

Resultados de tres esquemas de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años

Alvarado-Ibarra M, Briones-Cerecero R, López-Hernández MA, Álvarez-Vera JL, Ortiz-Zepeda SM, Ramos-León EM

Resumen

ANTECEDENTES: los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple mayores de 65 años representan un grupo poco estudiado, en el que se han reportado medianas de supervivencia de 6 a 22 meses, con algunos factores de mal pronóstico no bien estudiados, como el estado físico, las concentraciones de creatinina o distintos tipos de tratamiento que incluyan nuevas terapias.

OBJETIVO: conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes mayores de 65 años de edad, comparando tres esquemas de tratamiento que incluyeron quimioterapia, talidomida o bortezomib.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio retrospectivo, prolectivo, observacional, descriptivo, comparativo, unicéntrico, en el que se incluyeron pacientes del servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de la Ciudad de México con diagnóstico de mieloma múltiple, mayores de 65 años de edad, en diferentes estadios de la enfermedad, clasificados por los sistemas ISS y Durie-Salmon, en el que se valoraron distintas variables que incluyeron edad, sexo, escala ECOG, hematocrito, conteo plaquetario, concentraciones séricas de calcio, creatinina, albúmina, tipo de componente monoclonal, concentraciones de DHL, antecedente de insuficiencia renal y existencia de fracturas. Los pacientes se dividieron en tres grupos, de acuerdo con el esquema de quimioterapia recibido.

RESULTADOS: se estudiaron 53 pacientes mayores de 65 años de edad, con diagnóstico de mieloma múltiple, comprendidos de octubre de 1999 a septiembre de 2014, con media de edad de 74 años (65-92); 57% eran hombres, divididos de la siguiente manera: grupo 1, siete pacientes; grupo 2, 35 pacientes y grupo 3, 11 pacientes. Los pacientes mostraron respuesta inicial de la siguiente manera: remisión completa, 32; respuesta parcial, 12; falla al tratamiento, 2; no evaluable, 7. Se reportó diferencia estadística en cuanto al estadio por ISS estadio II ($p=0.044$). La supervivencia libre de progresión fue de 17 meses en el grupo 1, 80 meses para en grupo 2 y una media no alcanzada en el grupo 3 ($p=0.03$). La supervivencia global para el grupo 1 reportó mediana de 34 meses, de 50 meses en el grupo 2 y no alcanzada para el grupo 3 ($p=0.76$). Se evaluó la incidencia de neuropatía, eventos trombóticos o infecciones por herpes, sin reportar diferencia significativa en los tres grupos.

CONCLUSIÓN: el tratamiento con esquemas con talidomida o bortezomib mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes mayores de 65 años, en comparación con sólo

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Martha Alvarado Ibarra
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Briones-Cerecero R, López-Hernández MA, Álvarez-Vera JL y col. Resultados de tres esquemas diferentes de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años. Rev Hematol Mex. 2016 abril;17(2):90-98.

quimioterapia, sin reportar diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en los tres grupos.

PALABRAS CLAVE: mieloma múltiple, quimioterapia, talidomida, bortezomib, supervivencia libre de progresión, supervivencia global.

Rev Hematol Mex. 2016 Apr;17(2):90-98.

Results of three schemes of treatment in patients with multiple myeloma older than 65 years.

Alvarado-Ibarra M, Briones-Cerecero R, López-Hernández MA, Álvarez-Vera JL, Ortiz-Zepeda SM, Ramos-León EM

Abstract

BACKGROUND: Patients diagnosed with multiple myeloma aged 65 years is a little-studied group, where median survival have been reported between 6 and 22 months, with some poor prognostic factors not well studied, such as physical state, serum levels of creatinine or administration of many types of treatment including new therapies.

OBJECTIVE: To know the overall survival and progression-free survival in patients over 65 years, comparing three treatment regimens that included chemotherapy, thalidomide or bortezomib.

PATIENTS AND METHOD: A retrospective, prolective, observational, descriptive, comparative, unicenter study was done with patients diagnosed with multiple myeloma older than 65 years, in different stages of disease classified by ISS and Durie-Salmon, evaluating different variables included age, gender, ECOG, hematocrit, platelet count, serum calcium, serum creatinine, albumin, type of monoclonal component, DHL levels, history of renal failure, presence of fractures. Patients were divided into three groups according to the received chemotherapy.

RESULTS: We studied 53 patients older than 65 years diagnosed with multiple myeloma, including since October 1999 to September 2014, with median age of 74 years (65-92), with 57% male, receiving induction schemes: 7 patients on group 1, 35 patients on group 2 and 11 patients on group 3, presenting an initial response as follows: complete remission, 32; partial response, 12; failure 2; not evaluable, 7, with statistical difference for staging by ISS stage II ($p=0.044$). The median of progression free survival was 17 months in group 1, 80 months on group 2, and not reached in the group 3 ($p=0.03$); the median of overall survival for group 1 was 34 months, 50 months for patients in group 2 and not reached for

patients in group 3 ($p=0.76$). There were not significant differences in the incidence of neuropathy, thrombotic events or herpes infections in the three groups.

CONCLUSION: Treatments with thalidomide and bortezomib schemes improve both progression-free survival as well as overall survival in patients over 65 years compared with chemotherapy alone, without significant differences in the incidence of adverse events in the three groups.

KEYWORDS: multiple myeloma; chemotherapy; talidomide; bortezomib; progression-free survival; overall survival

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Martha Alvarado Ibarra
normoblasto@gmail.com

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas en el microambiente de la médula ósea, que puede infiltrar sitios extramieloides con la existencia de una proteína monoclonal en sangre u orina, con asociación de disfunción orgánica. Representa aproximadamente 1% de las neoplasias y 13% de las malignidades hematológicas.

Se cree que el mieloma evoluciona más comúnmente a partir de una gammapatía monoclonal de significado indeterminado (por lo general conocida como GMSI), que progresa a mieloma asintomático y, finalmente, a mieloma sintomático. Varias anomalías genéticas que se producen en las células plasmáticas tumorales juegan un papel importante en la patogénesis del mieloma. Por principio, se encuentran translocaciones cromosómicas tempranas en la región variable de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 (q32.33), que más comúnmente yuxtapone a MAF (t [14; 16] [q32.33; 23]) y MMSET en el cromosoma 4p16.3. Este proceso resulta en la desregulación de los dos genes adyacentes, MMSET en todos los casos, y FGFR3 en 30% de los casos. Luego, ocurre la aparición tardía de

translocaciones y mutaciones de genes que están implicados en la progresión de la enfermedad que incluyen cariotipos complejos, anomalías en el MYC, la activación de NRAS y KRAS, mutaciones en FGFR3 y TP53, y la inactivación de inhibidores de ciclina-quinasa dependientes CDKN2A y CDKN2C. Otras alteraciones implicadas en la patogénesis del mieloma múltiple son la desregulación epigenética, alteración en la expresión de microARN y la metilación de genes. Las anomalías genéticas alteran la expresión de moléculas de adhesión en las células de mieloma, así como las respuestas a los estímulos de crecimiento en el microambiente.

La mediana de supervivencia en pacientes mayores de 65 años de edad es de 6 meses sin tratamiento, que se incrementa a 56 meses en los pacientes con tratamientos nuevos, que incluyen inhibidores de proteosomas o inmunomoduladores.

El estándar de tratamiento en pacientes de nuevo diagnóstico de mieloma múltiple implica la prescripción de melfalán y prednisona; en la actualidad, la combinación de nuevos medicamentos como bortezomib, talidomida y lenalidomida con dexametasona han incrementado su prescripción; en varios estudios han

mostrado mejoría en el pronóstico, prolongando la supervivencia en ancianos y en pacientes no aptos para someterse a trasplante. Sin embargo, la administración de estos medicamentos está acompañada de diversos efectos adversos relacionados con el tratamiento, lo que es particularmente marcado en pacientes ancianos. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados terapéuticos con los esquemas utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple en enfermos mayores de 65 años de edad.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, prolectivo, observacional, descriptivo, comparativo, unicéntrico, en el que se estudiaron pacientes del servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de la Ciudad de México con diagnóstico de mieloma múltiple mayores de 65 años de edad.

Los pacientes se distribuyeron en tres grupos de acuerdo con los protocolos vigentes en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de la Ciudad de México, de la siguiente manera:

Grupo 1: melfalán, 0.25 mg/kg/día, VO, en ayuno (días 1 a 4), cada cuatro semanas (18 ciclos). Prednisona, 60 mg/m² SC/día (días 1 a 4), cada cuatro semanas (18 ciclos).

Grupo 2: melfalán, 0.25 mg/kg/día, VO, en ayuno (días 1 a 4), cada cuatro semanas (18 ciclos). Prednisona, 60 mg/m² SC/día (días 1 a 4), cada cuatro semanas (18 ciclos). Talidomida, 200 mg/día (continuo), iniciando con 100 mg/día.

Grupo 3: esquema Bordox: bortezomib, 1.3 mg/m² 2/semana, en las semanas 1, 2, 4 y 5. Doxorubicina, 30 mg/m² 1/semana, en las semanas 1 y 4. Dexametasona, 40 mg/m² 2/semana, en las semanas 1, 2, 4 y 5.

Esquema Borcic: bortezomib, 1.3 mg/m² 2/semana, en las semanas 1, 2, 4 y 5. Ciclofosfámid, 300 mg/m² 1/semana, en las semanas 1 y 4. Dexametasona, 40 mg/m² 2/semana, en las semanas 1, 2, 4 y 5.

Se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes, así como las hojas de concentración del servicio de Hematología, con los criterios ya mencionados, para evaluar las características de base; posteriormente se agrupó a los pacientes de acuerdo con el esquema de quimioterapia correspondiente. Se analizó la respuesta inicial alcanzada por tratamiento de quimioterapia, factores que pudieron influir en esta respuesta inicial, supervivencia global y supervivencia libre de progresión, de acuerdo con el tratamiento de quimioterapia, así como la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento y las causas de mortalidad.

Análisis estadístico

Se realizó con el programa estadístico SPSS la regresión SS v. 21.0 Chicago, Illinois para Windows. La estadística descriptiva se hizo con medidas de tendencia central y de dispersión. Se analizó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años de edad mediante la regresión lineal de Cox y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis de asociación se utilizó correlación de Pearson y Spearman, para la correlación de variables numéricas se utilizó la prueba ANOVA, considerando significación estadística con p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 53 pacientes mayores de 65 años de edad, de octubre de 1999 a septiembre de 2014, con media de edad de 74 años (65-92); 30 (57%) eran hombres, con estadio inicial en la escala Durie-Salmon I: 16 pacientes (30%),

II: 19 pacientes (36%), III: 18 pacientes (34%) y según la escala ISS: estadio I: 16 pacientes (30%), II: 22 pacientes (41%) y III: 15 pacientes (28%). En el momento del diagnóstico se reportó insuficiencia renal en 15 pacientes (28%) y estado físico al inicio con EGO 0: 22 pacientes, ECOG 1: 11 pacientes, ECOG 2: siete pacientes, ECOG 3: seis pacientes y ECOG 4: siete pacientes, con media de hematocrito al diagnóstico de 31% (15-48%), creatinina media de 1.7 mg/dL (0.5-7 mg/dL), albúmina de 3 g/dL (1.4-4.4 g/dL), beta-2-microglobulina de 4 (0.2-81), DHL 267 (68-1,173); asimismo, la inmunoglobulina más frecuente asociada con mieloma múltiple fue IgA, en 25 pacientes, seguida de IgG en 14 pacientes y no secretora en 14 pacientes; se registraron 21 pacientes diabéticos (40%) y 29 pacientes hipertensos (55%). Las características basales se muestran en el Cuadro 1.

No existió diferencia significativa de acuerdo con el estado funcional por ECOG ($p=0.37$), estadio por Durie-Salmon ($p=0.51$), insuficiencia renal al diagnóstico ($p=0.79$), existencia de fracturas ($p=0.72$), hipertensión arterial sistémica ($p=0.61$), diabetes mellitus ($p=0.045$). Se reportó diferencia significativa en el grupo de pacientes con IgA ($p=0.03$) y en cuanto al estadio II por ISS ($p=0.044$). Los esquemas de inducción los recibieron: en el grupo 1, siete pacientes; grupo

2, 35 pacientes y en el grupo 3, 11 pacientes, con respuesta inicial de la siguiente manera: remisión completa, 32 pacientes; respuesta parcial, 12; falla al tratamiento 2 y no evaluable, siete pacientes. Los resultados por grupos según la respuesta inicial se muestran en el Cuadro 2.

En el análisis univariado y multivariado entre respuesta inicial y características de base al diagnóstico se analizaron las variables de edad, sexo, ECOG, ISS, estadio por Durie-Salmon, tipo de inmunoglobulina, beta-2-microglobulina, calcio, hematocrito, conteo plaquetario, albúmina, DHL, reacción en cadena de la polimerasa y porcentaje de células plasmáticas al diagnóstico, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.89$); sólo en cuanto a las concentraciones de creatinina al diagnóstico, con incremento en el número de casos no evaluables, que mostró diferencia, con $p=0.02$, como se muestra en el Cuadro 3.

Cuadro 2. Respuesta al tratamiento

Datos	Respuesta completa	Respuesta parcial	Falla	No evaluable	
Grupo 1	2	4	1	0	$p=0.031$
Grupo 2	21	9	1	4	
Grupo 3	9	0	0	2	

Cuadro 1. Datos basales

Datos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Hematocrito %, media (intervalo)	33 (15-45)	31 (15-48)	30 (18-45)	0.85
Plaquetas $\times 10^3$, media (intervalo)	238 (70-324)	248 (67-480)	265 (138-480)	0.86
Calcio mg/dL, media (intervalo)	10.81 (9-15)	10.7 (7.8-16)	9.1 (7.9-11.8)	0.11
B2-microglobulina, media (intervalo)	4.3 (0.2-12)	2.0 (0.2-14)	3.6 (0.3-9.8)	0.2
Creatinina mg/dL, media (intervalo)	1.08 (0.6-2.5)	1.7 (0.5-7)	2 (0.6-5.7)	0.38
Albúmina g/dL, media (intervalo)	2.6 (1.4-3.7)	3.0 (1.8-4.2)	3.1 (2-4.4)	0.4
Deshidrogenasa láctica, media (intervalo)	194 (94-554)	183 (68-488)	291 (78-1,173)	0.17
Proteína C reactiva, media (intervalo)	28 (2-162)	19.6 (1-74)	5.9 (1-21)	0.19
Células plasmáticas %, media (intervalo)	28 (5-55)	38 (5-88)	4 (0-80)	0.48

Cuadro 3. Concentraciones de creatinina de acuerdo con la respuesta inicial alcanzada

Respuesta inicial	Valores	p
Respuesta completa	Media 1.586 mg/dL (0.5-7)	0.02
Respuesta parcial	Media 1.355 mg/dL (0.6-2.5)	
Falla	Media 0.950 mg/dL (0.9-1)	
No evaluable	Media 3.860 mg/dL (0.9-6.9)	

La incidencia de la progresión, de acuerdo con el esquema de tratamiento, se comunica en el Cuadro 4.

La supervivencia libre de progresión fue de 17 meses en el grupo 1, de 80 meses para el grupo 2 y en el grupo 3 se reportó una media no alcanzada ($p=0.03$), como se muestra en la Figura 1.

En la supervivencia global para los pacientes del grupo 1, la mediana fue de 34 meses, para el grupo 2 fue de 50 meses y en el grupo 3 ($p=0.76$) no se alcanzó por los pacientes, como se comunica en la Figura 2.

Ocurrieron 22 defunciones, cuyas causas se muestran en el Cuadro 5. Se muestra una diferencia estadísticamente significativa en los eventos secundarios a infección como primera causa de muerte. En cuanto a efectos adversos, la incidencia de neuropatía grado I-II se observó en 21 pacientes (39%), grado III-IV en 21 pacientes

Cuadro 4. Incidencia de progresión por esquema de quimioterapia

Datos	Sin progresión	Progresión	p
Grupo 1	1	6	0.001
Grupo 2	25	10	
Grupo 3	11	0	

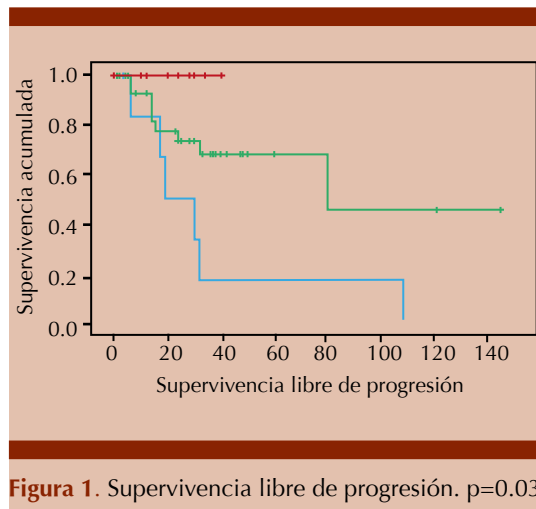


Figura 1. Supervivencia libre de progresión. $p=0.03$.

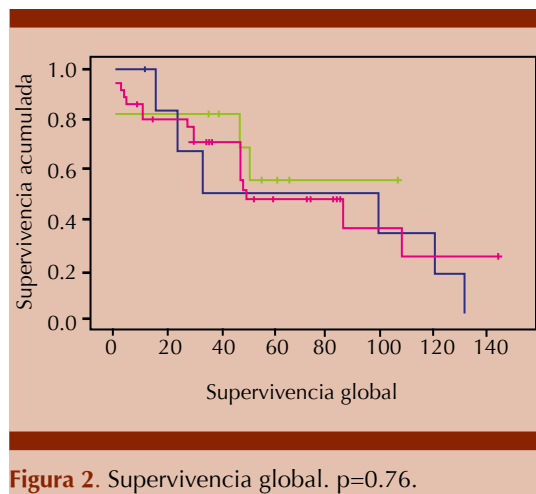


Figura 2. Supervivencia global. $p=0.76$.

(39%) y 11 pacientes (12%) sin neuropatía. Se reportó infección herpética en siete pacientes (13%) y eventos trombóticos en seis pacientes (11%). Cuadros 6 a 8

En el análisis univariado y multivariado entre la existencia de comorbilidades y supervivencia global se estudió la existencia de fracturas, hipertensión arterial sistémica, diabetes, neuropatía y trombosis, sin observar diferencia estadística ($p=0.828$).

Cuadro 5. Causas de defunción

Datos	Actividad	Infección	No evaluable	p
Grupo 1	3	3	0	0.047
Grupo 2	2	10	0	
Grupo 3	0	2	2	

Cuadro 6. Incidencia de neuropatía por esquema de tratamiento

Datos	Sin neuropatía	Grado I-II	Grado III-IV	p
Grupo 1	1	3	3	0.97
Grupo 2	8	13	14	
Grupo 3	2	5	4	

Cuadro 7. Incidencia de eventos tromboticos por esquema de tratamiento

Datos	Trombosis	Sin trombosis	p
Grupo 1	1	6	0.94
Grupo 2	4	31	
Grupo 3	1	10	

Cuadro 8. Incidencia de infección por herpes por esquema de tratamiento

Datos	Sin infección	Infección	p
Grupo 1	5	2	0.35
Grupo 2	32	3	
Grupo 3	9	2	

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en nuestro centro hospitalario. Representa 13% de las neoplasias hematológicas, 19% de las muertes relacionadas con malignidades hematológicas y 2% de todas las muertes por cáncer.

El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años de edad aún no tiene un patrón de referencia, aunque por mucho tiempo la prescripción de melfalán y prednisona ha sido el tratamiento frontal en este grupo de pacientes; sin embargo, con la introducción de nuevos agentes inmunomoduladores e inhibidores de proteosoma se ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple al incrementar la supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia global. No obstante, esto ha incrementado considerablemente el costo y se ha convertido en un problema de salud pública. El tratamiento de pacientes ancianos con mieloma múltiple es un reto, al verse incrementados los efectos adversos relacionados con toxicidad, aumento de la resistencia al tratamiento y por las comorbilidades asociadas.

En las características basales de nuestros pacientes se observó que el incremento en las concentraciones de creatinina al diagnóstico puede influir en el pronóstico de la respuesta inicial al tratamiento ($p=0.02$); esto probablemente esté relacionado con que en este grupo de pacientes con alteración de la función renal se reportó el mayor número de muertes tempranas, incluso en los primeros dos meses del diagnóstico, en los que no fue posible evaluar la respuesta inicial. Entre los factores implicados en la patogénesis de la insuficiencia renal se incluyen la capacidad del componente de la cadena ligera de la inmunoglobulina para causar daño tubular proximal, deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, infecciones y la administración de fármacos nefrotóxicos, por lo que debe ponerse atención especial en caso de que aparezca insuficiencia renal con tratamiento intensivo, con el afán de mejorar la respuesta a éste. No está evidenciada la necesidad de modificaciones de las dosis de talidomida o bortezomib.

En las clasificaciones actuales y en la decisión terapéutica actual en el tratamiento de pacien-

tes con mieloma múltiple se toman en cuenta las alteraciones citogenéticas evidenciadas por hibridación fluorescente *in situ*; sin embargo, por las limitaciones en nuestro medio no fue posible el análisis de este factor en los pacientes y se decidió no tomarlo en cuenta. También debe considerarse el estadio de la enfermedad, porque sólo puede evidenciarse en 30% de los casos, debido a que en estadios tempranos de la enfermedad, el mieloma múltiple tiene una fase microambiente dependiente y una fase tardía microambiente dependiente. Al tener en cuenta que en nuestro estudio, 71% de los pacientes se diagnosticó en estadio I o II por el sistema ISS, esto pudo influir para no contar con estos datos.

En nuestro estudio, en la respuesta al tratamiento no se observó diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, sí se observó respuesta mayor con esquemas con talidomida de 85% con respecto a lo reportado en la bibliografía, de 73% y una respuesta similar en el grupo con bortezomib, 81 vs 89%; sin embargo, debemos tomar en cuenta nuestro número limitado de pacientes en cada grupo.

La respuesta completa reportada va de 2 a 16% en el esquema con talidomida, con una respuesta global de 30%; la respuesta global reportada con bortezomib es de 89%, con respuestas completas de 32%. En nuestro estudio se reportó respuesta completa mayor para todos los grupos, de 60% para el grupo de talidomida y de 100% para el grupo con bortezomib; sin embargo, debemos tomar en cuenta que en la bibliografía, la respuesta se evaluó con inmunofijación negativa, misma que no contemplamos en nuestro medio de manera rutinaria.

En nuestro medio aún queda pendiente la evaluación de nuevos agentes, como lenalidomida, o la prescripción de esquemas que incluyan más de tres fármacos, con los que se han observado respuestas globales de hasta 96%; sin embargo, en este grupo de edad es considerable, según

lo reportado, una incidencia mayor de efectos adversos y posible mortalidad temprana.

Se observó progresión menor en el grupo de bortezomib, con $p=0.01$, lo que está de acuerdo con lo reportado en la bibliografía, con media de progresión de 60 meses con la administración de bortezomib.

La principal causa de mortalidad en nuestro estudio fue secundaria a la aparición de infecciones ($p=0.047$). La enfermedad en sí puede causar daño a la función inmunológica, con el consiguiente aumento de riesgo de infecciones. El riesgo es mayor en el caso de enfermedad activa, pero disminuye a medida que el paciente responde al tratamiento. Éste, y en particular la administración de dosis altas de dexametasona y medicamentos mielotóxicos que pueden causar neutropenia, aumentan el riesgo de infecciones.

El herpes zoster es una posible complicación relacionada con la administración de bortezomib. En nuestro estudio se observaron siete casos de infección por herpes; sin embargo, a diferencia de lo reportado en la bibliografía, el grupo con mayor incidencia fue el tratado con talidomida, aunque esto no fue estadísticamente significativo, probablemente por el número limitado de pacientes.

Los pacientes que reciben dosis altas de dexametasona, de edad avanzada, con comorbilidades (enfermedad activa, diabetes mellitus, deterioro de la función renal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) padecen mayor índice de infecciones, por lo que la rutina oral y la profilaxis antibiótica deben considerarse por lo menos en los primeros tres meses de tratamiento. Trimetoprim-sulfametoxazol debe prescribirse por lo menos durante los primeros 2-3 meses de quimioterapia o durante la administración de esteroides. Para todos los pacientes que reciben tratamiento con bortezomib, la profilaxis con aciclovir ha demostrado ser eficaz en disminuir la incidencia de reactivación del herpes zoster.

La neuropatía periférica es el efecto adverso más reportado en la bibliografía en el tratamiento del mieloma múltiple con bortezomib y talidomida y en algunos reportes es de incluso 85% en los pacientes al final del tratamiento. En la bibliografía, la incidencia de trombosis es de 3 a 10%, que coincide con la incidencia en nuestros resultados, de 6%, con mayor número en el grupo de talidomida. La incidencia de neuropatía grado 3-4 en nuestro estudio fue similar en los grupos con talidomida o bortezomib, de acuerdo con lo reportado en estudios previos; ésta puede aliviarse con múltiples medicamentos y, en el caso de ser grado 3-4, al suspender la prescripción de bortezomib puede revertirse, no así al suspender la talidomida, por lo que debe pensarse en el ajuste temprano de dosis, incluso a 50%.

CONCLUSIONES

La existencia de comorbilidades o el estado funcional al diagnóstico no influyeron en la respuesta al tratamiento. Se observó que el incremento en las concentraciones de creatinina al diagnóstico repercute en la respuesta al tratamiento. Existe mayor respuesta completa y global con esquemas con talidomida o bortezomib, pero no se reporta diferencia en la incidencia de efectos adversos con la administración de talidomida o bortezomib. Éstas mejoran la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahindra A, et al. Multiple myeloma: biology of the disease. *Blood Rev* 2010;24:5-11.
2. Palumbo A. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.
3. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
4. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
5. Díaz-Maqueo JCl. Historia del mieloma múltiple. *Rev Biomed* 2006;17:225-229.
6. Anderson KC. NCCN Guidelines Insights: multiple myeloma, Version 3.2013. *J Nat Compr Canc Netw* 2011;9:1146-1183.
7. Kyle RA. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2962-2972.
8. Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y, Gómez Almaguer D, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus IV melphalan. *Ann Hematol* 2007;86:277-282.
9. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2010;11:1096-1106.
10. Wildes TM. New treatment approaches for older adults with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol* 2012;3:279-290.
11. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles G. El trasplante autólogo sigue siendo importante en el tratamiento del mieloma múltiple. *Rev de Hem* 2011;12:1-2.
12. Alegre A, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma *Clin Med Insights Oncol* 2012;6:1-10.
13. Kaushansky K, Lichtman MA. *Williams Hematology*, Eighth Ed. The McGraw-Hill Companies 2010.
14. Piperdi B, et al. Bortezomib: understanding the mechanism of action. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2029-2030.
15. Ruiz-Delgado GJ, Fernández-Macouset M, Alarcón-Ardaneta A, Ruiz-Argüelles GJ. The role of post-autograft maintenance therapy in multiple myeloma: A propos d'un cas. *Rev Hematol Mex* 2012;13:39-41.
16. Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez S, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinoza J y col. Veinte años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México. *Rev Hematol Mex* 2013;14:63-70.
17. Alexanian R, Delasalle K, Wang M, Thomas S, Weber D. Curability of multiple myeloma. *Bone Marrow Res* 2012;2012:916479.
18. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, et al. International Myeloma working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34:1544-1557.
19. Fonseca R, Monge J, Dimopoulos MA. Staging and prognostication of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:21-31.
20. Cerrato C, Mina R, Palumbo A. Optimal management of elderly patients with myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:217-228.
21. San Miguel JF, Mateos MV. Advances in treatment for newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for autologous stem cell transplantation. *Leuk Suppl* 2013;2:S21-S27.
22. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118:5752-5758.
23. San Miguel JF, Mateos MV, Ocio E, García-Sanz R. Multiple myeloma: Treatment evolution. *Hematology* 2012;17(Suppl 1):S3-S6.
24. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211-1225.