

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS Y RESPUESTA A TRATAMIENTO DE LOS  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE EN QUIENES SE REALIZÓ  
TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA ENTRE LOS AÑOS 2012 Y 2016 EN LA UNIDAD  
DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS”

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Posgrado en Hematología para optar al grado y título de Médico  
Especialista en Hematología

KIMBERLY MIRANDA ROJAS  
CATALINA MURILLO MESÉN

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio  
Costa Rica, 2020



## **Dedicatoria**

A Dios.

A nuestras familias, por apoyarnos a lo largo de este proceso.

A Enrique, mi agradecimiento por su eterna compañía, apoyo y comprensión a lo largo del proceso.

A nuestros pacientes, por su valentía para enfrentar la adversidad.

## **Agradecimiento**

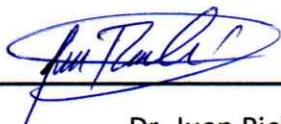
A nuestros profesores, por velar por nuestra formación e impulsarnos a mejorar cada día.

A nuestros compañeros de residencia, por crecer juntos.

Al personal del laboratorio especializado de Hematología del Hospital Nacional de Niños, por su ayuda con los reportes de estudios.

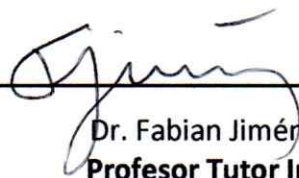
Al personal de archivo y redes del Hospital San Juan de Dios y del Hospital Calderón Guardia, por su ayuda en la búsqueda de expedientes.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Hematología



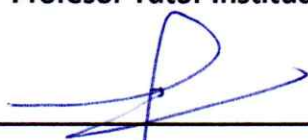
---

Dr. Juan Richmond Navarro  
**Coordinador Nacional**  
**Programa de Posgrado en Hematología**




---

Dr. Fabian Jiménez Morales  
**Profesor Tutor Institucional**



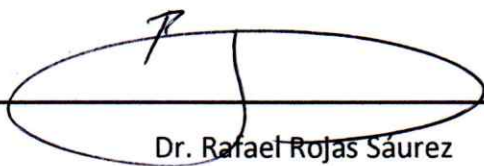
---

Dra. Juliana Esquivel Echandi  
**Profesora Tutora Académica**



---

Dra. Mariela Rodríguez  
**Lectora**



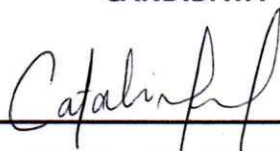
---

Dr. Rafael Rojas Sáurez  
**Lector**



---

Kimberly Miranda Rojas  
**CANDIDATA**



---

Catalina Murillo Mesén  
**CANDIDATA**

# TABLA DE CONTENIDOS

---

## Contenido

<i>Dedicatoria</i> .....	<i>III</i>
<i>Agradecimiento</i> .....	<i>IV</i>
<i>TABLA DE CONTENIDOS</i> .....	<i>VI</i>
<i>RESUMEN</i> .....	<i>VII</i>
<i>ABSTRACT</i> .....	<i>IX</i>
<i>LISTA DE TABLAS</i> .....	<i>XI</i>
<i>LISTA DE GRÁFICOS</i> .....	<i>XIV</i>
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i> .....	<i>XVI</i>
<i>PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS</i> .....	<i>1</i>
<i>JUSTIFICACIÓN</i> .....	<i>2</i>
<i>OBJETIVOS</i> .....	<i>4</i>
<i>MARCO TEÓRICO</i> .....	<i>5</i>
<i>METODOLOGÍA</i> .....	<i>38</i>
<i>RESULTADOS</i> .....	<i>42</i>
<i>DISCUSIÓN</i> .....	<i>68</i>
<i>CONCLUSIONES</i> .....	<i>82</i>
<i>RECOMENDACIONES</i> .....	<i>84</i>
<i>LIMITACIONES Y SESGOS</i> .....	<i>86</i>
<i>ANEXOS</i> .....	<i>87</i>
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> .....	<i>93</i>

## RESUMEN

---

**ANTECEDENTES:** el mieloma múltiple es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes y la principal enfermedad por la cual se realizan trasplantes autólogos de médula ósea a nivel mundial. En nuestro país se carece de estudios epidemiológicos que brinden información con respecto a las características de los pacientes y su evolución con las terapias actualmente implementadas.

**MÉTODOS:** se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de las características epidemiológicas, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, de los pacientes trasplantados por mieloma múltiple en el HSJD entre 2012-2016. Se analizó también la respuesta al tratamiento con distintos protocolos de inducción previo a trasplante.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** la población del estudio estuvo conformada por 37 pacientes, 40,5% mujeres y 59,5% hombres, la mayoría residentes de la provincia de San José, con una edad media de 53,5 años al diagnóstico. El MM más frecuente fue el IgG kappa. La mayoría de los pacientes se estratificaron como un ISS 2 (35,1%); 13,5% fueron ISS 1 y 27% ISS 3. Dupletas con talidomida se utilizaron como primera línea, talidomida dexametasona fue el tratamiento de elección en 59,5% de los pacientes, seguida por ciclofosfamida talidomida dexametasona en el 35,1%. Con dichos esquemas, el 45,9% de los pacientes alcanzaron respuesta completa, 8,1% muy buena respuesta parcial, 24,3% respuesta parcial y 8,1% progresaron durante la primera línea. 15 pacientes se sometieron a una segunda línea de tratamiento, de los cuales 14 recibieron esquemas basados en bortezomib, alcanzando una muy buena respuesta parcial o mejores respuestas previo al TMO. Todos los pacientes se sometieron a TMO autólogo con una media de 14,9 meses desde su diagnóstico. La SLP y SG a 5 años fue de un 42% y 65%. La presencia de lesión renal al diagnóstico, hipercalcemia, restricción de cadenas ligeras y adición o no de un alquilante

a tratamiento de primera línea no impactaron significativamente SG ni SLP. La adición de una terapia de segunda línea y el mantenimiento con talidomida se asociaron a peores resultados de SG y SLP. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que dada la selección y tamaño de la muestra además de otros sesgos, se pierde significancia estadística, sin embargo del estudio sí se concluye que las SG y SLP son menores que las reportadas en la literatura, por lo tanto, es de suma importancia la modificación de las terapias actualmente brindadas, con el fin de mejorar la sobrevida de los pacientes.



## ABSTRACT

---

**BACKGROUND:** Multiple myeloma is one of the most common hematological malignancies and the most common disease for which patients undergo autologous stem cell transplant worldwide. In our country, we lack epidemiological studies that provide information about the patient characteristics and their outcomes with current therapies.

**METHODS:** A retrospective, observational and descriptive study of the epidemiological characteristics, relapse free survival and overall survival in the patients who underwent autologous bone marrow transplant within the bone marrow transplant unit at HSJD between 2012 and 2016. We also analyzed the different response rates reached with different induction protocols prior to bone marrow transplant.

**RESULTS AND CONCLUSIONS:** Thirty-seven patients were analyzed, 59,5% were male and most of the patients were San Jose residents with a median age of 53,5 years at diagnosis. The most common multiple myeloma type was IgG kappa. Most of the patients were stratified as ISS 2 (35.1%); while 13.5% were ISS 1 y 27% ISS 3. Doublet regimens with thalidomide were the first line induction therapy in most patients, thalidomide-dexamethasone was the first line treatment selected in 59,5% of the patients, followed by thalidomide-dexamethasone-cyclophosphamide in 35,1%. With these induction protocols, 45,9% of the patients achieved a complete response, 8.1% very good partial response, 24.3% partial response and 8,1% showed disease progression while receiving first line therapy. Fifteen patients underwent second line induction therapy, 14 out of 15 received bortezomib based protocols, with all patients reaching a very good partial response or better. All patients underwent autologous bone marrow transplant, within a median of 14,9 months since their diagnosis. PFS and OS were 42% and 65% at 5 years. The presence of renal dysfunction at diagnosis, hypercalcemia, addition of cyclophosphamide to first line therapy and kappa versus lambda light chain restriction did not impact outcomes. On the

other hand, giving a second line induction treatment and thalidomide maintenance were associated with worse outcomes. These results should be interpreted cautiously, given that because of selection bias and reduced sample size the statistical significance was lost for many of these parameters. Nonetheless, OS and PFS in this study were markedly inferior to those reports on international literature, therefore, it is imperative to change current treatment protocols to improve our patient's outcomes.

## LISTA DE TABLAS

---

	Número de página
<b>Tabla 1.</b> Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	42
<b>Tabla 2.</b> Distribución de la edad al momento del diagnóstico de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	43
<b>Tabla 3.</b> Clasificación y estadiaje de los pacientes con diagnóstico de MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	44
<b>Tabla 4.</b> Resultados de electroforesis de proteínas e inmunofijación al momento del diagnóstico de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	45
<b>Tabla 5.</b> Comparación de los parámetros de laboratorio y serie ósea metastásica al momento del diagnóstico y posterior a primera línea de tratamiento de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	46
<b>Tabla 6.</b> Protocolos de tratamiento de inducción utilizados en primera y respuesta a los mismos de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	48

<b>Tabla 7.</b> Respuestas obtenidas tras primera línea de tratamiento en el subgrupo de pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento, y su estado actual, de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>50</b>
<b>Tabla 8.</b> Protocolos de tratamiento de inducción utilizados en segunda línea y respuesta a los mismos de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD	<b>51</b>
<b>Tabla 9.</b> Número de ciclos de primera y segunda línea de tratamiento de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>54</b>
<b>Tabla 10.</b> Tiempo entre el diagnóstico y el TMO de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del Hospital San Juan de Dios.	<b>55</b>
<b>Tabla 11.</b> Distribución de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO doble entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>55</b>
<b>Tabla 12.</b> Distribución de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, según mantenimiento con talidomida.	<b>63</b>
<b>Tabla 13.</b> Distribución de la duración del mantenimiento con talidomida en los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>63</b>
<b>Tabla 14.</b> Regresión de Cox para evaluar SLP según las características de los pacientes con MM, en quienes se realizó trasplante autólogo de médula ósea entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>66</b>

**Tabla 15.** Regresión de Cox para evaluar SG según las características de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

**66**

# LISTA DE GRÁFICOS

---

	Número de página
<b>Gráfico 1.</b> Respuestas obtenidas con los protocolos de tratamiento de inducción de primera línea por los pacientes con MM, entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	49
<b>Gráfico 2.</b> Respuestas obtenidas a los protocolos de tratamiento de inducción de segunda línea por los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	52
<b>Gráfico 3.</b> Respuestas obtenidas en segundas líneas, según subgrupos por esquemas de tratamiento basados en inhibidor de proteosoma o inmunomodulador en los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	53
<b>Gráfico 4.</b> Curva de Kaplan-Meier de SLP de los 37 pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	56
<b>Gráfico 5.</b> Curva de Kaplan-Meier de SG de los 37 pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	57
<b>Gráfico 6.</b> Estimación de Kaplan-Meier de SLP de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, de acuerdo con el ISS.	58

<b>Gráfico 7.</b> Estimación de Kaplan-Meier de SG de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, de acuerdo con el ISS.	<b>59</b>
<b>Gráfico 8.</b> Curvas de Kaplan-Meier de SLP según tipo de tratamiento de primera línea de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>60</b>
<b>Gráfico 9.</b> Curvas de Kaplan-Meier de SG según tipo de tratamiento de primera línea de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>61</b>
<b>Gráfico 10.</b> Estimación de Kaplan-Meier de SLP de los 15 pacientes con MM que recibieron tratamiento de segunda línea, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>62</b>
<b>Gráfico 11.</b> Estimación de Kaplan-Meier de SG de los 15 pacientes con MM que recibieron tratamiento de segunda línea, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.	<b>62</b>
<b>Gráfico 12.</b> Estimación de Kaplan-Meier de la SLP de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, según mantenimiento con talidomida.	<b>64</b>
<b>Gráfico 13.</b> Estimación de Kaplan-Meier de SG de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, según mantenimiento con talidomida.	<b>65</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

- ASCO:** Sociedad Americana de Oncología Clínica
- BEAM:** carmustina, etopósido, citarabina y melfalán
- CCSS:** Caja Costarricense del Seguro Social
- CHOP:** ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina y prednisona
- CMF:** citometría de flujo
- CP:** células plasmáticas
- CTD:** talidomida, ciclofosfamida y dexametasona
- DE:** desviación estándar
- DHL:** deshidrogenasa láctica
- EMN:** European Myeloma Network
- EMR:** enfermedad mínima residual
- EP:** enfermedad progresiva
- FISH:** hibridación in situ por inmunofluorescencia
- GMSI:** gammapatía monoclonal de significado incierto
- HSJD:** Hospital San Juan de Dios
- HRACG:** Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
- HNN:** Hospital Nacional de Niños
- IMWG:** International Myeloma Working Group
- IF:** inmunofijación
- ISS:** sistema de estadiaje internacional
- MBRP:** muy buena respuesta parcial
- MM:** mieloma múltiple
- MO:** médula ósea
- MTP:** melfalán, talidomida y prednisona
- NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- NGS:** secuenciación de nueva generación



**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ORR:** respuesta global

**PACE:** cisplatino, epirrubicina, ciclofosfamida y etopósido

**PET:** tomografía de emisión de positrones

**RC:** respuesta completa

**RCE:** respuesta completa estricta

**RD:** lenalidomida y dexametasona

**R-MCI:** índice de comorbilidades revisado de mieloma múltiple

**RMN:** resonancia magnética nuclear

**RP:** respuesta parcial

**SFLC:** cadenas ligeras libres en suero

**SG:** sobrevida global

**SG-24:** sobrevida global a 2 años

**SLP:** sobrevida libre de progresión

**SUV:** standarized uptake value

**TAC:** tomografía axial computarizada

**TD:** talidomida y dexametasona

**TMO:** trasplante de médula ósea

**VCD:** ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona

**VTD:** bortezomib, talidomida y dexametasona

**WBLDCT:** tomografía axial computarizada de cuerpo completo a dosis bajas



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Kimberly Miranda Rojas, con cédula de identidad 113710986, en mi condición de autor del TFG titulado "Características clínicas, demográficas y respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en quienes realizaron TMO autólogo de médula ósea entre 2012-2016 en la Unidad TMO H.S.D."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Kimberly Miranda Rojas

Número de Carné: 85843 Número de cédula: 113710986

Correo Electrónico: Kimberlymr88@gmail.com

Fecha: 04 Agosto 2020 Número de teléfono: 88 56 51 79

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr Fabian Jimenez

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Catalina Murillo Mesén, con cédula de identidad 114420008, en mi condición de autor del TFG titulado Características clínicas, demográficas y respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en quienes se realizó trasplante autólogo de médula ósea entre los años 2012 y 2016 en la unidad de trasplante de médula ósea del hospital San Juan de Dios

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Catalina Munllo Mesén

Número de Carné: A84431 Número de cédula: 114420008

Correo Electrónico: catalinamurillomesen@gmail.com

Fecha: 04/08/2020 Número de teléfono: 83347671

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Fabian Jimenez Morales - Juliana Esquivel Echandi

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

San José, 29 de julio de 2020

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

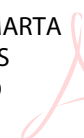
Especialidad en Hematología

Universidad de Costa Rica

Hago constar que he revisado y sugerido cambios en el trabajo final de investigación aplicada denominado: “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS Y RESPUESTA A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE EN QUIENES SE REALIZÓ TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA ENTRE LOS AÑOS 2012 Y 2016 EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS”, de las postulantes: Kimberly Miranda Rojas y Catalina Murillo Mesén.

Corregí el trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología para optar al grado y título de Médico Especialista en Hematología.

OLGA MARTA  
CAMPOS  
ALFARO  
(FIRMA)



Firmado digitalmente  
por OLGA MARTA  
CAMPOS ALFARO  
(FIRMA)  
Fecha: 2020.07.29  
13:52:23 -06'00'

---

Licda. Olga M. Campos Alfaro

Cédula: 2 0575 0501

Universidad de Costa Rica

Asociación Costarricense de Filólogos

Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Arte

Carné: 52988

# PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS

---

## **Pregunta de estudio**

¿Cuál es la sobrevida global y libre de progresión de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea autólogo?

## **Hipótesis descriptiva**

### Hipótesis general

Se espera que los resultados demuestren una buena evolución de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con supervivencia global de al menos 5 años.

# JUSTIFICACIÓN

---

De acuerdo con la literatura, el mieloma múltiple representa el 10% de todas las neoplasias hematológicas y el 1% de todas las neoplasias en general. A pesar de ser una neoplasia incurable, el mieloma múltiple es una enfermedad muy heterogénea; con pacientes que progresan rápidamente y otros que se mantienen estables por varios años, pero incurable en todos los casos. Con los tratamientos de primera línea se pretende incidir positivamente en la sobrevida libre de progresión y de esta manera en la sobrevida global. Solo en Estados Unidos, según datos de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network, 2019*) se estimaron 32 110 casos nuevos y 12 960 muertes en 2019.

En nuestro país es una neoplasia prevalente; sin embargo, de momento no se cuenta con bases de datos actualizadas con la información de estos pacientes, que permitan conocer la incidencia, el estado del paciente (vivo o fallecido) y los protocolos de tratamiento utilizados. En general, se desconoce la realidad de estos pacientes en nuestro medio. Por tal razón, este estudio describe las características epidemiológicas, clínicas y de respuesta a tratamiento de una muestra de pacientes con mieloma múltiple que recibieron trasplante de médula ósea autólogo, entre el 2012 y el 2016.

A través del análisis de los datos, se pretendió conocer la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de estos pacientes y realizar comparaciones entre variables, tales como: Sistema de Estadiaje Internacional al diagnóstico, líneas de tratamiento utilizadas y uso de mantenimiento post trasplante de médula ósea.

Los datos obtenidos se compararon con las sobrevida libre de progresión y sobrevida global descritas en la literatura, las cuales, de acuerdo con las últimas publicaciones, al utilizar tratamiento de inducciones con bortezomib, trasplante temprano y mantenimiento, tuvieron una media de SG de aproximadamente 8 años. (*Rajkumar, 2020*)

La relevancia de este estudio radica en que, al analizar una muestra representativa de la población, se pueda contribuir con datos epidemiológicos, clínicos y de sobrevida significativos, que sean útiles y fundamenten recomendaciones posibles de implementar en la atención y terapéutica de los pacientes diagnosticados con MM en nuestro país.

# OBJETIVOS

---

## Objetivo general

Evaluar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, en quienes se realizó trasplante autólogo de médula ósea entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del Hospital San Juan de Dios.

## Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población en estudio.
2. Determinar cuáles esquemas de tratamiento, tanto de primera como de segunda línea, fueron utilizados en la población en estudio para inducir la primera remisión y correlacionar dichos esquemas con la respuesta obtenida.
3. Evaluar el impacto en la sobrevida global y libre de progresión de los siguientes factores: quimioterapia de primera línea, ISS, subtipo de cadena ligera, falla renal al diagnóstico, terapia de mantenimiento, niveles de calcio al diagnóstico y tipo de respuesta posterior a quimioterapia y posterior a trasplante de médula ósea.
4. Identificar y caracterizar a los pacientes que fueron seleccionados para doble trasplante autólogo de médula ósea.
5. Comparar los resultados de sobrevida global y sobrevida libre de progresión obtenidos, con los reportados en la literatura mundial.



# MARCO TEÓRICO

---

## 1. Introducción

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer hematológico caracterizado por la expansión clonal de células plasmáticas que provoca daño a órganos blanco. Comprende el 10% de todas las malignidades hematológicas y abarca el 1% de todas las malignidades en general. *(Rajkumar, 2018)*

A pesar de ser catalogado como una patología incurable, en los últimos años, con los avances diagnósticos y la introducción de tratamientos más dirigidos, se ha observado un aumento de la supervivencia general y un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes.

Con el uso de inhibidores de proteosomas e inmunomodulares, la supervivencia global (SG); definida como el periodo de tiempo desde el diagnóstico o desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente o último control realizado, se ha prolongado de 3 a aproximadamente 7-10 años o más *(Gandolfi et al., 2018)*, en pacientes con un ECOG aceptable. Sin embargo, a pesar de alcanzarse remisiones completas con estas terapias, el trasplante autólogo posterior a altas dosis de melfalán, se mantiene como el estándar en el manejo de los pacientes jóvenes y no frágiles que se encuentran en su primera remisión, con el fin de prolongar su supervivencia libre de progresión (SLP); la cual se define como el periodo de tiempo desde el inicio de un tratamiento, en que el paciente permanece vivo y la enfermedad no empeora; parámetro que permite determinar la eficacia del tratamiento. *(Paquin et al., 2018; Rajkumar, 2018; Richter & Jagannath, 2018)*

## 2. Patobiología del mieloma múltiple

Hasta en un 3% de la población mayor de 50 años se puede detectar un estado premaligno denominado gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), el cual puede progresar a MM a una razón de 1% por año.

Existe otro estado premaligno intermedio, también asintomático, denominado mieloma múltiple latente, que representa un mayor riesgo de progresión a la enfermedad sintomática en un 10% en los primeros 5 años al diagnóstico. (*Rajkumar, 2018*)

La transformación de la célula plasmática (CP) a CP clonal, la cual deriva de una célula B postmarginal, es un proceso complejo. En primera instancia, se establece la GMSI como resultado de alteraciones citogenéticas secundarias producto de respuestas anormales a una estimulación antigénica por parte de las células plasmáticas. Posteriormente, evoluciona a mieloma latente, donde existe un mayor número de células tumorales, las cuales finalmente progresan a MM; con el desarrollo de signos y síntomas característicos del daño a órgano blanco secundario a la clonalidad generada. (*Fakhri & Vij, 2016; Rajkumar, 2018*)

En el año 2009, Langren y colaboradores, publicaron los resultados de un estudio prospectivo. Identificaron que más del 75% de los pacientes con MM estaban precedidos por un estado premaligno (GMSI) de más de 8 años de evolución previo al diagnóstico formal. (*Landgren et al., 2009*) Actualmente, con el avance de los estudios moleculares y genéticos, se sabe que es necesaria la presencia de anormalidades cromosómicas y genómicas, asociadas o no a factores ambientales, que favorecen la evolución clonal de estos estados premalignos a la enfermedad sintomática como tal.

Las anormalidades citogenéticas se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias, por lo general se encuentran desde los estadios premalignos y conllevan al establecimiento de una población clonal inicial que involucra, en su mayoría, la desregulación de la ciclina D1 y de la proteína protooncogénica MYC. Pueden ser, en un 55% de los casos, translocaciones que involucran el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, localizadas en el cromosoma 14, y el resultado es una recombinación con alguno de los siguientes cromosomas 4, 6, 11 o 20. En el otro 45% de las anormalidades primarias se encuentran las trisomías, por lo general de los cromosomas 5, 7, 9, 11, 13 y 15, confiriendo a estos casos un cariotipo hiperdiploide. (*S. K. Kumar & Rajkumar, 2018; Sawyer, 2011*).

Con respecto a las anormalidades citogenéticas secundarias, son subclonales y se desarrollan durante la evolución y recaídas de la enfermedad. Las más frecuentes son las que implican monosomías o deleciones de los cromosomas 13, 7 y 17, así como amplificaciones del cromosoma 1 (*S. K. Kumar & Rajkumar, 2018; Sawyer, 2011*). La deleción del brazo corto del cromosoma 17 o su inactivación, con la consiguiente pérdida de la actividad supresora oncogénica del TP53, se asocia a un peor pronóstico.

Conocer las anormalidades cromosómicas en estadios premalignos, como GMSI o mieloma latente, permite definir subgrupos con mayor riesgo de progresión; por ejemplo, la translocación (4;14) confiere un peor pronóstico porque se asocia a un tiempo más corto de progresión hacia MM. Los pacientes portadores de trisomías tienen un mejor pronóstico, incluso clasifican al paciente dentro del riesgo estándar. (*S. K. Kumar & Rajkumar, 2018*) Por tales razones, en los últimos años se han desarrollado escalas pronósticas basadas en la expresión genética de las células plasmáticas clonales.

Las anormalidades previamente señaladas en conjunto con las manifestaciones clínicas de la enfermedad generan importantes resultados. Por ejemplo, las trisomías junto con la translocación (11;14) son las que más se asocian con el desarrollo de enfermedad ósea, y la translocación (14;16) se asocia con mayor incidencia de falla renal hasta en un 25% de los pacientes que la portan. (*S. K. Kumar & Rajkumar, 2018*)

Otro aspecto que juega un papel muy importante en la patobiología del MM es el microambiente medular, ya que las células clonales se expanden en el compartimiento de la médula ósea gracias a interacciones y señalizaciones con las células estromales, osteoclastos, osteoblastos, fibroblastos y células endoteliales, a través de citocinas, factores de crecimiento y de transcripción. Se contribuye así a la supervivencia y progresión de la neoplasia.

Un factor de transcripción, descrito hace poco más de una década, el factor nuclear kappa-beta (NF-kB), se ha asociado a procesos inflamatorios y neoplásicos que contribuyen a la proliferación y a la supervivencia de las células tumorales. En el MM la desregulación del NF-KB sucede a través de complejos mecanismos genéticos y mecanismos relacionados al

microambiente. Algunas mutaciones de genes pueden activar la vía no canónica o alternativa del NF- $\kappa$ B, codificar para la ganancia de la función del NF- $\kappa$ B, provocar mayor activación del mismo o mutaciones e inducir la pérdida de función de los inhibidores del factor de transcripción. Independientemente de la mutación presente, hay una activación del NF- $\kappa$ B que provoca una regulación de genes pro-supervivencia y antiapoptóticos, secreción de citocinas y factores de crecimiento que a su vez promueven el aumento de la clona y la resistencia de las células a la terapia antimieloma. El NF- $\kappa$ B también puede activarse a través de la producción de citocinas por las células estromales y por activación directa a través del contacto entre las células plasmáticas malignas y las células estromales del microambiente, esta última forma de activación, por lo general, se da por medio de la vía canónica o clásica. (*Matthews et al., 2016; Roy et al., 2018*)

Entre las citocinas involucradas en la fisiopatología del MM, cabe mencionar de forma importante a la interleucina 6 (IL-6). Al unirse a las células plasmáticas patológicas, las células del estroma medular activan el NF- $\kappa$ B y estimulan mayor producción de IL-6, que además de sus funciones proliferativas pro-supervivencia, induce a la producción del factor de crecimiento vascular endotelial, lo cual promueve la angiogénesis en el microambiente de la médula ósea. (*Roy et al., 2018*)

### **2.1. Fisiopatología de la enfermedad renal en el mieloma múltiple**

Con respecto a la incidencia de falla renal en pacientes diagnosticados con MM, varía de 20% a 50%, según el tipo de MM y las características citogenéticas/moleculares de la enfermedad. No obstante, hasta un 5% de los pacientes requieren algún tipo de terapia de soporte renal. Además, se describe la menor supervivencia de los pacientes que se presentan con fallo renal agudo, con medias de supervivencia que rondan los dos años. Por otra parte, la reversibilidad del daño podría estar relacionada con la mejoría en la supervivencia global. (*Dimopoulos et al., 2016; Yadav et al., 2016*)

Los efectos tóxicos del exceso de cadenas ligeras monoclonales explican la lesión renal (hasta en un 90% de los casos), ya que se depositan en la membrana basal glomerular o en los túbulos renales, tanto proximales como distales.

El riesgo aumenta cuando existe una excreción urinaria de cadenas ligeras de más de 2 g/día en orina. También, otros factores como la presencia de hipercalcemia, deshidratación, infección, depósito de amiloide y uso de fármacos nefrotóxicos contribuyen al desarrollo de la lesión renal. *(Davenport & Merlini, 2012; Yadav et al., 2016)*

En los túbulos proximales, el depósito provoca un aumento de la endocitosis de las cadenas, esto conlleva a una respuesta inflamatoria con liberación de radicales libres y activación del FN-kB, lo que a su vez está asociado a una mayor liberación de citocinas pro inflamatorias y pro fibróticas que al final resultan en apoptosis de la célula tubular. Si las cadenas ligeras logran pasar al túbulo distal, proceso denominado “nefropatía por cilindros”, el cual se caracteriza por la precipitación de las cadenas en el lumen del túbulo, se genera la obstrucción y perpetuación del proceso inflamatorio y fibrótico. La obstrucción se debe a la formación de cilindros conformados por la unión de cadenas ligeras libres con las proteínas de Tamm-Horsfall en el asa de Henle. De no tratarse la lesión renal inicial el progreso hacia fibrosis es irreversible. *(Davenport & Merlini, 2012; Gavriatopoulou, 2016)*

Entre las otras posibles causas de daño renal que se deben estudiar en el paciente con MM están la enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales, la amiloidosis, la presencia de células plasmáticas patológicas que infiltran el riñón y un síndrome de Fanconi adquirido. *(Dimopoulos et al., 2016; Yadav et al., 2016)*

Cabe recalcar que existe mucha heterogeneidad en la manifestación renal de los pacientes con cadenas ligeras libres monoclonales, por ejemplo hay pacientes con elevaciones importantes de estas a nivel sérico que no desarrollan lesión renal, por lo tanto no todas son nefrotóxicas. *(Walk et al., 2019)*

## 2.2. Fisiopatología de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple

Las clásicas lesiones osteolíticas del MM se pueden encontrar hasta en un 80% de los pacientes al realizar el diagnóstico. La destrucción ósea puede conllevar a dolor óseo incapacitante, fracturas patológicas, compresión del canal medular, necesidad de cirugía y/o radioterapia. Todas estas condiciones pueden provocar morbi-mortalidad en los pacientes. *(Terpos et al., 2015)* Tanto las lesiones líticas como las osteoporóticas son causadas por un desequilibrio entre la actividad resortiva de los osteoclastos, la cual está aumentada, y la función de construcción ósea de los osteoblastos se encuentra inhibida.

Las CP patológicas, al adherirse a las células estromales en la médula ósea (MO) a través de moléculas de adhesión, inducen la producción de citocinas como la IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento endotelial, entre otros, que regulan de forma positiva la diferenciación y activación de los osteoclastos. Asimismo, los osteoclastos activados contienen proteasas como las catepsinas que son promotoras de la resorción ósea. Una vez liberadas todas estas citocinas y factores de crecimiento se promueve también el aumento de las células neoplásicas, lo cual provoca un círculo vicioso entre el crecimiento de la clona y la destrucción del hueso, esto evidencia lo esencial de las interacciones del microambiente con las CP malignas para el desarrollo de la enfermedad ósea. *(Terpos, 2017)*

Otro punto importante en la resorción ósea, secundario a la función aumentada del osteoclasto y a la función inhibida del osteoblasto, es la vía de señalización RANK a través del receptor RANKL expresado en la superficie del osteoclasto, su estimulación induce la diferenciación hacia un osteoclasto maduro y disminuye su apoptosis. De forma opuesta, la vía de señalización Wnt actúa a través de factores inhibidores del osteoblasto, se frena así la formación y remodelación ósea.

Otra proteína vital en la fisiopatología de la enfermedad ósea es la osteoprotegerina, que normalmente es secretada por los osteoblastos y las células estromales y promueve la formación ósea; sin embargo, las células neoplásicas interactúan tanto con los osteoblastos como con las células estromales para disminuir la secreción de la misma, lo que disminuye la regeneración ósea y genera las lesiones líticas. *(Panaroni et al., 2017; Terpos et al., 2018)*

### **3. Clínica**

Esta enfermedad se presenta generalmente en adultos mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años. Es más frecuente en hombres, y dos veces más frecuente en afroamericanos en comparación con caucásicos. *(Rajkumar, 2016)*

Los principales síntomas de la enfermedad son fatiga y dolor óseo. La fatiga probablemente sea producto de la anemia, presente en el 75% de los pacientes al momento del diagnóstico. *(Gertz & Vincent Rajkumar, 2016)* La principal causa de morbilidad es la enfermedad ósea; la cual está presente en dos tercios de los pacientes al diagnóstico y en casi todos a lo largo de la enfermedad. *(Zamagni et al., 2019)*. Otras manifestaciones importantes pueden ser producto de la hipercalcemia (presente en el 15% de los pacientes al diagnóstico), insuficiencia renal y aumento en el riesgo de infecciones. *(Dimopoulos et al., 2016; Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Rajkumar, 2016)*.

En 1-2% de los pacientes puede haber enfermedad extramedular al diagnóstico; ya sea por crecimiento de lesiones de tejidos blandos que se originan en lesiones óseas o por diseminación hematológica, la cual involucra cualquier órgano, aunque compromete principalmente piel, hígado, riñones y sistema nervioso central. Hasta un 8% de los pacientes desarrollan enfermedad extramedular en el transcurso de la enfermedad. *(Bladé et al., 2012)*.

#### 4. Abordaje diagnóstico

Una de las principales características de las CP y de los trastornos producidos por las mismas es la secreción de inmunoglobulinas monoclonales conocidas como proteína M, la cual se utiliza como marcador diagnóstico. (Caers et al., 2018) La proteína M es IgG en el 50% de los mielomas múltiples, IgA en el 20%, cadena ligera kappa o lambda en el 20%, IgD en el 2% e IgM en 0.5%. En un 2-3% la proteína M no es detectable. (Gertz & Vincent Rajkumar, 2016).

Esta proteína monoclonal es identificada por inmunofijación (IF) y cuantificada a través de electroforesis de proteína sérica, sin embargo, resulta más sensible la IF que la electroforesis. No obstante, en presencia de alteraciones aisladas de cadenas ligeras podría ser que ninguna de estas dos técnicas logre detectarlas; motivo por el cual se recomienda además realizar inmunoensayo de cadenas ligeras libres en suero (SFLC) o electroforesis e IF en orina de 24 horas. (Caers et al., 2018 y National Comprehensive Cancer Network, 2019). El ensayo de cadenas ligeras identifica las cadenas kappa o lambda libres, es decir no unidas a cadenas pesadas; y debe valorarse la relación entre ellas, lo normal es una relación kappa/lambda de 0,26 a 1,65; donde la producción excesiva de alguna de las dos altera esta relación. (Rajkumar et al., 2014)

Tanto *European Myeloma Network* (EMN) como *International Myeloma Working Group* (IMWG) recomiendan realizar IF en suero, electroforesis en suero y orina, e inmunoensayo de cadenas ligeras libres (SFLC) al diagnóstico. (Caers et al., 2018)

En sangre, es importante solicitar también un hemograma para evaluar citopenias con frotis de sangre periférica para detectar CP circulantes, y bioquímica general que incluya pruebas de función renal, pruebas de función hepática, electrolitos, ácido úrico, albúmina, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva y beta 2 microglobulina. (Caers et al., 2018)

Al diagnóstico, como se mencionó previamente, es importante evaluar y documentar con orina de 24 horas la presencia de proteinuria y proteinuria de Bence Jones, las cuales se estudian con densitometría, electroforesis e IF; aunque hay estudios en los que SFLC ha demostrado ser superior a las muestras de orina. Es importante mencionar que, en caso de que en la orina de 24 horas la principal proteína sea albúmina, debe descartarse una glomerulopatía asociada.



A la fecha, tanto EMN como IMWG recomiendan que al diagnóstico y para seguimiento de enfermedad oligosecretora se realice SFLC; sin embargo, en pacientes con proteína M valorable por orina se monitorizan con orina de 24 horas. (*Caers et al., 2018*).

La proteína M como tal se considera cuantificable si es mayor a 1g/dL en suero o más de 200mg en orina de 24 horas. (*Rajkumar, 2016*)

Con respecto a la insuficiencia renal se cataloga como nefropatía por cilindros de cadenas ligeras cuando las cadenas ligeras libres en suero son altas (cadena involucrada mayor a 1500mg/L, en cuyo caso el diagnóstico es presuntivo) o cuando por biopsia renal los hallazgos son compatibles, sin embargo esta última es solo requerida cuando los niveles de cadena ligera libre sean menores a 500mg/L dado que en ese contexto o cuando la principal proteína en orina es albúmina, la insuficiencia renal podría ser por producto de otras alteraciones como amiloidosis o enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal, y en un 15% de los pacientes la nefropatía no es secundaria al mieloma. (*Dimopoulos et al., 2016; Gertz & Vincent Rajkumar, 2016*)

El aspirado de médula ósea (AMO) permite cuantificar la infiltración medular por CP y la realización de estudios específicos en dichas células. Dado que el conteo de CP suele subestimarse por presencia de enfermedad en parches y dilución con sangre periférica durante la aspiración, EMN recomienda realizar también biopsia de médula ósea (BMO). (*Caers et al., 2018*) En caso de discrepancia entre el AMO y la BMO se utiliza el valor más alto. La estimación del conteo de infiltración medular por CP no debe realizarse por citometría de flujo (CMF) (*Rajkumar et al., 2014*).

La diferenciación entre CP policlonales y CP monoclonales se establece mediante estudios inmunohistoquímicos en la biopsia que confirmen la restricción de cadenas ligeras, es decir la expresión de cadena kappa o lambda, pero no ambas; o por CMF donde en general las CP se caracterizan por expresar CD38, CD138 y CD45, la discriminación entre reactivas y monoclonales se realiza mediante CD19, CD56, CD117, CD20, CD28, CD27, CD81 y restricción citoplasmática de

cadenas ligeras. La CMF también podría realizarse en sangre periférica para identificar células plasmáticas circulantes. *(Caers et al., 2018)*

Las células neoplásicas acarream alteraciones genéticas que hablan sobre la biología de la enfermedad y le confieren el comportamiento tan heterogéneo que se ha visto entre distintas poblaciones; por lo que es importante realizar estudios citogenéticos como la inmunofluorescencia in situ (FISH) y cariotipo de las células obtenidas de la MO, los cuales tienen además importancia pronóstica. Hasta el 65% presenta translocaciones que involucran al gen de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en 14q32, cuya prevalencia e impacto varían según el cromosoma acompañante. La hiperploidia por otro lado suele conferir mejor pronóstico, aunque no toda trisomía se comporta igual (trisomía 21 confiere peor pronóstico mientras trisomías 3 y 5 se asocian a supervivencias globales prolongadas). *(Caers et al., 2018)*

Las alteraciones secundarias más frecuentes incluyen delección o monosomía del 13, delección del 17p13, anomalías en el cromosoma 1 y translocaciones de c-myc. La delección del 17p13 se considera el factor pronóstico más adverso, con cortas remisiones y aumento de enfermedad extramedular; y está presente en el 8-10% de los pacientes de reciente diagnóstico, sin embargo, aún se discute cual es el porcentaje de células plasmáticas que deben presentarlo para que sea considerado significativo. Las alteraciones del cromosoma 1 se asocian a disminución en SG y en SLP. En laboratorios en Europa se realizan también perfiles de expresión génica mediante los cuales se han agrupado los mielomas en 7 clases distintas y se han identificado al menos 70 genes de importancia pronóstica. *(Caers et al., 2018)*

Para finalizar, es importante mencionar los estudios de imagen como una de las técnicas para diagnosticar el MM. La detección de lesiones osteolíticas representa un marcador de daño a órgano blanco y son diagnósticas de MM. *(Zamagni et al., 2019)* Tradicionalmente, se investigaba la enfermedad ósea a través de radiografías simples; sin embargo, estas son menos sensibles que otros estudios como tomografía axial computarizada de cuerpo completo con bajas dosis (WBLDCT), PET/CT o resonancia magnética nuclear (RMN), y tienen limitaciones importantes dado que para la identificación de una lesión por radiografías convencionales se requiere pérdida de al menos 30% del hueso trabecular, áreas como la pelvis y columna son

difíciles de valorar y no se pueden diferenciar las fracturas por MM de aquellas secundarias a osteoporosis. En un estudio comparativo de radiografías, PET/CT o WBLDCT, se evidenció que las radiografías fallaron en detectar presencia de enfermedad ósea en 25-40% de los que sí presentaban lesiones. *(Caers et al., 2018; Zamagni et al., 2019)*

Es entonces aún más importante recurrir a otro tipo de estudios, aparte de las radiografías, cuando el estudio inicial no evidencia ninguna lesión en un sitio anatómico sintomático para el paciente. Adicionado a esto, permiten identificar en otros pacientes enfermedad extramedular cuando exista la sospecha, y diferenciar entre MM y plasmocitoma solitario, y entre MM y MM latente. *(Rajkumar, 2016; Zamagni et al., 2019)*

El WBLDCT detecta lesiones líticas con alta sensibilidad sin requerir medio de contraste y con menor irradiación que la tomografía axial computarizada (TAC) estándar. Además, sirve de guía para biopsia y para definir si amerita radioterapia o cirugía al informar sobre inestabilidad de la fractura en caso de encontrarse. Entre sus beneficios se encuentra que es menos caro que otros estudios y con mayor disponibilidad en distintos centros. El PET/CT es una técnica dual que permite identificar lesiones líticas, carga y actividad tumoral; es la técnica más efectiva en la detección de enfermedad extramedular y permite el seguimiento de la enfermedad y respuesta a tratamiento. Por último, la RMN, sin irradiar al paciente, identifica lesiones osteolíticas, es la técnica con mayor sensibilidad para daño óseo temprano y el método más sensible para identificar infiltración de la MO aun en ausencia de destrucción ósea y describe 5 patrones de infiltración. Estudios han demostrado la superioridad en la sensibilidad de la RMN sobre las radiografías, y parece ser equivalente al PET/CT; además de correlacionar muy bien con las imágenes detectadas por WBLDCT. *(Zamagni et al., 2019)*

Es por esto que en guías recientes se recomienda que las radiografías convencionales se realicen solo cuando no haya otro método disponible, y la mayoría consideran WBLDCT como la técnica estándar. *(Hajek et al., 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2019)* Si en esta no hay lesiones, puede realizarse además RMN de al menos esqueleto axial y preferiblemente de cuerpo completo. *(P. Moreau et al., 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2019; Zamagni et al., 2019)*

## 5. Diagnóstico

El diagnóstico requiere la presencia de al menos un evento definitorio de MM asociado a mínimo 10% de CP monoclonales en médula ósea o un plasmocitoma demostrado por biopsia. Estos eventos definitorios de MM deben ser por definición secundarios al MM como tal, y no secundarios a otras enfermedades de fondo. *(Rajkumar, 2016; Rajkumar et al., 2014)*

Los eventos que definen el mieloma implican la presencia de daño a órgano blanco, el cual clásicamente se conoce con el acrónimo CRAB, donde: C hace referencia a hipercalcemia con calcio sérico, más de 0,25mMol/L del límite superior o mayor a 2,75mMol/L que equivale a más de 11mg/dL, R a insuficiencia renal, definida como aclaramiento endógeno de creatinina menor a 40mL/min o creatinina sérica mayor a 2mg/dL, A relacionada con anemia, con hemoglobina menor a 10g/dL o más de 2g/dL por debajo del límite inferior normal, y por último B, presencia de una o más lesiones osteolíticas en radiografías convencionales, TAC o PET-CT. *(Rajkumar, 2016; Rajkumar et al., 2014)* El estimado de la tasa de filtración glomerular se calcula solo en pacientes con función renal estable, idealmente con la fórmula CKD-EPI y se cataloga según los cinco grupos de falla renal crónica. Por otro lado, en pacientes con falla renal aguda se usan los criterios de RIFLE y se clasifican según AKIN. *(Dimopoulos et al., 2016)*

En 2014 el IMWG revaloró los criterios diagnósticos, puesto que con la aparición de nuevas opciones terapéuticas y estudios diagnósticos se mostró un aumento en la supervivencia al iniciar tratamiento tempranamente. *(Rajkumar et al., 2014)* Se incluyeron tres biomarcadores, denominados SLIM-CRAB, dentro de los eventos definitorios de MM, a saber: presencia de más de 60% de células plasmáticas monoclonales en médula ósea, radio de cadenas ligeras: involucrada/no involucrada mayor a 100 y más de una lesión focal de al menos 5mm por RMN. Estos biomarcadores se asocian con un 80% de riesgo de progresión a enfermedad sintomática con daño a órgano blanco en 2 años y permiten el diagnóstico temprano e inicio de tratamiento. *(Caers et al., 2018; Rajkumar, 2018)*

Además, con la revisión de los criterios diagnósticos, se aclara que para considerarse diagnóstico de MM el fallo renal inducido debe ser nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, dado que las otras formas de nefropatía pueden ser secundarias a otras discrasias de células plasmáticas. *(Rajkumar et al., 2014)*

Por otro lado, los pacientes se catalogan como portadores de plasmocitomas solitarios cuando tienen una biopsia de una lesión ósea o de tejidos blandos con evidencia de CP monoclonales, con MO sin evidencia de CP monoclonales, con valoración del esqueleto y RMN o TAC de columna y pelvis negativo, excepto por la lesión primaria y ausencia de CRAB. También existe el concepto de plasmocitoma solitario con compromiso mínimo de médula ósea, que son aquellos pacientes con una biopsia de una lesión ósea o de tejidos blandos con evidencia de CP monoclonales, con menos de 10% de células plasmáticas clonales en MO, con valoración del esqueleto y RMN o TAC de columna y pelvis negativo, excepto por la lesión primaria y ausencia de CRAB. *(Rajkumar, 2016)*

Pacientes que no cumplan con los criterios anteriormente mencionados podrían encontrarse en el espectro de desórdenes asociados a células plasmáticas, tales como: -GMSI no IgM: caracterizada por una proteína sérica monoclonal, no IgM, de menos de 3g/dL con menos de 10% de CP en MO y sin evidencia de CRAB, -GMSI IgM: proteína sérica monoclonal IgM, de menos de 3g/dL con menos de 10% de CP en MO y sin evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatías o hepatoesplenomegalia, -GMSI de cadenas ligeras: caracterizada por un radio anormal de cadenas ligeras libres (menor a 0,26 o mayor a 1,65), con aumento de la cadena ligera involucrada sin evidencia de expresión de cadenas pesadas por inmunofijación, con menos de 10% de CP y menos de 500mg de proteína monoclonal en orina de 24 horas; en ausencia de CRAB, o -MM latente: se establece el diagnóstico con la presencia de proteína monoclonal IgG o IgA de 3g/dL o más, o proteína monoclonal en orina de 500mg o más en 24 horas y/o 10-60% de células plasmáticas monoclonales; en ausencia de CRAB o amiloidosis. *(Rajkumar, 2016)*

Es importante destacar que la presencia o ausencia de proteína M detectable no es un criterio diagnóstico imprescindible para el MM, dado que 3% son no secretores; por lo que la presencia o ausencia de proteína sirve para subclasificarlo. (*Rajkumar et al., 2014*)

## **6. Pronóstico y estratificación de riesgo**

La mediana de SG de los pacientes con MM es de 6-7 años en aquellos pacientes elegibles para trasplante de médula ósea (TMO), con SG a 4 años para el 80%. Sin embargo, los resultados son sumamente heterogéneos, lo cual se ha atribuido a diferencias en la biología de la enfermedad (anomalías citogenéticas), carga tumoral (estadiaje), factores del paciente y respuesta al tratamiento. (*Rajkumar, 2016*)

La carga tumoral tradicionalmente se evalúa con los índices para estadiaje. El primero de ellos fue el estadiaje de Durie-Salmon, posteriormente apareció el Sistema de Estadiaje Internacional (ISS), el cual se basa en dos parámetros de laboratorio: la beta 2 microglobulina y la albúmina. Se catalogaba a los pacientes como estadio I con albúmina mayor a 3.5g/dL y beta 2 microglobulina menor a 3.5mg/mL; estadio III con beta 2 microglobulina por encima de 5.5mg/mL y estadio II cuando no eran ni I ni III. (*Hajek et al., 2017; Rajkumar, 2016*) La beta 2 microglobulina es un parámetro que refleja tanto la carga tumoral como la función renal. (*Dimopoulos et al., 2016*)

La biología de la enfermedad se refleja principalmente en el subtipo molecular del mieloma y la presencia o ausencia de anomalías citogenéticas secundarias como delección del 17p, ganancia del 1q o delección del 1p. Con respecto al subtipo molecular, literatura reciente los cataloga en mieloma múltiple trisómico (40%), con traslocación en cadenas pesadas (30%) y MM combinado con presencia de trisomías y traslocaciones (15%); se han reportado además pacientes con monosomías del cromosoma 14 (4.5%), con otras anomalías citogenéticas (5.5%) y por último aquellos con estudios citogenéticos normales (3%). (*Rajkumar, 2016*)

Con base en las alteraciones citogenéticas, Clínica de Mayo diseñó una escala que permite estratificar a los pacientes como riesgo estándar con presencia de trisomías, t(11;14) o t(6;14), riesgo intermedio con t(4;14) o ganancia de (1q21) y riesgo alto aquellos con t(14;16), t(14;20) o

del(17p). Los pacientes con riesgo estándar según esta escala tienen una mediana de SG de 7 años mientras que los pacientes con enfermedad de alto riesgo tienen una mediana de SG de 3 años aún cuando se realice TMO autólogo en tándem. *(Rajkumar, 2016)*

Dado lo anterior, en 2014 el IMWG generó un sistema pronóstico combinado con el ISS y elementos citogenéticos, en el cual se definieron como pacientes de alto riesgo aquellos con estadio ISS II o III y con la presencia de t(4;14) o del(17p), y de riesgo bajo aquellos con menos de 55 años, ISS I-II y con FISH sin dichos marcadores, ni ganancia del 1q21. Con estos parámetros los pacientes de alto riesgo tenían SG de menos de 2 años y los de bajo riesgo mayor a 10 años; por su parte, los de riesgo estándar que no se ajustaban a ninguno de los anteriores, tenían SG de 7 años. *(A Palumbo et al., 2014)*

Luego el ISS-revisado combina los elementos de carga tumoral del ISS con la biología de la enfermedad al tomar en cuenta alteraciones citogenéticas de alto riesgo así como elevaciones de DHL, esto genera un índice pronóstico unificado. Estos pacientes se catalogan como estadio 1: en ausencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, con DHL normal, beta 2 microglobulina menor a 3,5mg/L y albúmina mayor a 3,5g/dL; en estadio 2: cuando no encajan ni en el estadio 1 ni en el 3, y en estadio 3: con beta 2 microglobulina mayor a 5,5mg/L y ya sea DHL elevada o alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4;14), t(14;16) o del(17p)). *(Rajkumar, 2016)* Tienen supervivencia a 5 años, 82% de los pacientes en estado I, 62% en el estadio II y 40% de los pacientes en estadio III. Del total de los pacientes con MM, en general, el 28% se catalogan como estadio I, 62% estadio II y 10% estadio III; con mediana de SLP de 66m, 42m y 29m respectivamente; y mediana de SG que no se alcanzó en pacientes en estadio I pero fue de 83m en estadio II y 43 meses en estadio III. *(Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Hajek et al., 2017)*

Las escalas mencionadas tienen utilidad únicamente al diagnóstico y no se han validado en recaída o enfermedad refractaria. *(Caers et al., 2018)*

Otras características tumorales que se asocian a un pronóstico adverso son la proliferación de las CP, morfología plasmablástica y presencia de CP circulantes. (A Palumbo et al., 2014) También, recientemente se ha asociado a peor pronóstico, con menor SG y menor SLP, la presencia de enfermedad extramedular. (Zamagni et al., 2019)

Previo al inicio de tratamiento es importante valorar las características propias del paciente y definir si es candidato o no para tratamiento intensivo. Al paciente candidato se le conoce en la literatura como paciente “fit”. El principal factor pronóstico con respecto al paciente es la edad, (A Palumbo et al., 2014) no obstante, está bien establecido que la elegibilidad de los pacientes para altas dosis de quimioterapia no debe basarse únicamente en su edad cronológica, sino que deben tomarse en cuenta sus comorbilidades, rendimiento funcional e incluso la voluntad del paciente. (Mikhael et al., 2019) Por lo anterior, se han desarrollado escalas como el índice de fragilidad de IMWG que incluye edad, dependencia para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, el índice de comorbilidades de Charlson y el revised myeloma comorbidity index (R-MCI). Estas escalas permiten discriminar entre pacientes *fit*, *fit* intermedio o frágiles, se evidencian entonces diferencias en efectos adversos severos, SLP y SG entre los grupos. En otros estudios se demostró que disfunción pulmonar y renal, índice de Karnovsky, fragilidad y edad son factores independientes de SG. (Caers et al., 2018)

EMN recomienda la evaluación de los pacientes con al menos ISS, aunque idealmente ISS-R así como una evaluación de fragilidad del paciente, con el fin de elegir el tratamiento más adecuado, y ajustes de dosis y manejo de soporte.

Además, posterior al inicio de tratamiento, la profundidad de la respuesta alcanzada correlaciona con SLP y SG y las diferencias vistas en subgrupos con la misma respuesta podrían deberse a la biología de la enfermedad. De hecho, pacientes con antecedente de mieloma latente o perfil de expresión genética similar al de gamapatía monoclonal de significado incierto, a pesar de no alcanzar RC (respuesta completa) alcanzan SG de más de 10 años, lo cual también se ha atribuido a la heterogeneidad genética de la enfermedad.



Recientemente se ha visto además que dentro del grupo de pacientes que alcanzan la remisión completa aquellos con enfermedad mínima residual (EMR) positiva tienen mayor riesgo de recaída temprana, es decir una SLP más corta, e incluso se ha ya relacionado con SG. (*Usmani et al., 2018*) Incluso pacientes con alto riesgo citogenético que alcancen RC con EMR negativa tienen mejores resultados que aquellos pacientes con riesgo estándar que no alcancen la EMR negativa. La evaluación de la EMR se realiza mediante CMF siguiendo los lineamientos de Euroflow y que incluso podría valorarse también mediante estudios moleculares como secuenciación genética de nueva generación o reacción en cadena de polimerasa (*Terpos, 2018*) (*Caers et al., 2018*).

Otro factor pronóstico independiente identificado hace poco es la negatividad o positividad de PET-CT; en algunos estudios se ha visto que hasta la mitad de los pacientes con respuesta completa pueden aún tener PET positivos y esto se asocia a una SLP más corta. (*Zamagni et al., 2019*)

Una vez identificados los factores de riesgo y realizada la estratificación del paciente es posible brindar tratamiento según el riesgo.

## **7. Tratamiento del paciente “fit”**

Desde hace más de 50 años con la introducción de los esteroides como tratamiento de los pacientes diagnosticados con MM, ha habido numerosos cambios en las estrategias terapéuticas; se inició con una mejor estratificación del paciente para de esta manera catalogarlo como elegible o no a dosis altas de quimioterapia después del trasplante autólogo de células madre, que es el tratamiento estándar en el paciente *fit*. No solamente la clasificación de los pacientes ha mejorado, sino también la introducción de terapias, las cuales han evolucionado de una quimioterapia convencional a tratamientos novedosos dirigidos con menor toxicidad, con el fin de alcanzar una remisión sostenible de al menos 5 años. (*Richter & Jagannath, 2018*)

Los pacientes que sí son candidatos a TMO se someten previo al trasplante, a tratamiento de inducción con tripletas (regímenes de tratamiento con tres drogas), las cuales están compuestas por un inmunomodulador, un inhibidor de proteosoma y esteroides. Tratamientos basados en dos drogas ya no son tan recomendados en este contexto, más bien se recomiendan para pacientes frágiles. Por otra parte, los tratamientos basados en cuatro drogas no han demostrado ser superiores a los basados en tres, tal como se observó en el estudio fase II *EVOLUTION*, donde no se documentó ninguna ventaja de utilizar bortezomib, dexametasona, ciclofosfamida y lenalidomida versus bortezomib, talidomida y dexametasona o sobre el CyBORd (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona). (*Raza et al., 2017*)

La duración óptima del tratamiento de inducción no está bien establecida aún, por lo general se recomienda de 4 a 6 ciclos. Sin embargo, las últimas guías publicadas por ASCO reiteran que no existe consenso con respecto al número de ciclos de inducción, y su recomendación es brindar de 3 a 4 ciclos previo a la recolección de células madre. (*Mikhael et al., 2019*) Si en el régimen de inducción se está utilizando lenalidomida se debe hacer la recolección de células madre aproximadamente al cuarto ciclo, para evitar una recolección de células madre fallida secundario al uso de este inmunomodulador. (*National Comprehensive Cancer Network, 2019*)

Además, las últimas guías de la NCCN recomiendan que se brinde tratamiento de soporte para la enfermedad ósea y para la enfermedad renal concomitante con la quimioterapia, así como proporcionar profilaxis antiviral en casos determinados, por ejemplo en los pacientes tratados con inhibidores de proteosomas, por el riesgo aumentado de reactivación de herpes zóster. (*National Comprehensive Cancer Network, 2019*)

Con respecto a las tripletas, las combinaciones más utilizadas en Estados Unidos son lenalidomida/bortezomib/dexametasona y bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (VCD). En Europa se utilizan regímenes que al menos contengan el inhibidor de proteosoma y los esteroides; los más utilizados son bortezomib/talidomida/dexametasona y VCD. (*Goldschmidt et al., 2019; Richter & Jagannath, 2018*)

En relación con los inhibidores de proteosomas, el bortezomib tiene más de 10 años utilizándose en el tratamiento de primera línea en pacientes recién diagnosticados con MM, y actualmente también tiene un rol en consolidaciones y tratamiento de mantenimiento. *(Cengiz Seval & Beksac, 2018)* Su mecanismo de acción abarca desde la misma célula neoplásica hasta el microambiente medular. El bortezomib inhibe de forma reversible la actividad del proteosoma, la unidad 26S, que normalmente se encarga de degradar proteínas ubiquitinadas dañadas o mal plegadas, lo que provoca la muerte celular, al acumularse intracelularmente proteínas pro apoptóticas. *(Mohan et al., 2017)* Entre las ventajas de este tratamiento, además de su potente actividad antimieloma demostrado en diferentes estudios, está la posibilidad de utilizarlo en pacientes con lesión renal. En efecto, es el tratamiento que debe elegirse en ese escenario dado su metabolismo no renal, las respuestas en mejoría de función renal e incluso la posibilidad de alcanzar independencia de la diálisis. Existen varios estudios que validan dichas razones; por ejemplo, en un estudio retrospectivo que incluyó 133 pacientes con diagnóstico nuevo de MM y con lesión renal se observó que en el brazo de los pacientes tratados con bortezomib hubo una mejoría de su función renal en un 77% comparado con un 55% en el brazo de los pacientes tratados con regímenes basados en talidomida o 43% en los basados en lenalidomida. *(Dimopoulos et al., 2016)*

El otro pilar de tratamiento son los inmunomoduladores. Desde 1990 con la aprobación de la FDA se introdujo la talidomida a los regímenes de tratamiento del MM, posteriormente en 2006 la lenalidomida, la pomalidomida, por su parte, es de inclusión más reciente. Todos los inmunomodulares tienen propiedades pro apoptóticas, anti angiogénicas y de inmunomodulación al reducir la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, FNT alfa, y factores de crecimiento, y al estimular los linfocitos T y NK, esto a su vez propicia una interrupción en la interacción del estroma medular con las células neoplásicas. Otra parte bien estudiada del mecanismo de acción de estos fármacos radica en la unión a la proteína cereblon, con la cual regula los factores de transcripción de la familia ikaros, al ubiquitarlos y degradarlos. Otro punto importante sobre la acción de los inmunomodulares es el sinergismo obtenido con la combinación con esteroides, al inducir una sobreexpresión de los genes supresores de tumor. *(Fernández-Lázaro et al., 2018; Holstein & McCarthy, 2017)*

Desde su introducción la talidomida demostró aumentar la SLP de los pacientes, sin embargo su toxicidad, principalmente neurológica, dada por neuropatía periférica, ha reducido la prescripción de dicho fármaco, esto también asociado a la introducción de los nuevos análogos de la talidomida como la lenalidomida, que posee una acción más potente con perfil de toxicidad menor. *(Syed, 2017)* Con respecto a la pomalidomida, su acción es más fuerte en la interrupción de la interacción de la CP clonal y el estroma medular. Se aprobó su uso en 2013 para pacientes refractarios o en recaída que al menos hubieran utilizado dos líneas previas de tratamiento; sin embargo hasta el momento no hay aprobación para su uso en primera línea en pacientes con diagnósticos recientes. *(Holstein & McCarthy, 2017)*

Con respecto al uso de la lenalidomida, pacientes con aclaramientos de creatinina por debajo de 50 ml/min perciben una disminución del aclaramiento de la droga, incluso la vida media del fármaco se prolonga de 3,5 horas hasta más de 9 horas, por lo que se recomienda la disminución de la dosis en dicho grupo de pacientes. *(Syed, 2017)*

Existen muchos estudios que comparan los distintos tratamientos, como quimioterapia convencional y los nuevos agentes, en los pacientes no frágiles. En el estudio IFM2013-04 se demostró la superioridad de VTD sobre VCD. VTD consistió en bortezomib SC 1,3 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 4, 8 y 11, dexametasona 40 mg en los días 1 al 4 y del 9 al 12, más talidomida 100 mg vía oral al día en ciclos de tres semanas. VCD consistió en las mismas dosis de bortezomib y de dexametasona, igual en ciclos de tres semanas, más ciclofosfamida calculada a 500mg/m<sup>2</sup> vía oral los días 1, 8 y 15. Ambos tratamientos tienen eficacia anti mieloma que alcanzan respuestas parciales mayores del 80% y muy buenas respuestas parciales de más del 50%, sin embargo se encontró una diferencia del 10% en ambas respuestas a favor del brazo que contenía la talidomida. Este estudio concluyó que la mejor combinación como terapia de inducción consiste en un inmunomodulador, un inhibidor de proteosoma y esteroides. *(Philippe Moreau et al., 2016)*

Estudios de los grupos PETHEMA y GIMEMA compararon pacientes que se trataron con bortezomib, talidomida y dexametasona contra los que recibieron talidomida y dexametasona como tratamiento de inducción, sobresale el beneficio de la tripleta con bortezomib. En el PETHEMA, las respuestas para el grupo de pacientes que recibieron la tripleta con bortezomib

fue de 84,6% versus 61,4% en el grupo de talidomida y dexametasona; y en el estudio de GIMEMA hubo una diferencia de respuesta de 14,6% a favor del uso de bortezomib. Lo más relevante que se observó en los resultados de estos dos grupos fue que estas respuestas impactaron en la respuesta global post trasplante de médula ósea: el grupo que recibió el inhibidor de proteosoma obtuvo mejores respuestas completas post trasplante, así como menor progresión de la enfermedad, 6,2% vs 23,6% en aquellos que no recibieron el bortezomib. (*Griffiths et al., 2014*)

El estudio fase III SWOG S077 aleatorizó pacientes con adecuado estado funcional en dos grupos, el primer grupo recibió de inducción bortezomib/lenalidomida/dexametasona por 6 ciclos, el otro grupo recibió lenalidomida/dexametasona por 8 ciclos, tras lo cual ambos grupos continuaron con terapia de mantenimiento con lenalidomida. La SLP y la SG fue de 43 meses y 75 meses respectivamente, en el grupo de bortezomib/lenalidomida/dexametasona, significativamente mayor comparado con la dupleta (30 meses de SLP y 64 meses de SG). (*Paner et al., 2018*)

Otro protocolo interesante es el CyBorD, de acuerdo con un estudio publicado en 2015, además de ser bien tolerado es un régimen de inducción bastante efectivo que tras una media de 4 ciclos alcanzó una respuesta global del 95% con muy buenas respuestas parciales del 66%, comparables incluso con otros tratamientos de tripletas. Este protocolo se utilizó de la siguiente manera: bortezomib 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV los días 1,8,15 y 22, ciclofosfamida vía oral 300 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, 15 y 22, y dexametasona 40 mg vía oral los días 1 al 4, 9 al 12, 17 al 20 en los primeros dos ciclos, luego 40 mg semanales en los ciclos subsecuentes. (*Areethamsirikul et al., 2015*) Además, este protocolo puede ser bastante útil en aquellos pacientes recién diagnosticados que se presentan con lesión renal aguda secundaria a nefropatía del mieloma por cadenas ligeras monoclonales. Otro punto interesante del CyBorD es su costo-efectividad; es más accesible desde el punto de vista económico para países con menores ingresos. Incluso las últimas guías de la NCCN, incluyen esta tripleta como terapia de primera línea en pacientes no frágiles. (*Gandolfi et al., 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019*)

Un metaanálisis publicado en 2017 incluyó 29 estudios que evaluaban el uso de bortezomib, lenalidomida y talidomida como monoterapia o en regímenes combinados, con el fin de valorar parámetros de respuesta, SG y SLP. Documentaron que los regímenes de tratamiento de inducción basados en bortezomib mejoraban de forma importante estos dos parámetros de supervivencia, tanto si se utilizaba con talidomida como con lenalidomida. También, concluyeron que las tres drogas mejoran los parámetros anteriores, pero que el bortezomib tiene ventaja al compararse con los otros controles. (*Aguilar et al., 2017*)

El estudio IFM 2009 fase III comparó los resultados de pacientes menores de 65 años con diagnóstico de novo con mieloma múltiple. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos, un grupo recibió tratamiento de inducción con bortezomib/lenalidomida/dexametasona y otro grupo recibió la misma inducción seguido de trasplante autólogo. Se documentó que el grupo de pacientes que recibió las células madres autólogas obtuvo mejores respuestas completas, mayor porcentaje de negatividad en la EMR y una SLP mayor, lo que refuerza el claro beneficio de consolidar la respuesta tras la inducción con trasplante. (*National Comprehensive Cancer Network, 2019*)

De acuerdo con el estudio mencionado anteriormente, la SLP fue de 50 meses en pacientes con trasplante temprano comparado con 36 meses en pacientes que se trasplantaron de forma tardía. Solo se observó mejoría en dicho parámetro, ya que la supervivencia general a los 4 años fue de un 80% para ambos grupos. (*S. K. Kumar & Rajkumar, 2018*) Con respecto a la SG obtenida con los trasplantes autólogos, un estudio de la Clínica de Mayo, publicado en 2018, recolectó por 5 años los datos de pacientes menores de 65 años con diagnóstico reciente de MM, se excluyeron únicamente aquellos cuyos niveles de creatinina fuera mayor o igual a 2 mg/dL. Interesantemente, los resultados de la SG a los 4 años fueron similares a los ya publicados por el estudio IFM 2009, para pacientes con riesgo estándar fue de un 86% y para pacientes de riesgo alto fue de un 68,3%. Es por esto que el momento para realizar el trasplante autólogo difiere en la literatura, ya que al final la SG es la misma para ambos grupos de pacientes, los trasplantados tempranamente y los trasplantados en la primera recaída; sin embargo, que la SLP sea mayor en

pacientes con trasplante temprano impacta de forma positiva en la calidad de vida de estos pacientes. (*National Comprehensive Cancer Network, 2019; Raza et al., 2017*)

## **8. Trasplante de médula ósea**

El TMO consiste en la administración de dosis altas de quimioterapia seguida por la infusión de células madre autólogas, alogénicas o singénicas. A través de este se logra profundizar la respuesta obtenida con el tratamiento pre-trasplante, lo cual se correlaciona con mayor tiempo en remisión completa, SLP, SG (*Usmani et al., 2018*), e incluso con mejor calidad de vida. (*P. Moreau et al., 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2019*)(*Gonsalves et al., 2018*)

En general, se dice que el TMO autólogo en MM mejora la SG 1 año, y con base en todos los beneficios ya señalados, se convirtió en el estándar de tratamiento de primera línea en pacientes elegibles, con mortalidad asociada al tratamiento de 1-2% y que incluso en algunos sitios puede realizarse de forma ambulatoria. (*Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Rajkumar, 2016, 2018*) Existen diferencias en cuanto a supervivencia entre grupos de riesgo de pacientes con MM, esto debido a diferencias en la biología de la enfermedad. (*Usmani et al., 2018*)

En los últimos años ha habido un auge en el desarrollo de nuevos tratamientos que impactan supervivencia en pacientes con MM; se han aprobado al menos 18 medicamentos en los últimos 12 años. (*Pessoa de Magalhães Filho et al., 2019*) Con el cambio de terapias de inducción, que utilizan nuevos agentes como inmunomoduladores e inhibidores de proteosoma, y con respecto a las terapias utilizadas en los estudios que inicialmente mostraron los beneficios del TMO como terapia de consolidación en MM, se ha puesto en duda si realmente el TMO deba ser el estándar en primera línea de tratamiento para pacientes con nuevo diagnóstico.

Por lo anterior, se realizaron estudios con dichos agentes, los cuales confirmaron superioridad al compararlo con otras terapias de consolidación con respecto a profundización de respuesta con aumento incluso de EMR negativas y SLP; algunos sin franco aumento en SG, no obstante los pacientes no sometidos a trasplante requirieron posteriormente terapias de rescate. (*Gonsalves et al., 2018*)

Otro aspecto debatido es si se debe realizar el TMO como consolidación posterior a la inducción inicial o si se debe retrasar el procedimiento como terapia posterior a la primera recaída, dado que con los nuevos agentes terapéuticos se han logrado buenos resultados y duración de SLP y SG. (Gonsalves et al., 2018) Realizar el trasplante tras la inducción inicial mejora respuesta y supervivencia libre de progresión, así como calidad de vida, (National Comprehensive Cancer Network, 2019) no obstante no mejora supervivencia, por lo que es razonable explicarles a pacientes de riesgo estándar las desventajas y beneficios de no realizarlo inicialmente y reservarlo como terapia posterior a la recaída, siempre bajo la advertencia de que aproximadamente el 10% de los pacientes al recaer ya no serán candidatos a trasplante. Por otro lado, en pacientes con riesgo intermedio o alto se recomienda el trasplante tempranamente, dado que los estudios que muestran mejores supervivencias en esta población se han realizado con pacientes trasplantados posterior a inducción. (Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Gonsalves et al., 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019)

La mayoría de estudios se han realizado con pacientes menores de 65 años; corte de edad utilizado para ser sometido a trasplante de médula ósea. Sin embargo, otros estudios demostraron que es viable y seguro realizarlo en pacientes mayores, de hasta 75 años; siempre al tanto de la presencia de otras comorbilidades y estado funcional como parámetros para definir si el paciente puede ser sometido al procedimiento. Para definir si el paciente es elegible para trasplante pueden utilizarse escalas, tales como el Índice de Comorbilidades de Trasplante de Médula Ósea. (Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Gonsalves et al., 2018) De hecho en las guías de manejo de NCCN, edad avanzada e insuficiencia renal no contraindican el TMO en estos pacientes. (National Comprehensive Cancer Network, 2019)

La respuesta a la terapia de inducción es importante, y su profundidad correlaciona con los resultados obtenidos posterior al trasplante; sin embargo, no hay beneficios en términos de supervivencia al agregar terapias de inducción adicionales para profundizar respuesta en pacientes que ya hayan alcanzado al menos una respuesta parcial con el tratamiento de inducción inicial previo a trasplante. (Gonsalves et al., 2018)



Las células madre infundidas en los pacientes provienen de sangre periférica. (*Hajek et al., 2017*) La movilización de células CD34 positivas de MO a sangre periférica se logra mediante el uso de factores de crecimiento en monoterapia, junto con plerixafor, el cual es un antagonista de CXCR4 que mejora la movilización, o con quimioterapia, a este último procedimiento se le conoce como quimio-movilización. En general, el uso de factores de crecimiento en monoterapia con recolección de células madre a través de aféresis es bien tolerado y el método más utilizado.

El mínimo de células madre en sangre periférica requerido para un trasplante autólogo de médula ósea es  $2 \times 10^6$  células CD34+/kg y lo ideal es  $3-5 \times 10^6$  células CD34+/kg. Monitorear el conteo de células madre en sangre periférica previo a la recolección permite identificar pacientes en riesgo de fallo de movilización que se beneficiarían de plerixafor. Con respecto a la quimio-movilización, el uso de quimioterapia se asocia a mayor toxicidad, con menor predictibilidad sobre el mejor momento para realizar la recolección y no aumenta supervivencia; sin embargo, es útil en pacientes con alto riesgo de fallo a la movilización, incluidos aquellos con fallo previo con factor de crecimiento sin o con plerixafor. Además, podría utilizarse en pacientes con enfermedad progresiva o altos conteos de células plasmáticas circulantes. La exposición prolongada a lenalidomida se ha asociado a movilización de células CD34+ subóptima lo cual se logra superar con plerixafor o quimio-movilización. (*Gonsalves et al., 2018*) En general, se recomienda que en pacientes candidatos a trasplante de médula ósea la recolección de células madre y criopreservación se realice tras 4-6 ciclos de tratamiento, y que idealmente se recolecte suficiente para dos o más trasplantes en pacientes menores de 70 años. (*Gonsalves et al., 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019*)

El régimen de acondicionamiento estándar consiste en 200mg/m<sup>2</sup> de melfalán IV al día - 2. (*Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Terpos, 2018*) Este ha demostrado ser superior a 140mg/m<sup>2</sup> con irradiación corporal total y a otros regímenes de acondicionamiento incluso con inhibidores de proteosoma; aunque recientemente se ha combinado melfalán y busulfán con resultados prometedores, al mostrar aumento en supervivencia libre de progresión, sin embargo, con aumento de la toxicidad asociada al trasplante. (*Gonsalves et al., 2018; Terpos, 2018*) Se recomienda que en pacientes dependientes de diálisis o con aclaramiento de creatinina menor a

30cc/min se reduzca la dosis de melfalán a 140mg/m<sup>2</sup>. En los pacientes con enfermedad extramedular extensa los resultados son pobres, por lo que se ha sugerido que el régimen de acondicionamiento BEAM (dexametasona, carmustina, etopósido, citarabina, melfalán) podría ser más efectivo. (*Gonsalves et al., 2018*)

El trasplante autólogo en tándem o doble consiste en realizar un segundo trasplante autólogo en los primeros 6 meses posteriores al primer trasplante, con el fin de profundizar la respuesta. (*Gonsalves et al., 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019*) Algunos estudios demostraron beneficio en SLP y uno en SG, sin embargo esto parece darse exclusivamente en pacientes que no alcanzaron respuesta completa o muy buena respuesta parcial dentro de los primeros 3 meses tras el primer TMO. Cabe aclarar que estos estudios se realizaron previo a la implementación de los nuevos tratamientos que se utilizan hoy en día. (*National Comprehensive Cancer Network, 2019; Rajkumar, 2016*) Posteriormente, estudios con los nuevos agentes han mostrado resultados discordantes; algunos con mejor SG y SLP principalmente en pacientes con alto riesgo citogenético, y otros que no han evidenciado beneficio de esta medida terapéutica. (*Gonsalves et al., 2018*) En conclusión, su rol aún no está claro y no se recomienda de rutina, aunque podría considerarse en pacientes jóvenes con MM de alto riesgo, especialmente en aquellos que no hayan alcanzado al menos una muy buena respuesta parcial posterior al primer TMO. (*Gonsalves et al., 2018; Hajek et al., 2017*)

El TMO alogénico en MM es controversial. Se ha evidenciado que el efecto del injerto contra el mieloma se asocia a control de la enfermedad a largo plazo e incluso curación al alcanzar una meseta en las curvas de SG y SLP a los 7-10 años en algunos pacientes; además se ha logrado alcanzar respuesta completa a través de la infusión de linfocitos del donante tras trasplante alogénico. Otro dato interesante es que en algunos estudios pareciera que el trasplante alogénico logra sobreponerse al impacto adverso conferido por citogenética de mal pronóstico. (*Bashir & Qazilbash, 2017*) Por otro lado, la excesiva toxicidad temprana y la alta tasa de mortalidad limitan su uso; aun cuando en los últimos años la mortalidad asociada al TMO alogénico era de un 50% y actualmente se ha logrado disminuir a un 20%. (*Yin et al., 2018*) De hecho, posteriormente se introdujo el TMO alogénico con quimioterapia no mieloablativa o regímenes de intensidad

reducida, con lo que se redujo mortalidad asociada a tratamiento y se preserva el efecto injerto contra tumor, no obstante, con aumento en el riesgo de recaídas.

Debido a lo anterior, posteriormente se realizó TMO autólogo con efecto citorreductor asociado a quimioterapia a altas dosis, seguido por el alogénico con regímenes de intensidad reducida. Otra limitante es la alta incidencia de enfermedad injerto contra huésped. *(Bashir & Qazilbash, 2017)*

En general, los estudios con TMO alogénico son sumamente heterogéneos, lo cual no permite hacer comparaciones entre ellos, y los resultados son inconsistentes e incluso contradictorios en ocasiones. *(Gonsalves et al., 2018)* Por lo anterior, y debido a las desventajas asociadas a este procedimiento; se considera aún en investigación y no se recomienda de rutina. *(Rajkumar, 2018)* A pesar de esto, podría ser una alternativa en pacientes jóvenes con alto riesgo de recaída que estén dispuestos a someterse a dicho tratamiento y en los cuales el riesgo de progresión sea mayor al riesgo asociado al trasplante. *(Rajkumar, 2016; Yin et al., 2018)* Las guías de NCCN también indican que podría considerarse el TMO alogénico con acondicionamiento mieloablativo en el contexto de estudios clínicos en pacientes con enfermedad progresiva primaria, o tras un TMO autólogo. *(National Comprehensive Cancer Network, 2019)*

En los países latinoamericanos, algunos de los retos que enfrenta el TMO como tratamiento incluyen la no disponibilidad de unidades de trasplante, la carencia de medicamentos para acondicionamiento y en muchos casos, aun cuando sí existan unidades para TMO, la no satisfacción de las demandas, por lo que los trasplantes se realizan tardíamente o se pierde la ventana para realizarlos. *(Pessoa de Magalhães Filho et al., 2019)*

## **9. Tratamiento de mantenimiento**

En general, las guías internacionales no recomiendan de rutina el tratamiento de consolidación posterior a trasplante de médula ósea, *(Mikhael et al., 2019; P. Moreau et al., 2017)* más bien lo recomendado es iniciar tratamiento de mantenimiento estándar a dosis bajas posterior a TMO, y puede considerarse posterior a 8-12 ciclos de tratamiento en aquellos pacientes no sometidos a TMO. *(Rajkumar, 2018)*

En pacientes con riesgo estándar el tratamiento de elección posterior a trasplante de médula ósea autólogo es la lenalidomida, la cual ha demostrado mejorar SG y SLP, en pacientes sin alto riesgo citogenético. *(Rajkumar, 2018)* Los pacientes que más se benefician de mantenimiento con lenalidomida son aquellos que la recibieron durante la inducción; y hay quienes la recomiendan posterior a TMO en pacientes con riesgo estándar que no lograron alcanzar tan siquiera muy buena respuesta parcial. *(Gertz & Vincent Rajkumar, 2016)* Un tercio de los pacientes que posterior a trasplante persistían con EMR positiva la negativizan durante mantenimiento con lenalidomida, lo que implica aún mayor reducción de la carga tumoral con este medicamento. *(Terpos, 2018)* Es importante mencionar que entre los efectos adversos de la lenalidomida se encuentran la asociación a un aumento 2-3 veces en segundas neoplasias. *(Rajkumar, 2018)* La talidomida también ha demostrado modestas mejorías en SG y SLP, sin embargo se asocia significativamente a toxicidad no hematológica, principalmente neuropatía periférica y fatiga; y más bien se asocia a peores resultados al compararla con placebo en pacientes con alto riesgo citogenético. *(Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Gonsalves et al., 2018; Rajkumar, 2016)*

En pacientes con riesgo intermedio o alto se prefiere dar mantenimiento con bortezomib, el cual mejora SG principalmente en pacientes con delección del 17p; no obstante en pacientes de riesgo alto puede incluso darse mantenimiento con carfilzomib. Aún falta información sobre el tiempo durante el cual el paciente debe recibir el tratamiento de mantenimiento, sin embargo diversas fuentes hablan de 2 años. *(Gertz & Vincent Rajkumar, 2016; Rajkumar, 2018)*

En los pacientes no sometidos a TMO la evidencia es menos clara con respecto al mantenimiento. *(P. Moreau et al., 2017)* Sin embargo, lenalidomida sí ha demostrado aumentar SLP en este contexto, administrándose hasta progresión; y el bortezomib ha logrado profundizar respuesta obtenida a tratamiento previo. *(National Comprehensive Cancer Network, 2019)*

## 10. Evaluación de respuesta

La respuesta al tratamiento debe evaluarse previo al inicio de cada ciclo de tratamiento (mensualmente). En pacientes con proteína M cuantificable se recomienda monitorizarlos cuantificando la proteína sérica y en orina. Para catalogar la respuesta como remisión completa estricta se requiere además normalización de SFLC, IF en sangre y orina negativas, y desaparición de CP monoclonales en MO. (*Caers et al., 2018*) Además, una vez finalizado el tratamiento debe evaluarse cada 3-4 meses. (*Rajkumar, 2016*)

Es además importante evaluar la EMR por citometría de flujo, la cual incluso posee valor pronóstico; correlacionándose con SG y SLP; aunque en la actualidad no esté aún estandarizada para toma de decisiones en términos de tratamiento. (*P. Moreau et al., 2017*)

Hay quienes consideran que para asegurar una erradicación completa del tumor es necesario valorar el compartimento extramedular además de la MO. Para ello recomiendan la realización de estudios funcionales de imágenes como PET-CT, que permite valorar la actividad metabólica y monitorizar respuesta a tratamiento, por lo que un PET-CT negativo al finalizar tratamiento habla de mayor profundidad de respuesta y es complementario a la evaluación de EMR por CMF. (*Zamagni et al., 2019*)

## 11. Respuesta al tratamiento

El Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG) definió los criterios de respuesta al tratamiento: (*Hajek et al., 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2019*)

### 1. Criterios de respuesta estándar

- a. Respuesta completa estricta. Respuesta completa con relación de cadenas ligeras libres normal (relación  $\kappa/\lambda \leq 4:1$  o  $\geq 1:2$ ) y ausencia de células plasmáticas clonales en biopsia de MO por inmunohistoquímica (tras contar al menos 100 células plasmáticas).

- b. Respuesta completa. Inmunofijación en suero y orina negativas, con desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos y menos de 5% células plasmáticas en el aspirado de médula ósea.
- c. Muy buena respuesta parcial. Proteína M detectable por inmunofijación en orina y suero pero no por electroforesis, o reducción del 90% o más de la proteína M, con proteína M en orina menor a 100mg/24 horas.
- d. Respuesta parcial. Reducción del 50% o mayor de la proteína M en suero con reducción del 90% o mayor en orina de 24 horas o a menos de 200mg en 24 horas. Si proteína M no es medible en suero y/u orina: disminución del 50% o más en la diferencia entre cadenas ligeras libres involucradas y no involucradas. Si las cadenas ligeras libres tampoco son medibles, se requiere una reducción del 50% o mayor en el número de células plasmáticas en MO; de un porcentaje inicial mayor a 30%. Además, si al diagnóstico había presencia de plasmocitomas debe haber una reducción de al menos el 50%.
- e. Respuesta mínima. Reducción de la proteína M sérica del 25% o mayor pero menor al 50% y reducción de la proteína M en orina de 24 horas entre el 50-90%. Además, si al diagnóstico había presencia de plasmocitomas debe haber una reducción del 25-49%.
- f. Enfermedad estable. No cumple criterios para RC, MBRP, RP, RM o enfermedad progresiva.
- g. Enfermedad progresiva. Paciente con cualquiera de los siguientes:
  - i. Aumento del 25% del nivel más bajo documentado de
    - 1. Proteína M sérica (incremento absoluto deber ser de 0,5g/dL o más).
      - a. Aumento de proteína M de 1 g/dL si el nivel más bajo es 5g/dL.
    - 2. Proteína M urinaria
      - a. incremento absoluto  $\geq$  200mg en 24 horas.

3. En pacientes sin proteína M medible en suero u orina, la diferencia entre cadenas ligeras libres involucradas y no involucradas (incremento absoluto deber ser mayor a 10mg/dL).
  4. En pacientes sin proteína M medible en suero u orina, ni cadenas ligeras libres; el porcentaje de células plasmáticas en MO (incremento absoluto deber ser de 10% o más).
  5. Aparición de nuevas lesiones, incremento de 50% o más de lesiones previas.
  6. Incremento en 50% o mayor de células plasmáticas circulantes (al menos 200 células por uL).
- h. Recaída clínica. Uno o más de los siguientes
- i. Indicadores directos de aumento de enfermedad y/o daño a órgano blanco (CRAB asociado a proliferación clonal de células plasmáticas).
    1. Desarrollo de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas (fracturas osteoporóticas no cuentan como progresión).
    2. Aumento definitivo en el tamaño de plasmocitomas previos o lesiones óseas. Aumento definitivo se define como mayor al 50% (y mayor o igual a 1 cm).
    3. Calcio mayor a 11mg/dL.
    4. Descenso de hemoglobina de 2g/dL o más, que no es secundario a tratamiento ni a otras condiciones distintas de mieloma múltiple.
    5. Aumento de creatinina en 2mg/dL o más tras el inicio de tratamiento, atribuible a MM.
    6. Hiperviscosidad por paraproteínas séricas.
- i. Recaída de respuesta completa. Cualquiera de los siguientes:
- i. Reparación de proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis.
  - ii. Aparición de 5% o más células plasmáticas en MO.

- iii. Aparición de cualquier otro signo de progresión (plasmocitoma, lesión ósea o hipercalcemia).
  - j. Recaída de enfermedad mínima residual negativa. Cualquiera de los siguientes:
    - i. Pérdida de la EMR negativa con evidencia de células plasmáticas clonales por CMF o NGS; o estudio de imagen positivo por reaparición del mieloma.
    - ii. Reaparición de proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis.
    - iii. Aparición de 5% o más células plasmáticas en MO.
    - iv. Aparición de cualquier otro signo de progresión (plasmocitoma, lesión ósea o hipercalcemia).
- 2. Criterios con enfermedad mínima residual. Requieren haber alcanzado respuesta completa estándar.
  - a. Enfermedad mínima residual (EMR) negativa sostenida. EMR negativa en MO (CMF, NGS o ambas) y por estudios de imagen confirmadas con al menos 1 año de diferencia.
  - b. EMR negativa por CMF. Ausencia de células plasmáticas clonales fenotípicamente aberrantes por CMF usando el procedimiento de operación estándar de Euroflow para detección de EMR en MM; con una sensibilidad mínima de  $1 \times 10^5$  células nucleadas.
  - c. EMR negativa por secuenciación. Ausencia de células plasmáticas clonales por NGS en MO, la presencia de una clona se define como menos de 2 secuenciaciones idénticas obtenidas tras el análisis del ADN obtenido de aspirados de MO; con una sensibilidad mínima de  $1 \times 10^5$  células nucleadas.
  - d. EMR negativa más imágenes. EMR negativa por CMF o NGS con desaparición de las áreas de aumento de captación por PT-CT o disminución del SUV a menos que el pool de sangre mediastinal o tejidos adyacentes.

Otro parámetro a evaluar es la reversibilidad de la disfunción renal en pacientes con alteración secundaria al mieloma, definida como respuesta renal a terapia anti-mieloma. En pacientes que se tornan dependientes de diálisis la independencia de diálisis es un indicador de



mejoría; y en pacientes que no ameritan diálisis la respuesta renal se cataloga como: respuesta completa: si con un aclaramiento inicial de creatinina  $<50\text{cc}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  alcanza aclaramiento de creatinina  $\geq 60\text{cc}/\text{min}$ ; respuesta parcial: si con un aclaramiento de creatinina  $<15\text{cc}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  alcanza aclaramiento de creatinina  $30\text{-}59\text{cc}/\text{min}$ , y respuesta mínima: si con un aclaramiento de creatinina  $<15\text{cc}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  alcanza aclaramiento de creatinina  $15\text{-}29\text{cc}/\text{min}$  o con un aclaramiento inicial de creatinina entre  $15\text{-}30\text{ cc}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  alcanza aclaramiento de creatinina  $30\text{-}59\text{cc}/\text{min}$ . (*Dimopoulos et al., 2016*)

# METODOLOGÍA

---

## Diseño del estudio, población, muestra y variables

El estudio que aquí se expone es de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo. La población del estudio estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico de MM, de acuerdo con los criterios del IMWG (2014), quienes recibieron TMO autólogo en la unidad de trasplante del HSJD en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2016, sin distinción por sexo, edad, etnia o alguna otra característica.

La población inicial fue de 100 casos, obtenidos a través de la base de datos de la farmacia de quimioterapia del Hospital San Juan de Dios, a quienes se les administró melarón intravenoso entre 2012 y 2016. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 47 pacientes que no tenían diagnóstico de MM, de los 53 restantes con MM se excluyeron 6, dado que no se trasplantaron, 3 que se trasplantaron en fechas fuera del periodo de estudio y 7 cuyos expedientes estaban extraviados (5 de los cuales ya habían fallecido), para una muestra final de 37 pacientes.

Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes:

- Rango de edad. Pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres.
- Se incluyeron clases especiales o vulnerables.
- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple basado en los criterios de IMWG del 2014 en quienes se realizó trasplante de médula ósea autólogo entre los años 2012-2016.

Los siguientes son los criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico nuevo de MM con indicación de TMO en quienes no se realizó el procedimiento.
- Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea alogénico.

Con el fin de obtener la información, se confeccionó una hoja de recolección de datos. Los datos se recolectaron de forma codificada; a cada paciente se le asignó un número secuencial. Cabe mencionar que toda la información se resguardó de forma adecuada. Posteriormente se creó una base de datos en Excel que incluyó el marco muestral inicial y las variables a analizar, tanto cualitativas como cuantitativas: (Ver **Anexo 1**)

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Hospital de adscripción
- Domicilio
- Fecha de diagnóstico
- Tipo de MM
- ISS
- Porcentaje de células plasmáticas al diagnóstico por CMF y AMO
- Valores de laboratorio al diagnóstico: electroforesis de proteínas, IF, calcio, hemoglobina, creatinina, cuantificación de IgA, IgM, IgG, kappa, lambda.
- Lesiones líticas al diagnóstico
- Tratamiento de primera línea y número de ciclos
- Fecha de inicio de tratamiento de primera línea
- Respuesta obtenida tras primera línea
- Porcentaje de células plasmáticas tras primera línea en CMF y AMO
- Valores de laboratorio tras primera línea de tratamiento: electroforesis de proteínas, IF, calcio, hemoglobina, creatinina, cuantificación de IgA, IgM, IgG, kappa, lambda.
- Tratamiento de segunda línea y número de ciclos
- Fecha de inicio de tratamiento de segunda línea
- Respuesta obtenida tras segunda línea
- Porcentaje de células plasmáticas tras segunda línea en CMF y AMO

- Valores de laboratorio tras segunda línea de tratamiento: electroforesis de proteínas, IF, calcio, hemoglobina, creatinina, cuantificación de IgA, IgM, IgG, kappa, lambda.
- Fecha de remisión para TMO
- Fecha de TMO
- Doble TMO
- Mantenimiento con talidomida
- Duración del mantenimiento
- Fecha de recaída
- Fecha de muerte

Una vez concluida la primera etapa de la recolección de datos, se procedió a completar los datos faltantes, esto mediante la revisión de:

1. Sistema de laboratorio digital de la CCSS LABCORE
2. Base de datos de la farmacia de quimioterapia del HSJD y del HRACG
3. Expediente físico debidamente solicitado y otorgado por la sección de archivo del HSJD y HRACG
4. Sistema de laboratorio especializado de citometría de flujo del HNN
5. Página web del Tribunal Supremo de Elecciones de Costa Rica, para consultas civiles de personas nacionales y extranjeras, así como para corroborar fechas de defunción

Al finalizar la recolección de datos se cerró el periodo de seguimiento de estado de los pacientes, vivo o fallecido, en junio de 2020.

### **Procesamiento y análisis de datos**

Los datos recolectados se archivaron en Excel, siempre bajo el principio de confidencialidad, esto mediante la codificación y el uso responsable del expediente en el momento de revisión.

Para el análisis de los datos recolectados se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante pruebas de T para muestras independientes, y las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de mid-p exacta. El nivel de significancia escogido fue de 0,05. Para el análisis de la SG y SLP de todas las variables incluidas en los objetivos específicos se utilizó la regresión de Cox. Los programas de cómputo usados para el análisis fueron Microsoft Excel versión 2016 y SPSS versión 23.

## RESULTADOS

---

A continuación se exponen los resultados obtenidos una vez realizado el análisis estadístico de las variables del estudio, con la muestra final de los 37 pacientes.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=37)</i>	<i>%</i>
<b>Sexo</b>		
Femenino	15	40,5%
Masculino	22	59,5%
<b>Hospital donde recibe atención</b>		
HRACG	15	40,5%
HSJD	22	59,5%
<b>Provincia de residencia</b>		
San José	25	67,6%
Puntarenas	8	21,6%
Alajuela	2	5,4%
Limón	1	2,7%
Heredia	1	2,7%

**Fuente:** Base de datos.

Tal y como se muestra en la **Tabla 1**, la mayoría de los pacientes trasplantados por MM fueron hombres, lo que corresponde al 59,5% de la muestra, mientras que las mujeres representan el 40,5%, para una relación de 1.5:1 del sexo masculino con respecto al sexo femenino. Se observa también que el 40,5% (15) fueron inicialmente tratados en el Hospital

Calderón Guardia y 59,5% (22) en el Hospital San Juan de Dios. De la totalidad de la muestra, el 67,6% (25) provenían de la provincia de San José, 21,6% (8) de la provincia de Puntarenas, 5,4% (2) de Alajuela, y 2,7% (1) tanto de Heredia como de Limón.

**Tabla 2.** Distribución de la edad al momento del diagnóstico de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

	<b>Edad al diagnóstico (años)</b>
<b>N</b>	37
<b>Moda</b>	60
<b>Media</b>	53,5
<b>Desviación estándar</b>	9,5
<b>Mínimo</b>	27
<b>Máximo</b>	72
<b>18-30 años</b>	1
<b>30-50 años</b>	12
<b>50-65 años</b>	21
<b>Mayores de 65 años</b>	3

**Fuente:** Base de datos.

El promedio de edad al momento del diagnóstico de los pacientes trasplantados por MM, como se muestra en la **Tabla 2**, fue de 53,5 años (DE = 9,5), con un rango de edad de entre 27 y 72 años. Por grupos de edad, la mayoría de los pacientes tenía entre 50 y 65 años, para un total de 21 pacientes. La moda de la población con respecto a edad fue de 60.

**Tabla 3.** Clasificación y estadiaje de los pacientes con diagnóstico de MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=37)</i>	<i>%</i>
<b>Tipo de MM</b>		
IgA	8	21,6%
IgG	21	56,8%
Cadenas ligeras	5	13,5%
No secretor	3	8,1%
<b>Tipo de MM según restricción de cadena ligera</b>		
Kappa	23	62,2%
Lambda	8	21,6%
No secretor	1	2,7%
Sin datos	5	13,5%
<b>ISS</b>		
ISS 1	5	13,5%
ISS 2	13	35,1%
ISS 3	10	27,0%
Sin datos	9	24,3%

**Fuente:** Base de datos.

En la **Tabla 3** se muestra que en esta población el tipo de mieloma más frecuente es el MM IgG (56,8%) con restricción de cadena ligera kappa (62,2%). Entre los otros subtipos se tiene el de cadenas ligeras, para un 13,5 % y el no secretor con un 3%. De acuerdo con el ISS, la mayoría de los pacientes se clasificaron con un ISS 2 (35,2%), seguido de un ISS 3 (27%), los pacientes con un ISS 1 representaron únicamente el 13%. De la totalidad de la muestra, el 24,3% (n=9) no contaba con beta 2 microglobulina al diagnóstico para el cálculo del ISS. No obstante, sí contaban con las albúminas, las cuales en su totalidad eran menores de 3,5 mg/dL, lo cual indica que se trata de pacientes comprendidos entre los estadios 2 y 3.



**Tabla 4.** Resultados de electroforesis de proteínas e inmunofijación al momento del diagnóstico de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<b>Variable</b>	<b>Cantidad (n=37)</b>	<b>%</b>
<b>Electroforesis de proteínas</b>		
Gammaglobulinas disminuidas	1	2,7%
Normal	1	2,7%
Banda monoclonal	27	73,0%
Banda policlonal	1	2,7%
Sin datos	7	18,9%
<b>Inmunofijación</b>		
Sin datos	37	100,0%

**Fuente:** Base de datos.

En la **Tabla 4** se muestran estudios que apoyan el diagnóstico, se realizó la electroforesis de proteínas en 30 de los 37 pacientes. En un 73% se documentó banda monoclonal, el resto corresponde a electroforesis con gammaglobulinas disminuidas (2,7%), electroforesis normal (2,7%), banda policlonal (2,7%) y un 18,9% corresponde a la ausencia de dicho estudio. En ninguno de los pacientes se efectuó la IF.

**Tabla 5.** Comparación de los parámetros de laboratorio y serie ósea metastásica al momento del diagnóstico y posterior a primera línea de tratamiento de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<b>Variable</b>	<b>Valor al diagnóstico</b>	
	<b>Media</b>	<b>DS</b>
Células plasmáticas en AMO (%) (n=22)	54,7%	25,8%
Células plasmáticas CMF (%) (n=24)	19,5%	21,3%
Calcio (mg/dL) (n=7)	12,4	0,4
Creatinina (mg/dL) (n=7)	4,6	1,9
Hemoglobina (g/dL) (n=15)	7,9	1,5
IgA (mg/dL) (n=7)	4442,7	2714,7
IgG (mg/dL) (n=21)	5854,1	2499,2
Kappa (mg/dL) (n=12)	1466,8	1128,7
Lambda (mg/dL) (n=3)	1709,0	362,9
<b>Lesiones líticas</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
No	4	10,8%
Sí	25	67,6%
Sin datos	8	21,6%

**Fuente:** Base de datos.

En la **Tablas 5** se enlistan los parámetros de laboratorio al momento del diagnóstico. Se tomaron en cuenta únicamente los valores que se encontraban alterados, con el fin de caracterizar mejor el grado de afección con dichas alteraciones, así como la cantidad de individuos que las presentaban.

De los criterios CRAB, en los pacientes que se presentaron con hipercalcemia, el valor promedio de los niveles séricos de calcio fue de 12,4 mg/dL (DS=0,4), la hemoglobina promedio de quienes se presentaron con anemia fue de 7,9 g/dL (DS=1,5), el nivel promedio de creatinina de quienes asociaron lesión renal fue de 4,6 mg/dL (DS=1,9) y un 67,6% (n=25) del total de pacientes tenía lesiones líticas al momento del diagnóstico.

Con respecto al estudio de médula ósea para evaluar la presencia y clonalidad de las CP, en la mayoría de los pacientes al diagnóstico se realizó AMO y CMF. El porcentaje promedio de CP clonales por CMF fue de 19,5% (DS=21,3%), en contraste con una media de 54,7% (DS=25,8%) de CP patológicas observadas al microscopio en el AMO.

La cuantificación de inmunoglobulinas demostró un pico medio de IgA en los MM IgA de 4442,7 mg/dL (DS=2714,7), de IgG en los MM IgG de 5854,1 mg/dL (DS=2499,2) y no se documentaron en el periodo de estudio pacientes con MM de tipo IgM. Con respecto a las cadenas ligeras, el pico de kappa en los MM con restricción kappa que contaban con dicha medición fue de 1466,8 mg/dL (DS=1128,7) y el pico de lambda en los MM con restricción lambda que contaban con dicha medición fue de 1709 mg/dL (DS=362,9).

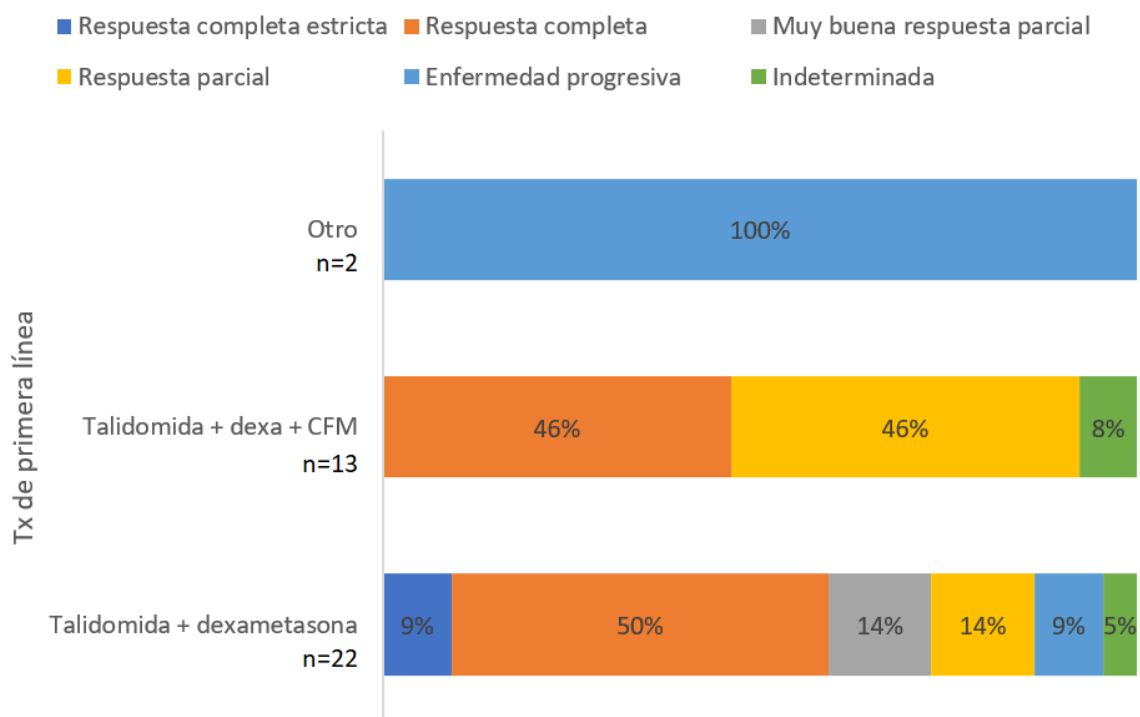
**Tabla 6.** Protocolos de tratamiento de inducción utilizados en primera línea y respuesta a los mismos de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<b>Variable</b>	<b>1era línea</b>	
	<b>Cantidad (n=37)</b>	<b>%</b>
<b>Tratamiento</b>		
Talidomida + dexametasona	22	59,5%
Talidomida + dexametasona + CFM	13	35,1%
Otro	2	5,4%
<b>Respuesta</b>		
Respuesta completa estricta	2	5,4%
Respuesta completa	17	45,9%
Muy buena respuesta parcial	3	8,1%
Respuesta parcial	9	24,3%
Enfermedad progresiva	4	8,1%
Indeterminada	2	5,4%
Sin datos	1	2,7%

**Fuente:** Base de datos.

Con respecto al esquema de tratamiento de inducción más frecuentemente utilizado durante el periodo de estudio fue la combinación TD en el 59,5% (n=22) de los pacientes, seguida por CTD como terapia de primera línea en el 35,1% (n=13) de los pacientes. El 5,4% (n=2) de los pacientes recibieron otros protocolos como terapia de primera línea, uno de ellos CHOP y el otro MTP. Tras la primera línea de tratamiento, se observa en la **Tabla 6**, que 5,4% (n=2) de los pacientes alcanzaron respuesta completa estricta, 45,9% (n=17) respuesta completa, 8,1% (n=3) muy buena respuesta parcial, 24,3% (n=9) respuesta parcial, 8,1% (n=3) durante tratamiento presentaron progresión de su enfermedad y en 3 pacientes la respuesta fue indeterminada o no había datos.

**Gráfico 1.** Respuestas obtenidas con los protocolos de tratamiento de inducción de primera línea de los pacientes con MM, entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



**Fuente:** Base de datos.

En el **Gráfico 1** se muestra el resultado del subanálisis según el tratamiento de primera línea utilizado. Con el protocolo TD, 9% de los pacientes alcanzaron respuesta completa estricta, 50% respuesta completa, 14% muy buena respuesta parcial, 14% respuesta parcial, 9% enfermedad progresiva y en 5% fue indeterminada. Por otro lado, con el protocolo CTD, el 46% de los pacientes alcanzó una respuesta completa, 46% respuesta parcial y en 8% de los pacientes fue indeterminada. En la barra de otros, se evidencia que con los protocolos MTP y CHOP, los dos pacientes tuvieron enfermedad progresiva.

**Tabla 7.** Respuestas obtenidas tras primera línea de tratamiento en el subgrupo de pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento, y su estado actual, de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<b><i>Pacientes con segunda línea de tratamiento (n=15)</i></b>	<b><i>Tratamiento 1era línea</i></b>	<b><i>Respuesta obtenida tras 1era línea de tratamiento</i></b>	<b><i>Estado actual</i></b>
1	Talidomida + dexametasona + CFM	Respuesta parcial	Fallecido
2	Talidomida+ dexametasona	Respuesta parcial	Fallecido
3	Talidomida+ dexametasona	Respuesta parcial	Vivo
4	CHOP	Enfermedad progresiva	Vivo
5	Talidomida + dexametasona + CFM	Respuesta parcial	Vivo
6	Talidomida + dexametasona + CFM	Respuesta parcial	Fallecido
7	Talidomida + dexametasona	Muy buena respuesta parcial	Fallecido
8	Talidomida + dexametasona + CFM	Respuesta parcial	Fallecido
9	Talidomida+ dexametasona	Respuesta parcial	Fallecido
10	Talidomida+ dexametasona	Enfermedad progresiva	Vivo
11	Talidomida + dexametasona + CFM	Sin datos	Fallecido
12	Melfalán + talidomida + dexametasona	Enfermedad progresiva	Fallecido
13	Talidomida + dexametasona	Enfermedad progresiva	Fallecido
14	Talidomida + dexametasona	Sin datos	Vivo
15	Talidomida + dexametasona + CFM	Respuesta parcial	Fallecido

**Fuente:** Base de datos.

En la **Tabla 7** se enlistan los esquemas de terapia de primera línea y respuesta a la misma, de los pacientes que fueron sometidos a una segunda línea de tratamiento de inducción previo al TMO; e incluye la condición del paciente al completarse el estudio. Todos los pacientes a excepción de uno obtuvieron menos que una muy buena respuesta parcial. Diez de los quince pacientes que recibieron segunda línea, al final del estudio estaban con condición de fallecidos.

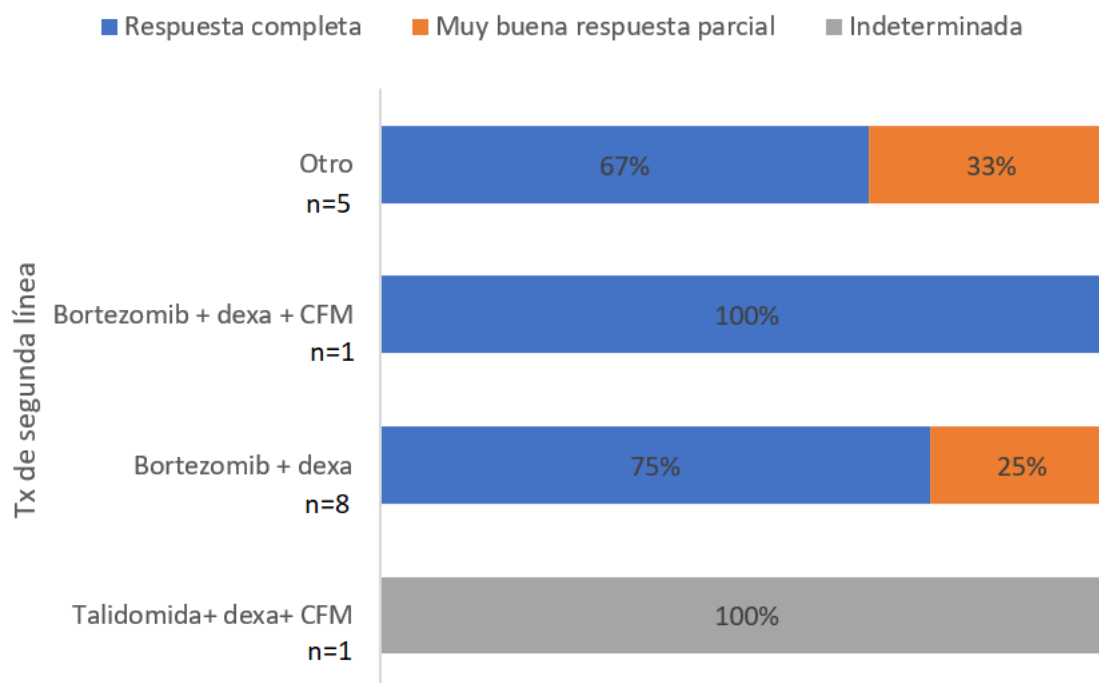
**Tabla 8.** Protocolos de tratamiento de inducción utilizados en segunda línea y respuesta a los mismos de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<i>Variable</i>	<i>2da línea</i>	
	<i>Cantidad (n=15)</i>	<i>%</i>
<b>Tratamiento</b>		
VD	8	53,3%
CTD	1	6,7%
VDC	1	6,7%
VTD-PACE	1	6,7%
Bortezomib-epirrubicina-dexametasona	1	6,7%
VTD	1	6,7%
RD	1	6,7%
VCAP	1	6,7%
<b>Respuesta</b>		
Respuesta completa estricta	0	0,0%
Respuesta completa	9	60,0%
Muy buena respuesta parcial	3	20,0%
Respuesta parcial	0	0,0%
Enfermedad progresiva	0	0,0%
Indeterminada	1	6,7%
Sin datos	2	13,3%

**Fuente:** Base de datos.

Como se muestra en la **Tabla 8**, 15 pacientes recibieron una segunda línea de tratamiento. El esquema más frecuentemente utilizado fue VD en el 53,3% (n=8), 6,7% (n=1) recibieron CTD, 6,7% (n=1) recibieron VCD y 33,3% (n=5) pacientes se sometieron a otros esquemas como VTD-PACE, bortezomib-epirrubicina-dexametasona, VTD, RD y VCAP. Tras la segunda línea de terapia de inducción, 60% (n=9) alcanzaron una respuesta completa, 20% (n=3) muy buena respuesta parcial y del 20% (n=3) restante no se tienen datos sobre la respuesta alcanzada.

**Gráfico 2.** Respuestas obtenidas a los protocolos de tratamiento de inducción de segunda línea por los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



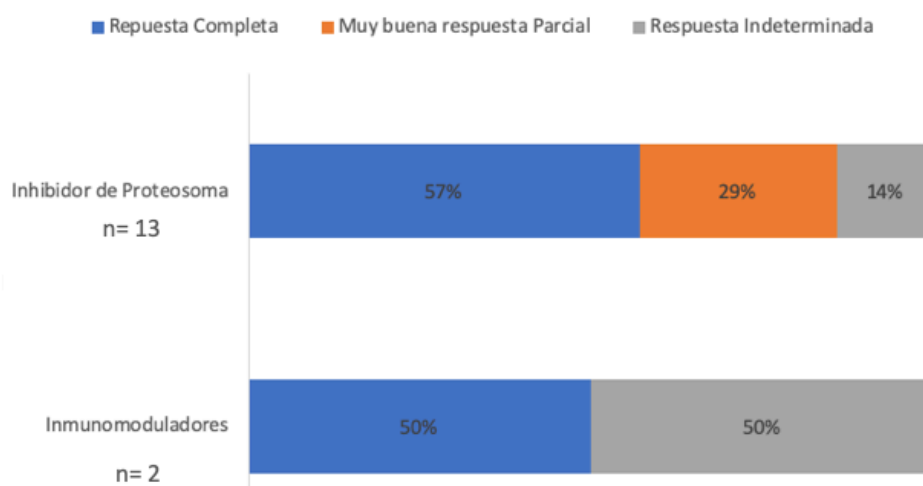
**Fuente:** Base de datos.

En el **Gráfico 2** se muestra la respuesta alcanzada por el subgrupo de pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento. Se observa como con VD el 75% alcanzó respuesta completa y el 33% muy buena respuesta parcial, el paciente que recibió CTD alcanzó respuesta completa, el paciente que recibió VCD alcanzó respuesta completa y los 5 pacientes que utilizaron



otros esquemas (4 de los cuales incluían bortezomib) alcanzaron en el 67% de los casos respuesta completa y 33% muy buena respuesta parcial.

**Gráfico 3.** Respuestas obtenidas en segundas líneas, según subgrupos por esquemas de tratamiento basados en inhibidor de proteosoma o inmunomodulador en los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



**Fuente:** Base de datos.

Del análisis de subgrupo en el contexto de segunda línea de tratamiento, 13 de los 15 pacientes recibieron esquemas basados en inhibidor de proteosomas; de estos 62% obtuvieron una respuesta completa, un 23% una muy buena respuesta parcial y en un 15% la respuesta no se pudo determinar. Del grupo de pacientes que recibió esquemas basados en inmunomoduladores, el 50% alcanzó respuesta completa y en el otro 50% tampoco se determinó la respuesta.

**Tabla 9.** Número de ciclos de primera y segunda línea de tratamiento de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

	1era línea		2da línea
	Número de ciclos en pacientes llevados a TMO tras primera línea	Número de ciclos en pacientes que pasaron a una segunda línea de inducción	
n	22	15	15
Media	8,8	5,7	5,0
Desviación estándar	3,6	3,2	1,5
Mínimo	4	2	2
Máximo	16	16	6

**Fuente:** Base de datos.

En la **Tabla 9** se muestra que los pacientes llevados a TMO posterior a la primera línea de tratamiento de inducción recibieron 8,8 ciclos previo al trasplante (DE = 3,6), con un rango de número de ciclos recibidos que se encontraba entre 4 y 16 ciclos. Por otro lado, aquellos pacientes que se llevaron a una segunda línea previo al trasplante habían recibido en promedio 5,7 ciclos de terapia de inducción de primera línea (DE=3,2), con un rango que iba de 2 a 16 ciclos. En la misma tabla, con respecto a la terapia de segunda línea, en promedio los pacientes recibieron 5 ciclos previo al trasplante (DE = 1,5), con un rango de número de ciclos recibidos que se encontraba entre 2 y 6 ciclos.

**Tabla 10.** Tiempo entre el diagnóstico y el TMO de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del Hospital San Juan de Dios.

	<b>Tiempo diagnóstico a TMO (meses)</b>
n	37
Media	14,9
Desviación	6,5
Mínimo	6,0
Máximo	30,0
P25	9,1
P50	14,2
P75	19,8

**Fuente:** Base de datos.

En la **tabla 10** se muestra el tiempo entre el diagnóstico y el TMO, el cual fue de 14,9 meses como media, para un mínimo de 6 meses y un máximo de 30 meses. El 50% de los pacientes (P50) se habían trasplantado a los 14,2 meses desde el diagnóstico.

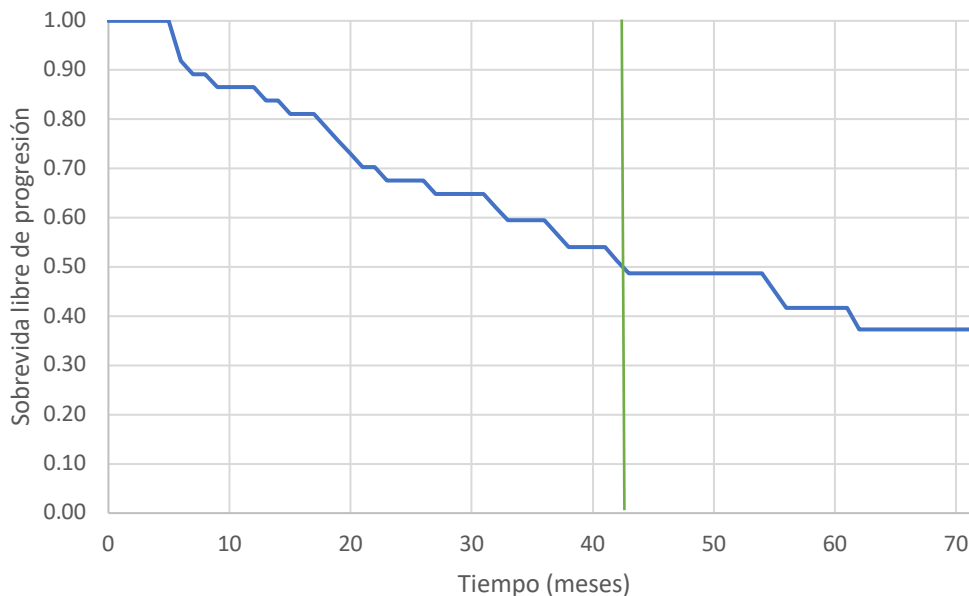
**Tabla 11.** Distribución de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO doble entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

<b>Variable</b>	<b>Cantidad (n=37)</b>	<b>%</b>
<b>Doble TMO</b>		
No	35	94,6%
Sí	2	5,4%

**Fuente:** Base de datos.

En la **Tabla 11** se muestra el porcentaje de pacientes sometidos a doble trasplante de médula ósea autólogo, para un total de 5,4% (n=2).

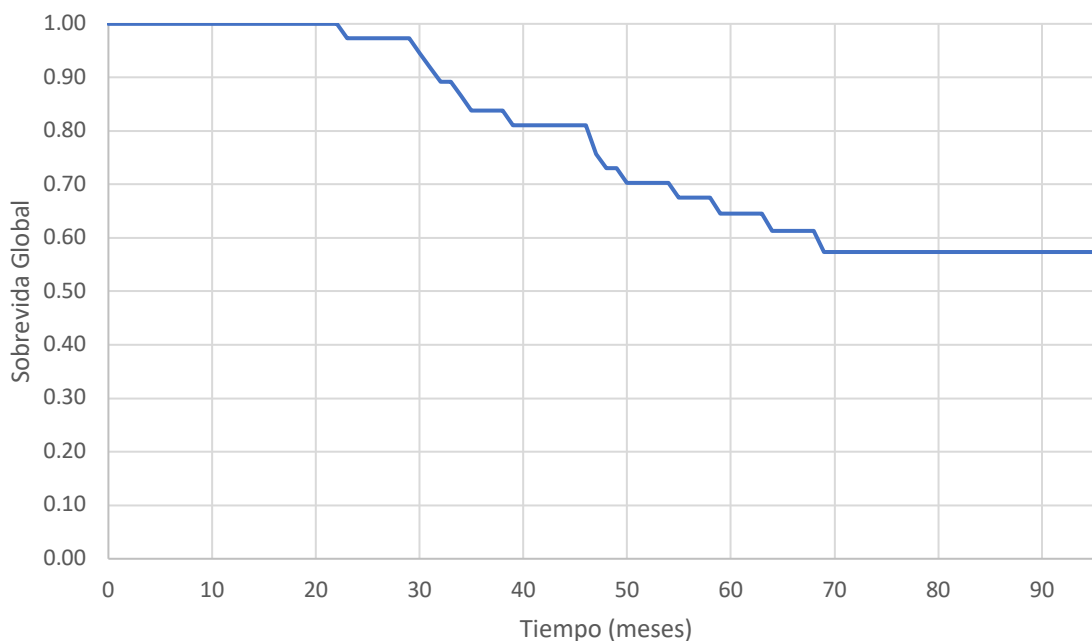
**Gráfico 4.** Curva de Kaplan-Meier de SLP de los 37 pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



**Fuente:** Base de datos.

En el **Gráfico 4** se muestra la curva de SLP estimada con Kaplan-Meier desde el TMO a la fecha de cierre del estudio (periodo de 5 años). La mediana fue de 43,6 meses (línea verde en el gráfico – con un intervalo de confianza de 23 a 64,2) y puede observarse cómo disminuye con el paso del tiempo, con una SLP del 86% a 1 año, 68% a 2 años y 59% a 3 años. 49% a 4 años y 42% a 5 años.

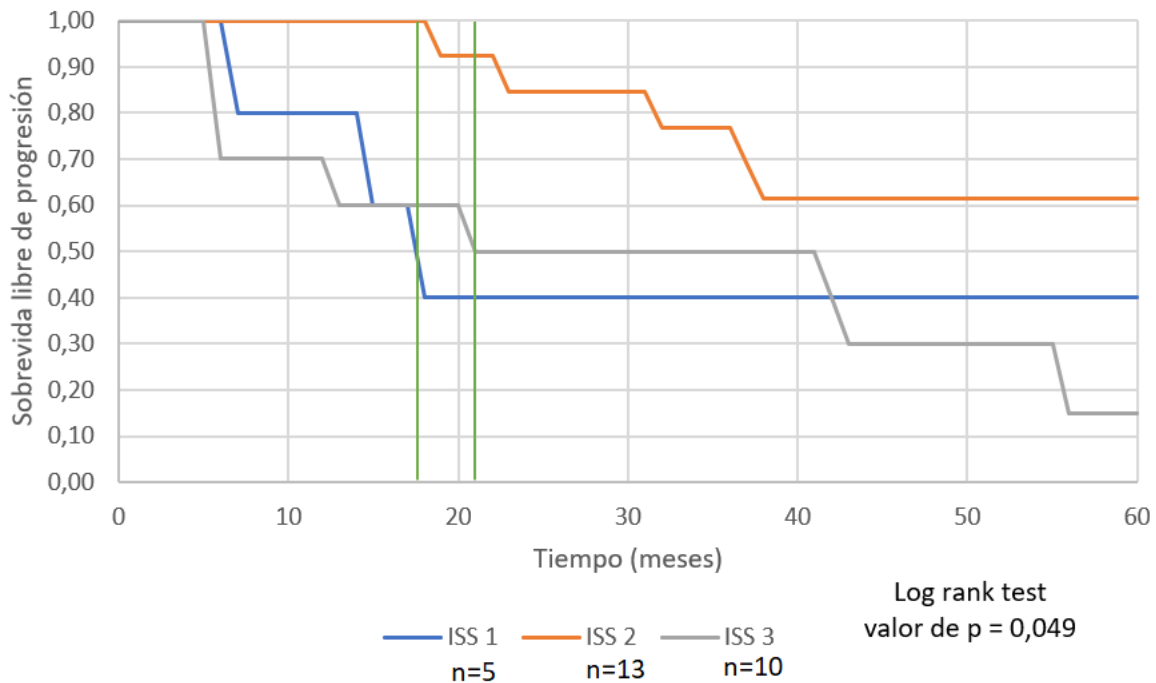
**Gráfico 5.** Curva de Kaplan-Meier de SG de los 37 pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



**Fuente:** Base de datos.

En el **Gráfico 5** se muestra la curva de SG estimada con Kaplan-Meier desde el diagnóstico de MM a la fecha de cierre del estudio (periodo de 6 años). Como se evidencia, no se alcanzó la mediana. Al igual que la SLP, este parámetro disminuye con el paso de los años, con una SG a 1 año del 100%, a 2 años del 97%, a 3 años del 84%, a 4 años del 73%, a 5 años del 65% y a 6 años del 57%.

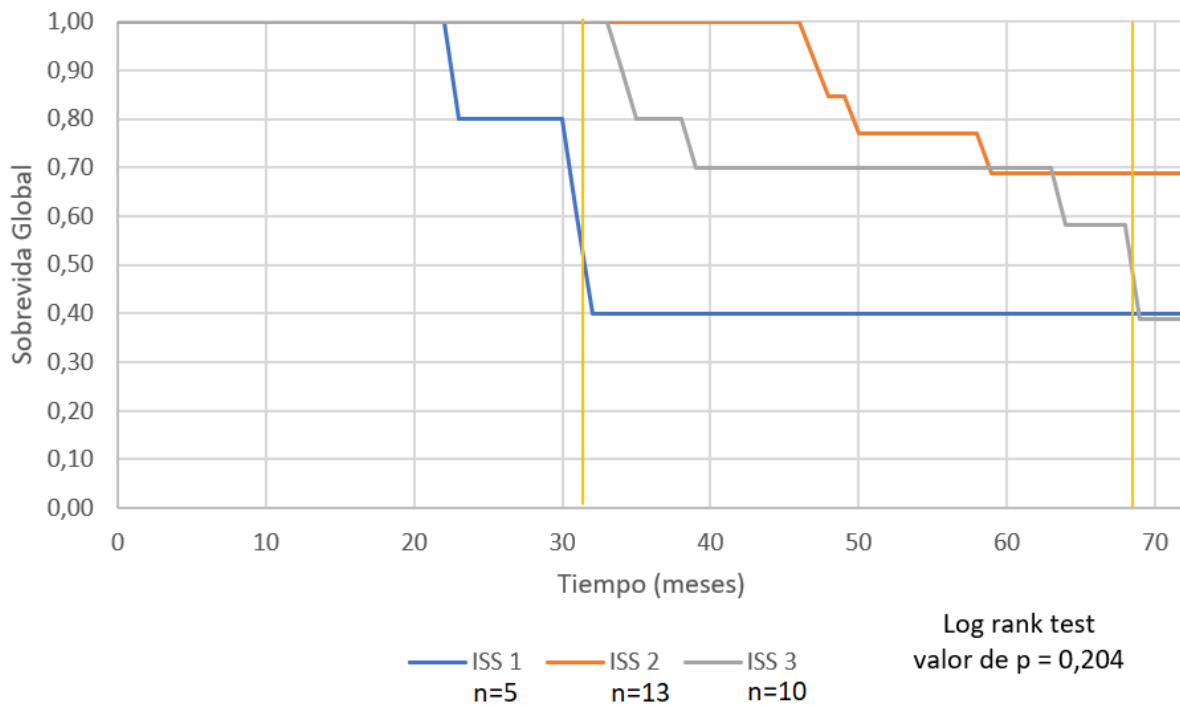
**Gráfico 6.** Estimación de Kaplan-Meier de SLP de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, de acuerdo con el ISS.



**Fuente:** Base de datos.

Se analizó el impacto del ISS sobre la SLP y la SG de los pacientes. En el **Gráfico 6** se observa que los pacientes con ISS 1 mostraron una mediana de SLP de 18,3 meses (IC95% de 7,1 a 18,3) y al finalizar el estudio se evidenció una SLP del 40%. Por otro lado, en los pacientes con ISS 2 no se alcanzó la mediana de SLP, con una SLP de 61,5% al finalizar el estudio. Por último, en aquellos pacientes con un ISS 3 la mediana de SLP fue de 21,3 meses; para una SLP del 10% al finalizar el estudio. Al observar las curvas se evidencia que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ISS 1 y 3; y la mejor SLP fue la de los pacientes con ISS 2.

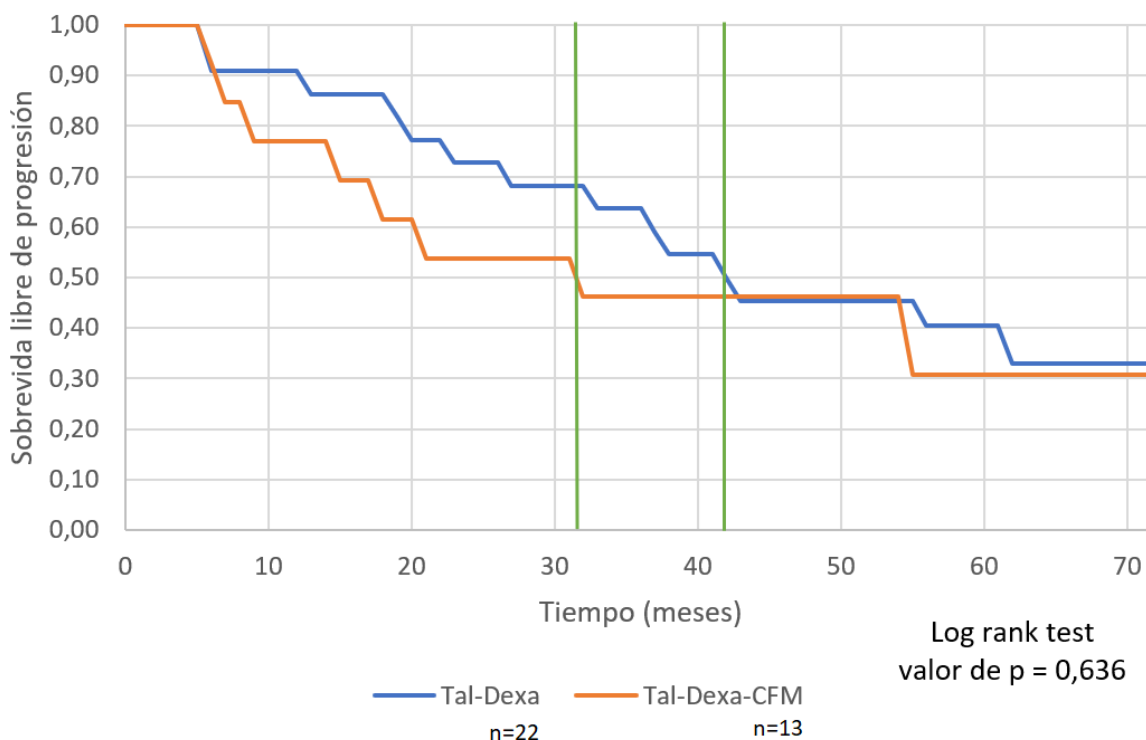
**Gráfico 7.** Estimación de Kaplan-Meier de SG de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, de acuerdo con el ISS.



**Fuente:** Base de datos.

Con respecto a la sobrevida global, en el **Gráfico 7** se observa que los pacientes con ISS 1 tuvieron una mediana de SG de 32,8 meses y una SG del 40% al finalizar el estudio. En los pacientes con ISS 2 no se alcanzó la mediana de SG y la SG al finalizar el estudio fue del 69,2%. Por último, en aquellos pacientes con un ISS 3 la mediana de SG fue de 69,3 meses para una SG del 50% al finalizar el estudio. Al observar las curvas, en este caso se evidencia que la mejor SG se obtuvo en los pacientes con ISS 2 en comparación con ISS 1, y sin diferencia estadísticamente significativa entre el ISS 1 y 3, ni ISS 2 y 3.

**Gráfico 8.** Curvas de Kaplan-Meier de SLP según tipo de tratamiento de primera línea de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

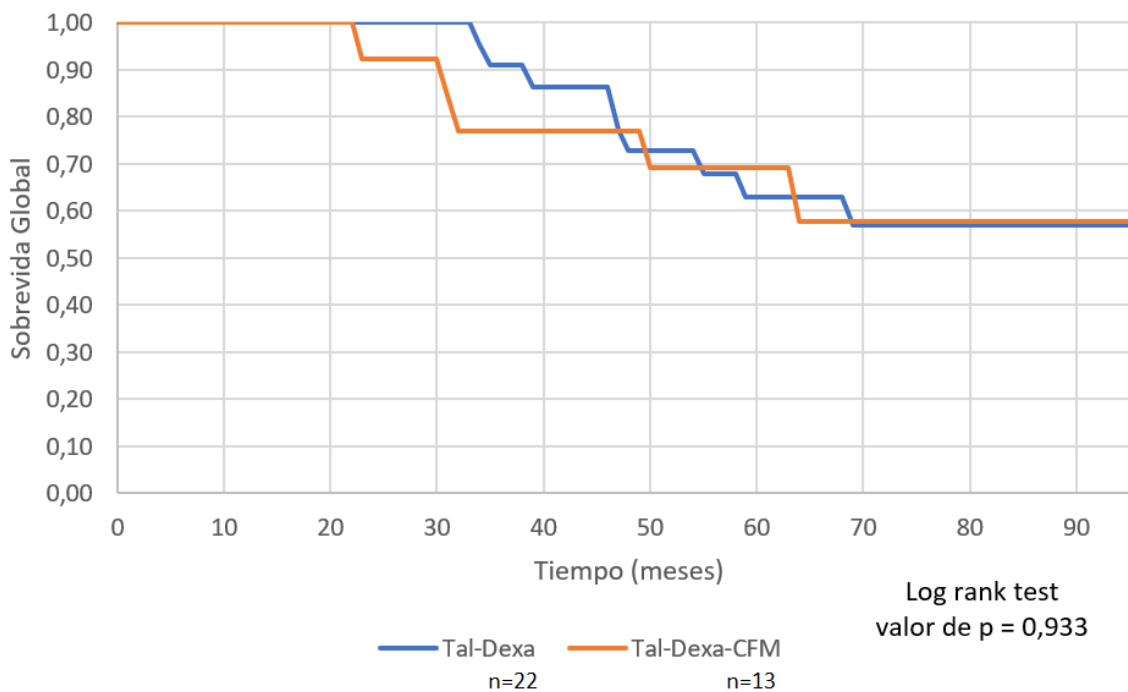


**Fuente:** Base de datos.

En el **Gráfico 8** se observa la curva de SLP de los pacientes con CTD y TD. Con TD la mediana de SLP fue de 42,7 meses (IC95% de 23,4 a 62,9), con una SLP al finalizar el estudio de 36,5%; mientras que con CTD la mediana de SLP fue de 32,4 meses (IC95% de 9,1 a 55,8), con una SLP al finalizar el estudio de 38,5%. Al analizar las curvas se evidencia cómo inicialmente la SLP fue mayor con TD en comparación con CTD, sin embargo, después de los 40 meses se pierde la diferencia.



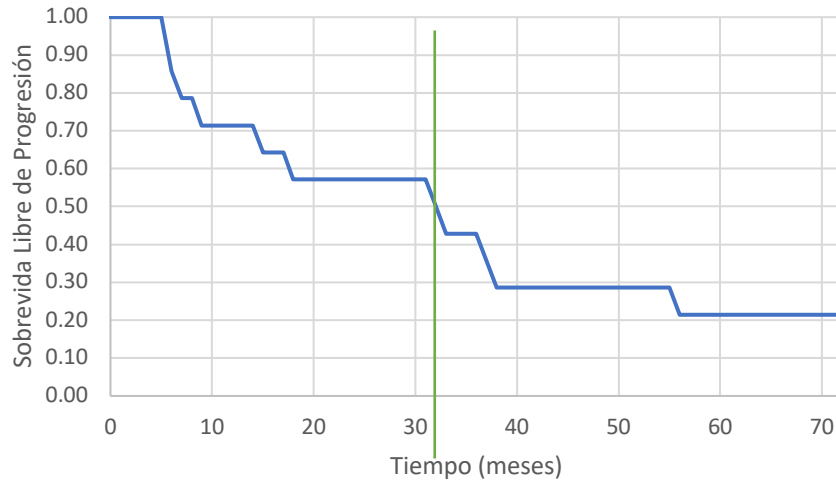
**Gráfico 9.** Curvas de Kaplan-Meier de SG según tipo de tratamiento de primera línea de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



**Fuente:** Base de datos.

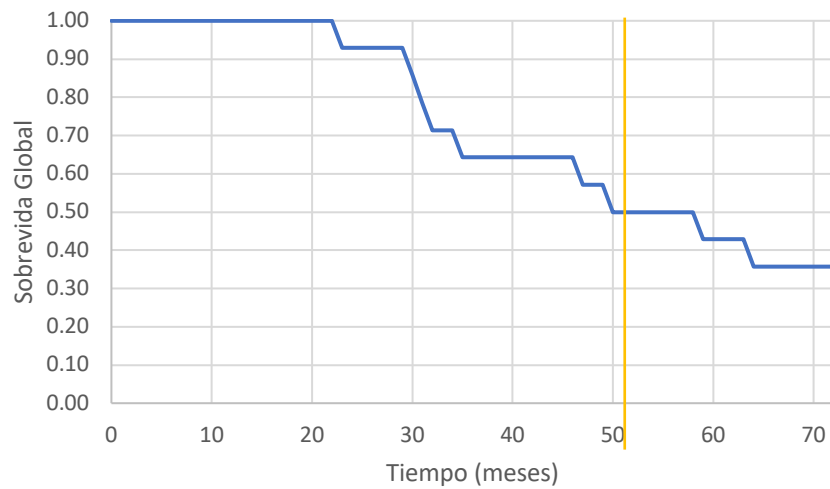
Con respecto a las curvas de SG, en el **Gráfico 9** se observa que con ninguno de estos dos tratamientos se alcanzó la mediana de SG, con una SG al finalizar el estudio de 59,1% para TD y 61,5% para CTD. No se halla entonces diferencia a largo plazo sobre la SG entre estos dos regímenes de inducción.

**Gráfico 10.** Estimación de Kaplan-Meier de SLP de los 15 pacientes con MM que recibieron tratamiento de segunda línea, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



**Fuente:** Base de datos.

**Gráfico 11.** Estimación de Kaplan-Meier de SG de los 15 pacientes con MM que recibieron tratamiento de segunda línea, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.



**Fuente:** Base de datos.

En las curvas de los **Gráficos 10 y 11** se evidencia que los pacientes sometidos a una segunda línea de tratamiento para profundizar respuesta previa a TMO exhibieron peores resultados a largo plazo en términos de SLP y SG que el resto de los pacientes. Se observa en el **Gráfico 10** que la SLP disminuyó conforme pasan los años de 71% a 1 año, 57% a 2 años, 43% a 3 años, 29% a 4 años hasta 21% a 5 años; con una mediana de SLP de 32,4 meses (IC95% de 4,6 a 60,2). Asimismo, en el **Gráfico 11**, se observa el mismo patrón con la SG, la cual correspondía al 100% a 1 año, 93% a 2 años, 64% a 3 años, 57% a 4 años y 43% a 5 años, con una mediana de SG de 50,5 meses (IC95% de 29,8 a 71,3).

**Tabla 12.** Distribución de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, según mantenimiento con talidomida.

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=37)</i>	<i>%</i>
<b>Mantenimiento con talidomida</b>		
No	12	32,4%
Sí	14	37,8%
Sin datos	11	29,7%

**Fuente:** Base de datos.

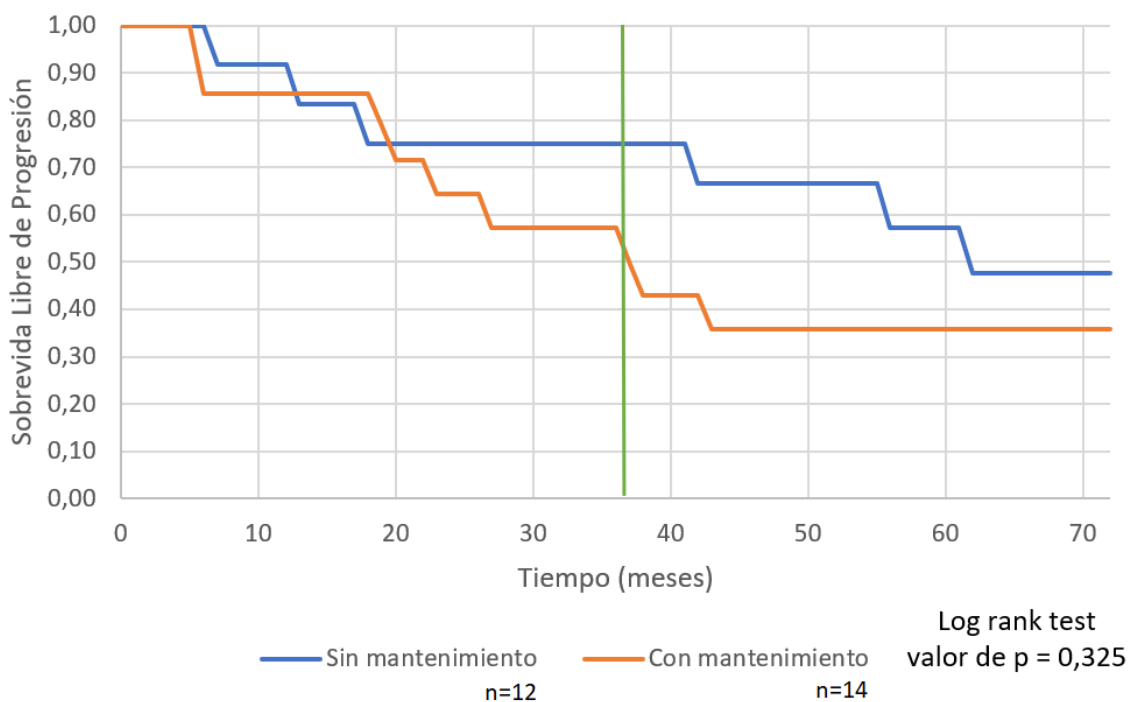
**Tabla 13.** Distribución de la duración del mantenimiento con talidomida en los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

	<b>Duración mantenimiento (meses)</b>
n	14
Media	15,0
Desviación estándar	9,2
Mínimo	3,0
Máximo	35,0

**Fuente:** Base de datos.

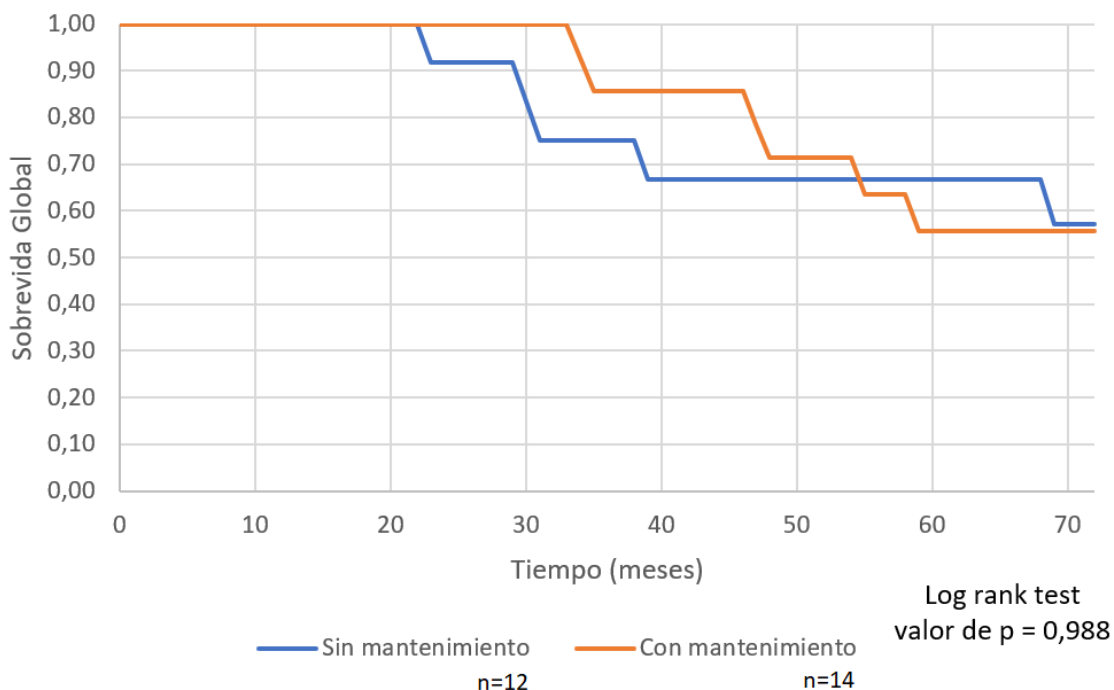
Con respecto al tratamiento post trasplante se incluyó entre las variables de estudio el mantenimiento con talidomida. Un 37,8% (n=14) de los pacientes lo recibió, 32,4% (n=12) no lo recibió y un 29,7% (n=11) no tenían datos en farmacia para corroborar si habían recibido o no la talidomida como mantenimiento. El promedio de meses de duración del mantenimiento con talidomida en los pacientes que sí lo recibieron fue de 15 meses (DS=9,2) (mínimo 3 meses, máximo 35 meses). En las **Tablas 12 y 13** se exponen los resultados.

**Gráfico 12.** Estimación de Kaplan-Meier de SLP de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, según mantenimiento con talidomida.



**Fuente:** Base de datos.

**Gráfico 13.** Estimación de Kaplan-Meier de SG de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD, según mantenimiento con talidomida.



**Fuente:** Base de datos.

El impacto del mantenimiento en la sobrevida se observa en los **Gráficos 12 y 13**. Entre los pacientes que recibieron mantenimiento se obtuvo una SLP al finalizar el estudio de 35,7% y una SG de 57,1%, con una mediana de SLP de 37,5 meses (IC95% 19,3-43,6) sin alcanzarse la mediana de SG; en comparación con una SLP de 50% y una SG de 58,3% al finalizar el estudio en los pacientes que no recibieron talidomida como mantenimiento, con una mediana de SLP de 62,9 meses (IC95% 13,2-62,9); de igual forma este subgrupo no alcanzó la mediana de SG al finalizar el estudio.

**Tabla 14.** Regresión de Cox para evaluar SLP según las características de los pacientes con MM, en quienes se realizó trasplante autólogo de médula ósea entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

Variable	Valor de p	HR	IC95%	
<b>Creatinina &gt;= 2</b>	0,964	78874,29	0,000	1,2E+217
<b>Calcio &gt;= 11</b>	0,814	0,83	0,167	4,1E+00
<b>Tipo de MM según restricción de cadena: Kappa vs Lambda</b>	0,983	1,02	0,191	5,4E+00
<b>ISS</b>				
ISS 0 vs ISS 1	0,802	0,77	0,105	5,7E+00
ISS 0 vs ISS 2	0,132	5,11	0,614	4,2E+01
<b>TD vs CTD</b>	0,956	1017489,98	0,000	1,6E+218
<b>Mantenimiento con talidomida (+)</b>	0,961	225063,92	0,000	3,4E+217

**Fuente:** Base de datos.

**Tabla 15.** Regresión de Cox para evaluar SG según las características de los pacientes con MM, en quienes se realizó TMO autólogo entre los años 2012 y 2016, en la unidad de trasplante de médula ósea del HSJD.

Variable	Valor de p	HR	IC95%	
<b>Creatinina &gt;= 2</b>	0,964	19410,47	0,000	3,23E+192
<b>Calcio &gt;= 11</b>	0,216	0,16	0,008	2,97E+00
<b>Tipo de MM según restricción de cadena: Kappa vs Lambda</b>	0,502	2,27	0,208	2,48E+01
<b>ISS</b>				
ISS 1 vs ISS 2	0,584	0,43	0,021	8,87E+00
ISS 1 vs ISS 3	0,649	1,96	0,108	3,55E+01
<b>TD vs CTD</b>	0,951	862764,42	0,000	1,43E+194
<b>Mantenimiento con talidomida (+)</b>	0,960	72953,81	0,000	1,19E+193

**Fuente:** Base de datos.

En las **Tablas 14 y 15**, mediante una regresión de Cox para valorar sobrevidas, se manifiesta que ninguna de las variables expuestas (valores de creatinina mayor o igual a 2 mg/dL, niveles de calcio mayor o igual a 11 mg/dL, la restricción de cadena kappa o lambda, el ISS, tratamientos de inducción como TD y CTD y el mantenimiento con talidomida) impactaron de forma significativa sobre la SLP y la SG (no se documentó valor de p menor a 0,001).

## DISCUSIÓN

---

El mieloma múltiple es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes y la principal indicación de trasplante de médula ósea autólogo a nivel mundial. (*D'Souza et al., 2020*) Por lo tanto, es fundamental conocer las características epidemiológicas de esta enfermedad a nivel local y la respuesta obtenida con las terapias disponibles, con el fin de determinar su efectividad y valorar si es necesario modificarlas, en beneficio de los pacientes.

En el presente estudio se exponen las características epidemiológicas, clínicas y las respuestas obtenidas en retrospectiva de un grupo de 37 pacientes sometidos a TMO autólogo entre los años 2012 al 2016. Por la naturaleza retrospectiva del estudio existen diversos sesgos a tomar en cuenta, pues repercuten en el análisis, la interpretación y la discusión de los datos. Uno de los más importantes es la selección de la población, ya que se trató de pacientes previamente seleccionados por su elegibilidad a TMO (los cuales no corresponden a todos los pacientes diagnosticados con MM dentro del período de estudio) lo que los convierte en una mejor población desde el punto de vista de edad (pacientes más jóvenes), funcionalidad (pacientes con un mejor ECOG), con mejores niveles de creatinina al diagnóstico, con menor exposición a quimioterapéuticos (pacientes con mayor exposición a quimioterapia es probable que no recolecten células madre por lo que no son candidatos a TMO), entre otros. Asimismo, es importante considerar que se tomaron en cuenta únicamente aquellos pacientes que lograron trasplantarse, por ende, el estudio no incluyó a la totalidad de pacientes que fueron inicialmente considerados para trasplante, el cual no se realizó por otros motivos (entre ellos podrían mencionarse enfermedad refractaria o problemas con la recolección de células madre). Otro sesgo de suma importancia a mencionar es la heterogeneidad en los criterios utilizados para definir diagnóstico, tratamiento y respuestas obtenidas, así como la ausencia de estudios, necesarios para definir las variables anteriores.



En cuanto a las características demográficas de esta población, la distribución de género confirma lo reportado en la literatura; el diagnóstico predomina en hombres, y según estadísticas de la OMS en Centroamérica la relación hombre:mujer es de 1.4:1, también cercano a los resultados obtenidos en este estudio. (*Global Cancer Observatory, 2018*)

Con respecto a la distribución geográfica, la mayoría de los pacientes proviene de la provincia de San José, correspondiente al área de atracción de ambos hospitales y la provincia con mayor densidad poblacional del país. Cabe destacar la cantidad menor de pacientes trasplantados en otras provincias, entre ellas la provincia de Limón, donde se concentra la mayor parte de la población afrodescendiente del país (de acuerdo con el Censo Nacional del año 2011 corresponde a 11,9% de la población de Limón), y según la literatura el MM es 2 veces más frecuente en dicha población. (*Marinac et al., 2020*) Esto podría deberse a un menor acceso a servicios de salud en esas zonas lo cual también respalda lo mencionado en la literatura mundial, en la cual se indica que a pesar de los avances en esta enfermedad es poco lo que se ha beneficiado a los pacientes afrodescendientes, quienes tienen un acceso más limitado a servicios sanitarios y tratamiento. Sin embargo, no existe una estadística nacional sobre las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con MM, que permita comparar la incidencia así como los motivos por los cuales algunos pacientes diagnosticados, provenientes de otras zonas del país, no se trasplantan.

Al igual que lo descrito en la literatura, este estudio demuestra que la incidencia de MM aumenta conforme envejece la población. No obstante, la edad promedio de estos pacientes al diagnóstico fue de 53 años, más de 10 años por debajo de la mediana de edad al diagnóstico descrita en la literatura, en la cual es de aproximadamente 65 años (*Rajkumar, 2020*) y menos del 20% de los pacientes son menores de 65 años (*Rosko, 2019*). Una explicación para tal hallazgo es que en este estudio no se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de MM en el periodo designado, y al excluir a los pacientes que no se llevaron a TMO se excluyeron simultáneamente pacientes con diagnósticos en edades más avanzadas que no fueron considerados candidatos a TMO.

Con respecto a los grupos etarios trasplantados, se observa que el paciente de mayor edad tenía 72 años, sin embargo, solo 3 pacientes mayores de 65 años se llevaron a TMO. Es importante recalcar que, en los últimos años, tras mejoras principalmente en terapias de soporte, ha aumentado a nivel mundial el trasplante en individuos de mayor edad con MM. (*D'Souza et al., 2020*) La mayoría de los estudios previos se elaboraron con edades de 65 años como corte; sin embargo literatura más reciente apoya el uso de este tratamiento hasta los 75 años, otras fuentes incluso mencionan que más que la edad, lo que debe considerarse son las comorbilidades del paciente y su estado funcional para definir si es candidato o no a esta terapia. (*Gonsalves et al., 2018*)

Con respecto a las características clínicas de esta población, el tipo de MM más frecuente es IgG kappa, compatible con la frecuencia descrita en la literatura. Puede existir una clasificación errónea entre los pacientes diagnosticados como mieloma no secretor y mieloma de cadenas ligeras, por la inexistencia de técnicas de IF en suero y orina para la correcta caracterización y diferenciación. Es importante destacar que en el 5% de los pacientes se desconoce el tipo de restricción de cadenas ligeras al diagnóstico, esto debido a que no se contaba con cuantificación de cadenas ligeras ni identificación de la restricción por CMF en estos casos en particular. Es necesario mencionar también que para realizar la cuantificación de cadenas ligeras al momento del estudio, se utilizaba el método de cuantificación de cadenas ligeras totales, y no las libres, que es el método recomendado para apoyo diagnóstico y seguimiento en las guías internacionales. La medición de cuantificación de cadenas ligeras libres permite la detección de concentraciones más bajas que su contraparte las cadenas ligeras totales, lo que favorece una mayor sensibilidad diagnóstica. (*M. Bravo García-Moratoa, B. Padilla-Merlanoa, P. Nozala, M. Espinob, C. Juárezc, 2016*) (*Delgado, 2015*)

En relación con las características clínicas y de laboratorio evaluadas en este estudio, todos los parámetros del CRAB fueron solicitados al diagnóstico. Es frecuente encontrar en los pacientes con MM síndromes anémicos y lesiones líticas, lo cual pudo corroborarse en este estudio. En cuanto a síndromes anémicos, el nivel de hemoglobina promedio en los pacientes que al diagnóstico debutaron con anemia, fue de 7,9 g/dL (DS=1,9).

Por su parte, las lesiones óseas, uno de los eventos definitorios de MM más frecuentes, están presentes en el 80% de los pacientes al diagnóstico y en el 90% durante el curso de la enfermedad, lo cual impacta en la morbimortalidad y en la calidad de vida. (Terpos et al., 2018), (Zamagni et al., 2018). En este estudio, el 67,5% de los pacientes al diagnóstico presentaron lesiones óseas. Este porcentaje pudo haber sido ligeramente menor que el expuesto en la literatura, debido al método de imagen utilizado; en la mayoría se realizó la serie ósea metastásica, método que en la actualidad ha sido reemplazado por otras técnicas de imagen más sensibles y específicas en la detección de lesiones óseas.

Con respecto a la lesión renal al diagnóstico como evento definitorio de MM se presenta hasta en un 50% de los pacientes. En los pacientes (n=7) que sí cumplían la definición de lesión renal inducida por MM de acuerdo con los niveles de creatinina, la media fue de 4,6 mg/dL (DS=1,9). Lo anterior quiere decir que 30 pacientes no tenían lesión renal al diagnóstico, sin embargo, en estos pacientes no se tomó en cuenta el aclaramiento endógeno de creatinina, la otra manera de definir lesión renal si se encuentra por debajo de 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. (Dimopoulos et al., 2016) Además, la población de estudio estuvo conformada por pacientes elegibles a TMO, probablemente pacientes que sí tenían lesión renal de acuerdo con las definiciones se consideraron no elegibles y eso podría incidir en un porcentaje menor de lesión renal que la documentada en la literatura.

A pesar de que las guías internacionales recomiendan la electroforesis de proteínas y la IF como herramientas para la detección de la proteína M, así como para seguimiento y valoración de respuestas obtenidas tras tratamiento, no en todos los pacientes se realizó al diagnóstico o en la evaluación de la respuesta. Dicho lo anterior, es importante recalcar que la detección de un pico monoclonal por electroforesis de proteínas o IF no están incluidos dentro de los criterios diagnósticos de MM; por lo tanto, un reporte normal o incluso presencia de banda policlonal no descartarían por completo el diagnóstico. En el 100% de los pacientes no se contaba con la IF, ya que es una técnica recientemente incorporada en el país para el estudio de las gammapatías monoclonales. Según los lineamientos dictados por el IWMMG con respecto a las definiciones de respuesta al tratamiento, no es viable catalogar la respuesta alcanzada por los pacientes como

completa ni muy buena respuesta parcial en ausencia de la inmunofluorescencia; y aunado a esto la ausencia de electroforesis de proteínas, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, sesga significativamente la evaluación adecuada de las respuestas de los pacientes.

En relación con las CP, se destaca en la presente investigación que existe discordancia entre el porcentaje de CP documentadas en el AMO y en la CMF; es mayor el porcentaje de CP en el AMO que en la CMF. Esta discrepancia ha sido ampliamente estudiada y ha sido atribuida a la técnica de la toma de muestra, hemodilución y posible enfermedad en “parche” en la MO. Dada esta distribución de las CP en parche, ciertos grupos recomiendan realizar al diagnóstico BMO. (*Caers et al., 2018*) Además, al realizar la BMO podrían identificarse los pacientes que tienen más de un 60% de CP clonales (tomando en cuenta que la CMF reporte menos CP clonales), lo cual es un criterio diagnóstico del SLIM-CRAB. En cuanto a la presente investigación, fue infrecuente realizar BMO al diagnóstico.

La estratificación de los pacientes con respecto a su pronóstico se realizó de acuerdo con el ISS. La mayoría se estratificaron como un ISS 2 e ISS 3, lo cual revela que los pacientes se diagnostican más en estadios no tempranos. Cabe mencionar que en la asignación del ISS de los 37 pacientes del estudio, 9 pacientes no tenían beta 2 microglobulina para calcular dicho pronóstico; sin embargo, si se analizan las albúminas de estos 9 pacientes son menores de 3,5 mg/dL, por lo que se puede inferir que en este subgrupo probablemente son estadios 2 y 3. Lo anterior es importante, dado que al tener una muestra total pequeña, un porcentaje tan alto sin índice pronóstico establecido puede alterar los resultados.

Según el tratamiento de inducción recibido por los pacientes, la mayoría recibieron dupletas con IMiD y esteroide como terapia inicial, con o sin ciclofosfamida agregada como alquilante. Si bien es cierto estas alternativas son opciones aceptables en el contexto de países con recursos limitados, (*Tan et al., 2018*) en estudios clínicos fase 3 con TD se reportaron respuestas globales de 63% con respuestas completas del 4% (*Rajkumar et al., 2006*) y si se incluyen otros estudios las respuestas reportadas alcanzan hasta el 76% y respuestas completas hasta el 16%, (*Harousseau, 2006*), (*Harousseau, J. (2006)*), (*S. Kumar & Rajkumar, 2005*) mientras que, con CTD, en estudios fase 3 se reportan respuestas globales del 82% con respuestas

completas del 8%. (*Morgan, Davies, et al., 2012a*) Dichas respuestas distan mucho de las evidenciadas en el presente estudio, en el cual más del 40% de los pacientes tanto con TD como con CTD alcanzaron respuestas completas. El principal motivo que explica estas diferencias radica en que se evidenció mucha heterogeneidad en la evaluación de respuestas, se tomó como respuesta la que estaba anotada en los expedientes, sin embargo la mayoría de los pacientes no contaban con estudios electroforéticos para evaluación de respuesta (25 pacientes de los 37 totales no tenían electroforesis post tratamiento de inducción) sino que se siguieron únicamente a través de cuantificación de inmunoglobulinas sin demostrar la reducción o desaparición del pico monoclonal. Por otro lado, los pacientes que sí contaban con electroforesis post tratamiento en ocasiones no tenían dicho estudio al diagnóstico para establecer de forma comparativa el grado de reducción del pico monoclonal, se reportaban únicamente porcentajes y no valores absolutos, o solamente presencia de un pico monoclonal que no permite tampoco la comparación entre valores absolutos para determinar la respuesta. Dicho lo anterior, estrictamente hablando, la respuesta fue determinable únicamente en 3 casos, esos pacientes obtuvieron 2 respuestas parciales y 1 enfermedad estable. Es importante recalcar que las respuestas evaluadas en este estudio corresponden a la población de pacientes que fueron trasplantados, no a toda la población de pacientes diagnosticados con MM, quienes recibieron tratamiento en el período de estudio; dado que las respuestas a estos esquemas podrían incluso ser menores a las reportadas en toda la población sometida a dichos protocolos y que al alcanzar respuestas subóptimas, podrían ser refractarios o eventualmente presentar fallos en la recolección de células madre por lo que pasaron a no formar parte de la población que sí se incluyó en este estudio.

De los pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento, 14 de los 15 obtuvieron menos que una muy buena respuesta parcial tras la primera línea de inducción, por lo que se puede deducir que esta fue la razón por la cual se utilizó una segunda línea con el fin de profundizar respuesta. La mayoría de estos pacientes recibieron nuevamente tratamiento con dupletas, pero esta vez en lugar de recibir inmunomoduladores se inició con un inhibidor de proteosoma (bortezomib), y esteroides (en 13 de los 15 pacientes), con lo que alcanzaron una respuesta completa o muy buena respuesta parcial. Se encuentra nuevamente el sesgo de la

respuestas descritas en los expedientes, de las cuales solo una es interpretable y pasó de enfermedad estable a respuesta parcial; mientras que en la literatura en primera línea se reportan ORR del 83-85% con RC del 17% y en segunda línea ORR de hasta 70,9% con RC de 18,8%. (*Field-Smith, Antonia; Morgan, Gareth J; Davies, 2006*), (*Galera et al., 2008*) Sin embargo, impresiona que esta conducta terapéutica no impactó en sobrevida, ya que 10 de los 15 pacientes al final del estudio tenían condición de fallecidos. Con respecto a este punto, es importante mencionar que las últimas guías describen que aún no se ha definido cuál es la respuesta óptima para llevar los pacientes a TMO, y si bien es cierto respuestas mejores y más profundas se asocian a mejores resultados a largo plazo, no se ha evidenciado que profundizar respuesta con más quimioterapia impacte positivamente los resultados en estos pacientes particularmente, por lo que no se recomienda; esto puesto que posterior a TMO se observan mejoras en respuesta y se ha visto en estudios retrospectivos que esta respuesta posterior es más importante en términos de SLP y SG. (*Mikhael et al., 2019*) (*Gonsalves et al., 2018*)

Los pacientes que fueron llevados a TMO inmediatamente tras la primera línea de inducción recibieron una media de 8,8 ciclos de tratamiento. Por otro lado, los que requirieron pasar a una segunda línea de inducción recibieron 5,7 ciclos en promedio de la primera línea. La media de ciclos de tratamiento de segunda línea en el subgrupo de pacientes que la recibieron fue de 5 ciclos. Realmente, el número ideal de ciclos aún no se ha definido, sin embargo, en términos generales la recomendación es dar de 3 a 4 ciclos de inducción previo a la recolección de células madre y TMO autólogo, a sabiendas de que más ciclos podrían tener un efecto deletéreo en la recolección de células madre y con ello en el eventual trasplante. (*Mikhael et al., 2019*) El aumento en el número de ciclos de los pacientes de este estudio en comparación con lo recomendado se traduce en que los trasplantes se realizan más tardíamente y, de forma indirecta, podría asociarse al hecho de que algunos pacientes, de la totalidad de los diagnosticados con MM, no se trasplantan debido a fallos en la recolección, sin embargo, para corroborar esta última hipótesis se requerirían más estudios.

Continuando con la discusión acerca de las terapias de inducción, en la literatura, con protocolos como TD, la evaluación comparativa es compleja para TD, dado que en estudios iniciales no se evaluó y no se alcanzó SG a 25 meses, no obstante, otros estudios sí han reportado SLP con medianas que van de 22 a 28 meses aunque en otros se reportan de 56% a 3 años y con SG de 84% a 3 años y 65% a 4 años. (*Morgan & Davies, 2013*) Por otro lado, los resultados post TMO con CTD reportan SG no alcanzadas a 72 meses con SLP de 34 meses, con curvas de Kaplan-Meier muy similares a las obtenidas en el presente estudio. (*Morgan, Davies, et al., 2012b*), (*Rajkumar et al., 2006*) Otros países latinoamericanos cuentan con estudios semejantes, que muestran resultados similares a los principales protocolos utilizados en Costa Rica en primera línea. Entre ellos pueden mencionarse un estudio de Brasil, que comparó VAD, TD, CTD y tampoco evidenció diferencias en SLP (de 34 meses con CTD, sin evaluarse la de TD por cierre prematuro de dicho grupo) ni SG (no se alcanzó) entre los 3 grupos (a pesar de respuestas iniciales similares a TD y CTD que eran superiores al VAD), (*Crusoe et al., 2014*) y en Chile se realizó otro estudio que comparaba TD, CTD y MTP, con SLP de 21,5, 25,9 y 24,1 meses respectivamente, sin diferencias en SG ni SLP en pacientes no llevados a TMO. (*Hungria et al., 2016*) Por lo que, con base en los estudios anteriores y en el que aquí se expone, impresiona que la adición de ciclofosfamida al protocolo TD no genere mayores beneficios, sin embargo, estos datos provienen de estudios con poblaciones pequeñas, son retrospectivos y no aleatorizados, por ende, para definir si verdaderamente se obtiene un beneficio o no se requieren más estudios.

En cuanto a las segundas líneas, en este estudio se utilizó en 15 pacientes, de los cuales 14 recibieron algún esquema basado en bortezomib. Dada la muestra tan pequeña de este subgrupo (incluso en el subgrupo de pacientes que recibieron bortezomib+dexametasona+CFM solamente 1 paciente lo recibió) el valor estadístico de esta subpoblación no es significativo, por lo que estos resultados se han de considerar solamente con valor descriptivo. Además, a pesar de alcanzar respuestas más profundas con los esquemas de segunda línea con bortezomib, estos pacientes en lugar de tener mejores SLP o SG presentaron peores resultados a largo plazo, incluso 10 de los 15 pacientes al final del estudio habían fallecido; se evidencia entonces que el bortezomib posterior a la dupla de primera línea no confirió un beneficio real, lo cual correlaciona con estudios previos donde no se ha demostrado el beneficio de someter a los

pacientes a más tratamiento quimioterapéutico previo a trasplante. (*Mikhael et al., 2019*), (*Gonsalves et al., 2018*) Además, de acuerdo con la fisiopatología de la enfermedad, es bien conocido que existe una evolución clonal conforme la enfermedad avanza y con la exposición a las terapéuticas, que se asocia a selección de clonas resistentes, esto podría incidir en los resultados obtenidos también.

Ha sido ampliamente debatido en la literatura cuándo es el momento óptimo para proceder con el TMO. Guías internacionales, como las de la ASCO, recomiendan que todo paciente con diagnóstico nuevo sea referido tempranamente a un centro especializado de TMO para determinar su elegibilidad, y a quienes son elegibles se les debe ofrecer tempranamente dicho procedimiento (TMO temprano se debe realizar entre los primeros doce meses desde el diagnóstico). (*Gonsalves et al., 2018*) Sin embargo, en ciertas circunstancias, con base en la preferencia del paciente, en la estratificación de riesgo y en la respuesta obtenida a la terapia de inducción podría plantearse un TMO “tardío”, dado que retrasar el TMO no incide sobre la SG. No obstante, el TMO temprano sí tiene un impacto positivo en la profundización de la respuesta, negativización de la EMR, y ha demostrado un beneficio sobre la SLP, con una mediana de hasta 64,7 meses, por lo que continúa siendo el “estándar de oro” en los pacientes elegibles, tal como lo dicta la EBMT. (*Cengiz Seval & Beksac, 2018*) (*Griffiths et al., 2014*)

La mediana de los pacientes que recibieron TMO desde la fecha de su diagnóstico fue de 14,9 meses (mínimo 6 meses, máximo 30 meses), por lo tanto, a la mayoría de los pacientes de este estudio no se les realizó un “trasplante temprano”. Las posibles explicaciones por las cuales se trasplantaron más allá de 12 meses posterior al diagnóstico, pueden estar relacionadas con la disponibilidad para realizar las recolecciones de forma temprana así como por el acceso a internamiento en camas de la unidad de TMO, dado que anteriormente muchos pacientes se trasplantaban únicamente en ese sitio y no en los salones de aislamiento, con prioridad de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. Otras causas podrían ser faltante de melfalán intravenoso en la farmacia de quimioterapia y un alcance más tardío de la remisión y por lo tanto necesidad de otra línea de tratamiento a criterio del médico tratante. Con respecto a este último punto, se debe destacar que para utilizar fármacos de segunda línea como lenalidomida o



bortezomib, se debe realizar una solicitud al comité de farmacoterapia para su aprobación, y este trámite no es expedito. En conclusión, en la mayoría de los expedientes clínicos no se especifican las razones por las cuales los pacientes recibieron un trasplante tardío.

Del total de pacientes, solamente dos fueron sometidos a TMO doble. Se trató de dos mujeres. La primera paciente, de 36 años, fue diagnosticada en 2015 con un MM IgG Lambda, con un ISS indeterminado. El tratamiento de 1era línea fue CTD y recibió 4 ciclos con los que obtuvo una respuesta parcial. Fue sometida a un tratamiento de segunda línea con bortezomib-talidomida-dexametasona-cisplatino-epirrubicina durante 3 ciclos, sin datos con respecto a la respuesta obtenida a este último protocolo. Las fechas de TMO fueron en enero y en setiembre de 2016 (9 meses de diferencia). No recibió mantenimiento post TMO. Tuvo datos de recaída en abril de 2017 y un mes después falleció. La otra paciente, de 27 años, diagnosticada en abril de 2014 con un MM no secretor, ISS 1, recibió 5 ciclos de TD con una respuesta parcial, por lo que se llevó a una segunda línea de tratamiento con VTD, con la que se obtuvo una respuesta completa por lo que se procedió a realizar TMO en abril de 2015 y en febrero de 2016. Recibió mantenimiento con talidomida post TMO por 12 meses, recayó en 2019, y se mantiene viva de momento.

Ambas pacientes tenían en común la edad, jóvenes menores de 40 años, que completaron una segunda línea de tratamiento para profundizar respuesta. En ninguno de los casos se cumple estrictamente la definición de tándem, el cual debe realizarse en los primeros 6 meses posteriores al primer trasplante. Resulta interesante que la primera paciente al diagnóstico presentaba 6% de células plasmáticas circulantes, y de acuerdo con la literatura, tener al menos un 2% de células circulantes en pacientes con MM se relaciona con una SLP y una SG similares a los pacientes diagnosticados con leucemia de células plasmáticas. (*Gundesen et al., 2019*)

El rol del TMO autólogo doble o en tándem es controversial, con vertientes distintas en la literatura. Un estudio demostró efectividad sobre la SG en los pacientes que habían alcanzado un MBRP, no obstante este reporte es anterior a la introducción de los nuevos agentes

terapéuticos. Otros análisis, *EMN02/HO95 trial*, evaluó el uso del tándem tras regímenes de inducción basados en bortezomib, lo que demostró una mejoría en SLP y SG en los pacientes con citogenética de alto riesgo. Debido a tales resultados, los autores del consenso *mSMART* recomiendan el doble trasplante en pacientes seleccionados, con un buen estado basal y con enfermedad de alto riesgo. (*Gonsalves et al., 2018*)

En 2019 se publicaron los resultados del *BMT CTN 0702 trial*, estudio que evaluó el rol de TMO en los siguientes escenarios: TMO seguido de mantenimiento con lenalidomida, TMO tándem seguido por mantenimiento con lenalidomida y TMO seguido por 4 VRD de consolidación y luego mantenimiento con lenalidomida. Al no mostrar diferencias significativas en SLP ni SG, ni siquiera en el subgrupo de los pacientes de alto riesgo, se concluyó que el trasplante único sigue siendo el estándar de tratamiento. (*Stadtmauer et al., 2019*) Sin embargo, en pacientes seleccionados el tándem podría ser una opción, principalmente en países como Costa Rica, donde no se cuenta de primera mano con las nuevas terapias de inducción.

Con respecto a las sobrevidas, los pacientes tuvieron en general una SLP de 43,6 meses (3,6 años) y una SG que no se alcanzó en el periodo de estudio. Estos resultados se vieron afectados por una serie de factores entre los cuales cabe destacar el estadio al diagnóstico, el protocolo de inducción, el trasplante temprano y la terapia de mantenimiento. Además, es importante mencionar que el presente estudio tiene un sesgo significativo; se excluyó a 5 pacientes cuyos expedientes no se lograron encontrar, pacientes que se hallaban fallecidos al momento del estudio. Probablemente la SG descrita en este estudio sea menor a la reportada en la literatura. En las últimas publicaciones, los datos muestran que la sobrevida a 4 años de los pacientes tratados con terapias modernas y elegibles para TMO es mayor al 80%, con una mediana de SG de aproximadamente 6 años. (*Rajkumar, 2020*)

La mediana de SG de acuerdo con el ISS para el estadio 1 es de 62 meses, para el ISS 2 es de 44 meses y para el ISS 3 es de 29 meses, (*Antonio Palumbo et al., 2015*) esto concuerda con que los pacientes diagnosticados en estadios tempranos tienen SG más largas que aquellos que se diagnostican en estadios más avanzados. Sin embargo, estos datos no fueron reproducibles

en este estudio. Los pacientes en estadio ISS 1 tuvieron una mediana de SG de 32,8 meses (la mitad de la descrita en las publicaciones), en el estadio 2 no se alcanzó la mediana y en el estadio ISS 3 se obtuvo una mediana de SG de 69,3 meses (2 veces más que lo descrito en las publicaciones). Lo mismo sucedió con las estimaciones de la SLP, no son compatibles con las descritas en la literatura. Una posible explicación de esta diferencia radica en que de la totalidad de la muestra (n=37), 9 pacientes (un 25%) no tenían datos al diagnóstico para calcular su ISS, por lo que la muestra podría no ser estadísticamente significativa.

La herramienta de estadiaje pronóstico más recomendada es el R-ISS, que agrega a los parámetros de albúmina y b2 microglobulina las alteraciones citogenéticas y el valor de DHL, lo que clasifica a los pacientes también en 3 estadios. Los pacientes con un R-ISS 1 tienen una mediana de SG de 66 meses, los R-ISS 2 de 42 meses y los R-ISS 3 de 29 meses, con una SG a 5 años de 82%, 62% y 40% respectivamente. (*Antonio Palumbo et al., 2015*), (*Caers et al., 2018*) La mayoría de los pacientes de la población estudiada no contaban con datos citogenéticos que permitieran realizar este método pronóstico, esto probablemente porque el estudio incluyó a pacientes diagnosticados desde 2012 y la publicación que valida el R-ISS es del año 2015.

En cuanto al mantenimiento post TMO, el mantenimiento con talidomida fue muy heterogéneo: un 37,8% (n=14) de los pacientes lo recibió, 32,4% (n=12) de los pacientes no lo recibió y un 29,7% (n=11) de los pacientes no tenían datos en farmacia para corroborar si habían recibido o no la talidomida como mantenimiento, ya que debido a un cambio de tecnología en la farmacia de quimioterapia no fue posible obtener dichos datos. El promedio de duración del mantenimiento fue de 15 meses. Se debe tomar en cuenta que en aproximadamente un tercio de la muestra no fue posible determinar si habían recibido o no mantenimiento, esto provoca un sesgo en los datos, ya que este análisis arroja que el mantenimiento no confiere ningún impacto positivo en la SLP y la SG, contradictorio a lo mencionado en la literatura mundial. Por ejemplo, en 2012, Morgan et al. (*Morgan, Gregory, et al., 2012*) reportaron los resultados del *MRC Myeloma IX trial*, un estudio multicéntrico fase 3 que incluyó 818 pacientes. El objetivo principal del estudio fue determinar el impacto de la talidomida como fármaco de mantenimiento. Demostraron que los pacientes que recibían talidomida como mantenimiento tenían una SLP

significativamente más larga que aquellos que no recibieron mantenimiento, y la SG en ambos grupos fue similar, lo que evidenció el beneficio obtenido del mantenimiento con talidomida con respecto a recaídas y SG. Otra publicación de 2012, un consenso IMWG (*Ludwig et al., 2012*), recomienda la talidomida como mantenimiento por su aumento en la SLP y en menor grado en la SG, principalmente para países de ingresos limitados, se hace la salvedad de que en pacientes con citogenética de alto riesgo la talidomida confirió peores resultados. Con respecto al uso de talidomida de mantenimiento en esta investigación, los resultados no son concluyentes por falta de valor estadístico. Actualmente las recomendaciones internacionales indican que el mantenimiento debe idealmente darse de acuerdo con el riesgo citogenético de los pacientes; los de riesgo estándar reciben lenalidomida y los de riesgo alto bortezomib, por un período de al menos 2 años.

De forma retrospectiva, al recolectar las respuestas post trasplante en los periodos en que deben realizarse dichas evaluaciones existió una limitante importante; de la totalidad de los pacientes sometidos a TMO, únicamente 8 de los 37 pacientes, contaban con electroforesis de proteínas posterior al TMO; de los cuáles sólo 4 fueron realizados al día 100 (2 reportadas normales y dos con pico monoclonal detectable por electroforesis). Así mismo, y de forma extraoficial al no contar con el número exacto, fueron pocos pacientes a los que se les realizó estudio de MO posterior a trasplante. Por lo tanto estas evaluaciones son descriptivas y carecen de significancia estadística. Al igual que lo observado en las evaluaciones de respuesta durante tratamiento de inducción, hubo mucha heterogeneidad con respecto a la valoración de respuestas post trasplante, donde la mayoría de estas se realizaron a través de cuantificación de inmunoglobulinas. Parte de la evaluación post trasplante incluye la valoración de la EMR a través de CMF o estudios moleculares (como PCR o NGS) y recientemente se ha visto un valor complementario de estudios de imágenes funcionales como el PET dado que aun con EMR negativas podría haber persistencia de enfermedad extramedular. En nuestro medio, la práctica de evaluación de respuestas posterior a TMO está poco estandarizada; y ésta debería estudiarse de forma obligatoria en todos los pacientes según los criterios de respuesta del IMWG dado la importancia pronóstica que posee.

La naturaleza retrospectiva de este estudio, el reducido número de pacientes en cada grupo y los criterios de selección pueden conferir sesgos al interpretar resultados como SG y SLP a largo plazo, sin embargo, la importancia de este estudio radica en conocer los resultados obtenidos por pacientes llevados a TMO en el sistema de salud público costarricense y evaluar además el impacto de los protocolos utilizados con mayor frecuencia.

A nivel mundial, países con más recursos recurren a otras alternativas terapéuticas que si bien pueden asociarse a costos más elevados han mostrado respuestas más profundas con mejores resultados a largo plazo con respecto a SG y SLP. El estándar internacional actualmente es el uso de tripletas, y entre los esquemas más populares se encuentra el esquema VRD y mantenimiento con lenalidomida, que en un estudio publicado recientemente mostró respuestas globales del 97% post inducción, con RC de casi el 35,9% pre TMO que aumentaba a 98,5% respuestas globales y 71% RC post TMO, con SLP de 65 meses (que en el análisis de subgrupos fue de 40 meses en pacientes de alto riesgo y 76 meses con riesgo estándar) y SG de 126 meses (que en el análisis de subgrupos fue de 78 meses en pacientes de alto riesgo y no se alcanzó la mediana a 126 meses con riesgo estándar, y se reportaron a 5 años de 57% para alto riesgo y 81% con riesgo estándar, y a 10 años 29% para riesgo alto y 58% con riesgo estándar). (*Joseph et al., 2020*)

## CONCLUSIONES

---

- Con respecto a las características epidemiológicas de los pacientes con nuevo diagnóstico de MM sometidos a TMO, la relación entre géneros fue de 1.5:1, hombre:mujer respectivamente. La mayoría de los pacientes provenían de la provincia de San José. La edad promedio fue de 53 años, el paciente de menor edad trasplantado tenía 27 años y el mayor 72 años. Con respecto a las características clínicas, la mayoría de los pacientes contaba con los estudios necesarios para establecer el diagnóstico de MM basado en los criterios de IMWG. Se evidencia que son frecuentes la anemia y las lesiones líticas, no así la hipercalcemia ni la lesión renal. El MM más frecuente fue el IgG kappa y la mayoría de los pacientes se presentaron en un estadio ISS 2.
- El tratamiento de inducción de los pacientes con nuevo diagnóstico de MM sometidos a TMO se basó en dupletas de inmunomodulador (talidomida) con esteroide (dexametasona) en el 94,6% de los pacientes; dentro de los cuales el 35,1% además recibió CFM. Se reportaron respuestas completas en el 40% de los pacientes sin embargo estas respuestas deben interpretarse con cautela por la forma como se evaluaron. En este estudio no se mostró beneficio con la adición de ciclofosfamida al protocolo TD.
- Por otro lado, la mayoría de los pacientes sometidos a una segunda línea recibieron también dupletas, sin embargo esta vez con inhibidor de proteosoma en lugar de inmunomodulador, con lo cual se profundizó la respuesta. Se muestra en el 100% de los pacientes con respuesta evaluada, una muy buena respuesta parcial o mayor; sin embargo, esto no se tradujo en un beneficio en SG ni SLP, las cuales fueron peores en comparación con las de aquellos pacientes que recibieron solo tratamiento de primera línea.
- Al evaluar otras variables que podrían impactar sobre la SLP y SG, tales como los niveles de creatinina y calcio al diagnóstico, el estadio de acuerdo con el ISS, la restricción kappa o lambda de la cadena ligera y el uso de terapia de mantenimiento, no se observó significancia estadística sobre la SLP y SG.

- Con respecto al impacto de la respuesta a tratamientos de inducción y post trasplante en la SG y SLP, no se evaluaron estos parámetros, ya que no se realizaron los estudios necesarios para la determinación de respuesta al tratamiento y tampoco se efectuaron en los periodos en los cuales dicha respuesta debe valorarse. Por lo anterior, la población analizada no permitió la recolección de datos con significancia estadística.
- Los pacientes llevados a doble TMO autólogo se llevaron fuera del periodo comprendido en la definición de tándem. Se trataba de pacientes jóvenes a los cuales se les brindó tratamiento de inducción de primera y segunda línea de tratamiento.
- La mediana de SLP fue de 43,6 meses y la mediana de SG no se alcanzó al finalizar el estudio. La SLP y SG a 5 años fue de un 42% y 65%, respectivamente.
- Comparativamente con los resultados descritos en la literatura mundial, la SG fue del 73% a 4 años, lo cual es solo discretamente inferior a lo reportado en las últimas revisiones de MM. Sin embargo, si se compara con la última publicación de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con tripletas como VRD, sí es francamente inferior con una mediana de SLP de 65 meses y de SG de 126 meses.

## RECOMENDACIONES

---

- Crear una base de datos electrónica que incluya todos los pacientes con diagnóstico nuevo de MM, que pueda ser utilizada de forma simultánea por los hospitales encargados de tratar dicha patología.
  - De esta manera se puede determinar un perfil epidemiológico real y establecer de forma más significativa la SG y SLP de esta población.
- Establecer protocolos diagnósticos, de seguimiento y tratamiento, para todos los servicios de hematología del país.
  - Homogenizar los criterios diagnósticos y de respuesta a tratamiento de acuerdo con los lineamientos internacionales vigentes.
  - Solicitar a las jefaturas de servicio la implementación de las medidas necesarias que permitan contar con todos los estudios, para ejecutar un correcto diagnóstico y seguimiento; principalmente la IF tanto en suero como en orina y las cadenas ligeras libres. O en su defecto, coordinar dichos estudios en los centros de la CCSS donde se trata esta patología.
  - Realizar una biopsia de médula ósea al diagnóstico. Dada la discrepancia entre el porcentaje de células plasmáticas en el AMO y la CMF, y la enfermedad en “parche” en la MO, la BMO resulta útil para establecer un porcentaje de CP clonales, incluso para identificar pacientes con más de 60% de CP clonales (criterio de SLIM-CRAB).
  - Realizar estudios de cariotipo y citogenética en todos los pacientes con diagnóstico, especialmente en aquellos elegibles para TMO.
  - Implementar otros estudios de imagen, más sensibles y específicos para valorar la enfermedad ósea, en todos los pacientes.
  - Valorar los criterios de respuesta al tratamiento en todos los ciclos pre TMO, de acuerdo con las guías internacionales.



- Uniformar los esquemas de tratamiento, con base en la elegibilidad del paciente a TMO.
  - ◆ En pacientes elegibles a TMO utilizar tripletas de tratamiento de inducción, que contemplen un inhibidor de proteosoma, un inmunomodulador y un esteroide.
  - ◆ Uniformar el mantenimiento de todos los pacientes, de acuerdo con el riesgo citogenético, el R-ISS y el perfil de toxicidad.
    - En pacientes con riesgo estándar se debería utilizar lenalidomida y en los de riesgo alto utilizar bortezomib. Pacientes con riesgo estándar, en quienes no sea posible utilizar lenalidomida como mantenimiento y no se posea toxicidad asociada a talidomida, podría utilizarse la talidomida como mantenimiento.

## LIMITACIONES Y SESGOS

---

El presente estudio cuenta con varias limitaciones, sobre todo por su naturaleza retrospectiva. Los datos de los pacientes se obtuvieron a través de los expedientes físicos, a través del sistema de laboratorio electrónico del HSJD y del HRACG, y de los registros de las farmacias de quimioterapia. Podrían existir entonces sesgos en la información, principalmente ante la posibilidad de datos erróneos o ante la ausencia de algunos de los datos.

Otra limitación importante fue la heterogeneidad de los pacientes, desde el punto de vista del criterio médico para definir diagnóstico, esquemas de tratamiento y respuestas al mismo. Además, por tratarse de una muestra pequeña y debido al hecho de en ocasiones no contarse con los datos completos de todos los pacientes, se limita la significancia estadística de los resultados obtenidos.

Una característica del estudio que debe destacarse es la selección de la población. La población estuvo conformada por pacientes elegibles para TMO, por lo tanto se trataba de una población ya categorizada según rango de edad, estado funcional, entre otros. Esto también podría influir en los resultados obtenidos.

Otro punto importante a tomar en cuenta es la cantidad de pacientes fallecidos durante el período de estudio. Estos no pudieron ser incluidos en el estudio debido al extravío de su expediente físico, por lo que sus datos no fueron analizados y esto sesga la SG y la SLP descritas.

A continuación, a manera de resumen, se enlistan las principales limitaciones:

- Expedientes desaparecidos
- Pacientes fallecidos
- Pacientes que no contaban con todos los estudios para definir diagnóstico y respuestas obtenidas tras las líneas de tratamiento, según los criterios del IMWG

## ANEXOS

### ANEXO 1. Cuadro de operacionalización de variables.

Objetivos específicos	Definición conceptual	Definición operacional	Definición instrumental	Indicadores
1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población en estudio	Características clínicas (incluidos valores clínicos al diagnóstico) y epidemiológicas de los pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante de médula ósea autólogo	1. Edad: años desde el nacimiento (variable cuantitativa, discreta) 2. Sexo: característica que define a un ser humano como masculino o femenino (cualitativa, binaria) 3. Hospital: centro médico donde paciente inicio control por su diagnóstico oncológico (cualitativa, nominal) 4. Domicilio: provincia donde reside el paciente (cualitativa, nominal) 5. Fecha de diagnóstico: mes y año del diagnóstico (cuantitativa, discreta) 6. Tipo de mieloma: definido por proteínas monoclonales producidas (variable	1. Edad: años cumplidos al diagnóstico de la enfermedad en estudio 2. Sexo: femenino, masculino 3. Hospital: Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios, Hospital Max Peralta 4. Domicilio: San José, Cartago, Limón, Heredia, Puntarenas, Alajuela, Guanacaste 5. Fecha de diagnóstico: mes y año del diagnóstico 6. Tipo de mieloma: IgA, IgG, IgM, no secretor, kappa, lambda 7. Índice Pronóstico Internacional: ISS 1, ISS 2, ISS3 8. Valores al diagnóstico: -Porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea y en la citometría de flujo -Electroforesis de proteínas: pico monoclonal medido -Inmunofijación: pico monoclonal medido	Indicadores en la hoja de recolección de datos

		<p>7. Índice pronóstico (ISS) al diagnóstico: definido por la cantidad de B2 microglobulina y albúmina al diagnóstico (variable cuantitativa, discreta)</p> <p>8. Valores al diagnóstico: son variables cuantitativas continuas y cualitativas binarias de parámetros de laboratorio necesarios al diagnóstico</p>	<p>-Nivel de calcio</p> <p>-Nivel de creatinina</p> <p>-Nivel de hemoglobina</p> <p>-Presencia o ausencia de lesiones líticas</p> <p>-Cuantificación de IgA, IgG, IgM, kappa, lambda</p> <p>-Relación kappa/lambda</p>	
<p>2. Determinar cuáles esquemas de tratamiento fueron utilizados en la población en estudio para inducir la primera remisión</p>	<p>Tratamiento utilizado como primera línea</p>	<p>1. Primera línea de tratamiento: nombre del protocolo de quimioterapia (variables cualitativas nominales)</p> <p>2. Fecha de inicio: mes y año de inicio de tratamiento de primera línea (variable cuantitativa discreta)</p> <p>3. Número de ciclos: cantidad de ciclos de tratamientos recibidos (variable cuantitativa discreta)</p> <p>4. Respuesta obtenida al término: es la respuesta que</p>	<p>1. Primera línea de tratamiento</p> <p>-Talidomida</p> <p>+Dexametasona</p> <p>-Talidomida+</p> <p>Dexametasona+ CFM</p> <p>-Melfalán + Talidomida</p> <p>-Bortezomib</p> <p>+Dexametasona</p> <p>-Bortezomib</p> <p>+Dexametasona+CFM</p> <p>-Otro (especificar)</p> <p>2. Fecha de inicio: mes y año de inicio de tratamiento de primera línea</p> <p>3. Número de ciclos: cantidad de ciclos recibidos</p> <p>4. Respuesta obtenida al término</p> <p>-Respuesta completa estricta</p> <p>-Respuesta completa</p>	<p>Hoja de recolección de datos</p>

		<p>se obtuvo al finalizar los ciclos administrados de quimioterapia (variable cualitativa ordinaria)</p> <p>5. Valores tras completar tratamiento: son variables cualitativas continuas de parámetros de laboratorio necesarios para determinar respuesta tras los ciclos de quimioterapia</p> <p>6. Segunda línea de tratamiento: nombre del protocolo de quimioterapia aplicado para obtener respuesta tras haber sido sometido a primera línea de tratamiento (variante cualitativa, nominal)</p> <p>7. Número de ciclos: cantidad de ciclos de segunda línea de tratamiento recibidos (variable cuantitativa)</p> <p>8. Respuesta obtenida al término: es la respuesta que se obtuvo al finalizar los ciclos administrados</p>	<p>-Muy buena respuesta parcial</p> <p>-Respuesta parcial</p> <p>-Enfermedad progresiva</p> <p>5. Valores tras completar tratamiento:</p> <p>-Porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea y en la citometría de flujo</p> <p>-Electroforesis de proteínas: pico monoclonal medido</p> <p>-Inmunofijación: pico monoclonal medido</p> <p>-Nivel de creatinina</p> <p>-Nivel de hemoglobina</p> <p>-Cuantificación de IgA, IgG, IgM, kappa, lambda</p> <p>-Relación kappa/lambda</p> <p>6. Segunda línea de tratamiento: mismas variables que con la primera línea de tratamiento</p> <p>7. Número de ciclos: cantidad de ciclos de tratamientos recibidos</p> <p>8. Respuesta obtenida al término: mismas variables que con la primera línea de tratamiento</p> <p>9. Valores tras completar tratamiento: mismas variables que con la primera línea de tratamiento</p>	
--	--	--	---	--

		<p>de quimioterapia de segunda línea (variable cualitativa ordinaria)</p> <p>9. Valores tras completar tratamiento: son variables cuantitativas continuas de parámetros de laboratorio para determinar respuesta tras finalizar ciclos de quimioterapia de segunda línea</p>		
<p>3. Comparar el grado de respuesta obtenido con los distintos esquemas administrados previo a trasplante y diferencias entre ellos con respecto a sobrevida libre de progresión y sobrevida global</p>	<p>Las respuestas obtenidas con los esquemas de tratamiento</p>	<p>Búsqueda de asociaciones entre las respuestas obtenidas con los tratamientos de primera o segunda línea y la sobrevida global y libre de progresión</p>		<p>Hoja de recolección de datos</p>
<p>4. Evaluar el impacto en la sobrevida global y libre de progresión de los siguientes factores: quimioterapia de primera línea, ISS, subtipo de inmunoglobulina, falla renal al diagnóstico, terapia de mantenimiento, niveles de calcio</p>	<p>De acuerdo con las características clínicas de los pacientes se evalúa el impacto de estas sobre la sobrevida global y libre de progresión</p>	<p>Búsqueda de asociaciones entre las variables clínicas al diagnóstico con la sobrevida global y libre de progresión</p>		<p>Hoja de recolección de datos</p>

al diagnóstico y grado de respuesta posterior a quimioterapia y posterior a trasplante de médula ósea				
5. Correlacionar grado de respuesta previa a trasplante con duración de la remisión posterior a trasplante de médula ósea	Tiempo en meses transcurrido desde la fecha del trasplante de médula ósea a la recaída o muerte del paciente	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fecha de obtención de remisión para eventual trasplante (variable cuantitativa discreta)</li> <li>2. Fecha de realización de trasplante de médula ósea (variable cuantitativa discreta)</li> <li>3. Fecha de recaída: mes y año dónde se documenta recaída de la enfermedad (variable cuantitativa discreta)</li> <li>4. Fecha de muerte: mes y año de deceso del paciente (variable cuantitativa discreta)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fecha de obtención de remisión para eventual trasplante: mes y año de obtención de respuesta pre trasplante</li> <li>2. Fecha de realización de trasplante de médula ósea: mes y año de realización de procedimiento de trasplante de médula ósea</li> <li>3. Fecha de recaída: mes y año dónde se documenta recaída de la enfermedad</li> <li>4. Fecha de muerte: mes y año de deceso del paciente</li> </ol>	Hoja de recolección de datos
6. Valorar cuales pacientes fueron seleccionados para doble trasplante autólogo de médula ósea	Se incluirán los pacientes que fueron sometidos a doble trasplante de médula ósea de acuerdo a la respuesta obtenida tras tratamiento	1. Doble trasplante de médula ósea: se indica si el paciente fue sometido a doble trasplante de médula ósea (variable cualitativa binaria)	1. Doble trasplante de médula ósea: -Sí -No	Hoja de recolección de datos

<p>7. Comparar los resultados de sobriedad global y sobriedad libre de progresión obtenidos con los reportados en la literatura mundial</p>	<p>Buscar asociaciones entre los resultados obtenidos con el estudio actual y lo publicado internacionalmente con lo referente al tema</p>			<p>Hoja de recolección de datos</p>
---	--	--	--	-------------------------------------



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Aguilar, P. M., de Mendonça Lima, T., Colleoni, G. W. B., & Storpirtis, S. (2017). Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *113*, 195–212. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.014>
2. Areethamsirikul, N., Masih-Khan, E., Chu, C. M., Jimenez-Zepeda, V., Reece, D. E., Trudel, S., Kukreti, V., Tiedemann, R., & Chen, C. (2015). CyBORd induction therapy in clinical practice. *Bone Marrow Transplantation*, *50*(3), 375–379. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.288>
3. Bashir, Q., & Qazilbash, M. H. (2017). Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myeloma: When and in Whom Does It Work. *Current Hematologic Malignancy Reports*, *12*(2), 126–135. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0374-1>
4. Bladé, J., de Larrea, C. F., & Rosiñol, L. (2012). Extramedullary involvement in multiple myeloma. *Haematologica*, *97*(11), 1618–1619. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.078519>
5. Caers, J., Garderet, L., Kortüm, K. M., O'dwyer, M. E., van de Donk, N. W. C. J., Binder, M., Dold, S. M., Gay, F., Corre, J., Beguin, Y., Ludwig, H., Larocca, A., Driessen, C., Dimopoulos, M. A., Boccadoro, M., Gramatzki, M., Zweegman, S., Einsele, H., Cavo, M., ... Engelhardt, M. (2018). European myeloma network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: What to use and when. *Haematologica*, *103*(11), 1772–1784. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.189159>
6. Cengiz Seval, G., & Beksac, M. (2018). The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety*, *17*(9), 953–962. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1513487>
7. Crusoe, E. de Q., Higashi, F., Padilha, M. P. N. C., Miranda, E. C. M., Quero, A. A., Almeida, M. de S. S., Peres, A. L. M., Cury, P., Chiattonne, C., Barros, J. C., & Hungria, V. T. de M. (2014). Outcomes of autologous transplantation for multiple myeloma according to different induction regimens. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, *36*(1),

- 19–24. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20140008>
8. D'Souza, A., Fretham, C., Lee, S. J., Arora, M., Brunner, J., Chhabra, S., Devine, S., Eapen, M., Hamadani, M., Hari, P., Pasquini, M. C., Perez, W., Phelan, R. A., Riches, M. L., Rizzo, J. D., Saber, W., Shaw, B. E., Spellman, S. R., Steinert, P., ...Horowitz, M. M. (2020). Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *000*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.013>
  9. Davenport, A., & Merlini, G. (2012). Myeloma kidney: Advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *27*(10), 3713–3718. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs449>
  10. Delgado, F. (2015). Cadenas ligeras: ¿totales o libres? Qué medir y por qué. *Revista de Hematología*, *16*, 143–151
  11. Dimopoulos, M. A., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., Kastiris, E., Goldschmidt, H., Joshua, D., Orlowski, R. Z., Powles, R., Vesole, D. H., Garderet, L., Einsele, H., Palumbo, A., Cavo, M., Richardson, P. G., Moreau, P., Miguel, J. S., Rajkumar, S. V., ... Terpos, E. (2016). International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(13), 1544–1557. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044>
  12. Fakhri, B., & Vij, R. (2016). Clonal Evolution in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, *16*(August), S130–S134. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.025>
  13. Fernández-Lázaro, D., Fernández-Lázaro, C. I., Caballero García, A., & Córdova Martínez, A. (2018). Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple. *Revista Médica de Chile*, *146*(12), 1444–1451. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018001201444>
  14. Field-Smith, Antonia; Morgan, Gareth J; Davies, F. E. (2006). Bortezomib in the treatment of multiple myeloma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *2*(3), 271–279. [https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8948-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8948-2_4)
  15. Galera, P., García-Sánchez, R., Cuesta, M. A., Almagro, M., Ríos, E., Durán, M. S., Sánchez,

- A., Casanova, M., Barrios, M., Entrena, L., González, P., Dominguez, B., Medina, M. A., Espigado, I., Cerezuela, P., López, J. A., Clavero, C., Ramírez, G., Jurado, M., ...Heiniger, A. I. (2008). Bortezomib Plus Dexamethasone as Second Line Therapy after Vincristine, Adriamycin and Dexamethasone in Multiple Myeloma. *Blood*, *112*(11), 5193–5193. <https://doi.org/10.1182/blood.v112.11.5193.5193>
16. Gandolfi, S., Prada, C. P., & Richardson, P. G. (2018). How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood*, *132*(11), 1114–1124. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-693606>
17. Gavriatopoulou, M. (2016). Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* ISSN: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1236915>
18. Gertz, M. A., & Vincent Rajkumar, S. (2016). Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*, *91*(1), 1–311. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8520-9>
19. Giralt, S., Costa, L., Schriber, J., DiPersio, J., Maziarz, R., McCarty, J., Shaughnessy, P., Snyder, E., Bensinger, W., Copelan, E., Hosing, C., Negrin, R., Petersen, F. B., Rondelli, D., Soiffer, R., Leather, H., Pazzalia, A., & Devine, S. (2014). Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *20*(3), 295–308. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.013>
20. Global Cancer Observatory. (2018). Multiple Myeloma Factsheet. *World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer*, 2018–2019.
21. Goldschmidt, H., Ashcroft, J., Szabo, Z., & Garderet, L. (2019). Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when? *Annals of Hematology*, *98*(1). <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3546-8>
22. Gonsalves, W. I., Buadi, F. K., Ailawadhi, S., Bergsagel, P. L., Chanan Khan, A. A., Dingli, D., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Hayman, S. R., Kapoor, P., Kourelis, T. V., Lacy, M. Q., Larsen, J. T., Muchtar, E., Reeder, C. B., Sher, T., Stewart, A. K., Warsame, R., Go, R. S., ... Roy, V. (2018). Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of

- multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplantation*, 54(3), 353–367. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0264-8>
23. Griffiths, C., Sidhu, R., Sutcliffe, F., & Stevens, A. (2014). NICE guidance on bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. *The Lancet Oncology*, 15(6), 563–564. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70184-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70184-6)
  24. Gundesen, M. T., Lund, T., Moeller, H. E. H., & Abildgaard, N. (2019). Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Current Oncology Reports*, 21(1). <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0754-x>
  25. Hajek, R., Attal, M., Buske, C., Avet-Loiseau, H., Goldschmidt, H., Sonneveld, P., Terpos, E., Moreau, P., Einsele, H., Cavo, M., Ludwig, H., Dimopoulos, M. A., San Miguel, J., Zweegman, S., Facon, T., Mateos, M. V., & Zamagni, E. (2017). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 28(suppl\_4), iv52–iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
  26. Harousseau, J. L. (2006). Thalidomide in multiple myeloma: Past, present and future. *Future Oncology*, 2(5), 577–589. <https://doi.org/10.2217/14796694.2.5.577>
  27. Holstein, S. A., & McCarthy, P. L. (2017). Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs*, 77(5), 505–520. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0689-1>
  28. Hungria, V. T. M., Crusoé, E. Q., Maiolino, A., Bittencourt, R., Fantl, D., Maciel, J. F. R., Pessoa de Magalhaes, R. J., Almeida, M. S. S., Cury, P., Hisgashi, F., Peres, A. L., & Chiattonne, C. S. (2016). Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible. *Annals of Hematology*, 95(2), 271–278. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2537-2>
  29. Joseph, N. S., Kaufman, J. L., Dhodapkar, M. V., & Hofmeister, C. C. (2020). Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide , Bortezomib , and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 1–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02515>

30. Kumar, S. K., & Rajkumar, S. V. (2018). The multiple myelomas - Current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *15*(7), 409–421. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0018-y>
31. Kumar, S., & Rajkumar, S. V. (2005). Thalidomide and dexamethasone: Therapy for multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, *5*(5), 759–766. <https://doi.org/10.1586/14737140.5.5.759>
32. Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., Dispenzieri, A., Kumar, S., Clark, R. J., Baris, D., Hoover, R., & Rajkumar, S. V. (2009). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood*, *113*(22), 5412–5417. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>
33. Ludwig, H., Durie, B. G. M., Mccarthy, P., Palumbo, A., Miguel, S., Barlogie, B., Morgan, G., Sonneveld, P., Spencer, A., Andersen, K. C., Facon, T., Stewart, K. A., Einsele, H., Mateos, M., Wijermans, P., Waage, A., Beksac, M., Richardson, P. G., & Hulin, C. (2012). IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*, *119*(13), 3003–3016. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-374249>
34. M. Bravo García-Moratoa, B. Padilla-Merlanoa, P. Nozala, M. Espinob, C. Juárezc, L. M. V. y M. L.-T. (2016). Guía de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales. *Revista Clínica Española*, *216*(3), 128–134
35. Marinac, C. R., Ghobrial, I. M., Birmann, B. M., Soiffer, J., & Rebbeck, T. R. (2020). Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, *10*(2). <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0284-7>
36. Matthews, G. M., de Matos Simoes, R., Dhimolea, E., Sheffer, M., Gandolfi, S., Dashevsky, O., Sorrell, J. D., & Mitsiades, C. S. (2016). NF-κB dysregulation in multiple myeloma. *Seminars in Cancer Biology*, *39*, 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.08.005>
37. Mikhael, J., Ismaila, N., Cheung, M. C., Costello, C., Dhodapkar, M. V., Kumar, S., Lacy, M., Lipe, B., Little, R. F., Nikonova, A., Omel, J., Peswani, N., Prica, A., Raje, N., Seth, R., Vesole, D. H., Walker, I., Whitley, A., Wildes, T. M., ... Martin, T. (2019). Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*,

- 37(14), 1228–1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02096>
38. Mohan, M., Matin, A., & Davies, F. E. (2017). Update on the optimal use of Bortezomib in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Management and Research, 9*, 51–63. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S105163>
39. Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Zamagni, E., Avet-Loiseau, H., Hajek, R., Dimopoulos, M. A., Ludwig, H., Einsele, H., Zweegman, S., Facon, T., Cavo, M., Terpos, E., Goldschmidt, H., Attal, M., & Buske, C. (2017). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology, 28*(February), iv52–iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
40. Moreau, Philippe, Hulin, C., Macro, M., Caillot, D., Chaletteix, C., Rousel, M., Garderet, L., Royer, B., Brechignac, S., Tiab, M., Puyade, M., Escoffre, M., Stoppa, A. M., Facon, T., Pegourie, B., Chaoui, D., Jaccard, A., Slama, B., Marit, G., ... Attal, M. (2016). VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: Results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood, 127*(21), 2569–2574. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-693580>
41. Morgan, G. J., & Davies, F. E. (2013). Role of thalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology, 88*(SUPPL.1), S14–S22. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.05.012>
42. Morgan, G. J., Davies, F. E., Gregory, W. M., Bell, S. E., Szubert, A. J., Coy, N. N., Cook, G., Feyler, S., Johnson, P. R. E., Rudin, C., Drayson, M. T., Owen, R. G., Ross, F. M., Russell, N. H., Jackson, G. H., & Anthony Child, J. (2012a). Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica, 97*(3), 442–450. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.043372>
43. Morgan, G. J., Davies, F. E., Gregory, W. M., Bell, S. E., Szubert, A. J., Coy, N. N., Cook, G., Feyler, S., Johnson, P. R. E., Rudin, C., Drayson, M. T., Owen, R. G., Ross, F. M., Russell, N. H., Jackson, G. H., & Anthony Child, J. (2012b). Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial

- results. *Haematologica*, 97(3), 442–450. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.043372>
44. Morgan, G. J., Gregory, W. M., Davies, F. E., Bell, S. E., Szubert, A. J., Brown, J. M., Coy, N. N., Cook, G., Russell, N. H., Rudin, C., Roddie, H., Drayson, M. T., Owen, R. G., Ross, F. M., Jackson, G. H., & Child, J. A. (2012). The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 119(1), 7–15. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-357038>
45. National Comprehensive Cancer Network. (2019). *Multiple myeloma (2.2019)*. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)
46. Palumbo, A., Goldschmidt, H., Chim, C.-S., Cavo, M., Munshi, N., Chng, W. J., Lentzsch, S., Avet-Loiseau, H., Usmani, S., Fonseca, R., Dispenzieri, A., Miguel, J. S., Sonneveld, P., & Durie, B. G. (2014). IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2), 269–277. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.247>
47. Palumbo, Antonio, Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J. J., Facon, T., Bringhen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., ... Moreau, P. (2015). Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2863–2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
48. Panaroni, C., Yee, A. J., & Raje, N. S. (2017). Myeloma and Bone Disease. *Current Osteoporosis Reports*, 15(5), 483–498. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0397-5>
49. Paner, A., Okwuosa, T. M., Richardson, K. J., & Libby, E. N. (2018). Triplet therapies—the new standard of care for multiple myeloma: how to manage common toxicities. *Expert Review of Hematology*, 11(12), 957–973. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1538777>
50. Paquin, A. R., Kumar, S. K., Buadi, F. K., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Dingli, D., Hwa, L., Fonder, A., Hobbs, M., Hayman, S. R., Zeldenrust, S. R., Lust, J. A., Russell, S. J., Leung, N., Kapoor, P., Go, R. S., Lin, Y., Gonsalves, W. I., ... Rajkumar, S. V. (2018). Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood*

*Cancer Journal*, 8(12). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0163-7>

51. Pessoa de Magalhães Filho, R. J., Crusoe, E., Riva, E., Bujan, W., Conte, G., Navarro Cabrera, J. R., Garcia, D. K., Vega, G. Q., Macias, J., Oliveros Alvear, J. W., Royg, M., Neves, L. A., Lopez Dopico, J. L., Espino, G., Ortiz, D. R., Socarra, Z., Fantl, D., Ruiz-Arguelles, G. J., Maiolino, A., ... Durie, B. (2019). Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 19(1), e43–e50. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.08.005>
52. Rajkumar, S. V. (2016). Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 93(8), 1091–1110. <https://doi.org/10.1002/ajh.25117>
53. Rajkumar, S. V. (2018). Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 93(8), 1091–1110. <https://doi.org/10.1002/ajh.25117>
54. Rajkumar, S. V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 95(5), 548–567. <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>
55. Rajkumar, S. V., Blood, E., Vesole, D., Fonseca, R., & Greipp, P. R. (2006). Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 24(3), 431–436. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.0221>
56. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... Miguel, J. F. S. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15(12), e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
57. Raza, S., Safyan, R. A., Rosenbaum, E., Bowman, A. S., & Lentzsch, S. (2017). Optimizing



- current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the hematologist. *Therapeutic Advances in Hematology*, 8(2), 55–70. <https://doi.org/10.1177/2040620716680548>
58. Richter, J., & Jagannath, S. (2018). Society of Hematologic Oncology State of the Art Update and Next Questions: Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 18(11), 693–702. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.09.003>
59. Rosko, R. M. S. B. T. M. W. S. Z. and A. E. (2019). Approach to the Older Adult With Multiple Myeloma. *ASCO EDUCATIONAL BOOK*, 500–518. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.10.013>
60. Roy, P., Sarkar, U. A., & Basak, S. (2018). The NF-κB activating pathways in multiple myeloma. In *Biomedicines* (Vol. 6, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines6020059>
61. Sawyer, J. R. (2011). The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genetics*, 204(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.11.002>
62. Stadtmauer, E. A., Pasquini, M. C., Blackwell, B., Hari, P., Bashey, A., Devine, S., Efebera, Y., Ganguly, S., Gasparetto, C., Geller, N., Horowitz, M. M., Koreth, J., Knust, K., Landau, H., Brunstein, C., McCarthy, P., Nelson, C., Qazilbash, M. H., Shah, N., ... Krishnan, A. (2019). Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(7), 589–597. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00685>
63. Syed, Y. Y. (2017). Lenalidomide: A Review in Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy After ASCT. *Drugs*, 77(13), 1473–1480. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0795-0>
64. Tan, D., Lee, J. H., Chen, W., Shimizu, K., Hou, J., Suzuki, K., Nawarawong, W., Huang, S. Y., Sang Chim, C., Kim, K., Kumar, L., Malhotra, P., Chng, W. J., & Durie, B. (2018). Recent advances in the management of multiple myeloma: clinical impact based on resource-stratification. Consensus statement of the Asian Myeloma Network at the 16th international myeloma workshop. *Leukemia and Lymphoma*, 59(10), 2305–2317.

<https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1427858>

65. Terpos, E. (2017). Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *European Journal of Cancer Care*, 26(6). <https://doi.org/10.1111/ecc.12761>
66. Terpos, E. (2018). Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting, 2017. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 18(5), 321–334. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.02.015>
67. Terpos, E., Christoulas, D., & Gavriatopoulou, M. (2018). Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 80, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.012>
68. Terpos, E., Kleber, M., Engelhardt, M., Zweegman, S., Gay, F., Kastritis, E., van de Donk, N. W. C. J., Bruno, B., Sezer, O., Broij, A., Bringhen, S., Beksac, M., Larocca, A., Hajek, R., Musto, P., Johnsen, H. E., Morabito, F., Ludwig, H., Cavo, M., ... Palumbo, A. (2015). European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*, 100(10), 1254–1266. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176>
69. Usmani, S. Z., Hoering, A., Cavo, M., Miguel, J. S., Goldschmidt, H., Hajek, R., Turesson, I., Lahuerta, J. J., Attal, M., Barlogie, B., Lee, J. H., Kumar, S., Lenhoff, S., Morgan, G., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. M., & Moreau, P. (2018). Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma — an IMWG Research Project. *Blood Cancer Journal*, 8(12). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0155-7>
70. Walk, J. C., Ayati, B. P., & Holstein, S. A. (2019). Modeling the Effects of Multiple Myeloma on Kidney Function. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38129-7>
71. Yadav, P., Cook, M., & Cockwell, P. (2016). Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Diseases*, 1(4), 241–257. <https://doi.org/10.1159/000442511>
72. Yin, X., Tang, L., Fan, F., Jiang, Q., Sun, C., & Hu, Y. (2018). Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017. *Cancer Cell International*, 18(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0553-8>

73. Zamagni, E., Cavo, M., Fakhri, B., Vij, R., & Roodman, D. (2018). Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 638–646. [https://doi.org/10.1200/edbk\\_205583](https://doi.org/10.1200/edbk_205583)
74. Zamagni, E., Tacchetti, P., & Cavo, M. (2019). Imaging in multiple myeloma: Which? When? *Blood*, 133(7), blood-2018-08-825356. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-825356>