

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**“SOBREVIDA MAYOR A 4 AÑOS EN PACIENTES CON  
MIELOMA MULTIPLE CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL  
O TRATAMIENTO CON NUEVOS AGENTES”**

**AUTOR: BRIAN DYLER PAREDES ARMAS**

**ASESOR: DR. VIRGILIO SALINAS RODRÍGUEZ**

Trujillo - Perú

2019

Dedico este arduo trabajo a Dios

A mis padres Marina Armas y

Juan Paredes, así como

A mis hermanos Mariel Paredes y Alonso Cruz

Que confiaron en mí para hacer esto posible

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mis padres, ya que ellos me inculcaron mi lema de vida “Ni un paso atrás, ni para impulsar”, gracias a sus sacrificios y esfuerzos, hoy soy lo que soy; por eso, cada vez que ejerza la medicina siempre los tendré en mi mente.

Agradezco también a mi hermana y mi cuñado, quienes siempre me mostraron su apoyo en todo momento, y a todos los que fueron partícipes de esta Tesis.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el porcentaje de supervivencia a 4 años en pacientes con Mieloma Múltiple con tratamiento con nuevos agentes comparados con el tratamiento convencional.

**Material y método:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron a 97 pacientes con mieloma múltiple, según criterios de selección los cuales se dividieron en 2 grupos: pacientes expuestos a terapia con nuevos agentes o terapia convencional; aplicándose el riesgo relativo, y la prueba estadística log Rank y chi cuadrado

**Resultados:** La frecuencia de supervivencia a los 4 años en pacientes con mieloma múltiple fue significativamente mayor en el grupo expuesto al tratamiento con nuevos agentes respecto al grupo expuesto a tratamiento convencional ( $p < 0.05$ ). El promedio de supervivencia en meses en pacientes con mieloma múltiple fue significativamente mayor en el grupo expuesto al tratamiento con nuevos agentes respecto al grupo expuesto a tratamiento convencional ( $p < 0.05$ ). La función de supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple fue significativamente mayor en el grupo expuesto al tratamiento con nuevos agentes respecto al grupo expuesto a tratamiento convencional ( $p < 0.05$ ). El uso de tratamiento convencional, el género femenino y la edad son factores asociados a supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple ( $p < 0.05$ ).

**Conclusión:** La frecuencia de supervivencia a los 4 años en pacientes con mieloma múltiple fue significativamente mayor en el grupo expuesto al tratamiento con nuevos agentes

**Palabras clave:** *Mieloma múltiple, supervivencia global, tratamiento con nuevos agentes*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the percentage of survival at 4 years in patients with multiple myeloma with treatment with new agents compared with conventional treatment.

**Material and methods:** A retrospective cohort study was carried out in which 97 patients with multiple myeloma were included, according to selection criteria which were divided into 2 groups: patients exposed to new agent therapy or conventional therapy; applying the relative risk, and the statistical test log Rank and chi square.

**Results:** The frequency of survival at 4 years in patients with multiple myeloma was significantly higher in the group exposed to the treatment with new agents than in the group exposed to conventional treatment ( $p < 0.05$ ). The average survival in months in patients with multiple myeloma was significantly higher in the group exposed to the treatment with new agents than in the group exposed to conventional treatment ( $p < 0.05$ ). The overall survival function in patients with multiple myeloma was significantly higher in the group exposed to the treatment with new agents than in the group exposed to conventional treatment ( $p < 0.05$ ). The use of treatment conventional, the female gender and the age are factors associated with overall survival in patients with multiple myeloma ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The frequency of survival at 4 years in patients with multiple myeloma was significantly higher in the group exposed to the treatment with new agents.

**Key words:** Multiple myeloma, global survival, treatment with new agents.

## **PRESENTACION**

El Mieloma Múltiple es la segunda neoplasia hematológica más común, cuya etiología se da por mutación de células plasmáticas. Por ser un cáncer incurable y causante de más del 20% de muertes hematológicas, durante años se ha propuesto tratamientos para aumentar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes; actualmente se han desarrollado protocolos para Mieloma Múltiple, donde se administran fármacos basados en la detección de anormalidades genéticas, ya que tienen un mayor efecto en algunas mutaciones; y, en otras, menos efecto. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, por no contar con tal tecnología necesaria para detectar las anormalidades genéticas, se opta por un tratamiento empírico. Es menester de la sociedad médica cuantificar qué tan eficiente es el tratamiento empírico en relación al tiempo de sobrevivencia, y aplicar la terapéutica que mejor beneficie a quien padece la enfermedad.

## TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	8
1.1. Marco teórico.....	8
1.2. Justificación.....	13
1.3. Enunciado del problema.....	13
1.4. Objetivos.....	14
1.5. Hipótesis.....	14
2. Material y método.....	15
2.1. Diseño del estudio.....	15
2.2. Población, muestra y muestreo.....	16
2.3. Definición operacional de variables.....	18
2.4. Procedimiento y técnicas.....	25
2.5. Plan de análisis de datos.....	26
2.6. Aspectos éticos.....	28
3. Resultados.....	29
3.1. Tabla 1.....	29
3.2. Tabla 2.....	30
3.3. Tabla 3.....	31
3.4. Tabla 4.....	32
4. Discusión.....	33
Conclusiones.....	36
5. Recomendaciones.....	37
6. Referencias Bibliográficas.....	38
7. Anexo 1.....	42
8. Anexo 2.....	43

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Marco teórico:

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia sistémica de plasmocitos, caracterizada por proliferación monoclonal de células diferenciadas<sup>(1)</sup>. El 80% de los pacientes con MM produce una proteína homogénea IgM, el 15 a 20% produce cadenas ligeras; mientras que el 3% de pacientes no produce proteínas monoclonales<sup>(2)</sup>. Es considerada la segunda más frecuente después del linfoma No-Hodgkin entre las neoplasias hematológicas, ocupando algo más del 17% <sup>(3)</sup>. Aun en la actualidad sigue siendo una enfermedad incurable; sin embargo, gracias a los nuevos agentes talidomina, lenalidomida y bortezomib que se han implementado al tratamiento de esta neoplasia ha mejorado el tiempo de supervivencia<sup>(4)</sup>.

El MM es una enfermedad de adultos mayores. La media de edad de diagnóstico es 66 años; solo el 10 y 2% de pacientes son más jóvenes que 50 y 40 años, respectivamente. La incidencia varía según la etnia, donde la raza negra de afroamericanos y Africanos es 2 a 3 veces mayor que la de la raza blanca<sup>(5-6)</sup>. American Cancer Society estimó una incidencia de 30 000 nuevos casos diagnosticados con MM en el año 2016 y predice para el año 2017 que habrán 30 280 nuevos casos de MM y 12 590 muertes en Estados Unidos por esta patología<sup>(3,7)</sup>. En el Perú, se tiene una incidencia de 16 por 10<sup>6</sup> en los varones y de 8 por 10<sup>6</sup> en las mujeres, teniendo una incidencia de 12 por 10<sup>6</sup> para ambos sexos y una mortalidad de 11 por 10<sup>6</sup> habitante<sup>(8)</sup>

No se sabe la etiología de gran parte de los casos de Mieloma Múltiple, pero estudios recientes sustentan que es una patología en la que intervienen: La contaminación ambiental, exposiciones ocupacionales y factores genéticos. Este último es el principal, donde los eventos genéticos primarios son las translocaciones del cromosoma y aneuploidia<sup>(2,9)</sup>. Las translocaciones que involucran genes que codifican cadenas pesadas y un grupo de pares de genes como NSD2, FGFR3, CCND1 representan una importante clase de eventos primarios. Las translocaciones t(11;14) se halló en 14% de los pacientes con MM, t(4,14) fue hallado en el 11%, t(14,16) en el 3%, t(14;20) en el 1,5% y t(6;14) en <1%. La más frecuente aneuploidia que se encontró fue la hiperdiploidia.



También, en estudios se reportó mutaciones, las más frecuentes son KRAS (23% de pacientes), NRAS (20%), FAM46C (11%), DIS3 (11%) y TP53 (8%)<sup>(5, 10)</sup>

El International Myeloma Working Group estableció criterios diagnósticos de MM, los cuales requiere del cumplimiento de todos: 1) Presencia de daño a órganos o tejidos usualmente llamado CRAB (Calcio sérico >11mg/dl, Renal Creatinina sérica >2mg/dl o Clearance Cr <40ml/min, Anemia <10mg/dl, lesiones osteolíticas por Radiografía o TAC); 2) Célula plasmática clonal en Medula ósea ≥10% por biopsia (La clonalidad se debe establecer demostrando la presencia de cadenas kappa/Lambda por citometría, inmunohistoquímica o fluorescencia); 3) Presencia de biomarcadores asociados con una progresión casi inevitable al daño en los órganos.<sup>(5, 11,12)</sup>

El tratamiento de MM está basado en 2 factores: 1) Estratificación del riesgo, el cual se realiza determinando anomalías genéticas, usando la prueba Fluorescencia in situ Hibridization (FISH); clasificándolas luego en 2 categorías MM de Alto riesgo [t(4,14), t(14,16), t(14,20), del17p13 o 1q con FISH, LDH ≥2 veces el límite normal o características de leucemia de células plasmáticas (>2000 células plasmáticas/microl en sangre periférica)] y MM de riesgo Estandar (Ausencia de los criterios para MM de alto riesgo); 2) Elegibilidad de Trasplante de células hematopoyéticas autólogas. De acuerdo con estos factores se administrará tratamiento con los nuevos agentes inmunomoduladores o inhibidores de proteasas (Talidomina, Lenalidomida o Bortezomib) asociados a alquilantes y corticoides, ya que cada grupo tiene mayor respuesta demostrada a unos fármacos que a otros, aumentando así su supervivencia y calidad de vida<sup>(13,14)</sup>. Sin embargo, para países en vías de desarrollo que no tengan la tecnología necesaria para realizar pruebas citogenéticas para estratificar correctamente al MM, se desarrolló protocolos para administrar tratamiento empírico, el cual aumenta la supervivencia, pero no es tan efectiva como la anterior. <sup>(15)</sup>

La talidomida es un inmunomodulador avalado por la EMA y la AEMPS para el tratamiento de mieloma múltiple y aunque su farmacodinamia es desconocida, presenta propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoiéticas e inmunomoduladoras. Después de su aparición, se formaron nuevos análogos de talidomida como es la lenalidomida se incluye dentro de los fármacos

inmunomoduladores, con el fin de incrementar la efectividad y reducir los efectos adversos de la Talidomida<sup>(9)</sup>. Con respecto a los efectos adversos de la talidomida son: Neuropatía periférica y tromboembolismo venoso en el 13% y 6% respectivamente de pacientes lo que significa que si utilizamos un esquema que contenga talidomida debemos dar tratamiento de profilaxis antitrombótica<sup>(16)</sup>.

En el caso de la talidomida, existen 6 estudios randomizados donde compararon la eficacia del Melfalan y prednisona (MP) contra Melfalan, prednisona y talidomida (MPT) los cuales mostraron una tasa de respuesta parcial de 28 a 48% versus 42 a 76% respectivamente y una Supervivencia libre de enfermedad de 10 a 19 meses versus 14 a 28 meses mostrando una clara eficacia; sin embargo, en 3 de estos 6 estudios randomizados la supervivencia libre de enfermedad no se confirmó o no fue significativa. Por ello, se necesita seguir investigando y determinar al 100 % si elevan o no la supervivencia del paciente y así protocolizar su uso.<sup>(17, 18)</sup>

Lenalidomida es un medicamento inmunomodulador que tiene la misma farmacodinámica, pero con menor toxicidad que la talidomida; su efecto se basa en inhibir la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales, incluidos los plasmocitos tumorales en MM, los cuales tienen mutaciones en el cromosoma 5. Así mismo favorece la inmunidad celular de linfocitos T y linfocitos natural killer (NK), incrementa el número de células T/NK y bloquea la angiogénesis por medio de la inhibición de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos. Con respecto a los efectos adversos de la lenalidomida son Neutropenia 36%, trombocitopenia 13% e infecciones 15% <sup>(19)</sup>.

Bortezomib es un medicamento inhibidor del proteasoma, cuya farmacodinámica consiste en inhibir la actividad quimotripsina del proteasoma 26S. Este es un complejo proteico de elevado peso molecular que degrada las proteínas marcadas con ubiquitina. Está indicado en pacientes con mieloma múltiple, que causa 10% de los cánceres hematológicos. Con respecto a los efectos adversos del bortezomib son: Neuropatía periférica 14%, y efectos adversos gastrointestinales 19%<sup>(20)</sup>.

Cuando los agentes novedosos talidomida, bortezomib y lenalidomida son administrados a pacientes con mieloma múltiple en muchos estudios son asociados con una significativa mejora en su respuesta, tiempo libre de enfermedad y sobrevida general. En un estudio se calculó la supervivencia a 4 años de 1376 pacientes con Mieloma múltiple sintomático, quienes empezaron el tratamiento antes o después de la introducción de la talidomida que fue el primer agente novedoso (con el tiempo se incluyó la lenalidomida y bortezomib), en donde se halló la media de supervivencia global de 57,3% en pacientes quienes empezaron el tratamiento después de la introducción de los agentes novedosos incremento su supervivencia en 12 meses (48 vs 36 meses,  $P < 0,001$ )<sup>(21-23)</sup>.

Sin embargo, en un estudio del año 2013 se recopiló los datos de 6 estudios randomizados donde se confirmó el beneficio de la lenalidomida y bortezomib, pero los resultados de la talidomida fueron controversiales. En estos estudios se compararon la eficacia del Melfalan y prednisona contra Melfalan, prednisona y talidomida donde los resultados, en el caso del primer estudio, tuvo una alta tasa de respuesta y supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con el esquema MPT, con una tasa de respuesta completa del 76% contra 47.6% con el esquema MP y una tasa de tiempo en ausencia de patología a los 3 años del 80% para MPT y de 64% para MP<sup>(24)</sup>. En el segundo estudio, se calculó la supervivencia cuyos resultados para MPT fue de 51.6 meses contra 33.2 meses para MP el cual mostro claramente su efecto beneficioso<sup>(25)</sup>. En el tercer estudio, se comparó la supervivencia con MPT contra MPP (Melfalan prednisona y placebo) dando como resultados: una supervivencia de 44 meses para MPT contra 29.1 meses para MPP y una supervivencia libre de enfermedad de 24.1 meses para MPT y 18.5 meses para MPP el cual es significativo<sup>(26)</sup>. El cuarto estudio, se calculó la respuesta completa a MPT de 66% y 45% para MP, con una supervivencia global de 40 meses para MPT contra de 31 meses para MP, y con una supervivencia libre de enfermedad de 13 meses para MPT y 9 meses para MP siendo aún significativo, pero en comparación con los anteriores estudios la respuesta es menor y la supervivencia libre de enfermedad también<sup>(27)</sup>. En cambio, en el quinto estudio mostró una supervivencia media de 29 meses con MPT contra 32 meses con MP el cual no es significativo ( $P=0.35$ )

y una supervivencia libre de enfermedad de 15 meses para MPT y 14 meses para MP concluyendo que no es significativa la diferencia entre estos 2 esquemas<sup>(28)</sup>. El sexto estudio concluyó, también, que no era significativa la diferencia entre estos esquemas, ya que la supervivencia global fue de 26 meses para MP y de 28 meses para MPT. Con estos antecedentes se concluye que aún hay controversias en la eficacia de la un agente novedoso, la talidomida<sup>(29)</sup>.

## **1.2. Justificación**

El trabajo tiene relevancia social, ya que el MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y cada año aumenta más su incidencia; mediante este estudio comprobaremos con que tratamiento hay mayor porcentaje de supervivencia, y así mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la mortalidad.

En relación al ámbito científico, actualmente el protocolo de MM en países desarrollados está basado la administración de nuevos agentes, los cuales son administrados con base en estudios genéticos. En cambio en países en vías de desarrollo el tratamiento es empírico; por lo que de probar nuestra hipótesis comunicáramos el hecho a las autoridades correspondientes para que consideren esta investigación, y se tome como referencia para medir la efectividad del tratamiento en Perú.

El trabajo tiene valor teórico, pues es un tema que no se ha estudiado a profundidad en nuestro medio y puede abrir más campos de investigación, para así poder aumentar la tasa de supervivencia y mejorar la calidad de estos pacientes. De esta forma, se desea incentivar a corto plazo y despertar el interés por el tema a todos aquellos estudiantes que están a un paso de la práctica clínica y que conlleve a una mayor consideración del padecimiento.

## **1.3. Enunciado del problema:**

¿Es la sobrevida a 4 años mayor en pacientes con Mieloma Múltiple que reciben el tratamiento con nuevos agentes en relación al tratamiento convencional?

## 1.4. Objetivos

### Objetivo General

Determinar el porcentaje de sobrevida a 4 años, en pacientes con Mieloma Múltiple con tratamiento con nuevos agentes comparados con el tratamiento convencional.

### Objetivos Específicos

- Comparar el porcentaje de sobrevida a 4 años entre el tratamiento con nuevos agentes y el tratamiento convencional
- Comparar el promedio de supervivencia en meses entre el tratamiento con nuevos agentes y el tratamiento convencional
- Comparar la supervivencia global entre el tratamiento con nuevos agentes y el tratamiento convencional
- Determinar los factores asociados a sobrevida en pacientes con mieloma múltiple

## 1.5. Hipótesis

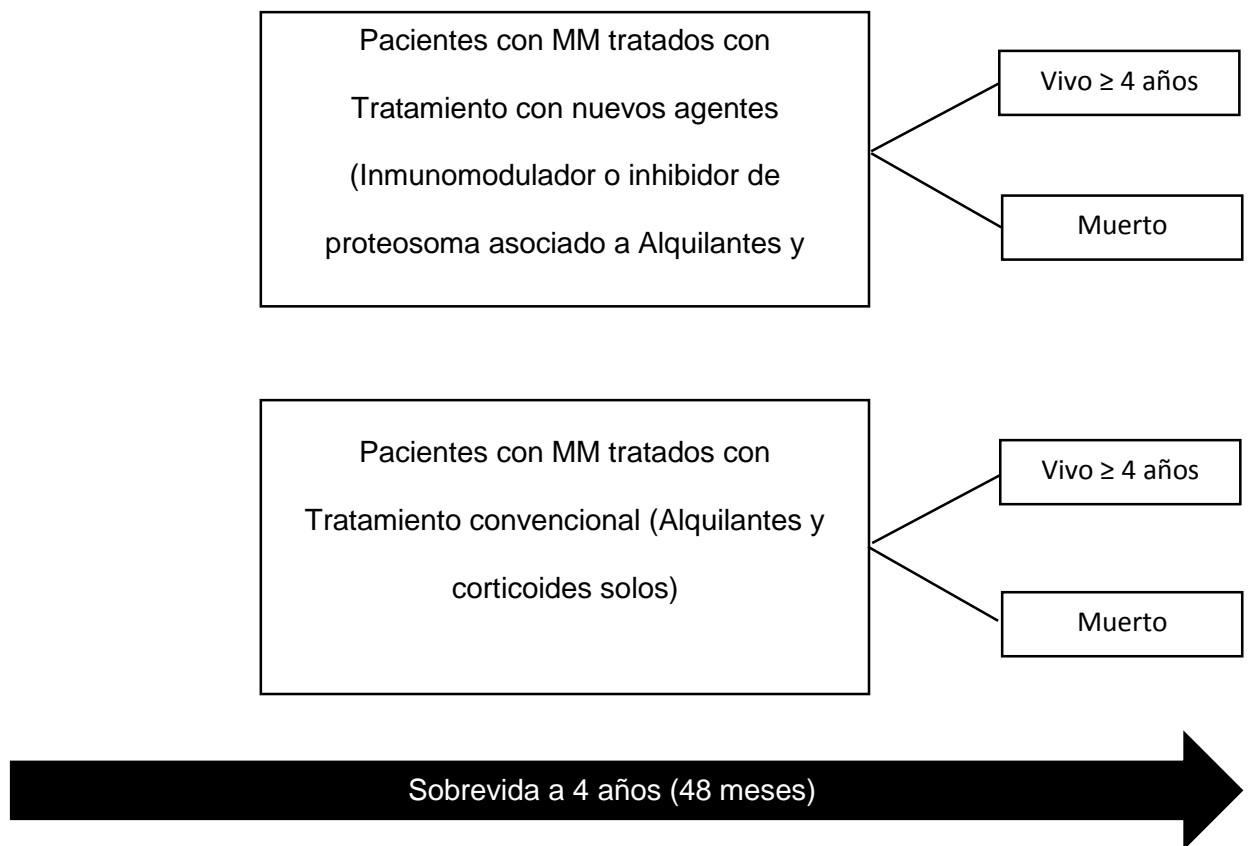
- **H<sub>i</sub>**: El tratamiento con nuevos agentes da mayor tiempo de sobrevida a 4 años en comparación con el tratamiento convencional
- **H<sub>0</sub>**: El tratamiento con nuevos agentes da menor tiempo de sobrevida a 4 años en comparación con el tratamiento convencional

## 2. Material y método

### 2.1 Diseño del estudio:

- **Tipo de estudio: Analítico**
  - Observacional
  - Retrospectivo
- **Diseño específico: Cohorte**

### Esquema:



## **2.2. Población**

### **2.2.1. Población Diana o Universo:**

Pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple en el servicio de Hematología

### **2.2.2. Población de Estudio:**

Pacientes diagnosticados con de Mieloma Múltiple en el servicio de Hematología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, entre el periodo 2001 a 2014 y que cumplieron los criterios de selección

### **2.2.3. Criterios de Selección:**

#### **Criterios de inclusión**

Historias clínicas de pacientes mayores de edad y con diagnóstico de Mieloma múltiple en base a Aspirado Medular y Biopsia de Médula Ósea

#### **Criterios de exclusión**

Historias clínicas incompletas, de pacientes derivados a otra institución de mayor complejidad, de pacientes fallecidos por causa no relacionada a la de su enfermedad, de pacientes que no siguieron sus controles en la institución, de pacientes que además de mieloma múltiple presentaron otro tipo de cáncer (sincrónico o metacrónico)



## 2.3 Muestra

### 2.3.1. Unidad de Análisis:

Historias Clínicas de pacientes con MM

### 2.3.2. Unidad de muestreo:

Lo constituyen las historias clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple que cumplen los criterios de selección.

### 2.3.3. Tamaño de muestra (86)

La muestra está conformada por 43 pacientes por grupo de tratamiento, por lo tanto son 86 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, cuyos cálculos se realizó en el programa STATA, empleando la siguiente fórmula (30)

$$E = \frac{1}{R} (z_{1-\alpha/k} + z_{1-\beta})^2 \left( \frac{R\Delta + 1}{\Delta - 1} \right)^2$$

- **R = 1**
- **Z<sub>1-α</sub> = 1.96**
- **Z<sub>1-β</sub> = 0.8416**

$$N = 43$$

## 2.4. Definición operacional de Variables:

Identificación y operacionalización

Clase de Variable	Enunciado de la Variable	Tipo	Subtipo	Indicadores	Escala	Índice
<b>Independiente</b>	Esquema de tratamiento con nuevos agentes y tratamiento convencional	Cualitativa	Dicotómica	<b>Tratamiento con nuevos agentes:</b> Tratados con al menos uno de los fármacos inmunomoduladores o inhibidor de proteosoma <b>Tratamiento Convencional:</b> Tratados solo con Alquilantes/Corticoides	Nominal	Historia Clínica
<b>Dependiente</b>	Sobrevida a 4 años	Cualitativa	Dicotómica	Vivo o Muerto	Nominal	Historia Clínica

### 2.4.1. Definición Conceptual

#### **Esquema de tratamiento con nuevos agentes y tratamiento convencional:**

El tratamiento con nuevos agentes es el tratamiento que incluye talidomina, lenalidomida o bortezomid. El tratamiento convencional es el tratamiento que incluye solo Alquilantes y corticoides.

**Sobrevida a 4 años:** Equivale al porcentaje de pacientes permanecen vivos al final del período establecido para la observación.

## 2.4.2. Definición Operacional

### a) Esquema de tratamiento Convencional

#### o Mieloma Múltiple de bajo riesgo

##### Esquema Inicial

- Se empleara melfalan 0.25 mg/kg por día por 4 días más prednisona 660mg/m<sup>2</sup> diario por 4 días. Luego de 15 días se tomara hemograma donde se espera obtener leucopenia de 2000 a 3000 por mm<sup>3</sup> y trombocitopenia entre 150 000 y 100 000 por mm<sup>3</sup>. Si no se produce entonces se elevara la dosis de Melfalan en un 20% en el siguiente curso de quimioterapia. El intervalo será de cada 4 a 5 semanas.
- **Seguimiento:** Evaluación de la respuesta a esquema terapéutico se realizara luego de cuatro cursos de quimioterapia. Aquí hay varios caminos por seguir
  - **Alternativa A:** Si completa los criterios de remisión completa se continuara por 4 cursos adicionales y se evaluará si persiste los criterios de remisión completa. Si esto ocurre se administrara cuatro cursos adicionales y luego pasara a observación. La misma consistirá en evaluar si persiste en remisión completa.
  - **Alternativa B:** Si por lo contrario, hay ausencia de criterios de remisión completa luego de los primeros cuatro de quimioterapia, se cambiara a esquema de rescate VAD-Verapamilo. Esto indica presencia de resistencia primaria a alquilantes, signo de mal pronostico
  - **Alternativa C:** si presentara en los segundos cuatro cursos rápida reaparición de resistencia secundaria se optara por cursos alternos: VAP-Verapamilo seguido de EDAP. De este modo se intentara reducir la posibilidad de resistencia secundaria con esquemas de resistencia no cruzada

- **Alternativa D:** Si estando en fase de observación, se presentara recaída de enfermedad reiniciaremos con Melfalan-Prednisona y seguiremos como en la primera vez, si ocurre luego de los primeros seis meses de observación. Pero si presentara recaída antes de los seis primeros meses se reiniciara con VAD-Verapamilo
- **Mieloma Múltiple de riesgo Intermedio**

**Esquema inicial:** Se empleara como esquema inicial cursos alternos de VCMP-VBAPP, según dosis que a continuación detallan:

  - VCMP:
    - Vincristina 1mg/m<sup>2</sup> 1 día
    - Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> 1 día
    - Melfalan 6mg/m<sup>2</sup> 1 al 4 día
    - Prednisona 60mg/m<sup>2</sup> 1 al 4 día
  - VBAP:
    - Vincristina 1mg/m<sup>2</sup> 1 día
    - BCNU 30mg/m<sup>2</sup> 1 día
    - Doxorubicina 30mg/m<sup>2</sup> 1 día
    - Prednisona 60mg/m<sup>2</sup> 1 al 4 día
  - Esquemas que se administraran cada 28 días por cuatro meses seguidos antes de hacer la primera evaluación y verificar si hay criterios de remisión completa
  - **Seguimiento y Control:** Aquí como en el caso anterior se evaluara y se seguirá una de estas vías
    - **Alternativa A:** Si se presenta criterios de remisión completa luego de las primeros cuatro cursos se continuara por cuatro cursos adicionales y se hará una segunda evaluación, si persiste la remisión se completara con cuatro extras antes de pasar a fase de observación como en caso de mieloma múltiple de bajo riesgo

- **Alternativa B:** Si luego de la evaluación inicial no se presentara criterios de remisión completa, se cambiara a VAD-Verapamilo
  - **Alternativa C:** Si luego de una remisión inicial se observara reacción en los segundos cuatro meses de quimioterapia, entonces estamos ante resistencia secundaria y se pasara a esquema rotativo entre VAD-Verapamilo y EDAP
  - **Alternativa D:** Si presentara recaída antes de los primeros seis meses de observación se pasara a esquemas de rotación VAD-Verapamilo y EDAP. Pero si la recaída se produce luego de seis meses de observación, entonces se reiniciara con esquema de rotación como al inicio= VCMP-VBAP
    - Luego se continuara con el seguimiento como al principio
- **Mieloma Múltiple de alto riesgo**
- Esquema Inicial:** Se trata de pacientes con mal pronóstico por lo que desde el inicio se usara:
- VAD con esquema como siguiente
    - Vincristina 0.4 mg infusión continua de 24 horas por 4 días
    - Doxorubicina 9mg/m<sup>2</sup> infusión continua de 24 horas por 4 días
    - Dexametasona 40mg diario por cuatro días
    - Ranitidina 300mg diario por cuatro días
  - Esquema que se empleara cada 21 a 28 días
  - **Seguimiento y control:** La evaluación como en los casos anteriores será bueno y cuatro cursos de quimioterapia. Se puede encontrar cualquiera de estas alternativas:

- **Alternativa A:** Se cumple con los criterios de remisión completa y se continúa por cuatro meses adicionales. Si persiste en misión se adiciona cuatro cursos más y luego ingresa a fase de observación
  - **Alternativa B:** No cumple con los criterios de remisión luego de los primeros cuatro cursos de quimioterapia. Se pasara esquema de rotación VAD-Verapamilo y EDAP
  - **Alternativa C:** Si estando en los siguientes cuatro meses luego de alcanzada remisión inicial y pasara a esquema de rotación VAD-Verapamilo y EDAP
  - **Alternativa D:** Si presentara recaída en fase de observación pero antes de los seis meses, se votara con VAD-verapamilo y EDAP. Si presentara recaída luego de los seis meses de observación y reiniciara con VAD y se hará seguimiento como al principio
- **Esquemas de rescate señalados hasta el momento:**
    - VAD: Esquema ya señalado como primigenio en mieloma múltiple de alto riesgo
    - VAD-verapamilo: VAD mas verapamilo 320mg diario por 5 días
    - EDAP:
      - Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> infusión continua de 24 horas por cuatro días
      - Dexametasona 40mg/m<sup>2</sup> 1 al 3 día
      - Citarabina 1gr/m<sup>2</sup> el 5to día
      - Platino 25mg/m<sup>2</sup> infusión continua de 24 horas por 4 días

## b) Tratamiento con Nuevos Agentes

### Mieloma Múltiple de Bajo riesgo, Mieloma Múltiple de riesgo intermedio y mieloma múltiple de Alto riesgo

- **Primera Línea**
  - Talidomida + Ciclofosfamida + Dexametasona
    - **< 65años**
      - **Remisión Completa:** Autotransplante
        - APM
        - <4% de células plasmáticas en Medula Ósea
      - **Remisión incompleta:** 2da línea
        - Al menos un parámetro anterior anormal
    - **>65 años**
      - **Remisión Completa:** Continúa Tratamiento
      - **Remisión incompleta:** Segunda línea
- **Segunda Línea**
  - Lenalidomida + Dexametasona
  - Bortezomib + Clifosfamida + Dexametasona
  - Bortezomib + Talidomida + Dexametasona
    - **<65 años:**
      - **Remisión Completa:** Autotransplante
        - APM
        - <4% de células plasmáticas en Medula Ósea
      - **Recaída Temprana:** En menos de 2 años
        - Al tratamiento de segunda línea le agrego Etoposide o Doxorubicina
      - **Recaída Tardía:** En más de 2 años
        - Pasar a Tercera Línea
      - **Remisión Incompleta:** Tercera Línea
    - **>65 años**
      - **Remisión Completa:** Continúa el tratamiento
      - **Remisión Incompleta:** Tercera línea

- **Tercera Línea**
  - Talidomida + Dexametasona + Platino+ Adriamicina +  
Ciclofasfamida + Etoposide



## 2.5. Procedimientos y técnicas

Se solicitará permiso al director del HACVP de Trujillo y al Jefe de Hematología para revisar las historias clínicas de los pacientes adultos con Mieloma Múltiple atendidos durante el 1 de enero del 2001 hasta el 31 de diciembre del 2014 (Anexo 01). Una vez aceptada la solicitud, se ingresara al área de Archivo para solicitar al encargado los números de las historias clínicas de los pacientes con MM desde el año 2001 al 20014. Luego se procederá a leer las historias clínicas y llenar las fichas de recolección de datos (Anexo 02). En base a esto separamos a los pacientes en 2 grupos:

- **Grupo A:** Pacientes tratados solo con el tratamiento convencional (Alquilantes/Corticoides)
- **Grupo B:** Pacientes tratados con tratamiento actual con los nuevos agentes, Alquilantes/corticoides y al menos uno de los fármacos inmunomoduladores o inhibidor de proteosoma (Talidomida, Lenalidomina o Bortezomib)

Luego procederemos a registrar la fecha de diagnóstico de la historia clínica y la fecha de fallecimiento del acta de defunción; en aquellos que no haya acta de defunción se procederá a ubicarlos telefónicamente o personalmente para ver en qué estado se encuentran, si vivos o muertos, y así evaluaremos la sobrevida a 4 años. Finalmente copiaremos la base de datos en Excel y a través de un programa estadístico SPSS 24.0 se determinaremos el porcentaje de sobrevida para MM en el grupo A y grupo B, para luego compararlo

## **2.6. Plan de análisis de datos**

Los datos recolectados en las fichas de recolección de datos (Anexo 02), fueron almacenados en el programa Excel 2012 y posteriormente fueron procesados en el programa estadístico Statistical Product and Service Solutions versión 24.0 (SPSS 24.0) para luego presentar los resultados en tablas estadísticas de doble entrada y graficas estadísticas de acuerdo a los objetivos planteados.

### **2.6.1. Estadística Descriptiva**

Para el análisis estadístico de las variables cualitativas utilizamos medidas de tendencia central como la media, con el fin de representar y caracterizar los datos obtenidos. Además se elaborarán tablas de doble entrada y se presentarán cuadros y gráficos comparativos de los resultados de la información recopilada

### **2.6.2. Estadística Analítica**

Las variables cualitativas independiente y dependiente categóricas, fueron analizadas mediante el método de análisis de supervivencia Kaplan Meier. Luego a través de la prueba de Log Rank y Breslow se buscó un valor de p menor a 0.05 para que los resultados del trabajo de investigación sean significativos. Para la identificación de otras variables que intervengan en la supervivencia se utilizó el método de Regresión de Cox, el cual calcula el Hazard Ratio (HR) para identificar si las variables son significativas

### **2.6.3. Estadígrafo**

Para la cuantificación del riesgo se empleó la prueba de Riesgo Relativo (RR):

Expuestos	Sobrevida $\geq 4$ años		Total
	Presente	Ausente	
Sí (Tratamiento con Nuevos Agentes)	a	b	$N_1$
No (Tratamiento Convencional)	c	d	$N_0$
Total	$M_1$	$M_0$	T

Riesgo relativo (RR): Incidenca en el grupo expuesto =  $a/N_1$

Incidenca en el grupo no expuesto  $b/N_0$

Si el  $RR > 1$  existió asociación

Si el  $RR = 0$ , no existió asociación

Si el  $RR < 1$ , la exposición disminuyó la probabilidad de desarrollar el evento.

## 2.7. Aspectos Éticos

La revisión ética del proyecto será dada por un comité independiente que garantizara al individuo que los resguardos tanto científicos como éticos serán cumplidos. De ésta manera cumpliremos con el Art. 43° del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú en relación al proyecto de investigación médica en seres humanos <sup>(31)</sup>.

La consideración ética antes descrita también se ha de señalar en el Art. 42° del Código de ética y deontología del colegio médico. Todo médico debe investigar respetando las normas internacionales y nacionales que regla la investigación con seres humanos, como las “Buenas Prácticas Clínicas”, la Declaración de Helsinki.

La información obtenida de las historias clínicas para la realización de este proyecto serán tratadas de forma confidencial de acuerdo a los principios éticos establecidos en el Código de Ética y Deontología propuestos por el Colegio Médico del Perú. Asimismo, se realizarán con estricto cumplimiento de la Declaración de Helsinki.

Así mismo el proyecto se realizara cumpliendo con el Art. 48° del Código de ética y deontología del colegio médico: El médico investigador debe mostrar la información procedente de su investigación médica, para su difusión, indistintamente de los resultados, sin incidir en falsificación, ni plagio y manifestando si tuviese conflicto de interés. Esto se justifica con la bibliografía del proyecto.

Disponer que la investigación empezara en cuanto se adquiriera la autorización pertinente: De la institución donde se ejecutara la investigación y del comité de ética en investigación de la institución.

Así también tomaremos en cuenta el principio de la confidencialidad para salvaguardar la integridad y respetar la intimidad del paciente. Expresar claramente que los datos personales serán utilizados con total confidencialidad en el desarrollo del proyecto.

### **3. RESULTADOS**

**Tabla 1: Comparación de las frecuencias de supervivencia a 4 años entre el tratamiento con nuevos agentes y el tratamiento convencional en mieloma múltiple en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2001 a 2014:**

Tratamiento	Total	Supervivencia		Fallecimiento	
		n	%	n	%
Tratamiento con nuevos agentes	50	31	62%	19	38%
Tratamiento convencional	47	13	19%	34	72%
Global	97	44	45%	53	55%

**FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta: 2001 a 2014**

- Chi cuadrado: 11.53 (6.6)
- $p < 0.05$ .
- Riesgo relativo: 3.2
- Intervalo de confianza al 95%: (1.4 –4.8)

**Tabla 2: Comparación del promedio de supervivencia en meses entre el tratamiento con nuevos agentes y el tratamiento convencional en mieloma**

**múltiple en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2001 a 2014:**

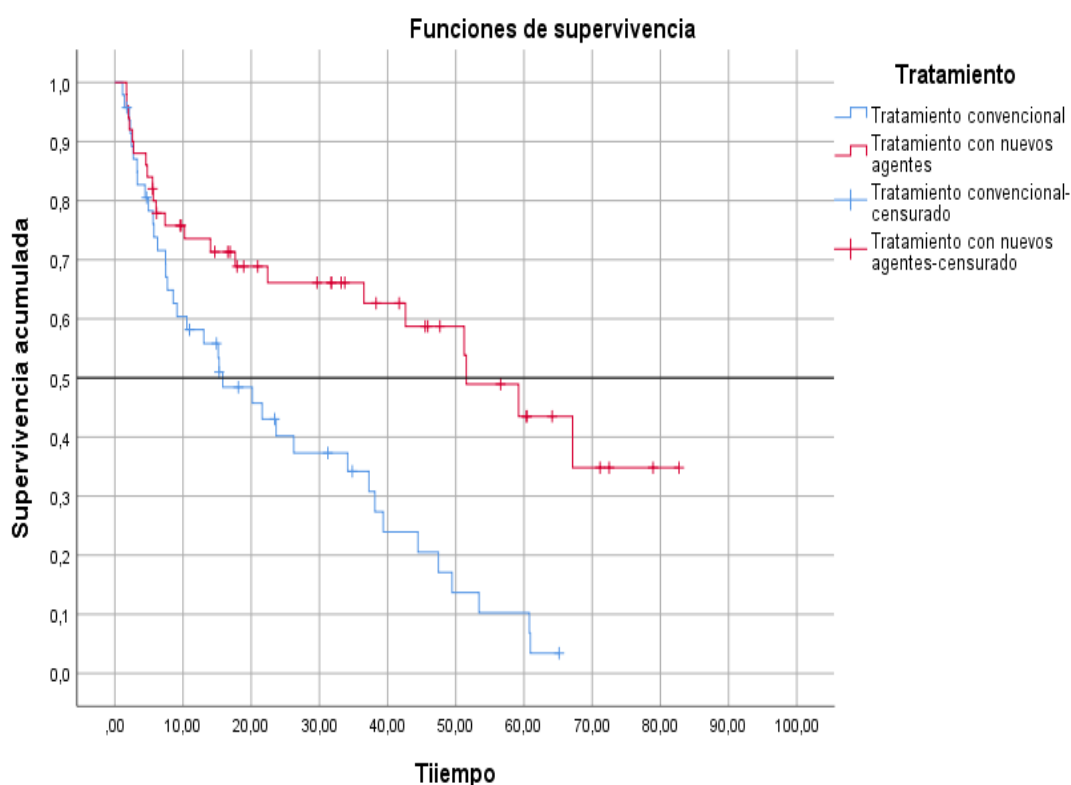
Tratamiento	Estimación	Desv. Error	Media	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Tratamiento convencional	24.18	3.19	17.92	30.44
Tratamiento con nuevos agentes	48.36	5.14	38.28	58.44
Global	35.97	3.33	29.45	42.49

T student: 3.68    p=0.0043

**FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta: 2001 a 2014**

**Tabla 3: Comparación la supervivencia global entre el tratamiento con nuevos agentes y el tratamiento convencional en mieloma múltiple en el**

**Hospital Víctor Lazarte Echegaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2001 a 2014:**



**FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta: 2001 a 2014**

Pruebas	Chi-cuadrado	gl	p
Log Rank (Mantel-Cox)	12.326	1	0.000
Breslow	5.481	1	<b>0.019</b>

**Tabla 4: Determinar los factores asociados a sobrevida en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2001 a 2014:**

Variables	B	SE	Wald	gl	p	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)
-----------	---	----	------	----	---	--------	----------------------

							Inferior	Superior
Tratamiento convencional	0.851	0.283	9.025	1	0.003	2.341	1.344	4.078
Sexo Femenino	-1.191	0.318	14.023	1	0.000	0.304	0.163	0.567
Edad	0.054	0.021	6.455	1	0.011	1.056	1.012	1.101

**FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta:  
2001 a 2014**

#### **4. DISCUSION**

El enfoque terapéutico en pacientes con mieloma múltiple está basado en la estratificación del riesgo, el cual se realiza determinando anormalidades genéticas, usando la prueba Fluorescencia in situ Hibridization (FISH); clasificándolas luego en 2 categorías y la elegibilidad de Trasplante de células



hematopoyéticas autologas. Dependiendo de estos factores se administrara tratamiento con los nuevos agentes inmunomoduladores o inhibidores de proteasas (Talidomina, Lenalidomida o Bortezomib) asociados a alquilantes y corticoides, ya que cada grupo tiene mayor respuesta demostrada a unos fármacos que a otros, aumentando así su supervivencia y calidad de vida<sup>(13,14)</sup>. Pero para países en vías de desarrollo que no tengan la tecnología necesaria para realizar pruebas citogenéticas para estratificar correctamente al MM se desarrolló protocolos para administrar tratamiento empírico, el cual aumenta la supervivencia pero no es tan efectiva como la anterior. <sup>(15)</sup>

En la Tabla 1 se verifica el impacto del empleo del tratamiento con nuevos agentes respecto al tratamiento convencional, en relación con el desenlace supervivencia; reconociendo un riesgo relativo de 3.2; verificado a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ( $p < 0.05$ ) lo que permite afirmar que el uso de tratamiento con nuevos agentes incrementa la posibilidad de supervivencia respecto al uso del tratamiento convencional.

Respecto a los estudios previos identificados podemos mencionar la referencia correspondiente a la serie de Jiménez I, et al en el 2013; quienes compararon la eficacia del Melfalan y prednisona (MP) contra Melfalan, prednisona y talidomida (MPT) los cuales mostraron una tasa de respuesta parcial de 28 a 48% versus 42 a 76% respectivamente y una Supervivencia libre de enfermedad de 10 a 19 meses versus 14 a 28 meses mostrando una clara eficacia.<sup>(17)</sup>

En la Tabla 2 se puede registrar el promedio de meses de supervivencia obtenido tras la exposición a cada uno de los tratamiento en evaluación; observando que el promedio de supervivencia con los nuevos agentes fue de 48.3 meses, mientras que el promedio de supervivencia en el grupo con tratamiento convencional fue 24.1 meses, diferencia que resulta significativa y favorable para el grupo usuario de tratamiento con nuevos agentes.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Aguiar P, et al en el 2017 y Bertolotti P, et al en el 2017 quienes calcularon la supervivencia a 4 años de 1376 pacientes con Mieloma múltiple sintomático, quienes empezaron el tratamiento antes o después de la introducción de la talidomida que fue el primer agente novedoso (con el tiempo se incluyó la lenalidomida y bortezomib), en donde se halló la media de supervivencia global de 57,3% en pacientes quienes empezaron el tratamiento después de la introducción de los agentes novedosos incremento su supervivencia en 12 meses (48 vs 36 meses,  $P < 0,001$ <sup>21,23</sup>).

En la Tabla 3 se describe las funciones de supervivencia alcanzados por cada tratamiento, representadas por las líneas de supervivencia acumulada en función del tiempo transcurrido; en donde es posible reconocer visualmente que la función alcanzada por el grupo usuario del tratamiento con los nuevos agentes es significativamente superior que el grupo expuesto al tratamiento convencional, lo cual se evidencia tras aplicar las pruebas de long Rank y Breslow.

En este contexto hacemos mención a los hallazgos de Palumbo A, et al en el año 2013 comparó la eficacia del Melfalan y prednisona contra Melfalan, prednisona y talidomida donde los resultados en el caso del primer estudio una alta tasa de respuesta y supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con el esquema MPT, con una tasa de respuesta completa del 76% contra 47.6% con el esquema MP y una tasa de tiempo en ausencia de patología a los 3 años del 80% para MPT y de 64% para MP<sup>(24)</sup>.

En la Tabla 4 se corrobora por medio de la prueba de regresión logística la influencia de los factores de riesgo en un contexto más sistemático e integrado y con un mejor control de sesgos, y a través de este se corroboran los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer al uso de tratamiento convencional, mayor edad como factores de riesgo, mientras que identifica al sexo femenino como factor protector para supervivencia en pacientes con mieloma múltiple; en este sentido reconocemos tendencias comunes a lo descrito por Jimenez I<sup>17</sup>, et al en el 2013; Aguiar P<sup>21</sup>, et al en el 2017 y Bertolotti

P<sup>23</sup>, et al en el 2017; quienes también ponen en evidencia la influencia de los nuevos esquemas de tratamiento y del sexo femenino respecto a la supervivencia en pacientes con mieloma múltiple.

## **5. CONCLUSIONES**

- a)** La frecuencia de supervivencia a los 4 años en pacientes con mieloma múltiple fue significativamente mayor en el grupo expuesto al tratamiento con nuevos agentes respecto al grupo expuesto a tratamiento convencional ( $p < 0.05$ ).
  
- b)** El promedio de supervivencia en meses en pacientes con mieloma múltiple fue significativamente mayor en el grupo expuesto al tratamiento

con nuevos agentes respecto al grupo expuesto a tratamiento convencional ( $p < 0.05$ ).

- c) La función de supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple fue significativamente mayor en el grupo expuesto al tratamiento con nuevos agentes respecto al grupo expuesto a tratamiento convencional ( $p < 0.05$ ).
  
- d) El uso de tratamiento convencional, el género femenino y la edad son factores asociados a supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple ( $p < 0.05$ ).

## **6. RECOMENDACIONES**

- a) Las tendencias encontradas debieran ser reconocidas para rediseñar las guías de práctica clínica terapéuticas en el manejo de pacientes con mieloma múltiple en nuestra población con miras a mejorar la supervivencia y calidad de vida de nuestra población.

- b) Es conveniente desarrollar nuevas investigaciones con la finalidad de corroborar nuestros hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional más numeroso para de este modo poder extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional.
  
- c) Es necesario complementar los hallazgos de nuestra investigación a fin de caracterizar la superioridad del empleo del esquema de quimioterapia con nuevos agentes, tomando en cuenta otros aspectos como la aparición de complicaciones y el costo beneficio de los nuevos esquemas.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and Bone Disease. Curr Osteoporos Rep. 31 de agosto de 2017;
2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julio de 2017;3:17046.

3. Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7. Epub 2019 Jan 8.
4. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol.* 2017;2017:4812637.
5. Rajkumar V, Kyle A. Multiple Myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. In: Rebecca Connor editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Mar 14, 2019. available from: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=myeloma%20multiple&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=myeloma%20multiple&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
6. Bergin K, McQuilten Z, Moore E, Wood E, Spencer A. Myeloma in the Real World: What Is Really Happening? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* marzo de 2017;17(3):133-144.e1.
7. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* diciembre de 2016;43(6):676-81.
8. Cáceres E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012. Centro de Investigacion de Cáncer Maes Heller. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Vol V. Dic, 2016
9. Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, Lonial S, Nooka AK. High-risk Multiple Myeloma: Definition and Management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* julio de 2017;17S:S80-7.
10. Robiou du Pont S, Cleynen A, Fontan C, Attal M, Munshi N, Corre J, et al. Genomics of Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de marzo de 2017;35(9):963-7.
11. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538. Epub 2014 Oct 26.
12. Merlini G, San Miguel J. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(9):494. Epub 2012 Jul 31.
13. Kyle A, Connor R. Multiple myeloma: Overview of management. In: Rebecca Connor editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): **Feb 27, 2019.** Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple->

myeloma-overview-of-management?search=myeloma%20multiple&source=search\_result&selectedTitle=3~150&usage\_type=default&display\_rank=3

14. Calton C, Kelly K., Anwer F, et al. Oncolytic Viruses for Multiple Myeloma Therapy. *Cancers* 2018, 10(6), 198
15. Kyle A, Connor R. Multiple myeloma: Management in resource-poor settings. In: Rebecca Connor editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): **May 24, 2019**. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-management-in-resource-poor-settings?search=myeloma%20multiple&topicRef=6643&source=see\\_link#PATIENT\\_INFORMATION](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-management-in-resource-poor-settings?search=myeloma%20multiple&topicRef=6643&source=see_link#PATIENT_INFORMATION)
16. Jiménez Lozano I, Jiménez J, C J. Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico. *Farm Hosp*. agosto de 2013;37(4):322-34.
17. Durie B. Conceptos breves de la enfermedad y opciones de tratamiento de Mieloma múltiple. 2015; 1:1-38
18. Mateos M-V, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:488-95
19. Hernandez C, Romero F, Arroyo E et al. Evaluación de lenalidomida en el tratamiento del mieloma múltiple, la mielofibrosis y el síndrome mielodisplásico. Publicado por Elsevier España. *Farm Hosp*. 2010;34(5):218–223
20. Mohan M, Matin A, Davies FE. Update on the optimal use of bortezomib in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Manag Res*. 2017;9:51-63.
21. Aguiar PM, de Mendonça Lima T, Colleoni GWB, Storpirtis S. Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol*. mayo de 2017;113:195-212.
22. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. abril de 2013;88(4):360-76.

23. Bertolotti P, Pierre A, Rome S, Faiman B. Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* agosto de 2017;33(3):332-47.
24. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 11 de marzo de 2011;367:825-31.
25. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, 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 randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 6 de octubre de 2010;370:1209-18.
26. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de agosto de 2009;27(22):3664-70.
27. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de julio de 2010;28(19):3160-6.
28. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2 de septiembre de 2010;116(9):1405-12.
29. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* enero de 2011;86(1):16-22.
30. Mateos M, Richardson P, Schlag R, et al. Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously



Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial. *J Clin Oncol* 28:2259-2266

### **Referencias complementarias**

31. Cantín, M. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Revisando su última versión. *Int J. Med. Surg. Sci.* 2014. 1(4); 339-346

## **ANEXOS**

ANEXO 01

### **SOLICITO PERMISO PARA REALIZACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION**

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA  
PUERTA

DR.

Yo, \_\_\_\_\_, estudiante de Medicina Humana de la Facultad de Medicina de la UPAO, identificado con el DNI:.....y el ID: \_\_\_\_\_, me presento respetuosamente ante Ud. y expongo:

Que por motivo de encontrarme en el VII año de la carrera y siendo necesario para mi formación académica durante nuestra etapa clínica, solicito a Ud. me brinde la autorización para revisar las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el hospital que usted dirige con el fin de obtener los datos necesarios para nuestro proyecto de investigación.

Por lo expuesto, espero contar con su apoyo y permiso

\_\_\_\_\_  
Firma del Director  
D.N.I:

\_\_\_\_\_  
Firma de alumno  
D.N.I:

ANEXO 02

## **INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN**

### **1.- FILIACION**

- Edad actual

- Sexo:

## 2.- DATOS SOBRE MIELOMA MULTIPLE

- **Estado Actual:**

- Vivo ( )
- Muerto ( )
- Desconocido: ( )

- **Fecha de Diagnóstico:**

- **Fecha de Ultimo seguimiento vivo:**

- **Fecha de Muerte**

- Muerte debido a Mieloma Múltiple ( )
- Muerte relacionada con Mieloma Múltiple ( )
- Muerte debido a otras causas ( )

- **Tratamiento**

- Grupo A (Tratamiento Convencional) ( )
- Grupo B (Tratamiento con nuevos agentes) ( )

\* Grupo A: Tratamiento convencional (Alquilantes y corticoides)

\* Grupo B: Tratamientos con nuevos agentes (Inmunomodulador o inhibidor de proteosoma asociado a alquilantes y corticoides)