



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO
CON BORTEZOMIB PARA MIELOMA MÚLTIPLE HOSPITAL
NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2016-2018**

PRESENTADO POR
KATHERINE ROSARIO FLORES DEL CARPIO

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

ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

LIMA – PERÚ
2021



Reconocimiento

CC BY

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO
CON BORTEZOMIB PARA MIELOMA MÚLTIPLE HOSPITAL
NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2016-2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

PRESENTADO POR

KATHERINE ROSARIO FLORES DEL CARPIO

ASESOR

MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	2
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	12
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	14
3.1 Formulación de la hipótesis	14
3.2 Variables y su operacionalización	14
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	19
4.1 Tipos y diseño	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de datos	20
4.5 Aspectos éticos	21
CRONOGRAMA	23
PRESUPUESTO	24
FUENTES DE INFORMACIÓN	25
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más común que resulta de una proliferación clonal incontrolada de células plasmáticas malignas, en el microambiente de la médula ósea. Se caracteriza por la producción y acumulación de paraproteínas (inmunoglobulinas monoclonales) detectables en la sangre y la orina del paciente. Aproximadamente, 32 110 nuevos casos fueron diagnosticados en los Estados Unidos, en 2019, con 12 960 muertes, debido a MM (1).

A pesar de que las tasas de supervivencia han mejorado mucho en los últimos años, el MM es incurable en la mayoría de los pacientes, ya que más del 80% de los pacientes desarrollan enfermedades óseas durante el curso de su enfermedad (1, 2, 4, 5).

Dichas mejoras fueron posible gracias a la introducción del trasplante autólogo, la focalización ósea y varias clases novedosas de anticancerígenos sistémico, que han permitido ganancias progresivas en tiempo libre de progresión de enfermedad y supervivencia general (3).

El advenimiento de agentes inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y los anticuerpos monoclonales daratumumab y elotuzumab han llevado a profundas transformaciones en el enfoque terapéutico a pacientes con enfermedad recidivada y recién diagnosticada (3).

A nivel mundial, actualmente, la terapia de inducción estándar inicial generalmente involucra ciclofosfamida + dexametasona + bortezomib semanalmente o alternativamente ciclofosfamida + dexametasona + lenalidomida semanal (6).

En el Perú, actualmente, el Instituto de evaluación de tecnologías en salud e Investigación (IETSI), instituto que rige y aprueba el uso de fármacos a todas las entidades de ESSALUD, que incluye a nuestro Hospital Nacional Alberto

Sabogal Sologuren, aprobó el uso de bortezomib, en su dictamen N.º 045 - SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016, para pacientes con MM recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos, y MM con compromiso renal, dictamen que ha sido ampliado de vigencia en el menorando circular N° 70-IETSI-ESSALUD-2020 (7).

Sin embargo, existe evidencia de la eficacia (tiempo libre de progresión de enfermedad) y seguridad (cantidad de efectos adversos), de la utilización del fármaco bortezomib como terapia de primera línea en diagnóstico de MM y es considerada como tal en guías de práctica clínica (8-10).

En Perú, se estima una incidencia anual de 995 casos de MM, lo que representaría el 1.7 % del total de pacientes con cáncer en el país, según el reporte GLOBOCAN 2018. En el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, que se encuentra ubicado en la provincia constitucional del Callao, siendo hospital referencial de pacientes que cuentan con seguro EsSalud de Callao y centro, se tiene una incidencia de 1-2 casos nuevos de MM que son diagnosticados mensualmente; ello da un total aproximado de 12-24 casos nuevos diagnosticados anualmente, los cuales se verían beneficiados al tener un mayor tiempo libre de progresión de enfermedad, si el bortezomib fuera usado como terapia de primera línea.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los esquemas de tratamiento con bortezomib en comparación a los que no lo incluyen, para tratamiento de primera línea en MM, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2016-2018?

1.3 Objetivos

General

Comparar la efectividad y seguridad de los esquemas de tratamiento con y sin bortezomib para el MM en el hospital Alberto Sabogal Sologuren 2016-2018.

Específicos

Comparar la sobrevida en MM en pacientes tratados con y sin bortezomib.

Comparar el tiempo libre de progresión de enfermedad en pacientes tratados con y sin bortezomib.

Establecer la seguridad del uso de bortezomib.

Establecer frecuencia de efectos adversos con uso de bortezomib.

1.4 Justificación

La identificación de la efectividad y seguridad de tratamiento de esquemas con bortezomib en los pacientes con MM, a través de este estudio, permitirá entender mejor el comportamiento de esta enfermedad en diferentes contextos que son comunes en la práctica clínica: progresión y recaída postratamiento con bortezomib. Es posible, de encontrarse la efectividad del bortezomib, en nuestros pacientes, la recomendación para la modificación de conductas dentro de los protocolos de manejo. De esta manera, podría optimizarse el manejo pre y postratamiento en pacientes con MM diagnosticados en nuestro hospital para alcanzar mejores resultados a corto y largo plazo, después del uso de este tratamiento que tiene una tasa nada despreciable de morbimortalidad y, además, una inversión alta de recursos.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Se cuenta con el permiso del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, por lo que este estudio es viable.

Asimismo, es factible, pues el financiamiento será con recursos auto gestionados; la información se registrará de historias clínicas de los pacientes atendidos en el servicio de Hematología con el diagnóstico de MM entre el periodo 2016 a 2018.

Asimismo, se cuenta con el recurso humano necesario para la recolección de datos. Para esto, se utilizarán programas con licencia, por lo que no se requiere tecnología adicional.

No se ocasionarán gastos extras a la institución donde será realizada.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Ranero S et al., en 2018, realizaron un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, la población incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de MM que recibieron terapia con bortezomib en primera, segunda o tercera línea en el Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay, desde 2009 a 2016.

Los resultados: se encontró a 36 pacientes fueron tratados con bortezomib. El esquema más indicado: ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona. La vía subcutánea en 53.8%. La tasa de respuesta 87% en primera línea y 68.8% en segunda o tercera línea, con una global de 79.5%. La sobrevida global a los 26 meses fue de 61% y la sobrevida libre de progresión de 35 meses (IC 95%, 22.6-47.4).

Con respecto a los efectos adversos fueron: polineuropatía 47.2% y citopenias 30.6%. Finalmente, concluyeron una buena tasa de respuesta en los tratamientos con bortezomib. Siendo la neuropatía la toxicidad más frecuente. Bortezomib es efectivo y seguro para el tratamiento del MM en primera, segunda y tercera línea (11).

En 2008, Khosravishahi P et al. publicaron un trabajo retrospectivo de una serie de 21 casos consecutivos de MM refractarios, tratados con bortezomib y dexametasona en segunda línea. Teniendo como objetivo primario: analizar la tasa de respuesta; objetivos secundarios: supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración de respuesta y la toxicidad.

Se encontró 70% de tasa de respuesta total. 15 meses de mediana de seguimiento, 12 meses de mediana de supervivencia libre de progresión (IC95%: 2-21 meses), 17 meses de mediana de supervivencia global (IC95%: 2-32 meses) y 9 meses de mediana de duración de respuesta (IC95%:5-13 meses). Efectos adversos fueron: neuropatía 47% ; trombocitopenia 33%, anemia 13.33% y diarrea 26.66%.

Se concluyó que la combinación de dexametasona y bortezomib es un tratamiento seguro y efectivo en segunda línea de MM refractario, con una toxicidad aceptable (12).

Titos-Arcosa J et al., en 2012, realizaron un análisis retrospectivo, para analizar los esquemas de tratamiento con bortezomib para el MM, evaluaron seguridad y efectividad, si el fármaco estaba adecuadamente prescrito según su ficha técnica. Incluyendo a los pacientes con diagnóstico de MM en el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2009.

incluyeron en el análisis variables demográficas, características del MM, otros fármacos utilizados, respuesta y efectos adversos de los diferentes tratamientos con bortezomib. Obteniendo como resultado 59 pacientes con diagnóstico de MM (34 mujeres y 25 varones), 63 años de mediana de edad. La respuesta global vario entre 69% y 82% según esquema con bortezomib que recibieron en primera línea.

Cuando analizaron los esquemas de rescate: encontraron una respuesta global en el 72.77% y 89% según esquema. Los efectos adversos por bortezomib fueron: neuropatía periférica 32%, gastrointestinales 20% con un total de afectados de 32 pacientes.

En 2014, Kouroukis T et al. publicaron una revisión sistemática para determinar el uso adecuado de bortezomib solo o en combinación con otros agentes en pacientes con MM. realizaron búsquedas en Medline, Embase, la biblioteca Cochrane, actas de conferencias y las listas de referencias de los estudios incluidos. Analizaron ensayos controlados aleatorios y revisiones sistemáticas si incluían pacientes adultos con MM tratados con bortezomib y si informaban sobre la supervivencia, el control de la enfermedad, la respuesta, la calidad de vida o los efectos adversos.

Encontraron veintiséis estudios únicos que cumplieron con los criterios de inclusión. Para los pacientes con MM no tratados previamente y para los candidatos para trasplante, encontramos un beneficio estadísticamente

significativo en el tiempo de progresión [cociente de riesgo (hr): 0.48, $p < 0.001$; y hora: 0.63, $p = 0.006$, respectivamente] y una mejor respuesta con un bortezomib que con un régimen sin bortezomib ($p < 0.001$). La supervivencia libre de progresión fue más prolongada con bortezomib y talidomida que con talidomida sola ($p = 0.01$). En los no candidatos para trasplante, se observó un beneficio significativo en la supervivencia global con un régimen de bortezomib (hr en comparación con un régimen sin bortezomib: 0.61; $p = 0.008$), y en los candidatos de trasplante que recibieron bortezomib, la tasa de respuesta mejoró después de la inducción ($p = 0.004$) y después de un primer trasplante ($p = 0.016$).

En MM recidivantes o refractarios, la supervivencia global ($p = 0.03$), el tiempo hasta la progresión (hr: 1.82; $p = 0.000004$) y la supervivencia sin progresión (hr: 1.69; $p = 0.000026$) mejoraron significativamente con bortezomib y doxorubicina liposomal pegilada (en comparación con bortezomib solo), y la monoterapia con bortezomib fue mejor que la dexametasona sola (hr: 0.77; $p = 0.027$). bortezomib combinado con talidomida y dexametasona fue mejor que la monoterapia con bortezomib o la talidomida con dexametasona ($p < 0.001$). En pacientes sin tratamiento previo o con recaída o refractaria, la terapia con bortezomib ha mejorado el control del MM y, en algunos pacientes, la supervivencia general (14).

Garrison L et al., en 2013, utilizaron una cadena de Markov desarrollado desde la perspectiva del pagante de los EE. UU. Compararon bortezomib - melfalan-prednisona con melfalan, prednisona - talidomida y melfalan - prednisona-lenalidomida en un horizonte de por vida. Se eligieron melfalan - prednisona-talidomida y melfalan - prednisona - lenalidomida porque, al igual que bortezomib - melfalan - prednisona, son superiores a melfalan prednisona en respuesta y resultados. Utilizaron los ensayos duMyelome (IFM) 99–06 (MPT) y MM -015 (MPR-R).

El estudio de IFM99–06 se seleccionó, debido a la actividad superior en este estudio comparado con otros estudios de melfalan - prednisona -talidomida. Usando datos a nivel de paciente (VMP) y publicados (MPT, MPR-R), estimaron

el proceso de enfermar y morir, y las probabilidades de efectos adversos según régimen, estimaciones de utilidad específicas del estado y costos. Los costos y los resultados de salud se calcularon en un 3%. Llegaron a la conclusión que es muy probable que el bortezomib - melfalan - prednisona sea rentable en comparación con MP, MPT y MPR-R (15).

En 2014, Brinchen S et al. realizaron una revisión que se enfocó en los inhibidores de proteasoma que están actualmente en evaluación, en ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de MM. Además, su artículo resume los mecanismos de acción actualmente entendidos y los disponibles datos clínicos para su uso en MM.

También, contiene la opinión de expertos: Los inhibidores de proteasoma de segunda generación han demostrado una actividad prometedora en pacientes con mieloma en estadio avanzado, incluidos aquellos refractarios a bortezomib (16).

Wang H et al., en 2014, publicaron una búsqueda bibliográfica utilizando PubMed y Google Erudito. Se revisó el tratamiento de diversos cánceres. Opinión de expertos: bortezomib, como terapia individual o combinada, demuestra eficacia contra MM u otras neoplasias hematológicas en clínica. Sin embargo, se encontraron con dos grandes problemas, la resistencia adquirida. y los efectos secundarios severos. Dirección futura en la terapia basada en bortezomib debe centrarse en cómo aumentar o conservar su eficacia, pero mejorar su seguridad Perfil a través, por ejemplo, de terapias de combinación racionales. Segunda generación Los inhibidores de la proteasoma han mostrado beneficios tanto en la superación La resistencia al bortezomib y la reducción de los efectos secundarios relacionados (17).

En 2017, Gentile M et al. emplearon 222 casos de pacientes en tratamiento con lenalidomida-dexametasona de dos ensayos aleatorios de fase III, donde evaluaron la influencia del tratamiento, en el resultado de pacientes mayores con MM no tratados. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia general, fueron los factores primarios y secundarios puntos finales, respectivamente, y

realizaron la investigación de acuerdo con los tratamientos administrados en un Período de seguimiento de 60 meses. Evidenciaron que mientras bortezomib-melfalan-prednisona redujo significativamente la tasa de progresión de la enfermedad entre la inscripción y 12 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias entre los dos periodos de 12 y 32 meses.

Después de 32 meses, en los tratados con dexametasona-lenalidomida tuvieron menor incidencia en progresión de enfermedad. Se observó una tasa de recaída más alta estadísticamente significativa en el brazo de bortezomib-melfalan-prednisona, que se mantuvo después de los datos ajuste por posibles confusores. Ambos enfoques mostraron perfiles de toxicidad aceptables. La profunda reducción del tumor por bortezomib-melfalan-prednisona sobre lenalidomida-dexametasona. Bortezomib-melfalan-prednisona se asocia con una reducción significativa del riesgo de muerte. Este estudio puede ayudar a los médicos. Hacer una elección de terapia más informada (18).

Kevin B. et al., en 2014, presentaron un metanálisis de bortezomib como retratamiento en el mieloma recidivante / refractario. Realizaron una revisión sistemática de la literatura donde identificaron estudios de retratamiento basado en bortezomib en mieloma recidivante / refractario. Proporciones de pacientes refractarios a bortezomib y extrajeron factores pronósticos adicionales y usaron análisis estratificados ponderados de tiempo hasta la progresión y la supervivencia general. Estimaciones agrupadas de efectos aleatorios se calcularon para la tasa de respuesta general y las tasas de eventos adversos comunes. Llegaron a identificar veintitrés estudios (n = 1051 pacientes). Que administraron bortezomib. por vía intravenosa en todos los estudios. A través de los estudios en los que los datos estaban disponibles, agrupados, la tasa de respuesta general promedio ponderado fue de 39.1% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 30.8%, 47.4%), y el promedio ponderado promedio ponderado de tiempo hasta la progresión y supervivencia general fue de 7.5 y 16.6 meses, respectivamente.

Pacientes con menos terapias previas (≤ 4) y pacientes con recaída (no refractarios) logrados tasa de respuesta general mayores, de 43.4% y 57.2%,

respectivamente. Metarregresión de efectos aleatorios el análisis confirmó que los pacientes con recaída se asociaron con una tasa de respuesta general más alta en 28-41 Puntos porcentuales versus pacientes refractarios. En pacientes recidivados, mediana de tiempo hasta la progresión y supervivencia general Fueron 8.5 y 19.7 meses, respectivamente. Los eventos adversos de grado 3/4 comunes incluyeron trombocitopenia (35%), neutropenia (15%), anemia (14%), neumonía (10%) y neuropatía periférica (3%). Llegaron a la conclusión según estos hallazgos, que el retratamiento con bortezomib es bien tolerado y parece eficaz en pacientes recidivantes. En una era de nuevas y emergentes opciones de tratamiento para mieloma recidivante y / o refractario, estos datos indicaron que el retratamiento con bortezomib Puede ser una opción altamente efectiva en pacientes tratados previamente (18).

2.2 Bases teóricas

Mieloma Múltiple

Es una enfermedad progresiva hematológica; caracterizada por un incremento excesivo del número de células plasmáticas neoplásicas en la médula ósea y por la elevada producción de inmunoglobulina monoclonal (IgG, IgA, IgD, o IgE) también llamada proteína de Bence-Jones (cadenas ligeras libres monoclonal κ y λ) (12). El MM puede traer consigo consecuencias algunas severa como, anemia que en muchos casos puede llegar a ser severa, infecciones, lesiones oseas, hipercalcemia y falla renal (13).

El MM es complejo, el cuidado debe centrarse en el tratamiento de la enfermedad y las consecuencias que se le asocian. Sin embargo el MM es en la actualidad incurable, a pesar de esto se puede ofrecer varias terapias valiosas como: trasplante autólogo de células madre, radiación y cirugía (14).

Gracias a la mayor comprensión de la fisiopatología del MM y el poder plantear factores de pronóstico a hecho que se pueda ver cada caso de manera individual y así plantear una terapia específica (15). El tratamiento puede variar entre esquemas de medicamentos y trasplante de células madre de la médula ósea o de la sangre periférica.

Dentro de las terapias que se ofrecen, el trasplante de células madre es la que ofrece tasas más altas de respuesta y mayor tiempo de supervivencia libre de la enfermedad (16). Por tal motivo la primera consideración para el manejo de MM con quimioterapia es plantear si el paciente requiere trasplante de células madre.

Después de haber seleccionado a los pacientes candidatos para trasplante, se administra esquemas de inducción con duración de 2 a 4 meses antes de la recolección de células madres, con la finalidad de disminuir la cantidad células neoplásicas en la médula ósea y en la sangre periférica, reduciendo la sintomatología y sus consecuencias (17). Este trasplante con células madres propias, asociadas a esquemas de inducción, se usan con mucha frecuencia en el MM; sin embargo, actualmente la evidencia apunta que esta terapia beneficia, alcanzando la remisión completa a solo un subgrupo de pacientes.

La elección de la conducta terapéutica intensiva con esquemas de inducción y trasplante de células madre, o la terapéutica no intensiva con esquemas de quimioterapia, debe basarse en la edad, estado funcional y comorbilidades, así tenemos:

Teniendo para ofrecer para los menores de 65 años sin comorbilidades, una conducta intensiva con esquemas de inducción y trasplante de células madre. Sin embargo para pacientes con comorbilidades o mayores de 65 años, no se plantea el trasplante de células madre por consideraciones de tolerancia al tratamiento (18).

Los esquemas de inducción con quimioterapia incluyen los siguientes: doxorubicina, vincristina, dexametasona (VAD), dexametasona, talidomida (DT) y dexametasona (19). El uso de medicamentos a base de nitrosourea o alcalinos no se recomiendan en pacientes planteados para trasplante para evitar la injuria a las células madre (20).

Por tal motivo se proponen esquemas con quimioterápicos como bortezomib, talidomida y lenalidomida los cuales pueden ser utilizados, tanto en la inducción,

como en recaídas de pacientes con MM, que hayan recibido un tratamiento que no incluya al bortezomib.

Bortezomib

El bortezomib es un análogo modificado del ácido dipeptidil bórico que fue diseñado específicamente para inhibir la actividad de tipo quimotripsina de proteasoma 26S en células de mamíferos (21). El proteasoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que está implicado en la degradación de proteínas poli-ubiquitinadas. La ruta de ubiquitina-proteasoma desempeña un papel importantísimo en la organización del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así un balance dentro de las células.

La inhibición del proteasoma 26S evita la proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización que hay dentro de la célula y resulta en la muerte de las células oncológicas. Mediante la inhibición de una sola vía molecular, bortezomib afecta a múltiples vías de señalización. Por lo tanto, los mecanismos de su acción antitumoral pueden variar entre los tipos de tumores, de acuerdo con el grado en que cada vía para la inhibición de la proliferación tumoral es afectada.

Específicamente, se piensa que el bortezomib es eficaz en MM a través de su bloqueo de la activación del factor nuclear κ B, su atenuación del crecimiento celular mediada por interleucina-6, un efecto apoptótico directo, y posiblemente a través de efectos antiangiogénicos y otras indicaciones aprobadas.

Las indicaciones que han sido aprobadas de bortezomib por las Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria de la FDA y EMA son : EMA En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM en progresión que han usado previamente al menos un tratamiento y que pueden ser o no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos; en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con MM que no han recibido tratamiento previo y que no son candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos . FDA (21).

Tratamiento de MM, tratamiento de pacientes con linfoma del manto quienes han recibido por lo menos una terapia previa (21), en pacientes con MM que no han sido previamente tratados y que no son candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos .

La dosis inicial recomendada de bortezomib es 1.3 mg/m² de superficie corporal administrado por vía endovenosa dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, continuando con un período de descanso de 10 días en los días 12-21. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

En pacientes que presentan una respuesta completa confirmada, es aconsejable la administración de dos ciclos adicionales de bortezomib después de la confirmación. Así mismo, se recomienda que los pacientes que respondan, pero que no logren una remisión completa, reciban un total de ocho ciclos de tratamiento con bortezomib.

Actualmente, los datos relativos a la repetición del tratamiento con bortezomib son limitados. En MM y linfoma de células del manto recurrente: Se administra 1.3 mg/m², dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11), seguidos por 10 días de descanso (días 12-21).

Para la terapia prolongada de más de 8 ciclos se puede administrar en el esquema estándar, o en un programa de mantenimiento de una vez por semana durante cuatro semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguido por un período de descanso de 13 días (días 23 a 35). Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de bortezomib.

La terapia deberá discontinuarse ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de grado 3 ó 4 a excepción de la neuropatía donde se realiza ajuste de dosis. Una vez que los síntomas de la toxicidad se han resuelto, la terapia con bortezomib se puede continuar con una dosis

reducida en un 25% (1,3mg/m² dosis reducido a 1 mg/m²; 1 mg/m² /dosis reducida a 0.7 mg/m²) (21).

2.3 Definición de términos básicos

Mieloma múltiple: Es una degeneración maligna de las células plasmáticas. La reproducción de las células en la médula ósea se descontrola (22).

Bortezomib: Medicamento inhibidor de proteosomas utilizado en el tratamiento de MM (22).

Sobrevida global: Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente (22).

Efecto adverso: Efecto no deseado secundario al tratamiento implementado (22).

Pronóstico: Anticipación sobre la evolución de la enfermedad (22).

Remisión: Disminución progresiva de sintomatología o de algunos parámetros de laboratorio. Esta puede ser completa o parcial (22).

Inmunoglobulinas: Cadenas proteicas con propiedades de anticuerpos producida por células plasmáticas; La que es producida en el contexto de MM es una inmunoglobulina monoclonal (22).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H₁: Los esquemas con bortezomib son más eficaces, y más seguros en comparación de los esquemas que no lo contienen.

H₀: Los esquemas con bortezomib no son más eficaces, y menos seguros, en comparación con los esquemas que no lo contienen.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Efectividad	Congruencia entre lo planificado y los logros obtenidos en el tiempo.	Cuantitativa	Sobrevida global	Ordinal	1, 2, 3, 4 ...meses	Historia clínica
Seguridad	Se refiere a la no aparición de efectos adversos que está muy vinculado con la adherencia al tratamiento	Cualitativa	Efectos adversos	Ordinal	Sí No	Historia clínica
Administración de bortezomib	Esquema terapéutico que incluye bortezomib	Cualitativa	Presencia de bortezomib en esquema terapéutico	Nominal	Sí No	Historia clínica
Mieloma múltiple	Según criterios de grupo internacional de trabajo del MM	Cualitativa	Delección 17p, t(14;16) o t(4;14)	Nominal	Alto riesgo	Historia clínica
			No delección		No Alto riesgo	
Pronóstico	Según sistema de pronóstico internacional de MM	Cualitativa	$\beta 2M < 3.5\text{mg/l}$ albumina $>3,5\text{ g/dl}$	Ordinal	1	Historia clínica
			$\beta 2M < 3.5\text{mg/l}$ albumina $<3,5\text{ g/dl}$ ó $3,5\text{ mg/l} < \beta 2M < 5\text{mg/l}$		2	
			$\beta 2M > 5.5\text{mg/l}$		3	
Clasificación	Según clasificación de durí y salmon	Cualitativa	Hb $>10\text{ g/dl}$ Ca ²⁺ normal Rx normal o plasmocitoma solitario IgG $<5\text{g/dl}$, IgA $<3\text{g/dl}$, proteinuria $<3\text{g/dl}$, jones $<4\text{g/24h}$	Ordinal	1	Historia Clínica

			No cumple criterios de 1 ni 3		2	
			Hb <8.5 g/dl Ca+2 < 11,5 g/dl Lesiones óseas importantes IgG >7g/dl, IgA >5 g/dl, proteinuri vence jones > 12g/24h		3	
Respuesta a tratamiento	De acuerdo a los criterios del grupo internacional de trabajo de MM	Cualitativa	Inmunofijación negativa en suero y orina Desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos número de células plasmáticas en médula ósea \leq 5%	Ordinal	Remisión completa	Resultado de laboratorio
			Inmunofijación: Componente "M" detectable en suero y orina por no detectable en electroforesis Reducción del 90% o > del componente monoclonal sérico componente monoclonal en orina < 100 mg/ 24 horas		Remisión parcial muy buena	
			Reducción \geq 50% del componente monoclonal en suero reducción del componente monoclonal en orina \geq 90% o < 200 mg/24 horas. Si no es medible el componente monoclonal en suero y orina, disminución \geq 50% en la diferencial de niveles de FLC (antes y después) Si no es medible el componente monoclonal en suero y orina, y FLC tampoco es medible, disminución \geq 50% de células plasmáticas, si el valor basal fue \geq 30% en médula ósea. Además, si existían plasmocitomas, reducción \geq 50% de su tamaño.		Remisión parcial	
			No cumple criterios de remisión o enfermedad progresiva		Enfermedad estable	
			uno o más de los siguientes: Incremento de \geq 25% del valor basal en Componente monoclonal en suero y/o orina Sólo en pacientes sin niveles de proteína monoclonal en suero y orina: la diferencia entre el nivel de FLC. El valor absoluto > 10 mg/dl Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea: el valor absoluto \geq 10% Claro desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos o claro incremento en el tamaño de las lesiones óseas existentes o de los plasmocitomas.		Progresión	

			Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido > 11.5 mg/del ó 2.65 MM ol/l) que pueda ser atribuido únicamente a la enfermedad			
Sobrevida global	Tiempo en meses entre el inicio de tratamiento con obrtezomib hasta la fecha de muerte o fecha del último contacto si el paciente permanecía vivo	Cuantitativa	Tiempo	Ordinal	1, 2, 3 4, meses	Historia clínica
supervivencia libre de progresión	tiempo en meses desde la fecha de inicio de tratamiento con bortezomib hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte, o último contacto si el paciente se encontraba en remisión	Cuantitativa	Tiempo	Cuantitativa	1, 2, 3, 4 ...meses	Historia Clínica.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance: Cohorte.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes con diagnóstico de MM mayores de 18 años que recibieron esquemas de tratamiento con y sin bortezomib, en el mundo.

Población de estudio

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MM que recibieron tratamiento con bortezomib en el servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2016 a 2018.

Tamaño de la población de estudio

Para fines de este estudio, se incluirá pacientes, cuyo diagnóstico de MM se realizó en el periodo del 2016 a 2018; según datos de estadísticos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 215 pacientes fueron diagnosticados de MM durante este periodo.

Muestreo

Es no probabilístico por conveniencia; se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes > 18 años con diagnóstico de MM que recibieron tratamiento con bortezomib en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de 2016 a 2018. Las variables son: edad, sexo, clasificación, citogenética y biológica molecular, respuesta al tratamiento, tiempo de supervivencia libre de enfermedad y efectos adversos por uso de bortezomib, con el fin de analizar la seguridad y eficacia del su uso como terapia de primera línea.

Criterios de selección

Cohorte con bortezomib

De inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MM en el Hospital Sabogal durante el periodo 2016 a 2018.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MM en el Hospital Sabogal durante el periodo 2016 a 2018, con uso de bortezomib como tratamiento de primera línea.

De exclusión

Los que no tengan diagnóstico de MM.

Pacientes con diagnóstico de MM que no cumplan los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma.

Los tratados con bortezomib después de la tercera línea o en contexto de mantenimiento.

Presencia de comorbilidades importantes

Diabetes *mellitus*.

Enfermedad renal crónica en diálisis.

Cáncer activo en tratamiento quimioterápico.

Pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda.

Con diagnóstico de falla cardíaca severa.

Pacientes con diagnóstico de falla respiratoria aguda.

Cohorte sin bortezomib

De inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MM en el Hospital Sabogal durante el periodo 2016 a 2018.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MM en el Hospital Sabogal durante el periodo 2016 a 2018, con otros tratamientos en primera línea que no incluyen bortezomib.

De exclusión

Los que no tengan diagnóstico de MM.

Pacientes con diagnóstico de MM que no cumplan los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma.

Presencia de comorbilidades importantes

Diabetes *mellitus*.

Enfermedad renal crónica en diálisis.

Cáncer activo en tratamiento quimioterápico.

Pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda.

Con diagnóstico de falla cardíaca severa.

Pacientes con diagnóstico de falla respiratoria aguda.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Por la base de datos del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, se seleccionará a los pacientes diagnosticados de MM en el periodo del 2016 a 2018. Una vez identificados a los pacientes por nombre y número de seguro social, se solicitarán las historias clínicas al registro de historias clínicas.

Mediante la observación, se recolectarán los datos directamente de la historia clínica. Los resultados de laboratorio serán obtenidos de sistema de gestión de EsSalud Sabogal, de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión de ambas cohortes. Además, se contrastará si los pacientes seleccionados cumplen los criterios diagnósticos del IMWG.

Para la recolección de datos, se utilizará una ficha de recolección de datos, elaborado en Excel, que cuenta con cuatro secciones. Filiación: se consignarán nombre del paciente, la edad, sexo, autogenerado y comorbilidades; esto con el fin de la correcta identificación cuando se obtenga los resultados de laboratorio. Datos de enfermedad al diagnóstico: se consignará diagnóstico clínico, fecha de diagnóstico, estadio clínico según Durie y Salmon. Tratamiento: se consignarán fecha de inicio, número de ciclo y respuesta al tratamiento diferenciando entre esquemas que contengan bortezomib y los que no lo poseen, efecto adverso: se consignaran de manera cualitativa en presencia o ausencia de efectos adversos y su aparición según número de ciclo diferenciando entre esquemas que contengan bortezomib y los que no lo poseen

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se procederá a la tabulación de los datos obtenidos, para luego trasladarlos al paquete estadístico SPSS versión 22. Análisis se realizará el análisis univariado de cada una de ellas, donde haremos la descripción de las variables en base a medidas de resumen y de dispersión de acuerdo a si la variable es o no de distribución normal.

Se utilizará: ANOVA unidireccional, la prueba de dos cuadrados de Pearson y la prueba U de Mann-Whitney para el cálculo de diferencias significativas y correlaciones clínicas, de laboratorio características y tasas de respuesta entre grupos. Se utilizará el método de Kaplan-Meier para estimar curvas de supervivencia. Los análisis de regresión de Cox univariados y multivariados se utilizará para medir posibles factores predictivos independientes para la supervivencia. Los resultados $P < 0.05$ se considerarán estadísticamente significativos.

4.5 Aspectos éticos

La ética es un aspecto fundamental que está involucrado a cada paso de la investigación científica, guiada por el respeto entre los investigadores y participantes del estudio.

A pesar que este será un estudio observacional no está desligado de la posibilidad de encontrar durante su aplicación de algún problema ético, por lo que se tomara especial interés.

En el caso de esta investigación, se realizarán procedimientos establecidos en las guías internacionales, lo cual garantizará la atención adecuada a los pacientes participantes del estudio. La información recolectada en el presente estudio será completamente anónima, que guarda los principios de confidencialidad de los pacientes.

Toda la información recabada en este estudio será presentada de manera que no pueda asociarse a los pacientes evaluados y estos no puedan ser identificados. se mantendrá la privacidad y confidencialidad de la información

obtenida de las historias clínicas que se utilizaran en este estudio. Por tal motivo, no es necesario consentimiento informado.

CRONOGRAMA

Pasos	2020-2021										
	Feb	Mar	Abr	May	Juni	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X	X					
Elaboración del informe							X				
Correcciones del trabajo de investigación								X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Útiles de escritorio	600.00
Software	900.00
Internet	300.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3500.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

- 1 Siegel RL, Miller KD, & Jemal A (2019). Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 enero; 69 (1): 7-34. [Internet] 2019. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
https://www.cancergoldstandard.org/sites/default/files/research/2019_01_Siegel_et_al-2019-CA_A_Cancer_Journal_for_Clinicians.pdf
- 2 Roodman GD (2010). Pathogenesis of myeloma bone disease. J Cell Biochem 109: 283-291. [Internet] 2013. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
<https://core.ac.uk/download/pdf/46962695.pdf>
- 3 Hungria, V.T.M., Lee, J.H., Maiolino, A. et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries Ann Hematol (2019) 98: 941. [Internet] 2019. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
<http://website60s.com/upload/files/15survival-differences-in-multiple.pdf>
- 4 Kumar S, Rajkumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman S, Buadi F, Zeldenrust S, Dingli D, Russell S, Lust J, Greipp P, Kyle R, Gertz M Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 111:2516–2520. [Internet] 2008. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17975015/>
- 5 Fehaid Alanazi, Faith A.A. Kwa, Genia Burchall, Denise E. Jackson, New-generation drugs for treatment of multiple yeloma; Drug Discov Today. 2019 Nov 22. [Internet] 2020. Extraído el 15 de Marzo del 2020.
Disponible en:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1359644619304465?token=727FAC7EB3357BF0CA80B4E3D65473CA45E34BBD3A657654A9AA609AA9E034CEED4576622403E38093FA354C9446891E>

- 6 Mohty M1, Terpos E2, Mateos MV et al, Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Oct;18(10). [Internet] 2018. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
[https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(18\)30230-1/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(18)30230-1/fulltext)
- 7 Ietsi, salud, Eficacia y Seguridad de Bortezomib en Pacientes con Mieloma Múltiple Recidivante y/o Refractario a Uno o Más Tratamientos Previos; Ietsi 2016;45. [Internet] 2016. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_045_SDEPFYOTS_DETS.pdf
- 8 Pratt G1, Jenner M, Owen R, Snowden JA et al, Updates to the guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma; Br J Haematol. 2014 Oct;167(1):131-3. [Internet] 2014. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.12926>.
- 9 Manuel del Carpio, Experiencia en Mieloma múltiple en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 18987-2009. [Internet] 2019. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.
Disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/6628/Factores_GonzalezSaravia_Iris.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 10 Ranero S., Bove V., Villano F., Díaz L., Riva E.¶ Efectividad del tratamiento con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital de Clínicas

en el período 2009-2016. Montevideo, Uruguay; Rev Méd Urug 2018; 34(4):208-214. [Internet] 2018. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

http://www.rmu.org.uy/revista/proximo/rmu34-4_908-ranero-efectividad.pdf

- 11 KHOSRAVI P., SABIN P., ENCINAS S., IZARZUGAZA Y., PÉREZ G., Efectividad de Bortezomib y Dexametasona en el Tratamiento de Mieloma Múltiple Refractario: Estudio Retrospectivo de Una Serie de Casos Consecutivos; ANALES DEMEDICINA INTERNA (Madrid) Vol. 25, N.º 2, pp. 73-77, 2008. [Internet] 2008. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

<http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v25n2/original4.pdf>

- 12 Titos-Arcosa J., León-Villar J., De Arriba de la Fuente F., Moreno M. y Iranzo M. Estudio Observacional Restrospectivo para Evaluar la Efectividad y Seguridad de Esquemas de Tratamiento con Bortezomib para el Mieloma Múltiple en Nuestro Hospital, farm hosp. 2012;36(4):275-281. [Internet] 2012. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

https://www.sefh.es/fh/124_121v36n04pdf015.pdf

- 13 Kouroukis T., Baldassarre F., Haynes A., Imrie K., Reece D., and Cheung M., Bortezomib in Multiple Myeloma: Systematic Review and Clinical Considerations; curr oncol. 2014 Aug; 21(4): e573–e603. [Internet] 2014. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/264463020_Bortezomib_in_multiple_myeloma_Systematic_review_and_clinical_considerations

- 14 GARRISON L., SI-TIENWANG, JR, HUANG H. et al, The Cost-Effectiveness of Initial Treatment of Multiple Myeloma in the U.S. With Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Versus Thalidomide Plus Melphalan and Prednisone or Lenalidomide Plus Melphalan and Prednisone With

Continuous Lenalidomide Maintenance Treatment, *The Oncologist* 2013;18:27–36. [Internet] 2013. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556252/>

15 Bringhen S., Gay F., Donato F., Troia R., Current Phase II investigational proteasome inhibitors for the treatment of multiple mieloma, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2014) 23(9):1193-1209. [Internet] 2014. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2014.920821>

16 Hui Wang, Fangxia Guan, Di Chen, Qing Ping Dou† & Huanjie Yang †Wayne, An analysis of the safety profile of proteasome inhibitors for treating various cancers; *Expert Opin Drug Saf* 2014 Aug;13(8):1043-54. [Internet] 2014. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2014.939953?scroll=top&needAccess=true>.

17 Massimo Gentile | Valeria Magarotto | Massimo Offidani et al, Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials; *Am J Hematol.* 2017;92: 244–250. [Internet] 2016. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.24621>

18 Kevin B. Knopf, Mei Sheng Duh, Marie-Hélène Lafeuille et al, Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib retreatment in patients with multiple mieloma; *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2014). [Internet] 2014. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en :

[https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(14\)00147-5/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(14)00147-5/abstract)

- 19 Kumar S, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2016;17: e328-346. [Internet] 2016. Extraído el 05 de Diciembre del 2019.

Disponible en :

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30206-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30206-6/fulltext)

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB PARA MIELOMA MÚLTIPLE HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2016-2018	¿Los esquemas con bortezomib son más efectivos y seguros en comparación a los que no lo incluyen, para tratamiento de primera línea en MM, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2016-2018?	<p>General Establecer la efectividad y seguridad de los esquemas con y sin bortezomib para el tratamiento de MM en el hospital Alberto Sabogal Sologuren 2016-2018.</p> <p>Específicos Comparar la sobrevida en MM en pacientes tratados con y sin bortezomib. Comparar el tiempo libre de progresión de enfermedad en pacientes tratados con y sin bortezomib. Establecer la seguridad del uso de bortezomib en pacientes con MM. Establecer la frecuencia de efectos adversos en pacientes con MM tratados con bortezomib.</p>	<p>H₁: Los esquemas con bortezomib son más eficaces, y más seguros en comparación de los esquemas que no lo contienen.</p> <p>H₀: Los esquemas con bortezomib no son más eficaces, y menos seguros, en comparación con los esquemas que no lo contienen.</p>	<p>Según la intervención del investigador: Observacional.</p> <p>Según el alcance: Cohorte.</p> <p>Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal.</p> <p>Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.</p>	<p>Se procederá a la tabulación de los datos obtenidos, para luego trasladarlos al paquete estadístico SPSS versión 22. Para el análisis estadístico, se procederá a determinar la normalidad o no de las variables, y luego realizar el análisis univariado de cada una de ellas, donde haremos la descripción de las variables en base a frecuencias, porcentajes, así como el uso de medidas de resumen y de dispersión de acuerdo a si la variable es o no de distribución normal.</p> <p>Se utilizará: ANOVA unidireccional, la prueba de dos cuadrados de Pearson y la prueba U de Mann-Whitney para el cálculo de diferencias significativas y correlaciones clínicas, de laboratorio características y tasas de respuesta entre grupos. Se utilizará el</p>	Ficha de recolección de datos

					<p>método de Kaplan-Meier para estimar curvas de supervivencia. Los análisis de regresión de Cox univariados y multivariados se utilizará para medir posibles factores predictivos independientes para la supervivencia. Los resultados $P < 0.05$ se considerarán estadísticamente significativos.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
FILIACION						
NOMBRE:				Autogenerado:		
EDAD:	<65	65-75	> 75	SEXO:	FEMENIN O	MASCULIN O
Comorbilidades:						
DATOS DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNOSTICO						
Diagnostico Clínico (como se registra en HC)						
Fecha de diagnóstico:				Institución:		
Estadio Clínico Durie-Salmon			I A	II B	III	IV
ISS			1	2	3	
Tipo de CM	G	M	A	D		
Cadenas Ligeras			kappa	lambda	NO SECRETOR	
ECOG	0	1	2	3	4	
Falla renal	SI	NO	TRR:	SI	NO	
Plasmocitoma	SI	NO	UBICACIÓN:			
Lesiones óseas	COLUMN A	CADERA	OTROS:			
Compromiso neurológico	SI	NO	CIRUGIA:	SI	NO	
TRATAMIENTO DE INDUCCION						
Fecha	ESQUEMA SIN BORTEZOMIB			ESQUEMA CON BORTEZOMIB		
	Nº ciclos:	Rpta:		Nº ciclos:	Rpta:	
	Nº ciclos:	Rpta:		Nº ciclos:	Rpta:	
	Nº ciclos:	Rpta:		Nº ciclos:	Rpta:	
	Nº ciclos:	Rpta:		Nº ciclos:	Rpta:	
	Nº ciclos:	Rpta:		Nº ciclos:	Rpta:	
RECIBIO RT LOCALIZADA:						
		SI	NO			
DOSIS:			CICLOS:	D. Total		
NUMERO DE LINEAS DE TRATAMIENTO			1	2	3	>4
EFFECTOS ADVERSOS						
	Neuropatia periférica	Náuseas y vómitos	Estreñimiento o diarrea	Anemia	Otros	
N.º ciclo que apareció						