbilidades, efectos adversos presentados, toxicidades y preferencias del paciente. También se debe tener en cuenta, que incluso la administración de un fármaco en varios ciclos, puede no siempre ser suficiente para reducir o erradicar las células plasmáticas del mieloma múltiple. Además, los estudios retrospectivos tienen limitaciones, ya que las diferencias en los subtipos de enfermedades y los tratamientos previos pueden sesgar los resultados. (20)

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro trabajo, el tratamiento mayormente utilizado en ambos grupos fue CTD utilizándose en el 70.9% de los pacientes no trasplantados y el 53.8% de los que si se trasplantaron. El segundo esquema más utilizado fue el VTD, utilizándose en el 40.6% de los pacientes que se sometieron a trasplante y 48.5% de los que no se sometieron. (20)

El esquema PACE combinado con VTD, DT, VRD, KRD se utilizó en el 8.7% de los pacientes que no se sometieron a trasplante, comparado con solo el 1.4% de los que si se trasplantaron. Daratumumab fue utilizado en un 6.9% de los pacientes que no se trasplantaron, comparado con 6.3% de los que sí lo hicieron.
(20)

CONCLUSIÓN

Se analizaron a 247 paciente con diagnóstico de mieloma múltiple, (143 recibieron un trasplante autólogo de células troncales hematopoyéticos y 104 pacientes no fueron trasplantados). La edad promedio de edad fue menor a la reportada de la población mundial; sin embargo, concordante con la población hispana, apoyando las cohortes previas donde se observa una edad de diagnóstico menor en la población mexicana a la esperada. Este estudio apoya los reportes previos en cuanto al tipo de mieloma más frecuente (IgG), la presentación clínica (siendo la enfermedad ósea la más prevalente) y una mayor frecuencia del mieloma múltiple en hombres. El esquema de tratamiento más utilizado fue CTD en ambos grupos (70.9% en no trasplantados y 53.8% en trasplantados), siendo VTD el segundo esquema más utilizado en ambos grupos (48.5% y 40.6%, respectivamente). Nuestra población total alcanzó una media de supervivencia global de 127.55 meses, sin alcanzar hasta el momento la mediana, en ambos grupos. En el grupo de los no trasplantados la mediana de supervivencia global ha alcanzado 123.79 meses, a diferencia del grupo de no trasplantados donde aún no se alcanza y se encontró una media de 132.47 meses. Sin una diferencia estadísticamente significativa, con una prueba de Log Rank con una significancia de 0.137. En el análisis de supervivencia libre de progresión observamos que dentro de los pacientes que no se trasplantaron la mediana de supervivencia es menor, con 39.49 meses, comparado con 55.42 meses, siendo estadísticamente significativo de acuerdo a la comparación con Log Rank (Mantel-Cox), con una chi-cuadrada de 4.807, que con un grado de libertad nos otorgó una significancia de 0.028.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updates criteria for multiple myeloma diagnosis. *Lanceta Oncol*. 2014 Nov; 15 :538–548. DOI: 0.1016/S1470-2045(14)70442-5.
3. Espinoza-Zamora JR, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio Y de la C. La carga del mieloma múltiple en México: una investigación epidemiológica del Sistema Nacional de Salud. *Gac Mex Oncol*. 2020 Apr; 19(4):135-142. DOI: 10.24875/j.gamo.19000281.
4. Brown LM, Gridley G, Check D, et al. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008 Apr; 111(7): 3388–3394. DOI: 10.1182/blood-2007-10-121285.
5. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011 Jul; 47:1606–1615. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.01.020.
6. Medical Masterclass contributors; Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)*. 2019 Jan;19(1):58-60.
7. Landgren O, Kyle RA, Pfeifer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*. 2011 May; 117 (21): 5573–5581. DOI: 10.1182/blood-2011-01-270140.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2006 Mar; 354:1362–1369. DOI: 10.1056/NEJMoa054494.
9. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015 May; 125 (20): 3069–3075. DOI: 10.1182/sangre-2014-09-568899

10. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003 Jun; 121(5):749-57. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.
11. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013 Aug; 369 :438–447. DOI: 10.1056/NEJMoa1300439.
12. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May; 23 :3412–3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
13. Sawyer JR. The prognostic importance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Gen*. 2011 Jan; 204 :3–12. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.11.002.
14. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016 Dec; 43(6):676-681. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
15. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975 Sep; 36(3):842-54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u.
16. Pulte D, Jansen L, Castro FA, et al. Tendencias en la supervivencia de pacientes con mieloma múltiple en Alemania y Estados Unidos en la primera década del siglo XXI. *J Hematol Oncol*. 2016 Oct; 171(2):189-196. DOI: 10.1111/bjh.13537.
17. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: definition of criteria and provision of evidence. *Blood* 2014 Nov; 124(20):3043-51. DOI: 10.1182/blood-2014-07-552059.
18. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol*. 2022 Aug; 97(8):1086–1107. DOI: 10.1002/ajh.26590.

19. Kropff M, Liebisch P, Knop S, et al. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol.* 2009 Nov; 88(11):1125-30. DOI: 10.1007/s00277-009-0726-6.
20. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012 Aug; 120(8):1589–1596. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408922.
21. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep; 371:895–905. DOI: 10.1056/NEJMoa1402888
22. Granot N., Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. 2020 Dec 1; 105(12):2716–2729. DOI: 10.3324/haematol.2019.245688
23. Bonig H, Papayannopoulou T. Mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells: general principles and molecular mechanisms. 2012 Jun; 904:1-14. DOI: 10.1007/978-1-61779-943-3_1.
24. Copelan EA, Chojecki A., Lazarus HM, Avalos BR Allogeneic hematopoietic cell transplantation; today's renaissance. *Blood Rev.* 2019 Mar; 34:34-44. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.001.
25. Ferrari G., Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using hematopoietic progenitor and stem cells. *Nat Rev Genet* 2021. Apr;22(4):216-234. DOI: 10.1038/s41576-020-00298-5.
26. Naldini L. Genetic engineering of hematopoiesis: current stage of clinical translation and future perspectives. 2019 Mar; 11(3):e9958. DOI: 10.15252/emmm.201809958
27. Hsu YM, Cushing MM. Autologous Stem Cell Mobilization and Collection. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Jun; 30(3):573-89. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.01.004.
28. Kim JS. Hematopoietic stem cell mobilization: current status and future outlook. *Blood Res.* 2017 Jun; 52(2):79–81. DOI: 10.5045/br.2017.52.2.79


29. Douglas KW, Gilleece M, Hayden P et al. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. *J Clin Apher.* 2018 Feb; 33(1):46-59. DOI: 10.1002/jca.21563.
30. Wuchter P, Ran D, Bruckner T et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Apr; 16(4):490-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.
31. Moreb JS, Byrne M, Shugarman I et al. Poor peripheral blood stem cell mobilization affects long-term outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *J Clin Apher.* 2018 Feb; 33(1):29-37. DOI: 10.1002/jca.21556.
32. Azar N, Ouzegdoh M, Choquet S, Leblond V. Impact of plerixafor (Mozobil) on hospital efficiency: single center experience. *J Clin Apher.* 2018 Feb; 33(1):5-13. DOI: 10.1002/jca.21551.
33. Karres D, Ali S, van Hennik PB et al. EMA Recommendation for the Pediatric Indications of Plerixafor (Mozobil) to Enhance Mobilization of Hematopoietic Stem Cells for Collection and Subsequent Autologous Transplantation in Children with Lymphoma or Malignant Solid Tumors. *Oncologist.* 2020 Jun; 25(6):e976-e981. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0898.
34. Fricker SP. Physiology and pharmacology of plerixafor. *Transfus Med Hemother.* 2013 Aug;40(4):237-45. DOI: 10.1159/000354132.
35. Gyurkocza B., Sandmaier BM Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood.* 2014 Jul; 124:344–353. DOI: 10.1182/blood-2014-02-514778.
36. Magnani A, Pondarré C, Bouazza N, et al. Extensive multilineage analysis in patients with mixed chimerism after allogeneic transplantation for sickle cell disease: insight into hematopoiesis and engraftment thresholds for gene therapy. *Haematologica.* 2020 May; 105(5):1240-1247. DOI: 10.3324/haematol.2019.227561.

37. Río P., Navarro S., Wang W., Sánchez-Domínguez R., Pujol R.M., Segovia J.C., Bogliolo M., Merino E., Wu N., Salgado R., et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with fanconi anemia. *Nat. Med.* 2019 Sep; 25:1396–1401. DOI: 10.1038/s41591-019-0550-z.
38. De Kruijf EFM, Fibbe WE, Pel M. van. Cytokine-induced hematopoietic stem and progenitor cell mobilization: unraveling the interactions between stem cells and their niche. *Ann NY Acad Sci.* 2020 Apr; 1466(1):24-38. DOI: 10.1111/nyas.14059.
39. Tay J., Levesque J.-P., Winkler IG Cellular players of hematopoietic stem cell mobilization in the bone marrow niche. *Int J Hematol.* 2017 Feb; 105(2):129-140. DOI: 10.1007/s12185-016-2162-4.
40. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med* 1996 Jul; 11;335(2):91-7. DOI: 10.1056/NEJM199607113350204.
41. Knop et al.: Autologous Followed By Allogeneic Versus Tandem-Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed FISH-del13q Myeloma *Blood.* 2014 Dec; 124(21):43. DOI: 10.1182/blood.V124.21.43.43
42. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [citado 2023 Abr 21]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
43. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [citado 2023 Abr 21] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
44. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la

salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2023 Abr 23]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

 Instituto Mexicano del Seguro Social Supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza.	
FICHA DE IDENTIFICACIÓN	
Nombre (siglas)	
NSS	
Fecha de nacimiento	
Edad	
Genero	
Peso	
Talla	
IMC	
SC	
Categoría de peso	
ANTECEDENTES	
Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial sistémica <input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar <input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/>	
DIAGNÓSTICO	
Tipo de mieloma	No secretor <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgA <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgD <input type="checkbox"/> IgE <input type="checkbox"/> Cadenas ligeras Kappa <input type="checkbox"/> Cadenas ligeras Lamda <input type="checkbox"/>
ISS	I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/>
Durie-Salmon	IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> IIA <input type="checkbox"/> IIB <input type="checkbox"/> IIIA <input type="checkbox"/> IIIB <input type="checkbox"/>
Clínica al diagnóstico	Anemia <input type="checkbox"/> Enfermedad ósea <input type="checkbox"/> Hipercalcemia <input type="checkbox"/> Enfermedad renal <input type="checkbox"/>
TRATAMIENTO	
No. de líneas de tratamiento previas	
Tratamiento recibido	Td <input type="checkbox"/> CTD <input type="checkbox"/> VTD <input type="checkbox"/> VRD <input type="checkbox"/> VRD lite <input type="checkbox"/> VCD <input type="checkbox"/> CRD <input type="checkbox"/> VTD-PACE <input type="checkbox"/> DT-PACE <input type="checkbox"/> VRD-PACE <input type="checkbox"/> D-VCD <input type="checkbox"/> D-VRD <input type="checkbox"/> D-VTD <input type="checkbox"/> D-KRD <input type="checkbox"/> CyBORD <input type="checkbox"/> KCD <input type="checkbox"/> KRd <input type="checkbox"/> KTD <input type="checkbox"/> MPT <input type="checkbox"/> MTD <input type="checkbox"/> DoxoPeg + CD <input type="checkbox"/> DoxoPeg + TD <input type="checkbox"/> DoxoPeg + VD <input type="checkbox"/> VAD <input type="checkbox"/> Vd <input type="checkbox"/> Rd <input type="checkbox"/>
Tipo de respuesta lograda (Respuesta completa rigurosa, Respuesta completa, Muy buena respuesta parcial, respuesta parcial)	
SUPERVIVENCIA	
Fecha del primer trasplante	
Fecha del segundo trasplante	
Fecha de recaída	
Fecha de muerte	
Tiempo libre de enfermedad (meses)	
Dra. Karina Angélica Arzate Ramírez Residente de Tercer Año de la Especialidad en Hematología Centro Médico Nacional La Raza Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"	

ANEXO 2 Formato carta de confidencialidad

Ciudad de México a julio de 2023

El C. _____, investigador responsable del proyecto titulado **Supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza** con domicilio ubicado en Seris y Zaachila Sin número, Colonia La Raza, CP 02990, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México, se compromete a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en su carácter de investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de protección de Datos Personales de los Particular y el Código Penal de la Ciudad de México, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la material.

Acepto

Nombre y Firma

ANEXO 3 Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado

Fecha: 00/00/2023

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Historia clínica: Edad, género, índice de masa corporal, antecedentes personales patológicos
- b) Resultado de laboratorios
- c) Resultado de evaluación diagnóstico mieloma

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de ésta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza**, cuyo propósito es producto comprometido (tesis).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre y Firma

ANEXO 4 Carta de Autoría

Ciudad de México a julio del 2023

Al firmar el presente reconocimiento de autoría, estoy de acuerdo con la tesis enviada para su revisión al Comité de Investigación (CIS) (3501) y al Comité de Ética en Investigación (CEI) (35018), de la Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Respondo por la autoría propia y acepto la de los demás investigadores, mujeres y hombres, por haber contribuido sustancialmente en la revisión y en la elaboración del proyecto de investigación con título **“Supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza.”** y número de registro _____ . Recordando que el investigador principal: “Será directamente responsable de los aspectos científicos y éticos de la investigación propuesta. Art.13 y 14, así como en los Art. 100, 109,111, y 112. De la Ley General de Salud en México. Y de someter al CI y al CEI la solicitud de evaluación.

Orden de Autoría	Nombre Completo	Matricula	ORCID	Firma
Principal				
Asociado				

Este reconocimiento de autoría se llevó a cabo en la Ciudad de México, el día julio del año 2023

ANEXO 5 Carta de no conflicto de interés

Ciudad de México a Julio del 2023

Conflicto de interés: Cualquier circunstancia o situación en la que el juicio profesional o la integridad de las acciones de un individuo o de la institución respecto a un interés primario se ve indebidamente afectado por un interés secundario, los cuales pueden ser financieros o personales, como el reconocimiento profesional, académico, concesiones o privilegios a terceros (ONU).

Nombre del proyecto de investigación: **Supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Nacional Médico La Raza.”.**

Número de Registro: _____

Responda a las preguntas concernientes a usted y a sus “familiares directos”. Este formato pretende identificar y abordar los conflictos de intereses, existentes y potenciales.

Tengo algún conflicto de interés que reportar	SI	NO
Si tiene algún conflicto, especifique cuál		X
Relación directa con la Investigadora o Investigador o sus colaboradores		X
Relación profesional directa con los derechohabientes que participan en el estudio		X
Algo que afecte su objetividad o independencia en el desempeño de su función		X

Si usted contestó afirmativamente a cualquiera de las preguntas formuladas arriba, por favor proporcione los detalles:

Declaro bajo protesta de decir verdad que la información señalada es correcta. En caso de incumplimiento de lo estipulado en el presente documento, me someto a las sanciones contenidas en Ley Federal de Responsabilidad de los Servidores Públicos, el Código de Conducta del Servidor Público del IMSS y las que de acuerdo a la falta apliquen

Nombre Completo y firma Asesor del proyecto de investigación.