



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA
LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE.
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, 2018-2020

FACTORS ASSOCIATED WITH THE RESPONSE TO
TREATMENT WITH FIRST-LINE CHEMOTHERAPY IN
PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA. HOSPITAL
NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, 2018-2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

AUTOR

ROSARIO AMELIA LAZARO TAPIA

ASESOR

DRA. ALEJANDRA LA TORRE MATUK

LIMA - PERÚ

2022

RESUMEN

El objetivo del estudio será determinar los factores asociados a la respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea en pacientes con mieloma múltiple (MM). Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), 2018-2020. Se trata de un estudio correlacional - retrospectivo. La población en estudio la conformarán aproximadamente 100 pacientes diagnosticados con MM atendidos en el HNAL entre enero 2018 a diciembre 2020, de los cuales se extraerá una muestra no probabilística consecutiva de 79 pacientes. La técnica de recolección será documental, y el instrumento será la ficha de recolección. La variable dependiente será la respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea, que será definida como “respuesta completa”, “respuesta parcial” o “no respuesta”. Como posibles factores asociados (variables independientes) se analizarán factores epidemiológicos, clínicos y relacionados al manejo. El análisis estadístico comprende pruebas Chi cuadrado, análisis de varianza, Kruskal Wallis y Kolmogorov Smirnov.

Palabras clave: Mieloma múltiple, farmacoterapia, factores de riesgo.

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	4
II. OBJETIVOS	6
III. MATERIAL Y MÉTODO	6
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	10
V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	12
ANEXOS	13

I. INTRODUCCIÓN

Según la “Organización Mundial de la Salud (OMS)”, las neoplasias ocasionan 10 millones de decesos mundialmente y es la segunda causa de mortalidad. En Latinoamérica y el Caribe, se registró que el 70% de muertes son por cáncer (1). La “Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)” estimó que la mortalidad mundial por mieloma ascendió a 106.000 pacientes para el año 2018 (2).

El mieloma múltiple (MM), es cáncer maligno hematológico, que representa el 1.8% de los casos en EE.UU. (3). En México se registró que 1,169 casos de muerte fueron por mieloma múltiple, en el año 2015 (4).

En Lima-Perú, se registró 569 casos de MM, con una tasa de incidencia de “2,04 /100 mil habitantes” y una tasa de muertes de “1,26 / 100 mil habitantes”, entre 2010-2012 (5).

Estudios recientes han evidenciado algunas variables, factores que se asocian a la respuesta al tratamiento con quimioterapia en pacientes con MM y que varían en sus resultados.

Un ejemplo de ello, Chetcha et al (6), quienes evaluaron la respuesta de sujetos al tratamiento de MM e investigar los factores que afectan los resultados del tratamiento, reportaron en sus resultados que los factores asociados a una buena respuesta fueron el PCR mayor a 6mg/l ($p = 0,028$), un recuento de plaquetas inferior a 150000 / μ l ($p = 0,034$), niveles de proteína sérica superiores a 80 mg / l ($p = 0,0286$) y VSG superior a 50 mm / hora ($p = 0,048$).

Según Saltarella et al (7), cuyo objetivo de estudio fue investigar el valor pronóstico o predictivo de las citocinas circulantes y factores angiogénicos para tratamiento inicial de mieloma múltiple, demostraron en sus resultados que los niveles de citocinas y factores angiogénicos estaban significativamente relacionados con la respuesta del mieloma múltiple; tales como niveles bajos de Angiopoyetina-2 (ANG-2) ($p < 0.05$), “factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2)” ($p < 0.005$) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) ($p < 0.05$).

Según Tandon et al (8), cuyo objetivo de estudio fue investigar los resultados con respuesta temprana al terapéutica de primera línea para MM, evidenciaron que los participantes con mieloma múltiple con mayor tasa de respuesta buena al tratamiento, tenían edad promedio de 27-60 años. Con respecto a variables clínicas destacaron: la microglobulina $\beta_2 > 5,5 \mu\text{g} / \text{ml}$ (38%), Albúmina $\leq 3,5 \text{ g} / \text{dL}$ (59%) y la hemoglobina $< 10 \text{ g} / \text{dL}$ (36%).

Según Miranda y Murillo (9), cuyo objetivo de estudio fue investigar las características y respuesta terapéutica de los pacientes con MM, demostraron

en sus resultados que las características de pacientes con MM que más prevalecieron fueron: sexo masculino (59,5%), edad media de 53 años, tipo de mieloma múltiple IgG (56,8%), según restricción de cadena ligera Kappa (62,2%), ISS 2 (35,1%). El tratamiento que predominó fue la talidomida y dexametasona (59,5%). Con respecto a la respuesta al tratamiento de primera línea predominó la “respuesta completa” (45,9%).

Según Ranero et al (10), cuyo objetivo de estudio fue investigar la efectividad del bortezomib en pacientes con Mieloma Múltiple, demostraron que la tasa de respuesta fue de 79,5%; siendo en primera línea terapéutica el 87%, el 47,2% desarrolló polineuropatía. Otros de los resultados fueron que los pacientes con mieloma múltiple presentaron un estadio avanzado de la enfermedad estadio III (86,1%) de Durie y Salmon 77,8% de ISS-2. El tratamiento fue utilizado como primera línea (59%).

Según Fernández M (11), cuyo objetivo de estudio fue investigar la eficacia, complicaciones y factores asociados en la evolución del tratamiento para MM, reportó en sus resultados que el 36% de los pacientes con MM recibieron bortezomib y el 15% desarrollaron un evento trombótico.

Según Martínez M (12), cuyo objetivo de estudio fue investigar la eficacia y seguridad del bortezomib en la terapéutica del MM, demostró en sus resultados que los efectos adversos debido al tratamiento recibido en los pacientes con MM fueron: neuropatía (24%), neutropenia y astenia (10%, respectivamente), problemas gastrointestinales, dérmicas, pulmonares (7%, respectivamente). La edad media de la población estudiada fue de 74 años.

Según Alvarado et al (13), cuyo objetivo de estudio fue conocer la supervivencia y progresión en pacientes ancianos, comparando tres terapéuticas, demostraron que la talidomida (85%) mejoró la supervivencia libre. Algunas de las variables que se hallaron en los pacientes fueron: edad media de 74 años, prevaleció el sexo masculino (57%), “estadio inicial Durie Salmon” (30%), “beta-2-microglobulina de 4” (0.2-81), “creatinina media de 1.7 mg/dL” (0.5-7 mg/dL) y “albúmina de 3 g/dL” (1.4-4.4 g/dL).

El Mieloma Múltiple es un cáncer maligno de células B que afecta a un subconjunto de células conocidas como células plasmáticas de larga duración. Estas células no se dividen y sobreviven durante meses o años en la médula ósea, ocasionando inmunoglobulina específica de antígeno, formando así una parte integral del sistema de defensa inmunitaria (14).

El Mieloma Múltiple, se manifiesta con fatiga y dolor óseo, infecciones recurrentes, hematomas, sangrados fáciles y pérdida de peso (15). Existen criterios de diagnóstico para MM; tales como “células plasmáticas clonales de la médula ósea $\geq 10\%$ ” y evidencia de daño en el órgano terminal (16).

El tratamiento para Mieloma Múltiple tiene como fases importantes a la terapia inicial, terapia de mantenimiento y tratamiento para recaída. La terapia

inicial más usada, tras el primer diagnóstico son “bortezomib”, “lenalidomida”, “dexametasona (VRD)”, “talidomida”, entre otras (15).

Por otro lado, el tratamiento deseado para los pacientes menores de 65 años es la quimioterapia, comúnmente con regímenes basados en bortezomib y lenalidomida-dexametasona, luego de una terapia de dosis alta con “melfalán” y “trasplante de células madre hematopoyéticas” (17).

El estudio es relevante, debido a que en el Perú hay muy pocos estudios sobre la problemática en mención, por ende, existe un vacío de conocimiento sobre el tema, que el estudio pretende llenar. Cabe resaltar, que el presente estudio favorecerá al profesional especialista en hematología en ampliar sus conocimientos en función a la mejoría en la terapéutica para MM en tratamiento con quimioterapia de primera línea. Cuyos resultados serán de aporte para las siguientes investigaciones.

Es por estos motivos que se pretende realizar el estudio en mención, para determinar los factores asociados a la respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea en pacientes con MM en el HNAL, 2018-2020.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los factores asociados a la respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2018-2020

Objetivos específicos

- Determinar los factores epidemiológicos asociados a la respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea
- Determinar los factores clínicos asociados a la respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea
- Determinar los factores relacionados al manejo asociados a la respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea

III. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Estudio analítico, observacional y transversal.

b) Población

100 Pacientes con diagnóstico de MM atendidos en el HNAL entre enero 2018 a diciembre 2020.

Población estimada a razón de 30 a 40 pacientes con MM atendidos anualmente, según información hospitalaria.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes > 18 años
- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple
- Pacientes con historia clínica completa y con información completa del esquema de quimioterapia

Criterios de exclusión

- Pacientes con MM no secretor
- Pacientes con leucemia de células plasmáticas
- Pacientes con tratamiento de segunda o tercera línea

c) Muestra

Para el cálculo de nuestra muestra se utiliza la fórmula para estimar una proporción cuando la población es conocida (N=100), considerando un nivel de confianza del 95%, un error de precisión del 5% y una proporción a favor del 50%. La fórmula y sus parámetros se presentan a continuación:

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

Parámetros:

Tamaño de Población:	N=100
Nivel de Confianza (95%):	Z _α =1.96
Proporción a favor:	p=0.50
Proporción en contra:	q=0.50
Error de precisión:	d=0.05

Resultado: n = 79

Por lo tanto, el tamaño de muestra será de 79 pacientes con diagnóstico de MM atendidos en el HNAL entre enero 2018 a diciembre 2020

Tipo y técnica de muestreo

Se realizará muestreo de tipo no probabilístico. La técnica será el muestreo consecutivo, es decir se incluirán a todas las pacientes que acudan al nosocomio en estudio en el periodo establecido hasta completar el tamaño de muestra, siempre que cumpla los criterios de inclusión y acepten participar del estudio.

d) Definición operacional de variables

Variable		Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categoría	Instrumento
VARIABLE DEPENDIENTE						
Respuesta al tratamiento con quimioterapia de primera línea		Respuesta al manejo quimioterápico empleado en el paciente en estudio.	Cualitativa	Ordinal	Respuesta completa Respuesta parcial No respuesta	Ficha de recolección de datos
V A R I A B L E D E P E N D I E N T E	Factores epidemio lógicos	Sexo	Características biológicas que diferencian a varón de mujer	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
		Edad	Cantidad de años que vive una persona.	Cuantitativa	Razón	Años
	Factores clínicos	Concentración inicial de creatinina	Valores normales: 0.7 a 1.3 mg/dL	Cuantitativa	Razón	mg/dL
		Velocidad de sedimentación	Valores normales varones: 0 a 22 mm/h. Valores normales mujeres 0 a 29 mm/h	Cuantitativa	Razón	mm/h
		Hipoalbuminemia	Reducción de albumina sérica por debajo de 3,5g/dL	Cualitativa	Nominal	Si No
	Factores relacionados al manejo	Esquema de quimioterapia	Esquema quimioterápico utilizado	Cualitativa	Nominal	Melfalán-prednisona (MP) Vincristina-melfalanciclofosfamida-prednisona (VMCP) Melfalán-prednisonetalidomida (MP-T) Vincristina-adriblastina-dexametasona (VAD) Ciclofosfamida-adriblastina- oncovina-prednisona (CHOP)
		Reacciones adversas durante el tratamiento	Eventos no deseados durante el manejo quimioterápico que se presentan en el paciente en estudio	Cualitativa	Nominal	Neuropatía periférica Osteoporosis Complicaciones renales

e) Procedimientos y técnicas

Procedimiento:

Solicitud del desarrollo y ejecución del estudio a la dirección del HNAL y a la UPCH.

Coordinación con el área de archivos para acceso a las H.C. que cumplan con criterios de selección.

Colección de datos en instrumento a utilizar (Anexo 1), los cuales serán colocados en base de datos.

Técnica e instrumento:

Técnica = análisis documental.

Instrumento = ficha de recolección de datos, elaborado por investigadora.

Consta de 4 secciones, las cuales serán:

- Factores epidemiológicos
- Factores clínicos
- Factores relacionados al manejo
- Tratamiento con quimioterapia de primera línea

f) Aspectos éticos del estudio

Obtención de aprobación del Comité de Ética de la UPCH.

No se tendrá contacto con los pacientes, ya que la información se obtendrá de las H.C.

El instrumento será codificado para su identificación, de esta manera se protegerá la identidad de los pacientes.

De publicar el estudio, se mantendrá la confidencialidad y los datos serán usados sólo para fines de investigación.

g) Plan de análisis

El análisis de datos se realizará en el programa SPSS v.25. Para determinar los factores asociados se aplicarán distintas pruebas estadísticas, según el tipo de variable. Para los factores cualitativos se utilizará la prueba Chi cuadrado, para los factores cuantitativos se utilizará el análisis de varianza (cuando los datos presentan distribución normal) o la prueba de Kruskal Wallis (cuando los datos no presentan distribución normal). La normalidad de datos se comprobará con la prueba de Kolmogorov Smirnov. El nivel de significancia máximo será de 5%, donde un valor $p < 0.05$ se considerará significativo. La presentación de resultados se realizará mediante tablas simples y de doble entrada, así como de gráficos estadísticos como el diagrama de barras, circular, entre otros. Las tablas y gráficos se construirán con ayuda de la herramienta Microsoft Excel.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Online]. 2018 [citado 1 octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144(8).
3. Albagoush S, Azevedo A. Multiple Myeloma. NCBI. 2021; 1(1).
4. Espinoza R, Figueroa R, Ledesma Y. The burden of multiple myeloma in Mexico: an epidemiologic investigation of the national health system. *Gac. mex. oncol*. 2020; 19(4).
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento técnico médico oncológico del mieloma múltiple. [Online]. 2020 [citado 1 octubre de 2021]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/06/197-2020.pdf>.
6. Chetcha B, Douanla T, Ashuntantang G, Ngandeu M. Predictive factors of therapeutic response in multiple myeloma in the. *The Journal of Medical Research*. 2018; 4(2): 74-81.
7. Saltarella I, Morabito F, Giuliani N, Terragna C, Omedé P, Palumbo A, et al. Prognostic or predictive value of circulating cytokines and angiogenic factors for initial treatment of multiple myeloma in the GIMEMA MM0305 randomized controlled trial. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 4.
8. Tandon N, Sidana S, Rajkumar V, Buadi F, Lacy M, Kapoor P, et al. Outcomes with early response to first-line treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Adv*. 2019; 3(5): 744–750.
9. Miranda k, Murillo C. 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 2012-2016 en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital. [Tesis de especialidad]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio: Universidad de Costa Rica; 2020.

10. Ranero S, Bove V, Villano F, Díaz L, Riva E. Effectiveness of bortezomib treatment in patients with multiple myeloma at the Clínicas Hospitalbetween 2009 and 2016. Montevideo, Uruguay. *Rev. Méd. Urug.* 2018; 34(4).
11. Fernández M. Evolución en el Tratamiento del Mieloma Múltiple. [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2019.
12. Martínez M. Eficacia y seguridad del Bortezomib en el tratamiento del mieloma. Tesis de grado. Madrid: Universidad Complutense; 2017.
13. Alvarado M, Briones R, López M, Álvarez J, Ortiz S, Ramos E. Resultados de tres esquemas de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años. *Rev Hematol Mex.* 2016; 17(2): 90-98.
14. Bianchi G, Munshi N. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood.* 2015; 125(20): 3049-58.
15. Rajkumar V, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017; 91(1): 101-119.
16. Bird S, Boyd K. Multiple myeloma: an overview of management. *Palliat Care Soc Pract.* 2019; 13.
17. Mateos M, San Miguel J. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 7(1): 498–507.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

PRESUPUESTO

Recursos	Materiales	Cantidad	Costo/unidad
BIENES	Papel bond A4	1 millares	S/. 20.00
	Fólderes	4 unidades	S/. 0.70
	Lápiz	1 cajas	S/. 10.00
	Archivador	3 archivadores	S/. 7.50
	Tablero	2 unidades	S/. 6.50
	Otros bienes	-	-
SERVICIOS	Movilidad local	-	-
	Telefonía celular	-	-
	Fotocopias e Impresiones	-	-
HONORARIOS DEL PERSONAL	Estadístico	-	S/. 980.00
	Recolector de datos	-	S/. 350.00
	Digitador	1 mes	S/. 250.00
			TOTAL

El estudio será financiado por la investigadora evitando así algún costo económico a la institución hospitalaria.

CRONOGRAMA

Nº	ACTIVIDADES	2021-2022					
		Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
1	Revisión bibliográfica	X					
2	Elaboración del proyecto	X					
3	Revisión del proyecto	X					
4	Presentación de autoridades	X					
5	Preparación del material de trabajo	X					
6	Selección de la muestra		X				
7	Recolección de datos		X	X			
8	Verificación de información						
9	Evaluación de la ejecución				X		
10	Tabulación de datos				X		
11	Codificación y preparación de datos para análisis				X		
12	Análisis e interpretación				X		
13	Redacción informe final				X		
14	Impresión y presentación del informe final					X	X

ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, 2018-2020

Fecha: ____/____/2021

ID: _____

1. Factores epidemiológicos

Sexo: Masculino ()

Femenino ()

Edad: _____ años

2. Factores clínicos

Concentración inicial de creatinina: _____

Velocidad de sedimentación: _____

Hipoalbuminemia: Si () No ()

Nivel de albumina: _____

3. Factores relacionados al manejo

Esquema de quimioterapia utilizado:

() Melfalán-prednisona (MP)

() Vincristina-melfalanciclofosfamida-prednisona (VMCP)

() Melfalán-prednisonetalidomida (MP-T)

() Vincristina-adriblastina-dexametasona (VAD)

() Ciclofosfamida-adriblastina-oncovina-prednisona (CHOP)

Otros: _____

Reacciones adversas durante el tratamiento:

Neuropatía periférica ()

Osteoporosis ()

Complicaciones renales ()

Otros: _____

4. Tratamiento con quimioterapia de primera línea: Respuesta completa ()
Respuesta parcial ()
No respuesta ()