



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

**“Mediana de Sobrevida a 5 años de los pacientes  
diagnosticados con Mieloma Múltiple  
en Hospital Cayetano Heredia entre los años 2015 al 2019”.**

Nombre del Autor: VELASCO RODRIGUEZ, Fabiola Esther

Nombre del Asesor: TOKUMURA TOKUMURA, Carmen Carolina

**Lima – Perú  
2020**

## 2. RESUMEN

**Introducción:** En una de las gammapatías monoclonales denominada Mieloma Múltiple existe una proliferación neoplásica de células plasmáticas, las cuales son capaces de secretar proteínas de tipo monoclonal. El tiempo que transcurre desde que se detecta este desorden clonal o desde que inicia la terapia farmacológica hasta su última evaluación, está representado por la mediana de supervivencia de los pacientes con esta neoplasia. **Objetivo:** Determinar la mediana de supervivencia a 5 años de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple del Hospital Cayetano Heredia de Lima desde el 2015 al 2019. **Método:** Longitudinal, descriptivo correlacional. Participantes: muestra probabilística sistemática de 20 personas con diagnóstico de Mieloma múltiple que cumplan con los criterios de inclusión. Se obtendrán los datos característicos a través de las historias clínicas plasmándolos en la ficha de recolección. La evaluación de las variables cuantitativas para el análisis univariado será realizado a través de medidas de tendencia central (media), distribución de frecuencias; y medidas de dispersión como el rango y la desviación estándar. La presente investigación resulta factible y conveniente porque otorga datos de la población afectada en nuestra institución.

**Palabras Clave:** Mieloma Múltiple, Mediana de Supervivencia.

## 3. INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de las gammapatías monoclonales se ubica una patología denominada Mieloma Múltiple (MM), la cual representa desordenes clonales de células plasmáticas (CP) productoras de paraproteína, constituyendo alrededor del 10% de todas las neoplasias hematológicas (1).

A lo largo de los años, se han instaurado diferentes esquemas de tratamiento para MM recién diagnosticado, no sólo influenciados por la estratificación de riesgo para la decisión de la terapéutica inicial, si no también, teniendo en cuenta si el paciente es elegible o no para la realización de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH) (2).

De esta manera la Mediana de Supervivencia a 5 años representa el tiempo que pasa desde el diagnóstico de Mieloma Múltiple o desde el inicio del tratamiento de esta neoplasia hasta nuestra última observación (3,4).

Nuevos enfoques terapéuticos han aparecido con el tiempo, existiendo evidencia internacional de que los diagnosticados con MM, mínimamente, han duplicado su tasa de supervivencia (5). Además, se reporta un incremento de 14% en las últimas dos décadas, con una mediana de supervivencia entre los 29 y 62 meses (1). La Sociedad Americana Contra El Cáncer reporta una supervivencia global de Mieloma Múltiple en estadio clínico II de 83 meses y en estadio clínico III de 43 meses (6).

En el año 2016, el ensayo FIRST sobre Mieloma Múltiple (MM-020) publicó los resultados finales de supervivencia de aquellas personas de nuevo diagnóstico y

no cumplidores de los criterios de elegibilidad para TCH autólogo, los cuales fueron presentados a la 58ª Reunión Anual de Hematología de la Sociedad Americana (ASH). La supervivencia global fue analizada con una mediana de seguimiento a 67 meses; siendo superior en los pacientes que recibieron la terapia compuesta por Lenalidomida y Dexametasona (Rd) hasta su progresión frente a los que recibieron la triple terapia con Melfalán, Prednisona y Talidomida (MPT), logrando además reducción del riesgo de decesos del 22% (HR 0.78; IC 95% 0.67-0.92; p=0.00234). El objetivo primario de este ensayo pivotal fue valorar la sobrevida libre de progresión en aquellos con MM de nuevo diagnóstico no elegibles a TCH autólogo, e igualmente se observó que el grupo tratado con lenalidomida vía oral más dosis bajas de dexametasona (Rd) hasta la progresión de la enfermedad obtuvo superioridad estadísticamente significativa ante la triple combinación de melfalán, prednisona y talidomida (MPT) (7,8).

Si bien es cierto que en la actualidad se han presentado novedosos e importantes avances terapéuticos (4), aún existe una cantidad considerable de pacientes que fallecen precozmente después del diagnóstico (5). Por otro lado, también existen pacientes cuya mediana de sobrevida puede llegar hasta 2,5 a 3 años (3). Con lo antes mencionado se pone en evidencia el variable pronóstico de esta discrasia.

Por lo antes expuesto, es importante determinar la mediana de sobrevida de los diagnosticados con MM en el Hospital Cayetano Heredia, dado que en la actualidad no contamos con datos conocidos de estudios sobre la epidemiología de Mieloma Múltiple en nuestra institución.

De esta manera, podemos obtener información sobre la implicancia de las drogas usadas en nuestro Hospital, determinar si estos tratamientos implementados describen características similares a las descritas en los estándares de la literatura internacional; permitiéndonos aportar información útil a nuestro medio, que pueda incluso, generar mejorías en la práctica clínica.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Determinar la Mediana de Sobrevida a 5 años en pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple en el Hospital Cayetano Heredia durante el periodo 2015 - 2019.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- 1) Determinar el estadio clínico de la enfermedad al debut en los pacientes con diagnóstico de MM atendidos en el Hospital Cayetano Heredia.
- 2) Determinar las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de MM atendidos en el Hospital Cayetano Heredia.

## **5. MATERIAL Y MÉTODO**

### **a) Diseño del estudio:**

Debido a que el presente estudio realizará la recolección de su información mediante revisión de historias clínicas, se clasifica como un estudio retrospectivo. Además, dependiendo de la naturaleza de los objetivos y según el nivel de conocimiento deseado es un estudio descriptivo y correlacional.

**b) Población:**

El presente estudio considera como población a los 20 casos de pacientes con MM del Hospital Cayetano Heredia diagnosticados desde el 2015 hasta el 2019, que cumplan los con los criterios de inclusión.

**c) Muestra:**

Dada la trascendencia de la investigación para los resultados que se pretenden obtener, se tomará a toda la población como el marco muestral que cumpla con los criterios de inclusión desde los meses de enero 2015 a diciembre 2019, en Hospital Cayetano Heredia de Lima.

**Criterios de Inclusión**

- Pacientes con mayoría de edad (> de 18 años), de sexos femeninos o masculinos.
- Pacientes atendidos en Hospital Cayetano Heredia de Lima.
- Pacientes con diagnóstico de MM.

**Criterios de Exclusión**

- Pacientes que no tengan historia clínica completa.
- Pacientes menores de 18 años.

**d) Definición operacional de variables:**

<b>Variab</b> les	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Registro</b>
<b>Variable Independiente</b> <b>Mieloma Múltiple Sintomático</b>	Se define MM con más del 10% de clonalidad de CP en médula ósea (MO) por citometría de flujo o confirmación de plasmocitoma óseo o extramedular en biopsia; con eventos definidores de MM: daño de órgano (síntomas CRAB) o biomarcadores de malignidad (9).	Clonalidad de CP en MO $\geq 10\%$ o plasmocitoma  Extramedular/Óseo confirmado por biopsia, además de:  A) Daño de órgano blanco (CRAB):  • Hb < 10mg/dl o disminución de Hb > 2mg/dl.  • Calcio sérico $\geq 11$ mg/dl o $\geq 1$ mg/dl del LSN.	Nominal	La información será registrada en la Ficha de Recolección, a partir de revisión de Historias Clínicas.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depuración de creatinina &lt;40ml/min</li> <li>o creatinina sérica <math>\geq 2</math>mg/dl.</li> <li>• Presencia de <math>\geq 1</math> lesiones osteolíticas, de <math>\geq 5</math>mm c/u por TAC o Rx convencional.</li> <li>B) Presencia <math>\geq 1</math> biomarcadores de malignidad, incluso en ausencia de CRAB:</li> <li>• Clonalidad de CP <math>\geq 60\%</math> en MO.</li> <li>• Relación de Cadena ligera libre (CLL) afectada / no afectada <math>\geq 100</math> (CLL afectada <math>\geq 100</math> mg/l)</li> <li>• Resonancia Magnética con 2 o más lesiones focales <math>\geq 5</math>mm c/u.</li> </ul>		
<b>Variable Independiente</b>  <b>Estadio del Mieloma Múltiple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clasificación Durie-Salmon:</li> <li>- Índice Pronóstico Internacional:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadio I</li> <li>- Estadio II</li> <li>- Estadio III</li> <li>- A: Creatinina &gt;2gr/dl</li> <li>- B: Creatinina &lt;2gr/dl</li> <li>- Estadio 1</li> <li>- Estadio 2</li> <li>- Estadio 3</li> </ul>	Nominal	La información será registrada en la Ficha de Recolección, a partir de revisión de Historias Clínicas.
<b>Variable Independiente</b>  <b>Mediana de Sobrevida a 5 años.</b>	Tiempo en meses que pasa desde el diagnóstico de Mieloma Múltiple o desde el inicio del tratamiento de esta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Censurado (Vivo)</li> </ul>	Nominal	La información será registrada en la Ficha de Recolección,

	neoplasia hasta la última observación.			a partir de revisión de Historias Clínicas.
<b>Covariable</b> <b>Edad</b>	Tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo.	18 años - 40 años 41 años - 50 años 51 años - 60 años Más de 60 años	Nominal	La información será registrada en la Ficha de Recolección, a partir de revisión de Historias Clínicas.

**e) Procedimientos y técnicas**

La obtención de los datos se realizará a través de la exploración de la historia clínica, la cual se ubicará en los archivos generales del Hospital Cayetano Heredia de Lima. Se escogerán para su revisión, todas las historias de los pacientes que tengan diagnóstico de Mieloma Múltiple. Posterior a ello, se realizará la recopilación de las características de la población, las cuales serán adecuadamente registradas en la ficha indicada en el ANEXO 01.

**f) Aspectos éticos del estudio:**

En salvaguarda de la privacidad del paciente, se le registrará conforme el número de historia clínica correspondiente, mas no se tomará registro del nombre ni documento de identidad.

Debido a que en este estudio utilizaremos información registrada en la historia clínica, la firma del consentimiento informado no será necesaria.

Serán el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia de Lima, los encargados de la revisión del presente estudio.

No existe ningún vínculo económico ni comercial declarada por el investigador del presente estudio.

**g) Plan de análisis:**

Toda la información recopilada mediante el formato de recolección se ingresará a una tabla del programa Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 365 MSO (16.0.12730.20252); posteriormente, una base de datos será elaborada en el programa SPSS versión 26.0. Con dicho reporte se llevará a cabo el análisis descriptivo y la elaboración de las respectivas tablas y gráficos.

Se realizará el análisis univariado para cada variable: como análisis descriptivo se utilizarán frecuencias y porcentajes y como prueba comparativa: Chi Cuadrado para comparación de proporciones. La sobrevivida de los pacientes será calculada como mediana de sobrevivida en meses y se generarán curvas de sobrevivida

mediante el método de Kaplan Meier. Una  $p < 0.05$  será considerado como estadísticamente significativo.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rachel W., Jason T. Economics of Multiple Myeloma. *Blood* 2018 132:4773.
2. Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JL. Multiple mieloma. In: American Society of Hematology. Hematology. Education Program Book. Washinton: Amgen; 2001.pp. 63-88.
3. Bataille R, Harousseau JL. Multiple Myeloma. *N. Engl J Med* 1997; 36: 1657-64.
4. Arce MA, Aparicio JL. Mieloma múltiple. Estudio clínico y anatomopatológico. III Congreso Nacional, V Jornada Latinoamericana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. La Habana: Palacio de las Convenciones; 1997.pp. 145
5. San Miguel JF. Introduction to a series of reviews on multiple mieloma. *Blood*, 14 May 2015. Volumen 125, Número 20.
6. Prieto L, Vanegas E, Abello V, Reyes JE. Efectividad y seguridad de bortezomib y lenalidomida comparados con regímenes que no los contienen para pacientes con mieloma múltiple. Reporte N° 135. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
7. 58ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH). Datos finales del ensayo FIRST (MM-020) demuestran una mayor supervivencia de REVLIMID® (lenalidomida) y dexametasona frente a triple terapia en pacientes con mieloma múltiple. 2016.
8. Delforge M et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 2015; 100(6):826-33
9. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. Mieloma Múltiple. Versión 3.1. PETHEMA 2017.

## 7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

### Presupuesto

<b>Recursos</b>	<b>Costo Unitario en soles</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Total</b>
<b>PERSONAL</b>			
Investigador	Ad Honorem		Ad Honorem
Asesor de la Investigación	Ad Honorem		Ad Honorem
<b>BIENES</b>			
Lapiceros	1	10	10.00
Papel	25 x paquete de 1000 hojas	2 paquetes	50.00
USB	30.00	2	60.00
<b>SERVICIOS</b>			
Asesoramiento	150.00	5	750.00
Digitado e Impresión	0.10	1000	100.00
Horas de Internet	1	60 horas	60.00
Empastados	5	2	10.00
Movilidad y viáticos	30 x día	4	120.00
Otros			
<b>TOTAL</b>			<b>S/. 1160.00</b>

## Cronograma

Actividades	2019			
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
1. Arqueo bibliográfico				
2. Elaboración del Marco Teórico				
3. Recolección de Datos				
4. Procesamiento de Datos				
5. Análisis de los Datos				
6. Revisión y corrección del borrador				
7. Presentación y publicación del informe				

## 1. ANEXOS

### -Ficha de recolección de datos

#### I. DATOS GENERALES:

##### Edad:

18 a 40 años ( )

41 a 50 años ( )

51 a 60 años ( )

Más de 60 años ( )

##### Grado de Instrucción

Primaria ( )

Secundaria ( )

Técnico ( )

Profesional ( )

##### Ocupación:

Ama de casa ( )

Obrero ( )

Técnico ( )

Profesional ( )

#### II. DATOS ESPECIFICOS

##### Patologías previas:

– Diabetes ( )

– Hipertensión arterial ( )

– Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ( )

– Cataratas ( )

– Insuficiencia Cardíaca ( )

– Trombosis venosa ( )

– Otra: \_\_\_\_\_

##### Análisis Bioquímico

– Hemoglobina (g/dL): \_\_\_\_\_

- Plaquetas : \_\_\_\_\_
- Leucocitos : \_\_\_\_\_
- Calcio corregido (mg/dL) : \_\_\_\_\_
- Albúmina sérica (g/dL) : \_\_\_\_\_
- Relación Albumina/Globulina: \_\_\_\_\_
- $\beta$ 2 microglobulina (mg/L) : \_\_\_\_\_
- Creatinina (mg/dL) : \_\_\_\_\_
- DHL UI/L : \_\_\_\_\_

### Estudio de Imágenes

- Presencia de lesiones líticas por Radiografía:
  - o SI  NO
- Presencia de lesiones líticas por TEM:
  - o SI  NO

### Diagnóstico de Mieloma Múltiple

<b>CITOMETRÍA DE FLUJO:</b> CITOMETRÍA DE FLUJO $\geq$ 10%: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- <b>Plasmocitoma Óseo o Extramedular</b> documentado en biopsia tisular: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- <b>Hipercalcemia:</b> Ca sérico $\geq$ 0.25 mmol/L ( $\geq$ 1 mg/dL) del límite superior de la normalidad o Calcio total $\geq$ 2.75 mmol/L ( $\geq$ 11 mg/dL): _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- <b>Insuficiencia renal:</b> aclaramiento de creatinina $<$ 40 mL/min o creatinina sérica $\geq$ 177 $\mu$ mol/L ( $\geq$ 2 mg/dL): _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- <b>Anemia:</b> descenso de Hb $>$ 20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb $<$ 100 g/L: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- <b>Lesiones óseas:</b> una o más lesiones osteolíticas por Rx convencional, TAC o TAC-PET: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- Pico monoclonal en electroforesis de proteínas sérica: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- Componente monotípico por Inmunofijación sérica: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- Dosaje de cadenas ligeras: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- CP clonales en MO $\geq$ 60%: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>

- FLC ratio cadena alterada / cadena no-alterada $\geq 100$ (además la FLC de la cadena alterada debe ser $\geq 100$ mg/L): _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- Estudio RM con >1 lesión focal: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>
- Dosaje de Inmunoglobulinas: IgM < 0.05 g/dL, IgA < 0.1 g/dL o IgG < 0.6 g/dl: _____	<b>SI</b>	<b>NO</b>

**Fecha** \_\_\_\_\_ **de** \_\_\_\_\_ **Diagnóstico:** \_\_\_\_\_

### Estadaje de Mieloma Múltiple según Durie - Salmon

**Estadio I:** \_\_\_\_\_ **Estadio II:** \_\_\_\_\_ **Estadio III:** \_\_\_\_\_

**A:** \_\_\_\_\_

**B:** \_\_\_\_\_

### Durie-Salmon<sup>(9)</sup>

**DURIE-SALMON (DS)** (estimación de masa tumoral)

Estadio Durie-Salmon (masa tumoral)	Hb (g/dL)	Ca (mg/dL)	Rx	CM
I (baja)	>10	Normal ó <10.5	Normal o Plasmocitoma solitario	<b>Bajo CM</b> IgG < 5 g/dL IgA < 3 g/dL BJ < 4 g/24 hs
II (intermedia)	No cumple criterios de estadios I ni III			
III (Alta)	< 8.5	>12	Lesiones líticas avanzadas (escala 3)	<b>Alto CM</b> IgG > 7 g/L IgA > 5 g/dL BJ > 12 g/24 hs

#### Subclasificaciones:

● Según función renal:

A: Función renal normal (Cr < 2 mg/dL)

B: Función renal anormal (Cr  $\geq 2$  mg/dL)

● Escala ósea (según afectación ósea por RX convencional)

0: Ausencia de lesiones óseas

1: Osteoporosis patológica

2: Lesiones óseas líticas

3: Lesiones óseas líticas en más de 3 territorios (cráneo, costillas y esternón, cintura escapulo-humeral, cintura pélvica y fémures) o fractura patológica no vertebral.

**Estadaje de Mieloma Múltiple según Índice Pronóstico Internacional<sup>(9)</sup>**

**Estadio 1:** \_\_\_\_\_ **Estadio 2:** \_\_\_\_\_ **Estadio 3:** \_\_\_\_\_

***INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (ISS)***

- Estadio I
  - Beta2-microglobulina < 3,5 mg/l
  - Albúmina sérica  $\geq$  3,5 g/dl
- Estadio II: no cumple criterios ISS-I ni ISS-III
- Estadio III
  - Beta2-microglobulina  $\geq$  5,5 mg/l

**Tipo de Quimioterapia:** \_\_\_\_\_

**Número de ciclos de Quimioterapia:** \_\_\_\_\_

○ **Fecha de inicio:** \_\_\_\_\_

**Fecha de término:**

\_\_\_\_\_

**Mediana de Sobrevida:** \_\_\_\_\_ **meses.**

**Alta**

– Mejoría

SI  NO

– Defunción

SI  NO