



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
PEDRO RUIZ GALLO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POST GRADO**



**SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA  
MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS 2012-2018. CHICLAYO, PERÚ.**

**PROYECTO DE INVESTIGACION  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL  
EN  
HEMATOLOGIA**

**AUTOR**

**MÉDICO CIRUJANO: ZARELA IVONNE LAMAS RAMIREZ**

**ASESOR  
DR. JORGE SOSA FLORES**

**LAMBAYEQUE, JUNIO 2021**

## **AGRADECIMIENTOS**

Padre Celestial: Gracias por tu amor , por tu protección , fuerza y salud que me haz brindado para poder llegar alcanzar una meta mas en mi vida profesional .

Gracias Familia por su apoyo incondicional y ser mis motores para seguir adelante y poder cristalizar mis sueños.

## **DEDICATORIA**

Para mi abuela, quien fue mi paciente y mi mayor inspiración para seguir adelante, ante los momentos difíciles y llegar a comprender mejor todo lo que atraviesan los pacientes con patologías hematológicas.

Dra. LAMAS RAMIREZ, Zarela Ivonne

# PROYECTO DE INVESTIGACION

## I. INFORMACION GENERAL

### 1.1 Título

Sobrevida Libre de Progresión en Pacientes con Mieloma Múltiple Sometidos a Trasplante Autólogo de Células Progenitoras Hematopoyéticas 2012-2018. Chiclayo, Perú.

### 1.2 Autor Med. Cirujano

- Zarela Ivonne LAMAS RAMIREZ
- Celular : 945513705                      - Email : [zarela189@hotmail.com](mailto:zarela189@hotmail.com)

### 1.3 Asesor Metodologico

- Dr. Jorge SOSA FLORES

### 1.4 Linea de investigación

- Enfermedades Neoplásicas

### 1.5 Lugar de ejecución

- Localidad: Chiclayo, Lambayeque, Perú
- Institución: Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

### 1.6 Duración del Proyecto de Investigación

- Duración: 3 meses
- Fecha de Inicio: 01 de abril del 2021
- Fecha de Término: 30 de junio del 2021

**Sobrevida Libre de Progresión en Pacientes con Mieloma Múltiple  
Sometidos a Trasplante Autólogo de Células Progenitoras  
Hematopoyéticas 2012-2018. Chiclayo, Perú.**

**INDICE**

<b>I.- INFORMACIÓN GENERAL</b>	<b>4</b>
<b>II.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION</b>	
1. Síntesis de la situación problemática -----	7
2. Formulación del problema -----	7
3. Justificación e Importancia del Estudio-----	8
4. Hipótesis-----	8
5. Objetivos-----	9
<b>III.- SINTESIS DEL DISEÑO TEORICO</b>	
1. Antecedentes _____	9
2. Bases teóricas _____	11
3. Definición y Operacionalización de variables -----	14
<b>IV.- DISEÑO METODOLÓGICO</b>	
1. Diseño de contrastación de hipótesis -----	22
2. Población, muestra y muestreo -----	22
3. Criterios de inclusión y exclusión -----	22
4. Técnicas: Procedimiento _____	23
5. instrumentos de recolección de datos -----	23
6. Análisis estadístico _____	23
7. Aspectos éticos _____	23
<b>V.- ACTIVIDADES Y RECURSOS</b>	
1. Cronograma-----	24
2. Presupuesto y financiamiento -----	25
<b>VI.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>26</b>

## RESUMEN

El tratamiento del mieloma múltiple ha venido evolucionando en las últimas décadas, con la aparición de nuevos fármacos de quimioterapia. El autotrasplante es el estándar actual de tratamiento para los pacientes con mieloma que son aptos. La terapia de trasplante autólogo de médula ósea junto con quimioterapia de altas dosis, permite mejorar la calidad de vida de los pacientes y prolongar la supervivencia. Es un estudio de cohorte retrospectivo, donde se determinará la supervivencia libre de progresión en los pacientes con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en un Hospital de Chiclayo, periodo 2012-2018.

Este estudio no tiene antecedentes en nuestro medio, específicamente en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA), reconocido como uno de los principales centros trasplantadores de precursores hematopoyéticos en nuestro País.

## **II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **1. Situación problemática.**

El mieloma múltiple (MM), de acuerdo a datos de la OMS, alcanza el 1% del conjunto de patologías oncológicas y 10 – 15 % en neoplasias hematológicas (2). En el mundo los casos se estiman en 2,1 con una mortalidad neoplásica global de 1.5 por cada 100000 habitantes y del 20% de los cánceres hematológicos; siendo más frecuente en varones y mayores de 50 años. (3). En Perú, tenemos unos 995 (1.5%) y 599 (1.8%) de nuevos casos y fallecimientos respectivamente, del total de cáncer en el país.

En esta neoplasia la terapia radica en tratamiento de inducción, posteriormente quimioterapia de alta dosis con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y tratamiento de mantenimiento. Para la consideración del esquema de tratamiento son importantes la edad y el estado clínico del paciente. No todos los individuos serán aptos para el trasplante. (5)

El trasplante autólogo es el estándar de oro y parte esencial de la terapéutica sobre todo en menores de 65 años, hay evidencia de mayor supervivencia libre de progresión, mayor supervivencia global, mayor porcentaje de remisiones completas, mejor calidad de vida, que en aquellos que solo han recibido quimioterapia (44% vs 8%). Sin tratamiento la supervivencia es menor de un año (5).

Tanca J (2020) en Guayaquil, efectuó un estudio observacional, analítico. El objeto de investigación fue medir la supervivencia en sujetos con MM en tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida y que recibieron autotrasplante. Se obtuvo una muestra no probabilística. Se seleccionaron sujetos mayores de 18 años en dos grupos, el primero, 23 casos de trasplantados con células de médula ósea (Lenalidomida y autotrasplante) y el segundo, 26 casos de individuos no candidatos al trasplante (Lenalidomida sola), encontrando supervivencias libre de progresión (SLP) y global (SG) a los 24 meses de seguimiento del 100%

y 98% respectivamente en el grupo uno y del 90% y 82 % para el grupo dos; demostrando mayor SLP en sujetos del grupo uno. (6).

Jaramillo F (2018) en Colombia desarrolla un estudio observacional, descriptivo de cohorte retrospectivo para describir los efectos del autotrasplante en 103 sujetos con MM, con la quimioterapia pretrasplante, se obtuvieron 31% de muy buena respuesta parcial (MBRP), 25,2% de respuesta completa (RC) y 19.4% de respuesta parcial (RP); en el seguimiento la SLP a los 5 años fue del 40%. Después del trasplante resultaron 33% con MBRP, 25% con respuesta completa estricta (RCE), 22% con RC, 12%y un 8% en enfermedad progresiva o recaída. 52 trasplantados recibieron terapia de mantenimiento con una SLP a los 5 años del 37% en comparación al 36% de SLP en el grupo sin mantenimiento; no encontrando diferencia significativa en este aspecto. (7)

Martell M (2017) de Cuba, en un análisis retrospectivo, prospectivo, longitudinal para evaluar la evolución con seguimiento en el tiempo de enfermos con MM trasplantados previamente acondicionados con melfalán, se incluyeron 10 personas. La evolución de la población trasplantada fue favorable, todos están vivos y a corto plazo no presentaron complicación. Concluyendo que el uso de este acondicionamiento con melfalán prolonga la SG y la SLP en estos casos. (8)

## **2. Formulación del problema de investigación.**

¿Cuál es la sobrevida libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas 2012-2018 Chiclayo, Perú?

## **3. Justificación e importancia del estudio**

La identificación en este trabajo, de la SLP en los trasplantados por MM, permitirá comprender mejor el comportamiento de esta neoplasia en la práctica clínica: progresión y recaída post trasplante. Se calcula que los costos por quimioterapia antes del año 2000 eran de 5000 a 10 000



dólares, a partir del 2012 los costos son superiores a 100 000 dólares. El autotrasplante no es curativo, pero mejora la supervivencia libre de enfermedad. No existe un estudio previo en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga que aborde esta patología y que permita conocer nuestra realidad y así modificar conductas dentro de los protocolos de manejo que son diseñados en realidades diferentes a la nuestra.

#### **4. Hipótesis**

La sobrevida libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es 15 a 32 meses.

#### **5. Objetivos:**

##### **5.1 Objetivo General**

1. Determinar la sobrevida libre de progresión en los pacientes con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en un Hospital de Chiclayo, periodo 2012-2018.

##### **5.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar los criterios de recaída post trasplante de acuerdo a las categorías del grupo internacional de mieloma.
2. Identificar los pacientes post trasplantados que cuenten con estudios para demostrar recaída: Cadenas Ligeras Libres, Punción Aspirado de medula ósea y estudios de imágenes (survey óseo, tomografía, resonancia magnética).

### **III. DISEÑO TEÓRICO**

#### **1. Antecedentes**

Aramburu A (2020) en Perú en base al estudio de tres revisiones sistemáticas y tres guías clínicas sobre la Lenalidomida como farmaco de mantenimiento en sujetos post trasplantados que padecen mieloma multiple, encontró una mediana de SLP de 52,8 meses, concluyendo que

la indicación de Lenalidomida redujo en un 52% el peligro de progresión o muerte.(9)

Peña C (2019) de Chile, realizó un estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico evaluando el resultado de quimioterapicos de inducción para autotrasplante en enfermos con mieloma multiple, fueron 177 individuos, con 40 sometidos a trasplante de los cuales obtuvo una sobrevida global a 5 años del 70%. Concluyendo que la quimioterapia pre-trasplante es insuficiente para una respuesta optima (10).

Peña C (2018) de Chile, en una investigación retrospectiva, multicéntrico para evaluar, en los enfermos con mieloma multiple, la pervivencia de acuerdo a los protocolos de quimioterapia, de 1103 pacientes el 6.6% llegaron a TAPH, con una subsistencia global del 100% a los 60 meses, concluyendo que si bien son resultados favorables de sobrevida esto se debería a que solo se trasplantan los mejores candidatos. (11)

Van de Velde H (2016) EEUU, en un metanálisis para evaluar la supervivencia libre de enfermedad y sobrevivencia global en personas con mieloma que recibieron trasplante autologo de células madre (TAPH),de 24 estudios con un total de 7227 pacientes, en 17 estudios para SLP se obtuvo que se redujo riesgo de progresión/mortalidad en el 38% delospost trasplantados y en el 41% de los no trasplantados. Concluyendo que no existió una diferencia significativa entre ambos grupos. (1).

Alvarado M (2015) en México, realiza un trabajo observacional, descriptivo, longitudinal, comparativo, retrospectivo y retrolectivo para determinar la sobrevida en individuos con mieloma post trasplante autologo (TAPH) por los 36 casos, la medicación pretransplante fue 21 con melfalán oral y 15 con busulfán, se hizo un seguimiento de hasta 55 meses observando una SLP del 90.5% (solo dos recaídas a los 12 y 27 meses).

La subsistencia exenta de progresión de enfermedad no se obtuvo con el grupo de melfalán, comparando con busulfán que fue 96 meses. La supervivencia global no se logró con melfalán en contraposición con el grupo de busulfán fue de 106 meses. (12)

Sarmiento M (2014) en Chile, en un estudio retrospectivo del periodo 1992-2014 para determinar la sobrevida y mortalidad de pacientes con

mieloma múltiple pos-trasplante autólogo (TAPH), se incluyeron 53 trasplantados, halló una SG del 55% a los 60 meses y una mortalidad del 32% sin diferencia significativa entre los menores y mayores de 50 años; la SLP fue de 26.3 meses en un rango de 4 a 51 meses; concluyendo que los pacientes con mieloma múltiple se benefician con el trasplante y este no debe limitarse por la edad (13).

Esbjorn P (2009) en Suecia, desarrollo un análisis retrospectivo, evaluando el impacto de la delección del cromosoma 13 en supervivencia a extenso periodo en sujetos con mieloma y que fueron sometidos a un trasplante autólogo. El grupo fue 193 pacientes. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 26 meses en seres con delección 13 y de 84 meses en aquellos sin delección. Concluyendo que hay mayor SLP en pacientes sin delección del 13.(14).

## **2. Bases teóricas**

El mieloma múltiple (MM) ocupa el segundo lugar de patologías hematológicas más frecuentes, el riesgo de padecer esta enfermedad es de 3.7 veces mayor en individuos con un familiar que haya cursado con mieloma. Es infrecuente en menores de 30 años y abarca el 90% en mayores de 50 años. (1,2)

El MM es un padecimiento que precede a una situación premaligna llamada gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), que cursa con la aparición de una población clonal de Células Plasmáticas (C.P) con segregación de una proteína monoclonal, que más adelante se convierte en una fase designada como "mieloma múltiple indolente o asintomático (MMA)" y por último en "mieloma múltiple" (MM).(2,4).

Para el diagnóstico de MM se debe contar con infiltración plasmocitaria en M.O  $\geq 10\%$  de células plasmocitarias o evidencia de plasmocitoma óseo y/o extramedular por estudio anatomopatológico y un criterio o más de los subsecuentes eventos como daño con órgano blanco (hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas líticas). Actualmente el concepto de MM se amplió para introducir un 60% de C.P clonales en medula ósea, relación con cadenas ligeras involucradas / no involucradas con suero hasta  $\geq 100$ , o varias lesiones focales en

resonancia magnética de  $\geq 5$  mm en ausencia de daño de órgano blanco.(5,6,7)

Al día de hoy el Mieloma Múltiple (MM) continúa siendo una enfermedad tratable pero incurable, se brinda tratamiento en pacientes que cursan con sintomatología y en los cuales está activo la enfermedad y que cumplan con principios de CRAB (hipercalcemia  $>11.5$  mg/dl, creatinina  $>2$  mg/dl , anemia Hb 10 g/dl , lesiones óseas activas . Mientras en los asintomáticos se debe realizar evaluaciones analíticas periódicas de control cada 4 meses (8,9).

El objetivo de la terapéutica es brindar el mayor tiempo de subsistencia sin enfermedad y pervivencia global, mientras se mantiene la calidad de vida .Para definir el esquema de tratamiento, se valora el estado funcional del paciente, comorbilidades, edad.(10)

En la actualidad se considera como esquema de inducción predilecto ,la combinación de un inhibidor del proteosoma y un inmunomodulador(IMiD) para pacientes con MM elegibles para trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) recién diagnosticados. Después de la inducción, terapia con dosis altas con TAPH es el régimen patrón para estos pacientes .(11,13)

De esta forma los nuevos agentes (fármacos inmunomoduladoras como Talidomida y Lenalidomida, y el inhibidor de proteosoma: bortezomib) se han convertido en elementos de la terapia de inducción estándar previa al TAPH.El esquema de inducción, se suministra durante 2 a 4 meses aproximadamente, no está bien establecido el tiempo de duración de esta terapia.(14)

El autotrasplante es un método que se basa en extracción de células progenitoras salubres pertenecientes en sangre y/o médula ósea de un paciente anteriormente de la terapia . Estas células se acopian y se restituyen al enfermo después de la terapéutica . El TAPH reemplaza las células madre del enfermo devastadas a lo largo del esquema con dosis altas de quimioterapia. El autotrasplante se puede realizar inmediatamente después de la terapia de inducción o ejecutarse hasta la primera recaída.

Se determino mejor resultado post terapia de altas dosis con trasplante autologo y afiliacion con aumento significativo de SLP y SG. La sobrevida libre de enfermedad es el tiempo donde el enfermo se encuentra libre de recaída, tras haber recibido un tratamiento.(15,16,17)

Según el grupo internacional de mieloma, se debe valorar la respuesta obtenida post trasplante, teniendo las siguientes categorías: como: Respuesta completa estricta, Remisión completa, Muy buena remisión parcial, Remisión parcial, Respuesta mínima. Post trasplante se debe llevar a cabo controles bioquímicos, hemograma completo, estudio proteico y examen físico, cada dos meses. Si el paciente cursa con sospecha de recaída se deben efectuar los siguientes estudios: punción de aspirado de medula ósea, estudios por imágenes como radiografía, tomografía e incluso resonancia, estudio de cadenas livianas libres.

Además de identificar qué tipo de recaída estamos y así escoger el mejor esquema de terapia beneficiando al doliente .(16)

Variables	Indicadores	Definición operacional	Definición Conceptual	Tipo	Escala de medición	Valores categorías y
Mieloma Multiple	<b>Edad</b>	Edad cronológica en la que se realizó el diagnóstico de Mieloma Múltiple.	Edad Cronológica	Cuantitativa	De intervalo	< 60 años >60 años
	<b>Sexo</b>	Genero del paciente	Genero del paciente	Cualitativa	categoría	Femenino Masculino
	<b>Estratificación de riesgo</b> Hb, Calcio, creatinina, PEF, suero y orina (CM en g/dL), Survey oseo/ TAC, Albumina, b2MG	Estratificación de riesgo al diagnóstico según las clasificaciones de Durie - Salmon e ISS.	Durie- Salmon ISS	Cualitativa	Ordinal	I II III IV  1 2 3
	<b>ECOG</b> Registro de la Escala de ECOG en Registro de Historia clínica	Escala de ECOG que fue aplicada al diagnóstico	Valoración clínica Del estado funcional del paciente	Cualitativa	Ordinal	0 1 2 3 4 5
	<b>Tipo de Mieloma</b>	Componente monoclonal identificado en el Proteinograma electroforético en suero y/o orina, inmunofijación o dosaje de cadenas ligeras libres en suero.	Tipo de Mieloma Ig Proteinograma electroforético en suero u orina, Dosaje de Cadenas ligeras libres	Cualitativa	Nominal	Ig G Ig M Ig A Ig D C. ligeras lambda C. ligeras kappa M. no secretor

<b>Mieloma Múltiple</b>	<b>Falla Renal</b>	Aumento de la creatinina $\geq 2$ mg/dL, oligo-anuria o requiera hemodiálisis.	Presencia de compromiso renal	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
	<b>Plasmocitoma</b>	Resultado de anatomía patológica de Plasmocitoma comprobado por biopsia.	Infiltración extramedular por células plasmáticas neoplásicas	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
	<b>Tratamiento de inducción</b>	Esquema(s) de inducción utilizado en la primera línea, hasta el TAPH.	Esquema terapéutico administrado en la inducción.	Cualitativa	Nominal	Esquema terapéutico que incluye bortezomib. Esquema que no incluye bortezomib.
	<b>Número de líneas de tratamiento</b>	Numero de esquemas de tratamiento (conjunto de ciclos) diferentes, utilizados hasta el TAPH.	Numero de esquemas terapéuticos previos al TAPH	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3, 4, 5
	<b>Tipo de TAPH</b>	-Trasplante consolidativo: Posterior a los esquemas de inducción. -Trasplante de rescate: Posterior a la recaída, y la reinducción.	Trasplante consolidativo o de rescate	Cualitativa	Nominal	TAPH de consolidación.  TAPH de rescate.

<p><b>Sobrevida Libre de Enfermedad</b></p>	<p><b>Respuesta pre TAPH</b>  Proteinograma electroforético  Inmunofijación  Dosaje de FLC.</p> <p>Mielograma</p> <p>Biopsia de hueso</p> <p>Biopsia de plasmocitoma</p>	<p><b>-RC estricta: sRC</b>  Relacion cuantificada de cadenas ligeras libres (FLC) normal.  No evidencia de células clonales en médula ósea por IHQ o IHD  -RC: Resultado negativo de Inmunofijación en suero, orina y Desavanecimiento de algun plasmocitoma en tejidos blandos y Número de células plasmáticas en médula ósea ≤ 5%</p> <p><b>RESPUESTA PARCIAL MUY BUENA</b>  CM detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en electroforesis o Disminucion del 90% o mayor del elemento monoclonal sérico más un nivel de componente monoclonal en orina &lt; 100 mg/24 horas.</p>	<p>Respuesta alcanzada previo al TPH</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>RCs</p> <p>RC</p> <p>VGPR</p> <p>RP</p>
---	--	--	--	--------------------	----------------	--



<p><b>Sobrevida Libre de Enfermedad</b></p>		<p><b>RESPUESTA PARCIAL (RP)</b>  Disminucion <math>\geq 50\%</math> del integrante monoclonal en suero y descenso del elemento monoclonal en orina de un dia <math>\geq 90\%</math> o <math>&lt; 200</math> mg/24 horas.  Si no es calculable el parte monoclonal, se necesita reducir <math>\geq 50\%</math> en la desigualdad a través de los rangos de FLC (antes y después) en reemplazo del parámetro que abarque miembro monoclonal.  Puesto que no fuera determinable el elemento monoclonal en suero , orina , y FLC menos aun es valorizable , se necesita una merma <math>\geq 50\%</math> de C.P, si el parámetro basal era <math>\geq 30\%</math> sobre médula ósea, en relevar del indicador del parte monoclonal.  Asimismo, si hubieran plasmocitomas, se solicita una restricción <math>\geq 50\%</math> de su tamaño.</p>				
---	--	---	--	--	--	--

<b>Sobrevida Libre de Enfermedad</b>	<b>Acondicionamiento con Melfalán</b>	<p><b>Melfalán -200:</b> Se utilizó la cantidad de Melfalán 200 mg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Melfalán-140:</b> Se uso la racion de Melfalán 140 mg/m<sup>2</sup></p>	Dosis de Melfalán Utilizada como Quimioterapia de altas dosis	Cualitativa	Nominal	Mel - 200 Mel -140
	<p>Respuesta Alcanzada post TAPH</p> <p>Proteinograma electroforético Inmunofijación Dosaje de FLC.</p> <p>Mielograma</p> <p>Biopsia de plasmocitoma</p>	<p>Los mismos mencionados en la respuesta pre- TAPH más:</p> <p>-ENFERMEDAD ESTABLE (EE) No abarca parametros de RC , MBRP, RP o EP.</p> <p>-ENFERMEDAD PROGRESIVA (EP) Debe Contar con uno o varios elementos : Aumento de ≥ 25% del valor basal en</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parte monoclonal en suero y/o (el crecimiento absoluto debe tener ≥ 0.5 g/dl)</li> <li>- Parametro monoclonal en orina y/o (ampliacion absoluto debe ser ≥ 200 mg/24h</li> <li>- Unicamente en inviduos que no cuenten con rangos de proteína monoclonal en suero y orina: la desigualdad entre el rango de FLC. El valor total tiene que ser &gt; 10 mg/dl.</li> </ul>	Respuesta alcanzada a los 3 meses del TAPH	Cualitativa	Ordinal	EE RCs RC VGPR RP EP RECAIDA CLINICA

<p><b>Sobrevida Libre de Enfermedad</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- El tanto porciento de CP de médula ósea: el parametro total deberá ser <math>\geq 10\%</math></li> <li>- Aparicion de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos o aumento en el tamaño de las lesiones óseas reales o de los plasmocitomas.</li> <li>- Cursar con hipercalcemia (calcio corregido <math>&gt; 11.5</math> mg/del ó <math>2.65</math> mmol/l) que pueda deberse únicamente a la Patología.</li> <li>-RECAIDA CLINICA</li> </ul> <p>Cumplir con uno o más de los elementos: Los señalizadores directos de crecimiento de la patología y/o disfunción de órganos (CRAB).</p>				
---	--	--	--	--	--	--

<b>Sobrevida Libre de Enfermedad</b>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas.</li> <li>2. Crecimiento en el tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas, parametrado con una elevación del 50% (y al menos 1 cm.) medido seriadamente por la suma de productos de los diámetros de la lesión medida.</li> <li>3. Hipercalcemia (&gt;11.5 mg/dl) (2.65 mmol/l)</li> <li>4. Descenso de la cifra de hemoglobina de <math>\geq 2\text{g/dl}</math> (1.25 mmol/l)</li> <li>5. Creatinina sérica de 2 mg/dl o más (177<math>\mu\text{mol/l}</math> o más)</li> </ol>				
	<b>Mantenimiento con talidomida/ lenalidomida</b>	Administración de talidomida/ lenalidomida post TAPH, antes de la progresión.	Administración de talidomida/ lenalidomida post TAPH, antes de la progresión	Cuantitativa	Nominal	Mantenimiento. Sin mantenimiento

	<b>Tiempo para la recaída / progresión</b>	Meses transcurridos desde el TAPH hasta la aparición de uno o varios de los parámetros : Renacimiento de la proteína monoclonal en orina o suero por inmunofijación o electroforesis. Progreso de $\geq 5\%$ de CP en médula ósea. Existencia de algún signo de progresión.	Tiempo transcurrido desde el TAPH hasta la recaída	Cuantitativa	Continuas	1,2,3,4,5,6
--	--	---	--	--------------	-----------	-------------

#### **IV. DISEÑO METODOLÓGICO.**

##### **1. Diseño de contrastación de hipótesis**

El presente trabajo es un estudio de cohorte, retrospectivo en los sujetos con diagnóstico de MM pos trasplante en HNAAA en el periodo 2012-2018.

##### **2. Población, muestra y muestreo.**

###### **a. Población:**

Esta constituido por 45 enfermos con valoración de Mieloma Múltiple que han sido tratados con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en HNAAA durante Enero 2012 a Diciembre 2018.

##### **3. Criterios de selección**

###### **a. Criterios de inclusión**

- i. Individuos con diagnóstico de Mieloma Múltiple que recibieron TAPH en HNAAA, a lo largo de Enero 2012 a Diciembre 2018.

###### **b. Criterios de exclusión**

- i. Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que fueron sometidos a TAPH en otra institución.
- ii. Personas con diagnóstico de Mieloma Múltiple que no recibieron trasplante autólogo.

##### **4. Técnicas e instrumento de recolección de datos:**

Se utilizará la base de datos de Excel de Trasplante Autólogo de Medula Ósea del servicio del Servicio de Hematología del HNAAA para seleccionar a los enfermos con valoración de Mieloma Múltiple trasplantados durante los años 2012-2018.

Se identificará a los pacientes por autogenerado y nombres completos, asimismo se solicitará las historias clínicas al área de archivo de estas, requiriendo en grupos de 3 historias por día, 3 veces por semana, para llenar el formato de recolección de datos (Anexo 1) allí mismo.

Se llenarán las hojas de recolección de datos, posteriormente, estas serán procesadas y vaciadas al programa SPSS 12.0, finalmente se realizará el análisis estadístico señalado previamente.

## **5. Instrumentos de recolección de datos**

Padron de datos de sujetos con mieloma, tratados con trasplante autólogo de medula ósea del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

## **6. Análisis estadístico**

El método Kaplan -Meier se utilizará para evaluar la supervivencia y el test de Long Rank para evaluar sus diferencias con intervalos de confianza al 95%.

Se realizará análisis univariante y posteriormente se ajustará mediante un formato de análisis multivariante. El valor estadístico se considerará si existe una  $p < 0.05$ . Los análisis se realizarán con el programa estadístico SPSS versión 12.0 en castellano.

## **7. Aspectos éticos**

Se solicitará la autorización del Servicio de Hematología y la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, y de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, teniendo en cuenta la confidencialidad de los datos obtenidos de conformidad con las normas que regulan las investigaciones. La implicancia ética y riesgos del paciente son mínimas, ya que al tratarse solo de acceder a las historias clínicas lo cual no implica trabajar con los pacientes de manera directa con riesgo a su salud.

El conocimiento que se pretende obtener tiene solo fines académicos y científicos.

## V. ACTIVIDADES Y RECURSOS.

### 1. Cronograma.

Se muestra, en una gráfica de tiempo, las etapas de los periodos de tiempo, del planeamiento y ejecución del presente proyecto:

ACTIVIDADES	AÑO 2021														
	ABRIL			MAYO			JUNIO			JULIO			AGOST		SEPTIE
FASE DE PLANEAMIENTO															
	I. Revisión bibliográfica	■													
	II. Elaboración del proyecto	■													
	III. Presentación del proyecto y obtención de permisos				■										
FASE DE INVESTIGACIÓN															
	I. Recolección de datos				■										
	II. Análisis estadístico														
III. Interpretación de datos							■								





## VI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Van de Velde H, Londhe A, Ataman O, Johns HL, Hill S, et.al. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. Rev European journal of haematology [Internet]. 2016 [citado 4 mayo 2021]:98(3); 269-279. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.12829>
2. Alvarado Ibarra M, Álvarez Vera JL, Anaya Cuéllar I., de la Peña Celaya A, García Fernández L, et.al. Primer Consenso nacional de mieloma múltiple por hematólogos del ISSSTE. Rev de Hematología [Internet]. 2016 [citado 4 mayo 2021]:16(4); 306-332. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62940>.
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncol. 2018; 4(9):1221-7.
4. Moreau P, et al & ESMO Guidelines Working Group. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl6):vi133-vi137.
5. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. 2020 [citado 4 mayo 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
6. Tanca J. Existe beneficio en la adición de Trasplante de progenitores hematopoyéticos a pacientes con mieloma multiple que reciben Lenalidomida en mantenimiento. Rev. Oncol. Ecu [Internet]. 2020 [citado 4 mayo 2021]; 30(1):1-12. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140854/document-4.pdf>
7. Jaramillo F, Useche E, Garcia J. Rosales M., Manzi E, Estacio M, Rosales J. Trasplante Autologo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de mieloma multiple, experiencias en 9 años. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2018 [citado 4 mayo 2021]; 22(4):138-142. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/147>

8. Martell Martorell LC, Leyva Perdomo Y, Larduet Hernández L. El trasplante autólogo de medula ósea con melfalán desde la óptica de enfermería. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 4 mayo 2021];33(S1):[aprox.0p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/665><http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/665/854>
9. Aramburu A. Lenalidomida como Terapia de mantenimiento Posterior al Trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple. Instituto Nacional de Salud (Perú). Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. 2020
10. Peña C, Rojas Vallejos J, Espinoza M, Donoso J, Soto P, Cardemil D, Aranda S, Contreras C, Vergara CG, La Rocca G, Osorio R, López Vidal H, Chandía M, Rojas C .Mieloma múltiple en Chile: Respuesta a tratamiento en pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Rev. méd. Chile [Internet]. 2019 [citado 4 mayo 2021]; 147(12):1561-1568. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872019001201561&lang=pt](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019001201561&lang=pt)
11. Peña C , Rojas C , Rojas H , Soto P , Cardemil D , Aranda S, Lois V. (Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Rev médica de Chile [Internet] 2018 [citado 4 mayo 2021]:146(7):869-875. Disponible: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000700869](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000700869)
12. Alvarado Ibarra M, Ramos León EM, López Hernández M, Ortiz Zepeda SM, Álvarez Vera JL .Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con esquemas de acondicionamiento alternos a melfalán endovenoso. Rev Hematol Mex. 2015;16(3):198-209. Disponible:<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=61089>
13. Sarmiento M, Lira P, Ocqueteau M, Rodríguez MA, García MJ, Jara V, Bertín P, Ramírez P .Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis

sistémica. 1992-2014. Rev Med Chile [Internet] 2014 [citado 4 mayo 2021];142(12):1497-1501.Disponible:

[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003498872014001200001](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872014001200001)

- 14.- Tolga Sutlu, Stefan Deneberg, Evren Alici, Bo Björkstrand, Monika Jansson, Richard Lerner, Ann Wallblom, Gösta Gahrton, Hareth Nahi. Impact of chromosome 13 deletion and plasma cell load on long-term survival of patients with multiple myeloma undergoing autologous transplantation. 22(1):137-42.2009. doi: 10.3892/or\_00000416.
15. Cinnie Y. Soekojo, Shaji K. Kumar. Transplantation in multiple myeloma: how far have we come?. Ther Adv Hematol. 2019 Nov; 10: 20406207198881111.doi: 10.1177/2040620719888111
16. Arriola J, Duarte P, Fantl D, Garate G, Lopresti S, Ochoa P, Quiroga L, Remaggi G, Schutz N, Seehaus C, Slavutsky I, Zabaljauregui S. Gammapatías monoclonales. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología [Internet] 2019 [citado 4 mayo 2021]. Disponible en: [http://sah.org.ar/docs/2019/Gammapatias\\_Monoclonales.pdf](http://sah.org.ar/docs/2019/Gammapatias_Monoclonales.pdf)
17. Instituto Nacional de Cáncer .Definición de Trasplante Autologo de medula ósea. IHN [Internet] [citado 4 mayo 2021].Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/trasplante-autogeno-de-celulas-madre>
18. Instituto Nacional de Cáncer. Definición de Supervivencia Libre de Progresión. INH [Internet] [citado 4 mayo 2021].Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/supervivencia-sin-progresion>