



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS, SUPERVIVENCIA Y RESULTADOS
DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN MIELOMA MÚLTIPLE
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
2010-2020

PRESENTADA POR
ESTHEFANY ALEXANDRA SEMINARIO AZULA

ASESOR
MOISES ERNESTO ROSAS FEBRES

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

LIMA – PERÚ
2022



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS, SUPERVIVENCIA Y RESULTADOS
DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN MIELOMA MÚLTIPLE
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
2010-2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
ESTHEFANY ALEXANDRA SEMINARIO AZULA**

**ASESOR
MTRO. MOISES ERNESTO ROSAS FEBRES**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

| | Págs. |
|---|-------|
| Portada | 1 |
| Índice | 2 |
| CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 3 |
| 1.1 Descripción de la situación problemática | 3 |
| 1.2 Formulación del problema | 3 |
| 1.3 Objetivos | 4 |
| 1.3.1 Objetivo general | 4 |
| 1.3.2 Objetivos específicos | 4 |
| 1.4 Justificación | 4 |
| 1.4.1 Importancia | 4 |
| 1.4.2 Viabilidad y factibilidad | 5 |
| 1.5 Limitaciones | |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1 Antecedentes | 6 |
| 2.2 Bases teóricas | 10 |
| 2.3 Definición de términos básicos | 14 |
| CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES | 17 |
| 3.1 Formulación | 17 |
| 3.2 Variables y su definición operacional | 17 |
| CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA | 21 |
| 4.1 Diseño metodológico | 21 |
| 4.2 Diseño muestral | 21 |
| 4.3 Técnicas de recolección de datos | 22 |
| 4.4 Procesamiento y análisis de datos | 22 |
| 4.5 Aspectos éticos | 22 |
| CRONOGRAMA | 24 |
| PRESUPUESTO | 25 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 26 |
| ANEXOS | |
| 1. Matriz de consistencia | |
| 2. Instrumentos de recolección de datos | |

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Dentro de todas de las enfermedades hematológicas, el mieloma múltiple (MM) corresponde al 10% de neoplasias malignas en el mundo (1, 2). Este problema se asocia a una importante carga de enfermedad, causada por la destrucción ósea que genera dolor y que puede llegar a producir fracturas patológicas, además de causar daño de otros órganos, principalmente el riñón por el acúmulo de cadenas ligeras.

Acercas del tratamiento de esta patología, con la aparición de nuevos regímenes de quimioterapia, este se ha modificado en los últimos años. El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) se considera el estándar de tratamiento para pacientes menores de 70 años con mieloma múltiple, pero, aunque el objetivo de este no es la curación total, existe evidencia que demuestra una mejor supervivencia libre de progresión y mejor calidad de vida, además se describen períodos libres de tratamiento, que en aquellos tratados solo con quimioterapia (3, 4).

Las tasas de respuesta completa, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión a cinco años, han mejorado los últimos tiempos (5, 6). Además, la mortalidad por trasplante autólogo ha descendido significativamente, es por este motivo que decidimos realizar este trabajo descriptivo para corroborar la magnitud e importancia de estos resultados en la práctica clínica de un hospital del seguro social en el país. En Perú no se han encontrado estudios que describan estos resultados ni características de los pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo (7, 8).

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las características, supervivencia y resultados del trasplante autólogo en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple del servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de 2010 a 2020?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Describir la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo del servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de 2010 a 2020.

Objetivos específicos

Identificar las características generales de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple tratados con trasplante autólogo en el servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de 2010 a 2020.

Determinar la respuesta a corto plazo del trasplante según los criterios del grupo internacional de mieloma múltiple en el servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de 2010 a 2020.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

En nuestra institución, al momento, no contamos con datos y cifras actualizadas sobre las características clinicopatológicas, criterios de respuesta al tratamiento, así como de la sobrevida global y libre de enfermedad de los casos de mieloma múltiple que han sido tratados con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en el servicio de Hematología Clínica.

Los resultados de este estudio serán de suma importancia puesto que proporcionarán información detallada y actual sobre el tratamiento de esta enfermedad y las respuestas a corto y largo plazo de los casos sometidos a trasplante autólogo. Asimismo, estos resultados podrían contribuir a tener evidencia de mejores opciones

terapéuticas y de este modo poder ofrecer una mejor calidad de vida a pacientes con esta enfermedad, ya que al año manejamos en promedio 22 pacientes con reciente diagnóstico de mieloma múltiple.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El presente proyecto de investigación será evaluado y se realizará según la aceptación por el comité de ética tanto de la universidad de San Martín de Porres como del Hospital Guillermo Almenara. Además, será autofinanciado y contará con el apoyo de 2 médicos residentes de tercer año de la especialidad y dos médicos asistentes del departamento de Hematología Clínica del hospital.

1.5 Limitaciones

Algunas limitaciones que podríamos encontrar serían la no disponibilidad de las historias clínicas completas de algunos pacientes o falta de algún dato requerido para la ficha de recolección de datos, por lo que se excluirán de la investigación aquellos pacientes de los que no tengamos la data completa. Además, se solicitará una lista previa de todos los pacientes sometidos a trasplante en los años a considerar para así poder recolectar la mayor información y casos posibles.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Jaramillo F et al. realizaron una publicación en Colombia, en la cual describieron resultados del trasplante autólogo en 103 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple entre 2008 y 2016, de los cuales el tipo de inmunoglobulina secretada en su mayoría fue IgG en 75%, IgA en 18%, no secretor en 5% y oligosecretor en 2% de pacientes. El promedio de edad al momento del trasplante fue 57 años y solo se pudo valorar la respuesta en 89 pacientes porque a algunos perdieron seguimiento en el tiempo.

Como resultado, se obtuvo que 33% tuvieron una muy buena respuesta parcial posterior al trasplante, 25% respuesta completa estricta, 22% respuesta completa, 12% respuesta parcial y 8% recaída o progresión de enfermedad. Luego del trasplante, al 50.5% de pacientes se les administró terapia de mantenimiento, a solo cinco pacientes se les administró terapia de consolidación, cuatro de ellos con bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRD) y uno de ellos con bortezomib, talidomida, dexametasona (VTD). Se evidenció que la supervivencia global a cinco años fue 71% y la supervivencia libre de progresión 40%.

La supervivencia global de los pacientes que recibieron o no mantenimiento a los cinco años fue de 61 y 90% respectivamente. En cuanto a la supervivencia libre de progresión según respuesta, obtuvieron que los pacientes que tenían respuesta completa o respuesta completa estricta pretrasplante tuvieron una supervivencia libre de progresión a los cinco años del 55%, y los que presentaron muy buena respuesta parcial o respuesta parcial, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue 28% (9).

Sarmiento M et al. desarrollaron un estudio retrospectivo de una base de datos acerca del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas desde 1992 hasta el 2014, donde se realizaron 53 trasplantes en adultos con mieloma múltiple; el promedio de

edad al momento del trasplante fue de 53 años y, en su mayoría, hombres. En cuanto al subtipo más frecuente, 31 eran IgG, 5 IgA, 4 de ellos eran cadenas ligeras, 2 eran de tipo no secretores y 6 tenían diagnóstico de amiloidosis sistémica. Acerca del estado de enfermedad al momento del trasplante, 34 pacientes llegaron al trasplante en primera remisión completa, un paciente en remisión parcial, nueve con enfermedad activa al momento del trasplante y un paciente en segunda remisión completa.

Se obtuvo, con un promedio de seguimiento a cinco años, una supervivencia global de 55% y la mortalidad por el trasplante se evidenció durante los primeros 10 años donde se usaba acondicionamiento de una intensidad máxima, obteniéndose un 90% de mortalidad global por trasplante. Posterior al año 2001, donde se modifica el esquema de acondicionamiento, se tuvo una mortalidad del 16%, dentro de los cuales el 7% tuvo como causa directa la toxicidad del propio trasplante y el resto fallecieron por progresión de la enfermedad (10).

Al Hamed R et al. ejecutaron un análisis retrospectivo de pacientes que se sometieron a trasplante por MM en los centros de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea entre 1995 y 2019. Incluyeron 117 711 pacientes en 575 centros. La mediana de edad aumentó de 55 a 61 años, y el porcentaje de pacientes con edad > 65 años pasó del 7% al 30%. El uso de la inducción basada en quimioterapia disminuyó significativamente, siendo reemplazado en gran medida por regímenes basados en bortezomib. La tasa de respuesta completa a los dos años aumentó del 22 % al 42 %. Las tasas de supervivencia libre de progresión a cinco años y de SG aumentaron de 28 % a 31 % y de 52 % a 69 %, respectivamente. La mortalidad por trasplante descendió del 5.9% al 1.5% (11).

Stadtmauer E et al. realizaron un estudio prospectivo de fase III en 54 centros de trasplante de Estados Unidos, desde junio 2010 hasta noviembre 2013, donde se inscribieron 758 pacientes. Dentro de estos, el 91% tenía respuesta parcial, 47% muy buena respuesta parcial y el 18% tuvo respuesta completa. Según la evaluación citogenética el 29% fueron clasificados como alto riesgo (12).

Remaggi G et al. evaluaron el trasplante alogénico en Argentina, entre los años 1995 y 2009, donde 24 pacientes recibieron trasplante alogénico como parte del tratamiento de mieloma múltiple, donde la edad promedio fue de 47.5 años. Acerca del estado de la enfermedad previo al trasplante, dos se encontraron en remisión completa, 19 en remisión parcial y tres con progresión de la enfermedad.

Además, 14 pacientes recayeron después de un trasplante autólogo y 10 habían recibido trasplante alogénico como parte de la primera línea de tratamiento. Acerca de la mortalidad relacionada con el trasplante, reportó un 37.5 %, dentro de los cuales se describen como causas, sepsis en cuatro casos, hemorragia del sistema nervioso central en tres casos y enfermedad del injerto contra el huésped agudo en dos casos. En este estudio acerca de la respuesta al trasplante, 12 pacientes que corresponden al 50% tuvieron remisión completa y tres pacientes remisión parcial; uno de los pacientes recayó rápidamente postrasplante y, en ocho pacientes, no pudo ser evaluada la enfermedad por haber fallecido precozmente (13).

Roussel et al. realizaron un estudio multicéntrico de fase 3 en 700 pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años en el año 2009, donde el promedio de edad fue de 56,7 años y la mayoría eran hombres. Este estudio se ejecutó en Francia, Bélgica y Suiza para valorar la calidad de vida en pacientes que recibieron inducción con lenalidomida, bortezomib y dexametasona (RVd) seguida de terapia de consolidación con trasplante autólogo + RVd (RVd-ASCT) o solo RVd; ambos grupos recibieron terapia de mantenimiento con lenalidomida durante 1 año. Se describe que en el grupo de RVd-ASCT, hubo un empeoramiento transitorio en la calidad de vida relacionada con la salud inmediatamente después del trasplante autólogo, lo que sugiere que el tratamiento con RVd va acompañada de mejoras generales de la calidad de vida (14).

Mohty M et al. hicieron, en 2004, una revisión por 28 expertos del grupo europeo para trasplante de médula ósea acerca de los mejores enfoques para la movilización en trasplante autólogo en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma. En

los pacientes con mieloma múltiple, la dosis más alta de ciclofosfamida asociado a factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) es probablemente la estrategia de quimio movilización más utilizada, mientras que algunos estudios también sugieren enfoques de movilización con etopósido (15).

Attal M et al. incluyeron en su estudio a pacientes con mieloma múltiple de 69 centros de Francia, Bélgica y Suiza, que fueron reclutados desde noviembre de 2010 hasta noviembre de 2012, de los cuales 350 recibieron terapia de inducción con 3 ciclos de RVd y luego terapia de consolidación con cinco ciclos adicionales de RVd y otros 350 recibieron dosis altas de Melfalan + trasplante, seguidas de 2 ciclos adicionales de RVd. Ambos grupos de pacientes recibieron mantenimiento por un año con lenalidomida.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue más larga en los pacientes que se sometieron a trasplante que en el grupo que recibió solo RVd. Además, el porcentaje de casos que tenían respuesta completa fue mayor en los que fueron sometidos a trasplante que en los que recibieron RVd solo. Sin embargo, la supervivencia global a los cuatro años, no difirió considerablemente entre los pacientes sometidos a trasplante que en el grupo que sólo recibió RVd, la cual fue de 81 y 82% respectivamente (16).

St Bernard R et al., en un estudio retrospectivo, analizaron las toxicidades y eficacia de 33 pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis y mieloma múltiple que se sometieron a trasplante entre 1998 y 2012. Se encontraron que las toxicidades más frecuentes fueron mucositis, infección y sangrado dentro de las no hematológicas, y dentro de las hematológicas, la neutropenia febril y el requerimiento transfusional de sangre y plaquetas en casi todos los pacientes. De todos ellos, siete se volvieron independientes diálisis y se concluyó que el trasplante es un tratamiento eficaz incluso en pacientes con diálisis con altas tasas de respuesta y supervivencia (17).

Fenk R et al. realizaron un ensayo aleatorizado que comparó un régimen de acondicionamiento intensivo y uno estándar seguido por el trasplante autólogo de células madre. Aleatoriamente, 56 pacientes recibieron solo melfalan como tratamiento estándar y otro grupo recibió idarrubicina, melfalan y ciclofosfamida como terapia intensiva. Después de un seguimiento de cinco años, la mediana del tiempo hasta la progresión y la supervivencia global no fueron diferentes entre ambos grupos; por tanto, el acondicionamiento intensivo tuvo una toxicidad intolerablemente alta sin mejorar el resultado del trasplante en pacientes con mieloma múltiple (18).

Jones J et al. realizaron una cohorte retrospectiva compuesta por 8891 pacientes con mieloma múltiple y linfoma admitidos en hospitales de los EE. UU. para un TCMH autólogo durante un período de dos años (2000-2001). Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones y la mucositis, ambas se asociaron con mayores costos hospitalarios. La mortalidad intrahospitalaria fue rara (<5%) y el acondicionamiento previo al trasplante con irradiación corporal total se asoció fuertemente con complicaciones infecciosas, mayor costo y muerte (19).

2.2 Bases teóricas

Definición

El mieloma múltiple es una patología caracterizada por la presencia anormal de células plasmáticas que van a producir una inmunoglobulina monoclonal. Estas células van a proliferar en médula ósea y pueden provocar una destrucción ósea extensa, causante de lesiones osteolíticas o fracturas patológicas (20).

Representa aproximadamente el 1 a 2% de todos los cánceres en el mundo y un poco más del 17% de las todas las neoplasias malignas hematológicas. Es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino y más común en personas de ascendencia afroamericana (21). Es una neoplasia con importante morbilidad y mortalidad. Se reportan alrededor de 160 000 casos nuevos y 106 000 muertes por año por causa de esta enfermedad en el mundo (22).

Según la edad, el mieloma múltiple es una patología que se presenta en adultos mayores, donde el promedio al diagnóstico es de 65 a 74 años; solo se describen un 10 y 2% de pacientes menores de 50 y 40 años, respectivamente. El mieloma múltiple se presenta en todas las razas, sin embargo, la incidencia en afroamericanos y negros es de 2 a 3 veces mayor que en blancos (23).

Los pacientes con mieloma múltiple presentan signos o síntomas relacionados con la aparición de células plasmáticas en huesos u otros órganos, o con daño renal causado por el depósito de inmunoglobulinas. Un análisis retrospectivo de 1027 pacientes diagnosticados con mieloma en una sola institución encontró anemia 73%, dolor óseo 58%, creatinina elevada 48%, fatiga o debilidad generalizada 32%, hipercalcemia 28% y pérdida de peso 24% de pacientes. Los síntomas y signos presentes en menos del 5% incluyen parestesias en 5%, hepatomegalia en 4%, esplenomegalia en 1%, linfadenopatía en 1% y fiebre en 0.7% de pacientes (24).

Los plasmocitomas extramedulares se observan en aproximadamente el 7% de los pacientes con mieloma múltiple al momento del diagnóstico y se detectan mejor mediante PET/CT. La presencia de plasmocitoma extramedular al momento del diagnóstico se asocia con una supervivencia inferior. Se describe que un 6% adicional de pacientes desarrollará plasmocitoma extramedular durante en curso de la enfermedad (25).

La mayoría de los pacientes con mieloma múltiple tendrán una proteína monoclonal (M) producida por las células plasmáticas malignas, que puede detectarse mediante el análisis de cadenas libres ligeras en suero (FLC) y/o electroforesis con inmunofijación en sangre y orina. La electroforesis demostrará una banda localizada o pico monoclonal en aproximadamente el 80% de los pacientes con mieloma. La adición de inmunofijación de proteínas séricas aumenta la sensibilidad a más del 90% y si además se realiza el FLC en suero o estudios de proteínas M en orina, la sensibilidad aumenta hasta 97% o más (26).

Se considera que los pacientes sin análisis de proteína M detectable por alguno de estos estudios, corresponde a un mieloma “no secretor”. Los patrones de presentación de mieloma múltiple pueden presentarse como producción de cadenas pesadas de inmunoglobulina más cadenas ligeras, cadenas ligeras solas o ninguna, con la siguiente frecuencia de inmunofijación sérica: IgG 52%, IgA 21%, cadenas ligeras kappa o lambda solamente (Bence Jones) 16%, IgD 2%, biclonal 2%, IgM 0.5% y negativo (no secretor u oligosecretor) 6.5% (27).

Diagnóstico

El aspirado de médula ósea y la biopsia son una parte clave de la evaluación diagnóstica de la sospecha de mieloma múltiple. Las células plasmáticas clonales de la médula ósea mayor e igual al 10% es un criterio importante para el diagnóstico. La clonalidad debe establecerse mostrando una restricción de cadena ligera kappa/lambda en citometría de flujo, inmunofluorescencia o inmunohistoquímica en la biopsia. El porcentaje de células plasmáticas clonales identificadas mayor o igual al 60%, es un diagnóstico de mieloma, independientemente de otros hallazgos (28).

Las imágenes son una parte clave de la evaluación de los pacientes con mieloma múltiple. Se prefiere la imagen transversal (tomografía computarizada, PET/CT, resonancia magnética) porque son más sensibles que las radiografías simples.

En caso se sospecha de enfermedad extramedular fuera de la columna vertebral, la PET/CT es útil, ya que parece ser más sensible para la detección de la enfermedad extramedular, pero se asocia con una mayor exposición y costo a la radiación. La resonancia magnética se prefiere para pacientes con compromiso medular y sospecha de compresión medular (29).

El diagnóstico de mieloma múltiple requiere el cumplimiento de los siguientes criterios: Células plasmáticas clonales en médula ósea mayor o igual al 10% o plasmocitoma de tejidos blandos comprobado por biopsia además de uno de los criterios abajo:

Evidencia de daño de órgano asociado o deterioro de tejido (CRAB): anemia con Hb <10 g/dL o >2 g/dL debajo del valor normal, hipercalcemia con calcio sérico >11 mg/dl o >2,75 mmol/litro, insuficiencia renal con depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina en sangre > 2 mg/dL, a nivel óseo: una o más lesiones osteolíticas mayor o igual a 5 mm en imágenes.

Marcadores asociados con una progresión al daño de órgano terminal: mayor o igual al 60% de células plasmáticas en médula ósea, relación entre cadenas libres ligeras implicadas/no implicadas de 100 o más (siempre que el valor de CLL implicadas sea mínimo 100 mg/L), RMN con evidencia de más de una lesión local que afecta al hueso o la médula ósea.

Estadaje

Se desarrolló un sistema internacional de estadificación (ISS) basado en 10 750 pacientes con mieloma no tratados previamente, sobre los datos de los niveles séricos de beta-2-microglobulina (B2M) y albúmina sérica para dividir la carga de enfermedad en tres etapas con importancia pronóstica:

Estadio I: B2M <3,5 mg/L y albúmina en sangre mayor o igual a 3,5 g/dL

Estadio II: ni estadio I ni III

Estadio III: B2M mayor o igual a 5,5 mg/L.

Tratamiento

El tratamiento estándar del mieloma múltiple depende en gran medida del estado físico del paciente y del estado de salud subyacente. Para quienes gozan de buena salud y son menores de 70 a 75 años, el tratamiento de primera línea para los pacientes recién diagnosticados comprende un régimen de triple terapia que generalmente incluye un IMiD como talidomida o lenalidomida y un inhibidor de proteosoma en combinación con glucocorticoides, seguido de trasplante autólogo y terapia de mantenimiento con dosis bajas (30).

Criterios de respuesta

El grupo internacional de mieloma múltiple (IMWG) determinó como criterios de respuesta al tratamiento y para definir cuándo se ha producido una recaída a la enfermedad residual mínima negativa (MDR) como la ausencia aberrante clonal por citometría de flujo o aspirado de médula ósea; respuesta completa estricta (sCR) que además de los criterios de respuesta completa, estos tienen una proporción normal de cadenas libres ligeras y no tienen células clonales por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia de la médula ósea. La respuesta completa como la ausencia de pico monoclonal en sangre y orina por inmunofijación sin evidencia de plasmocitoma tejido blando, además de menos del 5% de células plasmáticas en aspirado y biopsia de médula ósea.

La muy buena respuesta parcial (VGPR) cuando hay presencia de proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por proteinograma electroforético, o al menos una disminución del 90% de proteína M en sangre con una proteína M en orina menor a 100 mg/24h. La respuesta parcial (PR) corresponde a una disminución mayor o igual al 50% de la proteína M sérica y disminución de la proteína M en orina de 24 horas en un 90% o hasta menos de 200 mg en 24 horas, además necesita una disminución del 50% del tamaño de cualquier plasmocitoma de tejido blando si está presente al inicio.

La respuesta mínima (MR) corresponde a una disminución mayor e igual al 25% pero menor e igual al 49% de proteína M en sangre y disminución de la proteína M en orina de 24 horas de 50 a 89%, si están presentes al inicio del estudio además requiere una disminución mayor e igual a 50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejido blando. La enfermedad estable (SD) no corresponde a los criterios de CR, VGPR, PR o PD, y la enfermedad progresiva (EP) corresponde al incremento del 25% desde el nivel de respuesta más bajo en cualquiera de los criterios. La EP también se evidencia cuando hay un aumento $\geq 50\%$ en el tamaño o el desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos. Se puede documentar una recaída clínica en base al desarrollo de uno o más de los siguientes síntomas atribuibles al mieloma: calcio

sérico > 11,5 mg/dl, reducción de la hemoglobina de ≥ 2 g/dl, aumento de creatinina en sangre ≥ 2 mg/dl, hiperviscosidad relacionada con la para proteína sérica (25).

La profundidad de la respuesta tiene valor pronóstico en el mieloma múltiple. Los pacientes que alcanzan una enfermedad mínima residual (EMR) tienen una supervivencia global y libre de progresión superior en comparación con aquellos en quienes la EMR muestra enfermedad residual (26).

2.3 Definición de términos básicos

Sobrevida global: Tiempo en meses transcurrido entre el inicio de quimioterapia y la presentación de la muerte (21).

Sobrevida libre de enfermedad: Tiempo en meses desde que se inicia el tratamiento y el desarrollo de recaída (21).

Inmunoglobulina secretada: cadenas pesadas de inmunoglobulina más cadenas ligeras, cadenas ligeras solas o ninguna, existen los de tipo IgG, IgA, solo cadena kappa o lambda, IgD, biclonal, IgM o negativo (27).

Mieloma no secretor: Se define por la inmunofijación normal en suero y orina o la relación de CLL en suero normal (27).

Mieloma Oligosecretor: Definido como ausencia de enfermedad medible en suero u orina por los siguientes parámetros: proteína M en sangre < 1g/dL, y proteína M en orina < 200 mg/24 horas (27).

Enfermedad residual mínima negativa (MDR): Ausencia aberrante clonal por citometría de flujo o aspirado de médula ósea (25).

Respuesta completa estricta (sCR): Además de los criterios de respuesta completa, estos pacientes tienen una proporción normal de CLL y no tienen células clonales por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia de la médula ósea (25).

Respuesta completa (RC): No presencia de pico monoclonal en sangre y orina por inmunofijación sin evidencia actual de plasmocitoma de tejido blando. Además, en el aspirado y biopsia de médula ósea debe encontrarse <5% de células plasmáticas clonales. En los casos de mieloma múltiple que carecen de proteínas M medibles en sangre y orina que se controlan mediante niveles de CLL, la definición de RC requiere una normalización del cociente CLL además de los criterios anteriores (25).

Muy buena respuesta parcial (VGPR): pico monoclonal en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis; o al menos una disminución de 90% en suero con una proteína M en orina menor a 100 mg/24h. En casos de pacientes que carecen de proteínas M medibles en sangre y orina que se controlan mediante niveles de CLL, se sugiere una disminución mayor al 90% en la relación entre los niveles de cadenas libres ligeras implicadas y no implicadas (25).

Respuesta parcial (RP): Disminución mayor o igual al 50% de la proteína M sérica y disminución de la proteína M en orina de 24 horas en un 90% o hasta <200 mg en 24 horas. En los pacientes que carecen de proteínas M medibles en suero y orina, la definición de PR necesita una disminución mayor e igual al 50% en la relación entre los niveles de cadenas libres ligeras involucradas y no involucradas. Si los niveles de CLL también fueron indetectables al inicio del estudio, una reducción del 50% en la cantidad de células plasmáticas en médula ósea es aceptable siempre que la médula ósea original contenga al menos 30% de células plasmáticas. La RP también necesita una disminución del 50% en el tamaño de cualquier plasmocitoma de tejido blando si está presente al inicio (25).

Respuesta mínima (MR): Disminución mayor e igual a 25% pero menos e igual a 49% de pico monoclonal en sangre y disminución del pico monoclonal en orina de 24 horas

de 50 a 89%. Si está presente al inicio del estudio, además se requiere una disminución mayor e igual a 50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejido blando para la MR (25).

Enfermedad estable (SD): No corresponde a los criterios ya mencionados (25).

Enfermedad progresiva (EP): Incremento del 25% del nivel de respuesta más baja y también se diagnostica cuando hay incremento $\geq 50\%$ en el tamaño o el desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos. Se puede documentar una recaída clínica en base al desarrollo de uno o más de los siguientes síntomas atribuibles al mieloma: calcio sérico $> 11,5$ mg/dl, reducción de la hemoglobina de ≥ 2 g/dl, incremento de creatinina en sangre ≥ 2 mg/dl, hiperviscosidad relacionada con la para proteína sérica (25).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Al tratarse de un análisis descriptivo, no cuenta con hipótesis, ya que describiremos las características, sobrevida y resultados del trasplante autólogo en casos de mieloma múltiple del hospital Nacional Guillermo Almenara en 2010 a 2020.

3.2 Variables y su operacionalización

| Variable | Definición | Tipo | Indicador | Escala de medición | Categorías y sus valores | Medio de verificación |
|--------------------------|---|-------------|---|--------------------|--|-----------------------|
| Edad | Tiempo desde que nace una persona hasta la fecha actual | cualitativa | años | Nominal | Menor de 41 41-65 Mayor de 65 | Historia clínica |
| Sexo | Género de la persona | cualitativa | género | Nominal dicotómica | Femenino Masculino | Historia clínica |
| Tipo de mieloma | Clasificación de la enfermedad según la presentación de cadenas pesadas, ligeras o inmunoglobulinas solas | cualitativa | Subtipo de inmunoglobulina a secretar | Nominal | IgG IgA IgD IgM Cadenas ligeras kappa o lambda No secretor Oligosecretor | Historia clínica |
| Respuesta pre trasplante | Estado de la enfermedad antes del trasplante | cualitativa | Estadio de respuesta según criterios del IMWG | Ordinal | Respuesta completa estricta Respuesta completa | Historia clínica |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|--|-------------|--|---------|--|------------------|
| | | | | | Muy buena respuesta parcial Respuesta parcial Enfermedad estable Enfermedad progresiva Sin dato | |
| Tipo de quimioterapia pre trasplante | Tipo de quimioterapia recibida antes de trasplante autólogo | cualitativa | Tipo de fármacos recibidos como esquema de quimioterapia | Nominal | VTD VTD seguido de Melfalan VTD seguido de VRD CyBorD CyBorD seguido VTD CyBorD seguido VD CyBorD seguido VRD CyBorD seguido VD VRD VT VD Otros Sin dato | Historia clínica |
| Tipo de movilización | Estimulación de la médula ósea para lograr producción de células madre hematopoyéticas | cualitativa | Tipo de fármacos utilizados para la movilización | Nominal | Filgrastim Filgrastim + Ciclofosfami da | Historia clínica |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---|--------------|---|----------|--|------------------|
| Células CD34+ infundidas | Células CD34+ que se infundieron al paciente al momento del trasplante | cuantitativa | Número de células infundidas por kg de peso de cada individuo | De razón | 4-6 7-9 10-12 | Historia clínica |
| Respuesta post trasplante | Estado de la enfermedad después del trasplante | cualitativa | Estadio de respuesta según criterios del IMWG | Ordinal | Respuesta completa estricta Respuesta completa Muy buena respuesta parcial Respuesta parcial Enfermedad estable Enfermedad progresiva Sin dato | Historia clínica |
| Injerto de neutrófilos | Día en el que se recupera el conteo de neutrófilos posterior al trasplante | cualitativa | Día en el que el conteo absoluto de neutrófilos es más de 500/mm ³ | Ordinal | 0-12 Mayor a 12 | Historia clínica |
| Injerto de plaquetas | Día en el que se recupera el conteo de plaquetas posterior al trasplante | cualitativa | Día en el que el conteo de plaquetas es más de 20 000/mm ³ | Ordinal | 0-12 Mayor a 12 | Historia clínica |
| Supervivencia global a 5 años | Tiempo en meses o años transcurrido entre el inicio de quimioterapia y la presentación de la muerte | cualitativa | Porcentaje de personas vivas a los 5 años desde el trasplante | Ordinal | Menor a 50% 51 a 90% Mayor al 91% | Historia clínica |
| Supervivencia libre de enfermedad | Tiempo en meses o años que pasa desde el inicio del tratamiento y el desarrollo de recaída | cualitativa | Porcentaje de personas sin enfermedad a los 5 años desde el trasplante | Ordinal | Menor a 50% 51 a 90% Mayor al 91% | Historia clínica |

| | | | | | | |
|-----------------|---|-------------|---|---------|---|------------------|
| Causa de muerte | Causa de muerte relacionada a complicación del trasplante, por la enfermedad o por otras causas | cualitativa | Causa de muerte descrita en el certificado de defunción | Nominal | Relacionad a con el trasplante como infecciones Relacionad a con recaída de la enfermedad Otras | Historia clínica |
|-----------------|---|-------------|---|---------|---|------------------|

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Estudio observacional, descriptivo y longitudinal.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los casos con diagnóstico de mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo en el Perú.

Población de estudio

Todos los casos con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron tratados con trasplante autólogo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2010 y 2020.

Tamaño de la muestra

Todos pacientes sometidos a trasplante autólogo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2010 y 2020 fueron aproximadamente 72 pacientes.

Muestreo

El muestreo será censal, con la finalidad de incluir a todos los casos de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante autólogo entre los años 2010 y 2020.

Criterios de selección

Inclusión

Todos los pacientes:

Mayores de 18 años diagnosticados con mieloma múltiple que hayan sido sometidos a trasplante autólogo entre enero del 2010 y diciembre del 2020;

Con diagnóstico de mieloma múltiple independientemente del subtipo secretor o no secretor con los que se cuente registro en la historia clínica, que fueron sometidos a trasplante autólogo en el hospital Almenara;

Con diagnóstico de mieloma múltiple que hayan fallecido por causas asociadas o no al trasplante autólogo en el hospital Almenara entre los años 2010 y 2020.

Exclusión

Todos los pacientes con diagnósticos de mieloma múltiple y a la vez con otra neoplasia hematológica.

Los que hayan sido tratados con trasplante autólogo en otra institución.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se utilizará como instrumento una ficha de recolección de datos creada para esta investigación, que incluye todas las variables a estudiar, en donde se recolectará toda información a partir de las historias clínicas de cada paciente incluido en el presente estudio. El procedimiento se realizará solicitando historias clínicas y se obtendrán los datos que se encuentran registrados en la ficha de recolección y de ese modo puedan ser luego procesadas para la realización del trabajo.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se llevará a cabo mediante el programa IBM SPSS 22. Según cada variable en estudio se otorgarán códigos y serán procesadas en escalas de frecuencia, porcentajes y gráficas. La sobrevida de los pacientes será estimada mediante curvas de supervivencia calculadas usando el método de Kaplan-Meier. Debido a que es un estudio descriptivo, no se aplicarán métodos estadísticos inferenciales.

4.5 Aspectos éticos

Este proyecto de investigación será sometido a evaluación por el comité de ética de nuestro hospital y de la Universidad según los requisitos ya estipulados. Al ser un trabajo descriptivo cuya información se obtendrá de las historias clínicas, respetándose la confidencialidad de los datos para términos del estudio, no requerimos firma de consentimiento informado.

CRONOGRAMA

| Pasos | 2022 | | | | | | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|--------|-----------|---------|-----------|-----------|-------|
| | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Setiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre | Enero |
| Redacción final del proyecto de investigación | X | | | | | | | | | |
| Aprobación del proyecto de investigación | | X | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | X | X | X | | | | | |
| Procesamiento y análisis de datos | | | | | | X | X | | | |

| | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|
| Elaboración del informe | | | | | | | | X | | |
| Correcciones del trabajo de investigación | | | | | | | | | X | |
| Aprobación del trabajo de investigación | | | | | | | | | | X |
| Publicación del artículo | | | | | | | | | | X |

PRESUPUESTO

| Concepto | Monto estimado (soles) |
|-------------------------------|------------------------|
| Material de escritorio | 200 |
| Internet | 200 |
| Impresiones | 400 |
| Logística | 400 |
| Traslado y refrigerio | 300 |
| TOTAL | 1500 |

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (26): 2863-2869.
2. Dimopoulos M, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (13): 1544-1557.
3. Durie B, Kyle R, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hemitol J*. 2003; 4 (6): 379-398.
4. Huang S, Yao M, Tang J, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer*. 2007; 110 (4): 896-905.

5. Lynch H, Sanger W, Pirruccello S, Quinn-Lacquer B, Weisenburger D. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93 (19): 1479-1483.
6. Richardson P, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010; 116 (5): 679-686.
7. Rossignol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019; 134 (16): 1337-1345.
8. Palumbo A, Tremolo S, Argentino C, et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood.* 1999; 94 (4): 1248-1253.
9. Jaramillo F, Useche E, García J, Rosales M, Manzi E, Estacio M, et al. Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, experiencia en 9 años. *Rev Colomb Cancerol.* 2018 Oct; 22 (4): 138–42.
10. Sarmiento M, Lira P, Ocqueteau M, Rodríguez M, García M, Jara V, et al. Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014. *Rev Med Chil.* 2014 Dec; 142 (12): 1497–501.
11. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):44.
12. Stadtmauer E, Pasquini M, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (7): 589–97.

13. Remaggi G, Palmer S, Berro M, Yantorno S, Vitriu A GP. Resultados del trasplante alogénico en mieloma múltiple: experiencia del GATMO. Hematología 2017.
14. Roussel M, Hebraud B, Hulin C, Perrot A, Caillot D, Stoppa AM, et al. Health-related quality of life results from the IFM 2009 trial: treatment with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61 (6): 1323–33.
15. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49 (7): 865–72.
16. Attal M, Lauwers-cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (14): 1311–20.
17. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50 (1): 95-99.
18. Fenk R, Schneider P, Kropff M, et al. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomized study. *Br J Haematol*. 2005; 130 (4): 588-594.
19. Jones J, Qazilbash M, Shih Y, Cantor S, Cooksley C, Elting L. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample. *Cancer*. 2008; 112 (5): 1096-1105.
20. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A, et al. Outcome

after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: Impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32 (12): 1145–51.

21. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70 (1): 7–30.
22. Cowan A, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (9): 1221–7.
23. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010; 21 (2): 325–30.
24. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (12): e538–48.
25. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): e328–46.
26. Munshi N, Avet-Loiseau H, Rawstron A, Owen R et al. Minimal residual disease predicts superior survival in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (1): 28–35.
27. Bladé J, Lust J, Kyle R. Immunoglobulin D multiple myeloma: Presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol.* 1994; 12 (11): 2398–404.
28. Facon T, Mary J, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem

cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. Lancet. 2007; 370 (9594): 1209-1218.

29. Kumar S, Dingle D, Dispenzieri A, et al. Impact of additional cyto-reduction following autologous SCT in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2008; 42 (4): 259-264.
30. Narro J, Rodriguez J, Viesca C. Ética y salud. Retos y reflexiones. Gac Méd Vol. 140 No. 6, 2004

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

| Pregunta de Investigación | Objetivos | Tipo y diseño de estudio | Población de estudio y procesamiento de datos | Instrumento de recolección |
|--|--|--|---|---|
| ¿Cuáles son las características, sobrevida y resultados del trasplante autólogo en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple del servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo | <p>Objetivo general</p> <p>Describir la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo del servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen del año 2010 al año 2020.</p> <p>Objetivos específicos</p> | Estudio observacional, descriptivo, transversal. | <p>Población de estudio</p> <p>Todos los casos con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron tratados con trasplante autólogo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2010 y 2020.</p> <p>Procesamiento y análisis de datos</p> <p>Se llevará a cabo mediante el programa IBM SPSS 22. Según cada variable en estudio se</p> | Se utilizará como instrumento una ficha de recolección de datos creada para esta investigación, que incluye todas las variables a estudiar, en donde se recolectará toda información a partir de las historias clínicas de cada paciente incluido en el presente estudio. El procedimiento se realizará solicitando historias clínicas y se obtendrán los datos que se encuentran registrados en la ficha de recolección y de ese modo puedan ser luego procesadas para la realización del trabajo. |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| Almenara Irigoyen del año 2010 al año 2020? | <p>Identificar las características generales de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple tratados con trasplante autólogo en el servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen del año 2010 al año 2020.</p> <p>Determinar la respuesta a corto plazo del trasplante según los criterios del grupo internacional de mieloma múltiple en el servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen del año 2010 al año 2020.</p> | | otorgarán códigos y serán procesadas en escalas de frecuencia, porcentajes y gráficas | |
|---|--|--|---|--|

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------|--|
| HCL: | | Sexo: | |
| Edad: | | Lugar de procedencia: | |
| Fecha de diagnóstico: | | | |
| Tipo de mieloma: | | | |
| Respuesta pretrasplante: | | | |
| Quimioterapia recibida: | | | |
| Fecha de trasplante: | | | |
| Tipo de movilización: | | | |
| Fecha de colecta: | | | |
| Células CD34+ infundidas: | | | |
| Rango de injerto de neutrófilos: | | | |
| Rango de injerto de plaquetas: | | | |
| Causa de muerte: | | Fecha de muerte: | |
| Respuesta post trasplante: | | | |
| Tratamiento de mantenimiento: | | | |

| | | | |
|-------------------------------|--|--|--|
| Tratamiento de consolidación. | | | |
|-------------------------------|--|--|--|