



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“RESULTADOS EN EL MUNDO REAL DEL TRASPLANTE
AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MIELOMA
MÚLTIPLE EN UN PAÍS LATINOAMERICANO: PERÚ-
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2012-2018”

“REAL WORLD RESULTS OF AUTOLOGOUS
HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN
PATIENTS DIAGNOSED WITH MULTIPLE MYELOMA IN
A LATIN AMERICAN COUNTRY: PERU- EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS NATIONAL HOSPITAL 2012-2018”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
HEMATOLOGÍA.

AUTOR

KAROL MAGDALENA MOSCOL CHAVEZ

ASESOR

DANIEL DEL CARPIO JAYO

LIMA – PERÚ

2023

RESULTADOS EN EL MUNDO REAL DEL TRASPLANTE
AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON MIELOMA MÚLTIPLE EN UN PAÍS
LATINOAMERICANO: PERÚ- HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2012-2018.

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	4%
2	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
3	repository.unab.edu.co Fuente de Internet	2%
4	gredos.usal.es Fuente de Internet	2%
5	v6prod.vademecum.es Fuente de Internet	2%
6	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%
7	doczz.es Fuente de Internet	1%

8	repositorio.fucsalud.edu.co Fuente de Internet	1%
9	www.aa-hh.org Fuente de Internet	1%
10	fdocuments.ec Fuente de Internet	1%
11	doaj.org Fuente de Internet	1%
12	oncolink.upenn.edu Fuente de Internet	1%
13	empendium.com Fuente de Internet	1%
14	medicinapractica.cl Fuente de Internet	1%
15	es.finance.yahoo.com Fuente de Internet	< 1%
16	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
17	uvadoc.uva.es Fuente de Internet	< 1%
18	www.clinicaltrialsregister.eu Fuente de Internet	< 1%
19	1library.co Fuente de Internet	< 1%

20 José-Ángel Hernández-Rivas, Mercedes Gironella Mesa. "La realidad asistencial del tratamiento del mieloma múltiple de alto riesgo en España", Medicina Clínica, 2019
Publicación < 1%

21 core.ac.uk
Fuente de Internet < 1%

22 aprenderly.com
Fuente de Internet < 1%

23 David B Rubin, Harris A Ahmad, Michael O'Neal, Sophie Bennett, Sally Lettis, Dmitry V Galkin, Courtney Crim. "Predictors of pneumonia on routine chest radiographs in patients with COPD: a post hoc analysis of two 1-year randomized controlled trials", International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018
Publicación < 1%

24 idoc.pub
Fuente de Internet < 1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

RESUMEN:

El mieloma múltiple representa como el 10% de neoplasias hematológicas y el 1% de todos los cánceres en general. Treinta años después del trabajo de Powles, Barlogie y McElwain quien conceptualizó: alta dosis de quimioterapia (HDT) seguida de trasplante autólogo de células madre (ASCT), el trasplante sigue siendo el estándar para el manejo del mieloma múltiple recién diagnosticado en jóvenes y en pacientes seleccionados, aptos y de edad avanzada. Ya que es de conocimiento que el trasplante autólogo de células madre (stem cell) prolonga la supervivencia global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) en especial en países como el nuestro.

Por lo que en este estudio retrospectivo descriptivo evaluaremos los resultados de la SG y SLP del trasplante autólogo según las respuestas obtenidas después de la inducción, en el mundo real, de pacientes con mieloma múltiple del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2012 – 2018.

Palabras clave: Mieloma Múltiple, Sobrevida, Trasplante Autólogo.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) representa el 10% de cánceres hematológicos y el 1% de todos los cánceres en general (1). Las últimas estadísticas del Observatorio Mundial del Cáncer (GLOBOCAN), se estima que hubo 176 404 casos de MM en todo el mundo en el 2020, lo que representa el 0,52 % de los diagnósticos de cáncer. Aproximadamente 98 613 de esos casos fueron hombres y 77 791 mujeres, lo que equivale a una incidencia estandarizada por edad de 2,2/100 000 y 1,5/100 000 respectivamente. En el Perú se estiman 593 casos nuevos y 640 fallecimientos cada año; (2) la mediana de edad en el momento del diagnóstico de MM es de 73 años y aproximadamente el 35 % de los pacientes son menores de 65 años. Para estos pacientes, el tratamiento estándar es una terapia de dosis alta seguida de un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés) (3)

El diagnóstico de mieloma múltiple (MM) requiere la presencia de ≥ 10 % de células plasmáticas en la médula ósea (MO) o un plasmocitoma comprobado por biopsia, además con al menos uno de los siguientes eventos definitorios de mieloma (MDE): características CRAB (hipercalcemia, falla renal, anemia y lesiones óseas) atribuidas a la proliferación de células plasmáticas subyacente, células plasmáticas clonales de la médula ósea $\geq 60\%$, proporción de cadenas ligeras libres (FLC) séricas involucradas y no involucradas ≥ 100 (siempre que el nivel de cadenas ligeras libres involucradas sea ≥ 100 mg/l), o >1 lesión focal de tamaño 5 mm o más en la resonancia magnética (RM) (4). Los tumores en un subconjunto (aproximadamente el 18 %) de pacientes con MM secretan cantidades claramente más altas de cadenas ligeras de inmunoglobulina libres. El exceso de cadenas

ligeras libres está claramente asociado con daño renal, lo que resulta en insuficiencia renal y una supervivencia significativamente más corta en los pacientes afectados. (5)

En cuanto al manejo de pacientes con MM, treinta años después del trabajo de Powles, Barlogie y McElwain condujo al inicio del concepto de terapia de altas dosis (HDT) seguida de trasplante autólogo de células madre (ASCT), el trasplante sigue siendo el estándar para el tratamiento del mieloma múltiple recién diagnosticado en jóvenes y en pacientes selectos, aptos y de edad avanzada. Para estos pacientes, el tratamiento estándar es una quimioterapia de altas dosis seguida de un trasplante autólogo de células madre. (3)

El enfoque de tratamiento de los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple se basa en dos factores principales: estratificación del riesgo y elegibilidad para el trasplante autólogo de células madre (ASCT), determinada por varios factores que incluyen la edad, el estado funcional y las comorbilidades, otras enfermedades (insuficiencia renal, enfermedad extramedular, leucemia de células plasmáticas, complicaciones neurológicas y renales) que pueden modificar aún más el enfoque y la estratificación del riesgo se realiza utilizando los criterios ISS.

Los pacientes elegibles para el ASCT deben recibir 3–4 ciclos de terapia de inducción seguidos de colecta de células madre. Después de la colecta, los pacientes pueden someterse a ASCT (ASCT temprano) seguido de mantenimiento; o (para pacientes de riesgo estándar) pueden continuar la terapia de inducción durante algunos ciclos más y cambiar a mantenimiento, retrasando el ASCT hasta la primera

recaída (ASCT retrasado). (6) Aunque en los últimos 6 años, se ha mostrado una supervivencia libre de progresión superior para los trasplantes autólogos en comparación con los que recibieron consolidación en pacientes de reciente diagnosticados y que son elegibles para trasplante con mieloma múltiple. (8)

Con el advenimiento de nuevos medicamentos, múltiples ensayos han demostrado la superioridad de los regímenes de inducción que contienen uno o dos agentes nuevos (talidomida o bortezomib) sobre el régimen VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) para aumentar las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o muy buena respuesta parcial (MBRP), previo al ASCT.

Los ensayos que compararon la inducción con dos fármacos (TD: talidomida-dexametasona o BD: (bortezomib-dexametasona) con la inducción con tres fármacos (BTD: bortezomib, talidomida, dexametasona) han demostrado la supremacía de la última combinación. BTD también demostró ser superior a ciclofosfamida, bortezomib, y dexametasona (CyBorD), destacando así el efecto sinérgico de combinar un IMiD (inmunomodulador) con bortezomib y dexametasona. Así, el BTD se convirtió en un régimen de inducción estándar, por lo que el papel de un IP (inhibidor de proteosoma) como el bortezomib es insustituible por su demostrada utilidad en pacientes de alto riesgo. Además, aunque la práctica general es usar 3-4 ciclos de BTD antes del trasplante, el uso de 6 ciclos de BTD se asoció con respuestas más profundas. Esto debe sopesarse frente al aumento de los efectos secundarios, específicamente la neuropatía, al administrar 6 ciclos en lugar de 3-4. (9)

PROBLEMA:

¿Cuál es el resultado: sobrevida global y supervivencia libre de progresión, post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, de pacientes con mieloma múltiple del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo comprendido entre los años 2012 al 2018?

JUSTIFICACIÓN:

El obtener los resultados de sobrevida global y supervivencia libre de progresión nos permitirá evaluar la seguridad y eficacia de los regímenes accesibles utilizados en un entorno real como el nuestro y así como comparar tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y muy buena respuesta parcial (VGPR), según el tratamiento de inducción utilizados. Es de real interés el presente estudio por no contar con datos disponibles sobre dichos resultados en nuestro país, teniendo en cuenta que la accesibilidad a pruebas diagnósticas y nuevos medicamentos es heterogénea en la región. Incluso cuando hay nuevos tratamientos disponibles, existen diferencias considerables con los otros países latinoamericanos en función del acceso al sistema de atención médica, el nivel socioeconómico, la educación, el origen étnico y las creencias y antecedentes culturales. (10)

OBJETIVOS:

1. - Objetivo Principal

- Determinar los resultados del trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, en un país latinoamericano: Perú- Hospital Edgardo Rebagliati en el periodo 2012 al 2018.

2.- Objetivos Específicos.

- Determinar las tasas de sobrevida libre de progresión y sobrevida global en los pacientes con mieloma múltiple post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

- Comparar tasas de respuesta post trasplante autólogo según el régimen de inducción elegido: BTD, CyBorD y/o otros, en los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, elegibles para trasplante autólogo.

- Identificar las características generales, factores pronósticos asociados a los pacientes que son elegibles al ASCT autólogo.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

El diseño del estudio será observacional de cohortes retrospectivo, en pacientes post trasplantados con mieloma múltiple en el Hospital Edgardo Rebagliati en el periodo 2012 al 2018.

POBLACIÓN:

La población comprendida en el presente estudio será constituida por pacientes con MM que han recibido trasplante autólogo como parte del tratamiento en el hospital Edgardo Nacional Rebagliati Martins entre el periodo correspondido entre enero 2012 a diciembre 2018.

1.- Criterios de Inclusión

- Pacientes con Mieloma Múltiple que fueron trasplantados en HNERM, durante el periodo 2012 – 2018.

2.- Criterios de Exclusión:

- Pacientes con MM que fueron trasplantados en otro centro hospitalario.
- Pacientes con MM trasplantados que abandonaron, descontinuaron el seguimiento y manejo en esta institución.
- Pacientes con MM con otros cáncer previos o adyacentes.
- Historias clínicas con datos incompletos.

MUESTRA:

Unidad de Análisis:

Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el hospital Edgardo Rebagliati.

Unidad de Muestreo:

Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron trasplantados en el hospital Edgardo Rebagliati.

Tamaño de la muestra:

Mediante el muestreo probabilístico, aleatorio simple se determinará el tamaño de la muestra. Por lo que cada elemento de la población tendrá la misma probabilidad de conformar la muestra. (anexo 2). Teniendo en cuenta que en el Perú se diagnostican cerca de 500 casos (N) de mieloma múltiple por año según el GLOBOCAN. (2)

VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN:

VARIABLE	INDICADORES	CRITERIOS	ESCALAS MEDICIÓN		
INDEPENDIENTE	EPIDEMIOLOGICO	Años	MENOS DE 40 AÑOS	Ordinal	
			MAS DE 40 AÑOS		
		Género	Masculino /Femenino	Nominal	
		Antecedentes Personales	SI/ NO	Nominal	
	CLINICOS	Tipo de mieloma	IgG o IgA o IgM	Nominal	
		Estratificación clínica Durie-Salmon	Cadenas Ligeras: Lambda o kappa	Ordinal	
			I,II, III	Ordinal	
		C R A B	C - Elevación de calcio (> 11 mg/dL). R – Falla renal (creatinina sérica > 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina (< 40 ml/min). A - Anemia (hemoglobina < 10 g/dL o > 2 g/dL de disminución de lo normal del paciente). B - Enfermedad ósea (≥1 lesiones osteolíticas)	Nominal	
		Compromiso extramedullar	SI O NO	Nominal	
		ECOG	1,2,3,4,5	Ordinal	
	Histopatológico	Aspirado de medula osea	<10%	Razón	
			>10%	Razón	
		Biopsia de hueso	SI/NO	Nominal	
TRATAMIENTO	Esquema terapéutico administrado en inducción.	1 Linea 2 Linea 3 Linea	Nominal		
	Respuesta pre TPH	- RC - MBRP - RP	Nominal		
	Trasplante	Cantidad de células infundidas Día de prendimiento Acondicionamiento	Ordinal		
DEPENDIENTE	PARAMETROS DE EVALUACION POST TPH	Complicaciones tempranas	EMESIS, DIARREA INFECCIOSAS MUCOSITIS	Nominal	
		Mantenimiento	SI/ NO		
		Evaluación de enfermedad	< 7 meses/ > 7 meses 1° AÑO 2° AÑO 3° AÑO		
		Circunstancia actual	En Mantenimiento: talidomida/lenalidomina En Observación En Quimioterapia Falleció		
		Tiempo para la recaída / progresión desde el TPH	Meses establecidos entre el Tph hasta la aparición de nuevo evidencia de la proteína monoclonal en orina y/o suero por PEF O IF. Evidencia de mayor igual del 5% cél. plasmáticas en M.O		

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

Teniendo el registro de pacientes trasplantados en excel con el diagnóstico de MM según los criterios revisados de 2014 del International Myeloma Working Group (IMWG), obtendremos de las historias clínicas resultados como estratificación según el score ISS, datos epidemiológicos, clínicos, citomorfológicos, PEF(proteinograma electroforético), IF(inmunofijación), nefelometría, citometría de flujo en algunos casos, así como tratamiento recibido con al menos un ciclo de CyBorD o BTD(bortezomib-talidomida-dexametazona) u otros como terapia de inducción y con ello también conseguiremos las respuesta previo al trasplante autólogo en el período 2012 a 2018, anexo 1.

ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN:

El presente estudio contará con la evaluación y autorización del comité de ética del hospital Rebagliati donde se llevará acabo y de la universidad peruana Cayetano Heredia.

Por otra parte, se han tenido en cuenta las obligaciones éticas de la Facultad de Medicina del Perú, el artículo 48 que establece que la información obtenida de la investigación médica, cualquiera que sea su contenido, debe ser sometida a publicación para evitar su falsificación o plagio y así mismo su declaración independiente de que exista o no conflicto de interés. Por lo tanto, este estudio se limita a transmitir lo observado en los resultados originales sin modificación o para beneficio personal.

ANALISIS ESTADÍSTICO:

El programa estadístico SPSS v 23.0 será el que se utilice tan pronto como los datos se registran en el instrumento de encuesta.

La estadística descriptiva se utilizará para el análisis de datos. Por esta razón se utiliza el cálculo de la frecuencia. Para las variables cualitativas en estudio se obtendrán datos de distribución de frecuencias y para las variables cuantitativas se obtendrán medidas de centralización y dispersión.

Como parte de la estadística descriptiva, las herramientas a utilizar para la presentación final de los resultados serán con representaciones gráfica y tabulares de ser requerido.

La supervivencia será evaluada por el método de Kaplan – Meier. Además, se realizará y ajustará un análisis univariado usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (análisis multivariado). Se considerará significancia estadística si $p < 0,05$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harousseau J, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(25): 2645–2654.
2. Anand S, Barsouk A. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med. Sci.* 2021; 9(1): 3-16.
3. Wang S, Holzhey T. Impact of the changing landscape of induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in 540 newly diagnosed myeloma patients: a retrospective real-world study. *J. Cancer Res Clin Oncol.* 2022; 149(7): 3739-3752.
4. Goel U, Usmani S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2022; 97(1): S3–S25.
5. Singh G, Savage N. Light Chain–Predominant Multiple Myeloma Subgroup: Impaired Renal Function Correlates with Decreased Survival. *Lab Med.* 2022; 53(2): 145–148.
6. Morales L, Pacheco M. Serum free light chain reference intervals in an Optilite and their influence on clinical guidelines. *Clin Biochem.* 2021;92: 54-60.
7. Perrot A. How I treat frontline transplantation eligible multiple myeloma. *Blood.* 2022;139(19): 2882-2888.
8. Yong K, Wilson W. Upfront autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus carfilzomib–cyclophosphamide–dexamethasone consolidation with carfilzomib maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma in England and Wales (CARDAMON): a randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(2): e93–e106.
9. Al Hamed R, Hamid A. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer Journal.* 2019; 9(4):44-54
10. Schütz N, Ochoa P. Real world outcomes with Bortezomib Thalidomide dexamethasone and Cyclophosphamide Bortezomib dexamethasone induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. A Retrospective Cohort Study from Grupo Argentino de Mieloma Múltiple. *Hematol Oncol.* 2020; 38(3): 363-371.

PRESUPUESTO:

Insumos para la Investigación

CLASIFICADOR DEL GASTO MEF 2011		Unidad de medida	Cantidad	COSTO UNITARIO S./	COSTO TOTAL
BIENES					
2.3.1.5.1.1	Tinta de impresora	unidad	4	70.0	280.00
2.3.1.5.1.2	Papel Bond A4	millar	1 ½	30.0	45.00
2.3.1.5.1.2	Lapiceros	Unidad	9	1.00	9.00
2.3.1.5.1.2	Resaltador	Unidad	4	1.50	6.00
2.3.1.5.1.2	Lápices	unidad	8	1.5	12.00
2.3.1.5.1.2	Folder	Unidad	9	0.5	4.50
2.3.1.5.1.1	Memoria USB	Unidad	1	50.00	50.00
SERVICIOS					
2.3.2.2.2.3	Asesoría estadística	Horas	15	20	300.00
2.3.2.1.1.2	Internet	Horas	100	1.00	100.00
2.3.2.2.4.4	Movilidad	Pasaje(1)	60	1.00	60.00
2.3.2.2.4.4	Fotocopiado	Unidad	0.1	400	40.00
2.3.2.2.4.4	Anillado	Unidad	7	3.00	21.00
2.3.2.2.4.4	Empastado	Unidad	3	30.00	90.00
	TOTAL				1017.5

CRONOGRAMA DEL PROYECTO:

FASE	2023							
	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Revisión bibliográfica								
Elaboración del proyecto								
Aprobación del proyecto								
Aplicación de instrumentos								
Procesamiento y análisis								
Elaboración del informe								
Sustentación de la tesis								
Publicación								

Anexo 1:						
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: RESULTADOS: SG Y SLP en MM post TAPH						
(2012-2018)						
HNERM						
FILIACION:						
NOMBRE:				Autogenerado:		
EDAD:	<65	65-75	> 75	SEXO:	FEMENINO	MASCULINO
Comorbilidades:						
DATOS DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNÓSTICO						
Diagnóstico Clínico (como se registra en HC)						
Fecha de Diagnóstico:				Institución:		
Estadio Clínico Durie-Salmon			I	II	III	
ISS			1	2	3	
Tipo de CM	G		M	A	D	
Cadenas Ligeras			kappa	lambda	NO SECRETOR	
	0		1	2	3	4
Falla renal	SI		N	TRR:	S	N
Plasmocitoma	SI		N	UBICACIÓN		
Lesiones óseas	COLUMNA		CADERA	OTROS:		
Compromiso neurológico	SI		N	CIRUGIA:	S	N
TRATAMIENTO DE INDUCCION						
NUMERO DE LINEAS DE			1	2	3	>
PACIENT	1era línea QT	Respuesta	2da	Respuesta	3era	Respuesta
	1: CTD 2: BTD 3: TD 4: VAD 5: CyBorD 6: VRD	1: Enfermedad estable 2: Parcial 3: Parcial muy buena 4: Completa 5: Completa estricta 6: Progresión	1: No recibió 2: VTD 3: CTD, 4: VAD, 5: BD 6:BCD	1: Enfermedad estable 2: Parcial 3: Parcial muy buena 4: Completa 5: Completa estricta 6: Progresión	1: No recibió 2: VAD 3: BTD 4: CTD	1: Parcial 2: Parcial muy buena 3: Completa 4: Completa estricta
1.-						
RECIBIO RT	SI					
DOSIS:			CICLO		D. Total	
RESPUESTA PRE	RC o sRC		VGPR		Fecha:	
T						
Fecha de colecta				Dosis:		
Acondicionamiento	MEL -200	MEL-		Fecha:		

FECHA DE		Fecha prendimiento:			
Intercurrencias	1: Emesis 2: Síndrome diarreico 3: Mucositis 4: Infección				
Mantenimiento -R	SI	1 Lenalidomida 2 Talidomida	NO TOXICIDAD MANTENIMIENTO		
			SI NO		
	INICIO:		FIN:		
Observaciones:					
RESULTADOS POST TPH					
RESPUESTA 1 MES	1: Parcial	2: Parcial muy buena	3: Completa	4: Completa estricta	5: Recaída
RESPUESTA 2 MESES	1: Parcial	2: Parcial muy buena	3: Completa	4: Completa estricta	5: Recaída
RESPUESTA 3 MESES	1: Parcial	2: Parcial muy buena	3: Completa	4: Completa estricta	5: Recaída
RESPUESTA HASTA LOS 6 MESES					
1: Parcial 2: Parcial muy buena 3: Completa 4: Completa estricta 5: Recaída					
TIEMPO PARA LA RECAÍDA (EN MESES DESPUES DEL TPH)			Fecha:		
RESCATE:	QT		2do TPH		
esquema			Fecha:		
ciclos			Resultados		
TIEMPO PARA LA MUERTE POR CUALQUIER				VIVE:	
ULTIMA					
ISS: Sistema Internacional de Estadificación, TRR: terapia de sustitución renal, BTD: Bortezomib,talidomida y dexametasona. CTD: ciclofosfamida, talidomida y dexametasona. VAD: Vincristina, Adriamicina, Dexametasona. VCD: Borte, Ciclo y dexa. VRD:bortezomib, lenalidomida y dexametasona.TPH trasplante de progenitores hematopoyéticos					

Anexo 2 :

Tamaño de la muestra:

$$n_0 = \frac{z^2 PQ}{E^2}, \quad \text{reajustándose a}$$

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}, \quad \text{donde}$$

- n_0 : Tamaño preliminar de muestra
- Z : Coeficiente de confianza
- PQ : Varianza para variable cualitativa
- E : Error de muestreo
- N : tamaño de población
- n : tamaño final de muestra

- Para determinar el tamaño de la muestra se asumirá una confianza del 95% ($Z=1.96$), un error de muestreo de 5.0% ($E=0.05$), una varianza máxima ($PQ=0.25$) para asegurar un tamaño de muestra lo suficientemente grande respecto al tamaño de la población ($N=500$), teniendo en cuenta que en el Perú cerca de 500 casos de mieloma múltiple por año según el GLOBACAN. (2)

$$n_0 = \frac{1.96^2 * 0.25}{0.05^2} = 384.16$$

$$n = \frac{384.16}{1 + \frac{384.16}{500}}$$

$$n = 218$$

por tanto la muestra estará conformada por 218 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y que serán seleccionados aleatoriamente.