



Universidad de La Laguna
Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina Interna, Dermatología y
Psiquiatría

TESIS DOCTORAL

VALOR PRONÓSTICO DE LA
RECUPERACIÓN DE LA INMUNOPARESIA
EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Autor: **SUNIL LAKHWANI LAKHWANI**

Director: **DR. MIGUEL TEODORO HERNÁNDEZ GARCÍA**

Codirector: **DR. JOSÉ MARÍA RAYA SÁNCHEZ**

2017

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36



Facultad de Ciencias de la Salud
Sección de Medicina
Enfermería y Fisioterapia

DR. D. MIGUEL TEODORO HERNÁNDEZ GARCÍA, PROFESOR
ASOCIADO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Y

DR. D. JOSÉ MARÍA RAYA SÁNCHEZ, PROFESOR ASOCIADO DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

CERTIFICAN

que **D. Sunil Lakhwani Lakhwani**, licenciado en Medicina y Cirugía en la
Universidad de La Laguna, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de
investigación:

VALOR PRONÓSTICO DE LA RECUPERACIÓN DE LA INMUNOPARESIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

El resultado de dicha investigación queda expuesto en la presente memoria, a la
que, una vez revisada, damos nuestra conformidad para su presentación y
defensa como Tesis Doctoral.

La Laguna, a 07 de septiembre de 2017

Dr. Miguel T. Hernández García

DIRECTOR

Dr. José María Raya Sánchez

CO-DIRECTOR

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

A Silvia, Arnau y Mateu

*Tal vez algún día este trabajo sirva
de inspiración a nuestros hijos ...*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral, en especial:

A Miguel, director de esta tesis, mi jefe, mi profesor y, sobre todo, un amigo. Fue quien tuvo la "idea brillante" de este trabajo. Además, es el principal responsable del cambio de rumbo de mi carrera profesional de la Medicina Interna a la Hematología.

A Chema, codirector de este trabajo, compañero y también, sobre todo, amigo. Siempre dispuesto a ayudar, siempre con un gesto amable y una sonrisa.

Al Prof. Jesús F. San Miguel Izquierdo quien apoyó con entusiasmo la idea desde el primer momento y nos abrió el camino para llevar a cabo el estudio dentro de un ensayo del grupo GEM/PETHEMA.

Al Dr. Joaquín Martínez y al Dr. Bruno Paiva quienes nos animaron y orientaron para llevar adelante este proyecto cuando se estaba gestando.

Al Grupo Español de Mieloma, muy especialmente a cada uno de los investigadores que invirtió tiempo y esfuerzo en recopilar y enviar los datos que pedimos para este trabajo.

A la Unidad de Investigación de Hematología del Hospital 12 de Octubre, sobre todo, a Lucía López-Anglada, por su ayuda y colaboración en este estudio.

A Ana Sánchez Quintana, colega del HUNSC, cuyo paso por nuestro Servicio, aunque breve, dejó huellas profundas como fue el inicio del camino de este trabajo.

A los compañeros, adjuntos y residentes, del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Canarias por su apoyo.

A Silvia, mi compañera de alegrías y agobios en este y otros proyectos de nuestra vida. Con su varita mágica me consiguió "tiempo" y consiguió que nuestra familia no notara mi ausencia para llevar a cabo este trabajo. Ha estado (y espero que esté por muchos años) siempre a mi lado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

ÍNDICE

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

Índice	5
Abreviaturas.....	7
Introducción.....	10
- Gammopatías monoclonales. Clasificación y descripción de los principales tipos.....	11
- Epidemiología del MM.....	18
- Patogenia del MM.....	19
- El sistema Inmune en el MM.....	28
- Factores pronósticos en el MM.....	32
- Hipótesis y estudios previos.....	43
- <i>Hevylite</i> [®]	45
Objetivos.....	48
Material y Método.....	50
Resultados.....	61
- Descripción de la muestra	62
- Inmunoparesia al diagnóstico por nefelometría.....	66
- Inmunoparesia al diagnóstico por <i>Hevylite</i> [®]	70
- Recuperación de la inmunoparesia por nefelometría.....	76
- Recuperación de la inmunoparesia por <i>Hevylite</i> [®]	102
- Análisis multivariante	111
Discusión.....	115
Conclusiones.....	130
Bibliografía.....	133
Anexos.....	149

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

ABREVIATURAS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034		Código de verificación: baHeXiFC
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

Abreviatura

ASO-PCR	PCR cuantitativa basada en la secuencia de oligonucleótidos alelo-específica.
CMF	Citometría de flujo
CP	Célula plasmática
CPa	Célula plasmática aberrante
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EMR	Enfermedad mínima residual
FISH	Hibridación in situ con fluorescencia
GM	Gammapatía monoclonal
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
HIF1α	<i>Hipoxic induced factor 1α</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95	Intervalo de confianza del 95%
Ig	Inmunoglobulinas
IL	Interleucina
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IP	Inmunoparesia
ISS	<i>International Staging System</i>
LDH	Lactato deshidrogenasa
MBRP	Muy buena respuesta parcial
MiR	micro RNA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

MM	Mieloma múltiple
MO	Médula ósea
MQ	Mieloma múltiple quiescente
NF-κB	<i>Nuclear factor κ B</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i> (secuenciación masiva)
NK	<i>Natural Killer</i>
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computerizada
RC	Respuesta completa
RCs	Respuesta completa estricta
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
RM	Resonancia Magnética
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor β</i>
Th	Linfocito T helper
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyético
Treg	Linfocito T regulador
VEGF-A	<i>Vascular Endothelial Growth Factor A</i>
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia humana

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

1. Gammapatías monoclonales. Clasificación y descripción de los principales tipos.

Las discrasias plasmocelulares son un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos caracterizados por la existencia de un clon de células plasmáticas (CPs) en la médula ósea, u ocasionalmente en otros tejidos, productoras de una proteína homogénea de carácter monoclonal (componente M o paraproteína) detectable en sangre y/u orina. También reciben el nombre por ello de gammapatías monoclonales (GM).

Aunque se pueden clasificar de diferentes formas, a continuación, exponemos la clasificación de GM más utilizada en la práctica clínica.

Tabla 1

CLASIFICACION DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES
MALIGNAS
<ul style="list-style-type: none"> - Mieloma múltiple asintomático - Mieloma múltiple sintomático o mieloma múltiple - Variantes del mieloma múltiple <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia de células plasmáticas - Mieloma multiple no secretor - Síndrome POEMS - Plasmocitomas localizados <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocitoma óseo solitario - Plasmocitoma extramedular solitario - Enfermedad de Waldenström - Amiloidosis primaria o AL
NO MALIGNAS
<ul style="list-style-type: none"> - Gammapatía monoclonal de significado incierto - GM transitorias (post infecciosa, post trasplante ...)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

El prototipo de GM es el mieloma múltiple (MM), sin embargo, la entidad más frecuente es la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). De hecho, el 60% de una serie de 1056 pacientes de la Clínica Mayo diagnosticados de una GM tenían una GMSI¹. El mieloma asintomático o quiescente (MQ) es un trastorno menos frecuente, que supone en torno a un 6% de las GM². La distribución por diagnósticos entre 1684 personas con un CM en la clínica Mayo (Rochester, USA)², fue de GMSI en el 51% de los casos, MM en el 18%, MQ un 6% y un 1% plasmocitomas. El 24% restante fueron diagnosticados de amiloidosis (11%), síndromes linfoproliferativos (4%), macroglobulinemia de Waldenström (3%) y otras entidades (6%)².

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

De acuerdo con los criterios diagnósticos del *International Myeloma Working Group* (IMWG)^{3,4} la GMSI se define por tener un componente monoclonal (CM) sérico ≤ 3 g/dl, CM urinario < 500 mg/24h y una infiltración de la médula ósea (MO) $< 10\%$ de CPs. Además, cuando se trata de una GMSI no IgM debe constatarse ausencia de afectación de tejidos u órganos relacionada con el trastorno de células plasmáticas (insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia, lesiones óseas o amiloidosis). En el caso de una GMSI IgM debe cumplir la ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, adenomegalias, hepatoesplenomegalia u otro daño orgánico que pueda ser atribuida al posible síndrome linfoproliferativo.

La GMSI representa una entidad de alta prevalencia. Globalmente se estima en un 1 a 2% de la población y aumenta con la edad, así Kyle comunicó en el año

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

2006 que el 3,2% de la población mayor de 50 años del condado de Olmsted (Minnesota) presentaba una GMSI^{5,6}. Además la incidencia y prevalencia es mayor en hombres frente a mujeres y en individuos de origen africano frente a asiáticos, hispanos o caucásicos^{5,7}. Los familiares de primer grado de pacientes con una GMSI tienen un riesgo mayor de desarrollar otras discrasias de células plasmáticas^{8,9}.

De forma global, el riesgo de transformación de una GMSI a una GM maligna es del 1% anual¹⁰. Los factores que se han relacionado con un mayor riesgo de progresión son:

- Componente M sérico > 1.5 g/dl¹⁰
- Cociente de cadenas ligeras libres en suero alterado¹¹
- GMSI no IgG^{10,12}
- Aumento progresivo del componente monoclonal (fenotipo “*evolving*”)¹³
- Inmunofenotipo de CPs con >95% CD56+¹⁴

Mieloma múltiple asintomático o quiescente.

Los pacientes con MQ, también llamado *smoldering*, deben tener un componente monoclonal en suero (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl y/o infiltración de la MO por $\geq 10\%$ de CPs y ausencia de afectación de tejidos u órganos relacionada con el MM (insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia, lesiones óseas o amiloidosis) de acuerdo con los criterios del IMWG^{3,4}. El riesgo de progresión a MM sintomático es aproximadamente del 10% por año¹⁵ y debido a su alto riesgo de progresión,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

los pacientes diagnosticados de MQ necesitan un seguimiento estricto y frecuente.

Se han realizado varios estudios con el objetivo de identificar parámetros que pudieran distinguir con mayor precisión qué pacientes diagnosticados de mieloma *smoldering* necesitarían un tratamiento precoz por presentar alto riesgo de progresión a MM sintomático. Estos parámetros permitirían, así mismo, identificar otro grupo de pacientes con bajo riesgo de progresión que podrían permanecer en abstención terapéutica. Entre estos parámetros se incluyen la cuantificación del componente monoclonal (>3g/dl), la presencia de proteinuria de Bence-Jones (> 50 mg/24 horas), el isotipo de inmunoglobulina monoclonal (IgA), la presencia de un MM “*evolving*” (aumento progresivo del CM) o la cuantificación de la infiltración en MO por CPs^{15,16}. Además en los últimos años se han identificado otros parámetros como el porcentaje de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes (CPa) dentro del compartimento de CPs de la MO (CPa/CP MO ≥ 95%), la presencia de inmunoparesia al diagnóstico^{14,17,18} o el cociente de cadenas ligeras libres alterado en suero^{19,20}. Con la combinación de varios de esos parámetros se han elaborado diferentes sistemas de estratificación del riesgo de progresión de MQ a MM. Por tanto, queda claro que todos los pacientes con un MQ no forman un grupo homogéneo y esa es la cuestión por la que se ha puesto en duda si deberían manejarse todos igual (solo vigilancia con abstención terapéutica) o, por el contrario, algún subgrupo de pacientes se beneficia de tratamiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

En 2013 se publicaron los resultados del estudio Quiredex del Grupo Español de Mieloma dentro del Programa Español para el tratamiento de hemopatías malignas (PETHEMA/GEM) en el que se incluyeron 119 pacientes con MQ con alto riesgo de progresión (CPs en MO $\geq 10\%$ y CM ≥ 30 g/l ó bien CPs en MO $\geq 10\%$ ó CM ≥ 30 g/l acompañado de un cociente de CPa / CPs $\geq 95\%$ e inmunoparesia) que se randomizaron en un grupo de tratamiento (lenalidomida + dexametasona) y un grupo control (abstención terapéutica). Se constató que, tras 40 meses de seguimiento, el tiempo a la progresión fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento (mediana no alcanzada vs 21 meses). También la supervivencia global a 3 años fue mejor en el grupo de tratamiento (94% vs 80%)²¹. Recientemente se ha publicado una actualización de los datos con 75 meses de seguimiento donde se continúa viendo un claro beneficio en el grupo de tratamiento no solo en términos de progresión a MM (tasa de progresión o tiempo a la progresión) sino también en términos de supervivencia global²². Este estudio es el primero en el que se demuestra que el tratamiento precoz de los pacientes con MQ con alto riesgo de progresión podría suponer un beneficio en supervivencia global.

Estos datos, entre otros, llevó a que en el último consenso del IMWG, aquellos MQ con muy alta probabilidad de progresión ($\geq 80\%$) en los siguientes 2 años se incluyeran en la categoría de MM y se manejaran como tales. Así se incluyeron a los pacientes con un porcentaje de CPs en MO $\geq 60\%$ y los pacientes que tuvieran un cociente de cadenas ligeras libres implicada frente a no implicada $> 100^4$.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

Mieloma múltiple (sintomático).

De acuerdo con los criterios del IMWG se incluyen dentro de esta entidad aquellos pacientes que tienen un componente monoclonal sérico de > 3 g/dl y/o una infiltración clonal de CPs en MO \geq 10% junto a evidencia de daño orgánico (insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia o lesiones óseas). También se incluirían, tal y como hemos comentado, aquellos pacientes que a pesar de no tener daño orgánico tienen un riesgo muy alto de sufrirlo en poco tiempo: los pacientes con una infiltración clonal de CPs en MO \geq 60% y los pacientes con un cociente de cadenas ligeras libres (implicada/no implicada) >100⁴.

Para definir el daño orgánico se emplean los siguientes criterios:

-insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica >2 mg/dl (>177 μ mol/L)

-hipercalcemia: calcio sérico > 1 mg/dl mayor al límite superior de la normalidad o > 11 mg/dl (>2,75 mmol/L)

-anemia: hemoglobina > 2g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina < 10 g/dl

-la enfermedad ósea clásicamente se ha valorado por la presencia de lesiones líticas en la radiología convencional, sin embargo, hay múltiples trabajos que ponen de manifiesto el valor de otras técnicas de imagen más modernas como la TC, la RM o el PET-TC. En una revisión sistemática realizada en 2013 se constata la mayor sensibilidad de estas técnicas sobre la radiología convencional a excepción de cráneo y costillas²³. En el último consenso del IMWG se recomienda evaluar la presencia de lesiones líticas mediante seriada ósea por radiología convencional junto a una TC de baja dosis de cuerpo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

completo, RM de cuerpo completo o un PET-TC y se define la enfermedad ósea por la presencia de, al menos, una lesión focal (idealmente más de una) de, al menos, 5 mm de diámetro máximo⁴.

Actualmente solo el MM en contraposición al MQ y, por supuesto a la GMSI, tiene indicación de tratamiento antineoplásico. Es probable que en el futuro cada vez un mayor porcentaje de MQ tenga indicación de tratamiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

2. Epidemiología del Mieloma Múltiple

El MM es el segundo cáncer hematológico más frecuente, tras los linfomas, representando aproximadamente el 10% de las neoplasias sanguíneas y el 1% de todas las neoplasias²⁴. La incidencia estimada es de 4-6 casos por 100000 habitantes/año con una incidencia ajustada por edad de 6 casos por 100000 habitantes/año^{24,25}. La incidencia es dos o tres veces mayor en personas afroamericanas, siendo en este subgrupo la neoplasia hematológica más frecuente²⁵. En nuestro medio se mantienen estos datos de incidencia. Así, en un estudio epidemiológico retrospectivo de nuestro grupo, la incidencia de MM por 100.000 habitantes y año en el área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el período de tiempo 1990-2009 fue de 4,75²⁶.

La supervivencia de los pacientes con MM ha mejorado drásticamente en las últimas dos décadas sobre todo por la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento y la mejora en el tratamiento de soporte. Así la mediana de supervivencia global ha pasado de 2,5 años en pacientes diagnosticados antes de 2001 a más de 6 años en pacientes diagnosticados entre 2006 y 2010 en los pacientes de la Clínica Mayo²⁷.

La mediana de edad de presentación del MM es 70 años y aproximadamente tres cuartas partes de los diagnosticados tienen más de 55 años. Es frecuente un predominio en varones sobre las mujeres²⁵. En nuestro estudio epidemiológico observamos una mediana de edad de presentación de 70,2 años y una relación varón/mujer de 0,98 en el área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife²⁶.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

3. Patogenia del Mieloma Múltiple

Ontogénesis del MM.

El mieloma múltiple se sitúa al final del espectro de maduración de las neoplasias de células B al ser una neoplasia de células plasmáticas. Su contrapartida celular no neoplásica es la célula plasmática de larga vida que se ubica en la médula ósea, está bien diferenciada, es productora de inmunoglobulinas (Ig) y se asume que constituye una de las claves para la memoria inmunológica ya que puede vivir meses o años^{28,29}.

En base a la secuenciación de la región variable de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas se ha podido saber que el primer evento oncogénico ocurre en el centro germinal ganglionar durante el proceso de selección de clase de isotipo e hipermutación somática, que es un proceso propenso a sufrir mutaciones. Posteriormente se irán sumando nuevos eventos oncogénicos en la fase post centro germinal y en médula ósea hasta llevar la clona al fenotipo tumoral^{28,30}.

Discrasias plasmocelulares previas.

A raíz de dos estudios retrospectivos independientes sabemos que, de forma prácticamente universal, siempre existe una GMSI previa al desarrollo del MM, identificada o no. Además muchas veces en el paso de una GMSI a MM, existe un paso intermedio de MQ^{31,32}.

Por otro lado, sabemos que las alteraciones citogenéticas presentes en la GMSI y en el MQ son similares a las del MM. Estas alteraciones son, por tanto,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Fecha: 18/09/2017 23:18:29

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

JOSE MARIA RAYA SANCHEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

21/09/2017 13:11:41

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:05

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:08

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

fenómenos oncogénicos precoces que ocurren probablemente en el centro germinal. Posteriormente se irán sumando nuevos eventos genéticos y epigenéticos que condicionan la relación de la clona con el microambiente medular y la superación de la inmunovigilancia conduciendo la progresión de la GMSI al MM³³.

Alteraciones genéticas

A nivel citogenético nosotros podemos agrupar los MM en base al cariotipo en hiperdiploides o no hiperdiploides. Los primeros se caracterizan fundamentalmente por la presencia de trisomías que llamativamente afectan sobre todo a cromosomas de número impar (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y 21). Los pacientes con MM no hiperdiploide se caracterizan fundamentalmente por translocaciones que afectan a la región 14q32 (promotor gen IgH), ganancias de 1q o pérdidas de 13q³⁴. Estos dos grupos son mutuamente excluyentes y, tanto por un mecanismo como por otro, se llega a una disregulación de los genes de ciclina D que parece ser un evento precoz y prácticamente constante en la patogénesis del MM³⁵.

Las traslocaciones que más frecuentemente implican a IgH son:

-t(11:14), es la más frecuente y afecta a un 15% de pacientes, implica al oncogen bcl-1 y se asocia a pronóstico más favorable.

-t(4:14), es la segunda en orden de frecuencia, implica a los genes MMSET y FGFR3, se asocia a deleciones o monosomías del cromosoma 13 y conlleva un peor pronóstico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

-t(14:16) es menos frecuente que las previas, yuxtapone el gen c-MAF a IgH y también se asocia con mal pronóstico.

A nivel molecular en los pacientes con MM hay multitud de genes con mutaciones, pero en los estudios de secuenciación masiva (NGS) las mutaciones más frecuentemente encontradas en pacientes con MM y con GMSI están localizadas en los genes KRAS, NRAS, BRAF, TP53 y CCND1³⁶.

Si bien la sobreexpresión de genes del grupo ciclina D es uno de los primeros eventos oncogénicos en el MM, como podemos suponer, este evento no es suficiente y segundos hits en este proceso suelen implicar a la activación de vías como RAS/MAPK, MYC o NF- κ B³⁵.

Uno de los mecanismos por los que más frecuentemente se activa la vía de RAS/MAPK son las mutaciones somáticas en sus oncogenes (NRAS, KRAS o BRAF). Es una alteración que está presente en un porcentaje alto de pacientes con MM y también está presente en menor proporción en pacientes con GMSI. Además, las mutaciones en esta vía se asocian frecuentemente con la sobreexpresión de ciclina D1.

La disregulación de la vía MYC es un hecho frecuente en el MM y tan importante como lo es el hecho de que la supervivencia de líneas celulares de MM dependa de MYC³⁷. La sobreexpresión de MYC puede ocurrir en el MM por diferentes mecanismos como en reordenamiento cromosómico o la activación por mecanismos epigenéticos^{35,38}.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

El factor nuclear- κ B (NF- κ B) es un factor de transcripción que se ha identificado como frecuentemente activado en MM. Tanto en GMSI como en MM se identifica sobreexpresión de genes que son dianas del NF- κ B^{35,39}. La hiperactivación de este factor puede estar mediada por diferentes mecanismos como la presencia de ligandos que activen la vía desde el estroma medular, mutaciones sobre reguladores de la vía o mecanismos epigenéticos^{35,38}.

La vía del gen supresor tumoral p53 es una vía que se altera tarde en la evolución de la enfermedad en alrededor de un 10-20% de los pacientes y lo puede hacer por delección de 17p (con la consecuente pérdida de heterocigosidad) o por mutaciones somáticas en TP53. La pérdida de función de p53 ya sea por un mecanismo o por otro implica un pronóstico mucho peor para los pacientes.

Epigenética

Las alteraciones epigenéticas son alteraciones covalentes del DNA o de las histonas que no afectan a la secuencia de nucleótidos del DNA pero que inciden en el silenciamiento o expresión de genes. Este es un mecanismo que en los últimos años se ha demostrado como uno de los más importantes de progresión de las células de muchos tipos de tumores incluyendo el mieloma múltiple.

La metilación de las islas CpG presentes en la región promotora de muchos genes y que implica el silenciamiento de los mismos, es probablemente el mecanismo epigenético mejor estudiado. En el MM existe una hipometilación global de estas islas CpG del DNA con una hipermetilación de genes supresores

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

tumorales concretos. Además, se ha visto que a medida que progresa el MM también lo hace la hipermetilación y por tanto el silenciamiento de estos genes supresores tumorales, llegando a su máxima expresión en la leucemia de células plasmáticas^{28,38}.

La metilación y la acetilación de histonas también está alterada en el MM. Hay una hiperactividad de las deacetilasas de histonas que lleva a un aumento global de la transcripción de genes^{28,38}. En los pacientes con t(4:14) existe una sobreexpresión del gen MMSET (*multiple myeloma SET domain*) cuyos transcritos interactúan con metilasas de histonas y conduce a una alteración del patrón de metilación global de histonas dando como resultado la sobreexpresión de algunos oncogenes. Éste es uno de los mecanismos por los cuales se activa con frecuencia la vía de NF-κB en el MM^{38,40}.

Los bromodominios ejercen una función epigenética al interactuar con los residuos de lisina acetilados de las histonas. La familia de proteínas BET (*bromodomain and extra-terminal domain*) inducen la sobreexpresión del gen MYC en MM^{28,41}.

Los RNA no codificantes como los microRNA (miR) ejercen también una función epigenética al actuar sobre el silenciamiento genético. Estudios de expresión de miR han identificado algunos miR sobreexpresados o infraexpresados en células de MM o GMSI frente a CPs normales y otros alterados en células de MM frente a GMSI^{28,42}.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

Heterogeneidad clonal

Las nuevas técnicas de análisis molecular, como la secuenciación masiva, han modificado la interpretación en la biología del MM. Hasta ahora, la visión era la de una clona única en la que, desde la neoplasia benigna, GMSI; hasta el MM iban ocurriendo alteraciones genéticas o epigenéticas (“hits”) hasta adquirir todas las capacidades que necesitaba para desarrollarse. Sin embargo, ahora sabemos que en un MM al diagnóstico hay diferentes subclonas, de media entre 3 y 6, cada una de ellas con algunas alteraciones comunes y otras específicas de esa clona^{35,43}. Esta heterogeneidad clonal va a ser responsable en muchas ocasiones de recidivas de la enfermedad y de la aparición progresiva de resistencias³⁵.

Además, algunas de estas alteraciones confieren una inestabilidad genómica que favorece la aparición de nuevas mutaciones en esa clona. De forma global se ha evidenciado que a medida que progresa el MM en su evolución, la inestabilidad genómica es cada vez mayor²⁸.

Microambiente de la médula ósea

En general, las células tumorales no crecen aisladas de su entorno, sino que adaptan éste para su desarrollo y progresión. A diferencia de las neoplasias sólidas, en donde el sitio del tumor primario y la metástasis son diferentes, el MM se caracteriza por una diseminación con afectación de múltiples localizaciones, pero todas con el mismo microambiente: la médula ósea. El nicho medular tiene gran importancia en el desarrollo del MM. Así está bien establecido que existe una señalización bidireccional entre la célula plasmática mielomatosa y las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034		Código de verificación: baHeXIFC
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

células del microambiente medular y que el microambiente medular de los pacientes con MM difiere tanto en su componente celular como no celular del de individuos sanos²⁸.

El nicho medular está formado por la matriz extracelular, el componente soluble (citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión) y el componente celular.

La matriz extracelular es el substrato dinámico que soporta el anclaje celular del nicho medular y que regula la distribución del componente soluble. Está formado por proteínas fibrosas (colágeno, laminina, fibronectina y elastina, sobre todo), proteoglicanos, glicosaminoglicanos y otras proteínas. En los pacientes con MM la composición de esta matriz está alterada y notablemente desorganizada⁴⁴.

La producción y liberación de citoquinas y factores de crecimiento al medio extracelular por parte de las CPs y de las otras células del microambiente medular tienen una compleja regulación autocrina, paracrina y de adhesión intercelular. A nivel de las CPs estos componentes solubles van a ser capaces de inducir supervivencia, proliferación y migración a través de la activación de diferentes vías de señalización intracelular, siendo las más importantes:

- RAS/RAF/MAPK
- Pi3K/AKT
- NF-κB
- JAK/Stat3
- Wnt

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

De entre todas ellas, la vía NF- κ B es la principal cuya activación va a llevar a la producción y liberación de factores responsables de la supervivencia y mantenimiento del medio medular como la interleucina 6 (IL-6)^{44,45}.

En el compartimento celular podemos encontrar las células hematopoyéticas, las células estructurales óseas (células estromales, adipocitos, osteoblastos y osteoclastos entre otros), células inmunes (fundamentalmente linfocitos T y células dendríticas) y las células vasculares. Al igual que otros cánceres con potencial metastásico óseo, como el cáncer de mama o de próstata, las células del MM tienden a localizarse próximas a los osteoblastos y al endotelio vascular que es donde, en condiciones normales, se localiza la célula madre hematopoyética en su nicho medular²⁸.

La homeostasis ósea depende en su mayor parte del equilibrio entre la actividad resortiva de los osteoclastos y la actividad formadora de hueso de los osteoblastos. En el MM hay una importante alteración de esta homeostasis ya que la CP del MM libera citoquinas favorecedoras de la actividad osteoclástica y antiosteoblásticas. Tras el anclaje de la CP del MM a las células del estroma medular ambas liberan varios factores que potencian la actividad del osteoclasto, de entre ellos, el que adquiere más importancia es el ligando del receptor de NF- κ B (RANKL). Asimismo se liberan factores que inhiben la actividad de los osteoblastos y, entre estos factores, destaca dickkopf 1 (DKK1) que va a bloquear la vía de Wnt en el osteoblasto^{44,46}.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

Otro equilibrio que está alterado en el microambiente medular es el de la angiogénesis, a favor de la neoangiogénesis. Este es un hallazgo característico del paso de GMSI a MM y se produce principalmente por una situación de hipoxia. El microambiente medular de los pacientes con MM es hipóxico, resultando en una expresión aumentada del *Hipoxic induced factor 1α* (HIF-1 α) y del *Vascular endotelial growth factor A* (VEGFA) que lleva a una neoangiogenesis aumentada^{28,44,47}.

Otros componentes celulares del microambiente celular también juegan un papel importante en la adquisición y mantenimiento de las capacidades que precisa la CP del MM para su desarrollo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

4. El sistema inmune en el mieloma múltiple

Como todas las neoplasias malignas, el mieloma múltiple para su desarrollo ha de conseguir evitar la inmunovigilancia⁴⁸. Los datos existentes en la literatura apuntan a que la enfermedad adquiere la capacidad de evadirse del sistema inmune en el paso de GMSI a MM, siendo éste uno de los principales mecanismos de la progresión^{28,49}. En este sentido se ha constatado la presencia de una respuesta específica antitumoral de células T vigorosa en pacientes con GMSI, mientras esta respuesta está ausente en pacientes con MM⁵⁰.

Las alteraciones del sistema inmune forman parte de la relación del tumor con el microambiente medular. Así hay cambios del sistema inmune mediados por factores liberados por células del estroma medular y hay alteraciones del microambiente medular motivados por factores liberados por las células inmunológicas de la propia médula ósea⁵¹.

Podemos evidenciar alteraciones en los diferentes tipos celulares del sistema inmune, especialmente linfocitos T y células dendríticas, aunque también linfocitos B y células NK.

Células dendríticas.

Hay varios trabajos que demuestran la presencia de una disfunción de las células dendríticas especialmente en su función de célula presentadora de antígeno y en su relación con los linfocitos T^{44,51,52}. Hay una disminución del número de precursores mieloides y plasmacitoides de células dendríticas en sangre, hay una disminución de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

clase II HLA-DR y una disminución de la expresión de moléculas de co-estimulación como CD40 y CD80^{51,53}. Además, las células dendríticas de pacientes con mieloma múltiple pierden la capacidad de presentar el idiotipo tumoral a los linfocitos T⁵⁴. Todo ello está mediado por múltiples citoquinas y factores solubles producidos por la CP del MM y por otras células del microambiente medular⁵¹.

Linfocitos T

A pesar de que el MM es una neoplasia de células B, las principales alteraciones del sistema inmune se sitúan en las células T. Hay una disminución de los linfocitos CD4+, más marcada en los linfocitos T helper naive (CD45RA+)^{55,56}. Consecuentemente el cociente CD4/CD8 está disminuido^{49,55}. La diferenciación de los linfocitos CD4+ está mediada por la presencia en el medio de unas u otras citoquinas. En ese sentido se evidencia en los pacientes con MM una inversión del cociente Th1/Th2 como consecuencia de la disminución de los linfocitos Th1⁵⁷. La alteración más relevante es la relación entre los linfocitos T reguladores (Treg) y los linfocitos T helper 17 (Th17). Los Treg juegan un papel importante en la preservación de la autotolerancia y modulación de la respuesta inmune global frente a infecciones y células tumorales. Los Th17 actúan en la protección de infecciones fúngicas y por parásitos además de participar en reacciones inflamatorias y autoinmunidad. Algunos factores, presentes en el medio ambiente medular de los pacientes con mieloma, llevan a que se produzca un desequilibrio en la producción de Treg, que disminuye notablemente, frente a Th17, que está muy aumentada. Los factores que parecen tener más peso en ese sentido son el *Transforming Growth Factor β* (TFG- β), la IL-6 y la interleucina

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

17 (IL-17) presentes en cantidad importante en la médula ósea de los pacientes con mieloma múltiple. La expansión de linfocitos Th17 junto con los niveles elevados de IL-17 producen una supresión de la respuesta inmune, protegen a la célula plasmática del ataque de linfocitos citotóxicos y promueven la supervivencia y crecimiento de las CPs. Por su parte, la disminución de Treg y la disfunción de los mismos llevan a una importante deficiencia del sistema inmune en el MM^{44,49}.

Linfocitos B

Cuantitativamente en los pacientes con MM hay una disminución de los linfocitos B CD19+ tanto en sangre periférica como en médula ósea comparado con controles sanos^{44,58}. Además, hay una alteración de las poblaciones linfocitarias B con una marcada disminución de los linfocitos B naive y trasicionales y un aumento de los linfocitos B memoria mutados y de los linfocitos B CD27-mutados⁵⁸.

Como reflejo de la disminución de la población linfoide B existe en la mayoría de los pacientes con MM al diagnóstico una disminución de las inmunoglobulinas policlonales de isotipo diferente a la Ig afecta. Esto es lo que conocemos como inmunoparesia (IP) y según las series está presente en un 85-95% de los pacientes al diagnóstico⁵⁹.

Células Natural Killer

Las células *Natural killer* (NK) tienen un papel importante en la lisis de células tumorales y de células infectadas por virus y son activadas por la infraexpresión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

del HLA de clase I. Existe en el MM una alteración cuantitativa con disminución de las células NK, así como cualitativa con alteración de la diferenciación y función de estas células^{51,54}.

Células supresoras de estirpe mieloide (*Myeloid derived supresor cells*)

Estas son células de estirpe mieloide (principalmente monocítica o granulocítica) cuya función fundamental es una función supresora de la inmunovigilancia, actuando predominantemente sobre los linfocitos T. Están bien documentada su presencia e importancia en muchos tumores sólidos. Los datos en MM son pocos, pero apuntan en el mismo sentido^{44,54}.

Todas estas alteraciones del sistema inmune presentes al diagnóstico están producidas principalmente por la CP del MM e indirectamente por el microambiente medular. Consecuentemente, al tratar la enfermedad y disminuir el número de CPs del MM pueden revertir y volver a la situación basal, aunque no siempre se consiguen revertir.

Por otro lado, las alteraciones del sistema inmune van a motivar, además de la pérdida de la inmunovigilancia tumoral, una mayor propensión a infecciones tanto víricas como bacterianas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

5. Factores pronósticos en el Mieloma Múltiple

Como hemos explicado previamente, la supervivencia global de los pacientes con MM ha mejorado drásticamente en las últimas dos décadas gracias fundamentalmente a la llegada de nuevos fármacos más activos frente a la enfermedad²⁷. A pesar de ello, actualmente se sigue considerando el MM como una enfermedad incurable⁶⁰. Sin embargo, un porcentaje pequeño de pacientes jóvenes que reciben tratamiento intensivo alcanzan una respuesta completa sin enfermedad residual detectable y mantienen esa respuesta durante largo tiempo (> 10 años) alcanzando un plateau en las curvas de supervivencia libre de progresión y que podrían estar potencialmente curados⁶¹.

Los factores pronósticos más relevantes en el MM los podemos agrupar en los que intentan estratificar el riesgo del paciente al diagnóstico y los de respuesta al tratamiento. En ambos escenarios, hay algunos factores pronósticos relacionados con el sistema inmune que revisaremos aparte.

A. Estratificación del riesgo al diagnóstico:

-Estadaje Durie-Salmon. Durante muchos años este sistema de estadaje del MM ha sido el fundamental para los pacientes de nuevo diagnóstico. Fue establecido en 1975 y ha mantenido su relevancia hasta hace pocos años⁶². Sus dos características fundamentales son: que mide bien la cantidad de masa tumoral que existe y que no incide en la biología o agresividad de la enfermedad.

En la tabla siguiente resumimos dicho estadaje:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

Tabla 2a

ESTADIO	CRITERIOS
Estadio I	Hemoglobina > 10 g/dl IgG sérica < 5 g/dl e IgA sérica < 3g/dl Calcio sérico normal Componente monoclonal en orina < 4 g/24h Ausencia de lesiones óseas líticas generalizadas
Estadio II	No cumple criterios de estadio I o III
Estadio III	Hemoglobina < 8,5 g/dl IgG sérica > 7 g/dl o IgA sérica > 5 g/dl Calcio sérico > 12 mg/dl Componente monoclonal en orina > 12 g /24h Presencia de lesiones líticas óseas generalizadas
Subestadio	A → Creatinina sérica < 2 mg/dl B → Creatinina sérica > 2 mg/dl

-Estadaje ISS. En 2005 se publicó el *International Staging System* (ISS) que ha sido el sistema de estadaje más empleado en los últimos años⁶³. Este sistema, que emplea sólo la concentración sérica de albúmina y $\beta 2$ -microglobulina, deriva de un modelo estadístico de supervivencia donde se objetivaron como las dos variables de mayor peso pronóstico. Es un sistema muy sencillo de aplicar, objetivo y reproducible, que estratifica a los pacientes en tres grupos:

Tabla 2b

ESTADIO	CRITERIOS
Estadio I	Albúmina > 3,5 g/dl y $\beta 2$ -microglobulina < 3,5 mg/dl
Estadio II	Albúmina < 3,5 g/dl y/o $\beta 2$ -microglobulina 3,5-5,5 mg/dl
Estadio III	$\beta 2$ -microglobulina > 5,5 mg/dl

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		

INTRODUCCIÓN

-Estadaje R-ISS. La principal crítica al sistema ISS es que no incluye otras variables que también tienen mucha implicación pronóstica. Por ello, recientemente se ha publicado un nuevo sistema de estadaje que es el denominado *Revised International Staging System (R-ISS)*⁶⁴. Este sistema incluye dos variables nuevas sobre el ISS previo que son la LDH (normal vs elevada) y las anomalías citogenéticas por FISH (riesgo estándar vs alto riesgo). En este sistema se considera una citogenética de alto riesgo la presencia de del(17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16). También estratifica a los pacientes en tres grupos:

Tabla 2c

ESTADIO	CRITERIOS
Estadio I	ISS I y FISH riesgo estándar y LDH normal
Estadio II	No cumple criterios de estadio I ni III
Estadio III	ISS III y/o FISH de riesgo alto y/o LDH elevada

-Citogenética. Como hemos explicado previamente, las alteraciones citogenéticas tienen un importante peso en el comportamiento de la enfermedad y, por tanto, en el pronóstico del paciente. Las alteraciones citogenéticas que condicionan un peor pronóstico a los pacientes y que son concordantes en la gran mayoría de estudios son:

- t(4;14) → en la mayoría de trabajos condiciona una tasa de respuesta similar pero con supervivencias libres de progresión mucho más cortas y peor supervivencia global⁶⁰.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		

INTRODUCCIÓN

- t(14;16) → aunque en la mayoría de trabajos parece condicionar una peor supervivencia, en alguna serie no se demuestra^{60,65,66}.

- del(17p) → al igual que ocurre en otras neoplasias, tanto hematológicas como tumores sólidos, la delección de p53 condiciona un fenotipo más agresivo y con peor supervivencia⁶⁰. Como hemos explicado, la vía de p53 se puede alterar también por mutaciones en este gen, aunque estas solo están presentes en pacientes que tienen una delección de uno de los cromosomas 17. Asimismo, la cantidad de núcleos con la alteración genética también influye en el pronóstico, y para que tenga un mayor impacto pronóstico debería estar presente en al menos un 60% de los núcleos estudiados por FISH⁶⁰.

Otras alteraciones que también se han asociado con un peor pronóstico, aunque con menor potencia que las previas son:

-Alteraciones del cromosoma 1. Tanto las delecciones de 1p como sobre todo las ganancias de 1q se han asociado con un peor pronóstico en los pacientes con MM^{60,67-69}.

-Alteraciones del cromosoma 13. Las delecciones del cromosoma 13 tanto completas como parciales afectando al brazo largo (del13q) se han relacionado con peor pronóstico en los pacientes con MM. Sin embargo, es frecuente la asociación de esta alteración con la t(4;14) y no queda claro si es un factor pronóstico independiente o no^{60,69,70}.

Por otro lado, son alteraciones citogenéticas conocidas y recurrentes de buen pronóstico en el MM:

-la hiperdiploidía a expensas de trisomías

-t(11;14)⁶⁸.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

-Otros factores pronósticos al diagnóstico:

Aunque no se emplean todavía en la práctica clínica habitual, han demostrado tener capacidad para estratificar el riesgo al diagnóstico:

-Plasma cell labeling index (PCLI) es una medida de la proporción de células plasmáticas en médula ósea que están en fase S del ciclo celular y, por tanto, es una forma de medir la capacidad proliferativa de la enfermedad. Se ha relacionado este índice tanto al diagnóstico como en las recidivas con la supervivencia^{60,71}.

-Gene expression profiles (GEP). Los arrays de expresión génica permiten subclasificar a los pacientes con MM en distintos grupos con diferente pronóstico. Se han empleado múltiples paneles con distintos genes que estratifican bien los pacientes sin que, por el momento, ninguno de ellos parezca tener más potencia que el resto^{35,60}.

B. Respuesta al tratamiento

La profundidad de la respuesta al tratamiento es probablemente uno de los factores pronósticos más importantes, condicionando sobre todo una mayor supervivencia libre de progresión, pero también una mayor supervivencia global⁷²⁻⁷⁴. Antes de la introducción de los nuevos fármacos, este mejor pronóstico se evidenciaba exclusivamente en los pacientes jóvenes que recibían trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo porque casi eran los únicos que podían alcanzar respuestas profundas. Sin embargo, en los últimos 15 años, con los nuevos fármacos y, sobre todo, empleados en combinación, vemos altos porcentajes de respuestas profundas también en pacientes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

mayores, traduciendo un mejor pronóstico. Este mejor pronóstico es, en la mayoría de estudios, para aquellos que alcanzan una respuesta completa⁷⁴⁻⁷⁶.

Los criterios de respuesta han ido evolucionando conforme lo ha hecho el conocimiento de la enfermedad. Antes de 1998 no había unos criterios uniformes, sino que había múltiples y diferentes criterios. En 1998 se publican los del *European Group for Bone Marrow and Blood Transplantation* basados en los niveles de paraproteína monoclonal en suero y orina con electroforesis e inmunofijación, el porcentaje de CPs en MO por aspirado o biopsia, las lesiones óseas y los plasmocitomas de tejidos blandos evaluados por radiografía y clínica⁷⁷. Se distinguen las categorías de respuesta completa, respuesta parcial, respuesta mínima, sin cambios, recaída (desde respuesta completa) y enfermedad en progresión. Se define la respuesta completa (RC) como obtener todos los siguientes puntos:

- ausencia de la paraproteína monoclonal original en electroforesis e inmunofijación mantenida al menos 6 sem.
- <5% de CPs en MO
- ausencia de aumento de tamaño o número de las lesiones líticas óseas
- desaparición de los plasmocitomas de tejidos blandos

Posteriormente surge la necesidad de definir mejor (de forma más estricta) la respuesta completa y de estratificar los enfermos con respuesta parcial. Así aparecen los criterios del *International Myeloma Working Group* en 2006 donde se establecen dos nuevas categorías: la respuesta completa estricta y la muy

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

buena respuesta parcial (MBRP)⁷⁸. La respuesta completa estricta (RCs) adiciona a los criterios de respuesta completa:

-un cociente de cadenas ligeras libres κ/λ (*Freelite*[®], The Binding Site Ltd.) normal

-ausencia de clonalidad en las CPs de la MO mediante citometría de flujo del aspirado o mediante inmunohistoquímica de la biopsia.

Con estos criterios se consigue definir una respuesta más profunda y que condiciona un mejor pronóstico⁷⁹. Además, el uso de las cadenas ligeras libres permite, a partir de entonces, poder precisar la respuesta completa de pacientes con MM oligosecretor. La muy buena respuesta parcial define una categoría de pacientes que no llegan a los criterios de respuesta completa, pero quedan muy cerca de ellos⁷⁸.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la necesidad de valorar la respuesta a un nivel más profundo y en esa dirección se han desarrollado diferentes técnicas para medir la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes que han alcanzado una respuesta completa estricta. Estas técnicas son la citometría de flujo (CMF), la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa basada en la secuencia de oligonucleótidos alelo-específica de la Ig (ASO-PCR) y la secuenciación masiva (NGS) del reordenamiento VDJ. Actualmente la sensibilidad de estos tres métodos diferentes para detectar CPs tumorales en la población celular de la médula ósea es similar: CMF multiparamétrica 10^{-5} a 10^{-6} , ASO—PCR 10^{-5} a 10^{-6} y NGS 10^{-6} ⁷². La mayoría de trabajos sobre EMR están realizados con CMF y ASO-PCR y solo recientemente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Fecha: 18/09/2017 23:18:29

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

JOSE MARIA RAYA SANCHEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

21/09/2017 13:11:41

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:05

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:08

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

se ha introducido la NGS con este fin. Existe una muy buena correlación entre la ASO-PCR y la CMF en la detección de EMR⁸⁰.

Hay múltiples trabajos que demuestran que aquellos pacientes que alcanzan una respuesta completa y que además tienen una EMR negativa tienen un mejor pronóstico que aquellos que a pesar de tener respuesta completa tienen EMR positiva tanto por ASO-PCR como por CMF o NGS. La mayoría de trabajos se han realizado sobre pacientes jóvenes candidatos a trasplante y demuestran tanto una mayor supervivencia libre de progresión como una mayor supervivencia global en la mayoría de trabajos⁸⁰⁻⁸⁶. En pacientes mayores, no candidatos a trasplante, hay menos trabajos, y más recientes, que evidencian un mejor pronóstico en los pacientes que alcanzan respuesta completa con EMR negativa frente a los que tienen EMR positiva. Estos trabajos demuestran una mejor supervivencia libre de progresión^{80,82,86}. Sin embargo, en este grupo de pacientes es difícil demostrar mejor supervivencia global, aunque alguno lo consigue⁸⁷.

También se ha planteado complementar el estudio de EMR medular mediante pruebas de imagen tipo resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computerizada (PET-TC) para detectar infiltración parcheada o afectación extramedular. No hay muchos datos publicados que avalen este planteamiento y los que hay, parece que respaldan más el empleo de PET-TC frente a RM al demostrar una mejor asociación entre la normalización del PET-TC tras tratamiento y el pronóstico del paciente^{88,89}.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

C. Factores pronósticos del MM relacionados con el Sistema Inmune

Además de los factores pronósticos reseñados previamente, hay otros que se han relacionado con el pronóstico del MM. De entre esos otros factores, hay varios que se relacionan con las alteraciones del Sistema Inmune presentes en estos pacientes. Esos factores relacionados con el sistema inmune los podemos dividir en dos grupos:

-un primer grupo son alteraciones del sistema inmune presentes al diagnóstico y verifican que cuanto mayor es la inmunosupresión inducida por el MM peor es el pronóstico de los pacientes.

-un segundo grupo hace referencia a la recuperación de esas alteraciones en los pacientes que responden al tratamiento, es decir, a la reconstitución del sistema inmune tras la disminución de la carga tumoral del MM que condicionaría un mejor pronóstico.

Alteraciones del sistema inmune al diagnóstico con implicación pronóstica:

- La disminución de las diferentes subpoblaciones de células dendríticas en sangre periférica (SP) y en MO es mayor en pacientes con peor pronóstico definido mediante niveles de β 2-microglobulina mayores y estadio III del ISS⁹⁰.
- Los niveles de linfocitos CD4+ en SP al diagnóstico se correlacionan directamente con la supervivencia, así los pacientes con mayor inmunosupresión tienen peor supervivencia⁹¹.
- La cantidad de linfocitos Th17 en MO se correlaciona positivamente con la presencia de lesiones líticas, con el estadio clínico, con los niveles de LDH y con la concentración sérica de creatinina^{92,93}.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

- La presencia de poblaciones oligoclonales de linfocitos T citotóxicos CD8+ se correlaciona favorablemente con la supervivencia, aunque se desconoce frente a qué antígenos va dirigida esa respuesta oligoclonal⁹⁴.
- Los niveles de linfocitos B CD19+ en SP al diagnóstico se correlacionan positivamente con la supervivencia, de tal forma que cuanto mayor son los niveles, mejor es la supervivencia de los pacientes⁹⁵.
- La presencia de inmunoparesia al diagnóstico, o sea la disminución de las Ig policlonales no involucradas en la gammapatía monoclonal, condiciona una peor supervivencia global⁵⁹.

Reconstitución inmune tras la respuesta a tratamiento y su implicación pronóstica:

La reconstitución del sistema inmune tras el tratamiento y la consecuente respuesta del MM a este tratamiento se ha analizado evaluando dicha reconstitución con diferentes parámetros inmunológicos.

- La recuperación precoz del recuento de linfocitos tras un TPH autólogo en el MM implica mejor pronóstico tanto como supervivencia global como supervivencia libre de progresión^{96,97}.
- La recuperación precoz de células NK tras un TPH autólogo en el MM implica mejor pronóstico en forma de supervivencia libre de progresión, aunque no como supervivencia global⁹⁸.
- La aparición de bandas oligoclonales en el proteinograma tras el TPH autólogo implica mejor pronóstico tanto como supervivencia libre de progresión como supervivencia global⁹⁹.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

- La recuperación de linfocitos B CD19+ en SP tras tratamiento se correlaciona con un mejor pronóstico medido en forma de supervivencia global¹⁰⁰.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

6. Hipótesis y estudios previos

A. Hipótesis

Nuestra hipótesis es que los pacientes con MM que recuperan la inmunoparesia inicial tras alcanzar una buena respuesta con el tratamiento (respuesta completa o muy buena respuesta parcial) tienen un mejor pronóstico que aquellos que no la recuperan.

B. Estudios previos

1.- Basado en esta hipótesis nosotros hicimos previamente un estudio retrospectivo preliminar¹⁰¹. Se incluyeron los pacientes con MM tratados en nuestro centro entre 2002 y 2012, que en algún momento habían alcanzado una respuesta completa y que tenían inmunoparesia al diagnóstico, esto son 54 pacientes. De esos 54 pacientes estudiamos la recuperación de la inmunoparesia, que estratificamos en recuperación completa (rC) cuando normalizaba todos los valores de Ig, recuperación parcial (rP) cuando normalizaba solo parte de las Ig bajas al diagnóstico y no recuperación (nr) cuando persistía con la misma alteración que en el diagnóstico. A pesar del escaso número de pacientes observamos que los pacientes con rC presentaban mejor supervivencia libre de progresión, mejor supervivencia global y mejor supervivencia libre de enfermedad que los que tenían rP o nr. Las principales limitaciones de este trabajo fueron, además del escaso número de pacientes, lo heterogéneo del grupo ya que se incluyeron tanto pacientes jóvenes como mayores y por tanto pacientes que recibieron un TPH autólogo y pacientes que no. También se incluyeron pacientes que habían recibido tratamiento con nuevos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

fármacos y pacientes que no. Además, la escasa muestra no permitió realizar un análisis multivariante con suficiente valor.

2.- Durante la realización del presente trabajo, se ha publicado un artículo sobre este tema con resultados muy relevantes. Se trata de un estudio también retrospectivo en el que se incluyen los pacientes afectos de MM y que recibieron un TPH autólogo, manejados en los centros de la Comunidad Autónoma de Castilla-León entre 1993 y 2014, siendo un total de 295 pacientes¹⁰². Evalúan los niveles de Ig policlonales al diagnóstico, antes del TPH y tras el TPH a los 100 días, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y posteriormente cada año. Durante el seguimiento el número de pacientes con determinación de Ig valorable va disminuyendo, sobre todo por progresión de la enfermedad o muerte, así a los 18 meses del TPH hay solo 140 pacientes con determinación de Ig valorable. Encuentran que durante los primeros 12 meses tras el TPH el número de pacientes que van recuperando la inmunoparesia va aumentando. Además, el mejor momento para comparar la supervivencia de los que recuperan frente a los que no recuperan parece al año del TPH. Ellos encuentran que tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global es mejor en los pacientes con recuperación de la inmunoparesia que los que no tienen recuperación de la misma al año del TPH. Además, en el análisis multivariante mantiene la significación estadística junto con el estadio ISS III y el implante precoz de neutrófilos constituyendo, por tanto, un factor pronóstico independiente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

7. Hevylite®

Hevylite® es una técnica que se ha desarrollado en los últimos años y que permite analizar cuantitativamente cada par específico de cadena pesada y cadena ligera. Mediante anticuerpos dirigidos frente al epítipo de unión de cada cadena pesada con cada cadena ligera se pueden cuantificar los pares IgG- κ , IgG- λ , IgA- κ , IgA- λ , IgM- κ e IgM- λ . De esta forma, se puede cuantificar el par involucrado en cada GM. En ese sentido varios trabajos muestran una muy buena correlación entre la cuantificación del par involucrado mediante *Hevylite*®, la cuantificación del componente monoclonal mediante electroforesis de proteínas sérica (proteinograma) y la cuantificación de Ig mediante la técnica convencional, o sea nefelometría^{103,104}. También se puede medir la inmunoparesia mediante la cuantificación de los otros pares diferentes al afecto, especialmente el par contrario (misma cadena pesada y distinta cadena ligera) siendo la única técnica que permite cuantificar la inmunoparesia de este par. Además, mediante los cocientes κ/λ o par involucrado/par contrario, permite hacer una estimación doble en un solo valor con la cantidad de paraproteína y la inmunosupresión secundaria al MM.

A pesar de múltiples estudios publicados con diferentes aplicaciones, esta técnica todavía busca su lugar en la práctica clínica habitual. Su principal utilidad es que permite cuantificar el componente monoclonal de las GM que no se pueden cuantificar bien por proteinograma. Éstas son, sobre todo, GM IgA que migran en la fracción β del proteinograma y, por tanto, se confunden con la transferrina y algunas proteínas del complemento^{105,106}. También podría

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Fecha: 18/09/2017 23:18:29

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

JOSE MARIA RAYA SANCHEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

21/09/2017 13:11:41

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:05

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:08

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

cuantificar los MM oligosecretorios de forma complementaria a la técnica de cadenas ligeras libres y que tampoco se evidencian en el proteínograma¹⁰⁵.

Además, hay estudios que demuestran la utilidad de esta técnica como factor pronóstico en el MM en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.

- Al diagnóstico, algunos trabajos encuentran que el cociente κ/λ de los pares de cadena pesada y ligera (*heavy/light chain ratio*, HLC ratio) se relaciona con la supervivencia libre de progresión¹⁰³ o con la supervivencia global^{107,108} en función de si este cociente es normal (mejor supervivencia) o anormal (peor supervivencia).
- También al diagnóstico hay autores que encuentran que la supresión del par contrario al afecto, sobre todo si esta supresión es grave (disminución >50% por debajo del límite inferior de la normalidad) se relaciona con una peor supervivencia global^{105,109}.
- Otros estudios buscan implicación pronóstica del HLC ratio tras finalizar el tratamiento, algunos de ellos tras el TPH autólogo. La normalización del cociente implica la disminución del componente monoclonal y la recuperación de la inmunoparesia del par contrario, si ésta existía al diagnóstico. La mayoría de trabajos encuentran una mejor supervivencia global con una HLC ratio normal frente a una ratio anormal^{108,110-112} y uno de ellos encuentra también una mejor supervivencia libre de progresión¹¹⁰.
- La presencia de un par contrario al afecto suprimido tras el tratamiento, o sea, los pacientes que no recuperan esa inmunoparesia inicial, especialmente si esa inmunoparesia es grave, tienen peor supervivencia libre de progresión¹¹³ y peor supervivencia global^{109,111}.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

INTRODUCCIÓN

Por otro lado, hay varios trabajos que han intentado usar esta técnica para evaluar la respuesta al tratamiento, estableciendo unos criterios de respuesta específicos. Alguno de estos trabajos, evalúa la respuesta con la diferencia entre el par afecto y el par contrario (dHLC) y consigue estratificar las respuestas con mejor diferencia pronóstica, en forma de supervivencia libre de progresión, que con los criterios de respuesta habituales del IMWG, especialmente los pacientes con MBRP¹¹³.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

OBJETIVOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Confirmar que la recuperación de la IP medida por nefelometría confiere mejor supervivencia global a los pacientes que alcanzan una respuesta completa o muy buena respuesta parcial.

Objetivos secundarios:

- Determinar si la recuperación de la IP medida por nefelometría implica mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión.

- Determinar si la recuperación de la IP medida por *Hevylite*[®] implica una mejora en el pronóstico.

- Correlacionar el diagnóstico de la IP medido por nefelometría y por *Hevylite*[®]

- Determinar si la recuperación de la IP durante el tratamiento (recuperación “precoz”) confiere mejor pronóstico o es un surrogado de la recuperación tras la finalización del mismo (recuperación “tardía”).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio.-

Para intentar responder a las preguntas de nuestros objetivos diseñamos un estudio sobre un conjunto de pacientes afectos de MM y que han recibido una primera línea de tratamiento similar dentro de un ensayo clínico multicéntrico. Analizamos la presencia de inmunoparesia al diagnóstico y la recuperación de la misma durante la evolución tanto mediante determinación prospectiva de *Hevylite*[®] como mediante determinación retrospectiva de Ig por nefelometría.

Pacientes.-

Hemos realizado nuestro trabajo analizando los datos de los pacientes incluidos dentro del ensayo clínico GEM2010MAS65 del Grupo Español de Mieloma (GEM) que es un grupo de trabajo nacional que forma parte del Programa Español de Tratamiento de Hemopatías Malignas (PETHEMA). Los pacientes incluidos en dicho ensayo debían cumplir los siguientes criterios:

- estar afecto de un MM con enfermedad medible en suero y/u orina
- edad > 65 años
- no haber recibido previamente ningún tratamiento para el MM
- tener un buen estado general medido mediante la escala ECOG ≤ 2
- no tener citopenias graves en sangre periférica salvo si éstas son por infiltración medular del MM
- no tener creatinina sérica >2 mg/dl, calcio total sérico >14 mg/dl o alteración significativa de la bioquímica hepática

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Quedaban excluidos de dicho ensayo aquellos que a pesar de cumplir los criterios de inclusión tenían:

- otras enfermedades malignas que no se mantuvieran en remisión en los últimos 5 años
- cardiopatía significativa
- infección crónica por VHB, VHC o VIH
- hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad psiquiátrica no controladas
- hipersensibilidad a alguno de los fármacos del ensayo
- neuropatía periférica significativa

Todos los pacientes tenían previsto realizar tratamiento con 9 ciclos con bortezomib + melfalán + prednisona (esquema VMP) y 9 ciclos de lenalidomida + dexametasona (esquema LD) y fueron randomizados en tres grupos, en cada uno de los cuáles se cambiaba la secuencia de tratamiento de la siguiente forma:

- Grupo A: VMP x 9 seguido de LD x 9.
- Grupo B1: alternaba VMP y LD hasta completar los 18 ciclos empezando por VMP
- Grupo B2: alternaba VMP y LD hasta completar los 18 ciclos empezando por LD

Las dosis y días de tratamiento de cada ciclo en cada uno de los esquemas se resumen en el Anexo 1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Ningún paciente recibió trasplante de progenitores hematopoyéticos dentro del ensayo clínico. Los pacientes que se demostraban refractarios a uno de los esquemas se les permitió continuar recibiendo sólo el otro esquema y aquellos que fueron refractarios a ambos esquemas salían del ensayo clínico.

De todos los pacientes del ensayo, nosotros analizamos datos de aquellos que habían alcanzado RC, RCs o MBRP de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) de 2006⁷⁸.

El ensayo clínico fue aprobado por los CEICs de cada uno de los centros participantes. Este ensayo se registró en www.clinicaltrials.gov con el número [NCT01237249](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01237249) y sus principales resultados han sido publicados¹¹⁴.

Datos.-

Nuestra base de datos para este trabajo la hemos confeccionado a partir de diferentes fuentes:

1. Por un lado, los datos demográficos, las características de la enfermedad al diagnóstico, el tratamiento y el grado y momento de la respuesta lo obtuvimos de la base de datos del propio ensayo clínico.
2. Los niveles de Ig tanto al diagnóstico como en la evolución de cada paciente que alcanzó RC, RCs o MBRP los solicitamos al investigador principal de cada centro que incluyó pacientes en el ensayo clínico*.
3. La determinación de *Hevylite*[®] se realizó en la Unidad de Investigación del Hospital 12 de Octubre en Madrid donde se encontraban almacenadas las muestras de suero de los pacientes del ensayo extraídas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

prospectivamente al diagnóstico y previas al ciclo 9 y al ciclo 18. De cada paciente se intentó determinar los 6 pares de *Hevylite*[®] (el par correspondiente al tipo del componente monoclonal, el par contrario y los cuatro pares de isotipos policlonales) en los tres momentos. El coste de dicho procedimiento fue combinado, así:

-*The Binding Site Group Ltd.* (empresa encargada de la distribución de *Hevylite*[®]) se hizo cargo de los kit para determinar *Hevylite*[®].

-El Grupo Español de Mieloma (GEM) se hizo cargo del coste de personal y fungibles para dicha determinación.

4. Los datos de supervivencia y recidiva o progresión de la enfermedad también los solicitamos actualizados a los investigadores de cada centro.

* Solicitamos los valores de la determinación de Ig por nefelometría a los investigadores de cada centro en tres momentos de la evolución de la enfermedad:

- al diagnóstico

- al finalizar el tratamiento, en el ciclo 18

- en un tercer momento que llamamos análisis final, que fue diferente en cada paciente y que dependía de la evolución de la enfermedad: así, si el paciente no había sufrido recaída o progresión era el valor más cercano a la última visita y si el paciente había sufrido recaída o progresión era el valor aproximadamente 6 meses antes de la misma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Valores de referencia. Definición de inmunoparesia y recuperación de la inmunoparesia.-

NEFELOMETRÍA

En cuanto a los valores de referencia de normalidad para la determinación de IgA, IgG e IgM por nefelometría empleamos los resultantes del estudio multicéntrico realizado en 21 centros de España por Fuentes-Arderiu y col.¹¹⁵ que concluyeron como valores normales:

-Ig A: 89 – 480 mg/dl

-Ig G: 650 – 1430 mg/dl

-Ig M: 48 – 338 mg/dl en mujeres y 41 – 246 mg/dl en hombres

En base a estos valores definimos dos tipos de inmunoparesia por nefelometría:

-Inmunoparesia completa → cuando todas las otras Ig salvo la implicada en la GM están disminuidas. En el caso del MM de Bence-Jones (productor solo de cadenas ligeras) implica que las tres Ig están por debajo del límite inferior de normalidad.

-Inmunoparesia parcial → cuando una parte de las Ig no implicadas en la GM están disminuidas y otra parte están dentro de los valores de normalidad.

Además, cuando evaluamos la recuperación de la inmunoparesia durante la evolución de la enfermedad, también definimos distintos tipos de recuperación:

-Recuperación completa → cuando todas las Ig que estaban por debajo del límite inferior se normalizan.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

-Recuperación parcial → cuando solo parte de las Ig que estaban por debajo del límite inferior alcanzan valores normales y otra parte persisten disminuídas.

HEVYLITE®

Las muestras procesadas en el Hospital 12 de Octubre para analizar los pares de *Hevylite®* se hicieron con el analizador SPAPLUS® de *The Binding Site®*. Para este analizador los valores de referencia que empleamos son los que facilita la casa comercial y que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3

IgG kappa	3,84 – 12,07 g/L
IgG lambda	1,91 – 6,74 g/L
Ratio IgGκ/IgGλ	1,12 – 3,21
IgA kappa	0,57 – 2,08 g/L
IgA lambda	0,44 – 2,04 g/L
Ratio IgAκ/IgAλ	0,78 – 1,94
IgM kappa	0,19 – 1,63 g/L
IgM lambda	0,12 – 1,01 g/L
Ratio IgMκ/IgMλ	1,18 – 2,74

En base a estos valores, cuando se analizan los seis pares, definimos dos tipos de inmunoparesia para *Hevylite®*:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		

MATERIAL Y MÉTODO

-Inmunoparesia completa → cuando todos los pares de cadena pesada + cadena ligera analizados y no implicados en la GM están por debajo del límite inferior de normalidad.

-Inmunoparesia parcial → cuando solo parte de los pares de cadena pesada + cadena ligera analizados y no implicados en la GM están disminuidas y otra parte están dentro de los valores de normalidad.

Por otro lado, cuando analizamos solo dos pares (el par afecto y el par contrario al afecto) definimos inmunoparesia cuando el par contrario tiene valores por debajo del límite inferior de la normalidad, y definimos inmunoparesia profunda cuando está por debajo del 50% del límite inferior de la normalidad.

Además, cuando evaluamos la recuperación de la inmunoparesia durante la evolución de la enfermedad, también definimos distintos tipos de recuperación:

-Recuperación completa → cuando todos los pares que estaban por debajo del límite inferior se normalizan.

-Recuperación parcial → cuando solo parte de los pares de cadena pesada + cadena ligera que estaban por debajo del límite inferior alcanzan valores normales y otra parte persisten disminuidos.

Criterios de respuesta y definición de supervivencias.-

Al igual que en el ensayo clínico GEM2010MAS65 los criterios de respuesta del MM empleados en este trabajo son los definidos por el IMWG en 2006⁷⁸ y que resumimos en la siguiente tabla:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Tabla 4

RESPUESTA	CRITERIOS PARA LA RESPUESTA ¹
Remisión Completa (RC)	Todos los siguientes: 1. Desaparición de la proteína monoclonal original de la sangre y de la orina mediante estudios de inmunofijación. 2. Desaparición de plasmocitomas del tejido blando. 3. ≤5% células plasmáticas en la médula ósea ² .
Remisión completa estricta (RCs)	Debe cumplir los criterios de RC y además: 1. Ratio de cadenas ligeras libres en suero normal 2. Ausencia de células plasmáticas con fenotipo patológico en MO siendo necesario analizar un mínimo de 3000 células por citometría de flujo multiparamétrico (utilizando cuatro colores)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	1. Desaparición del CM en suero o en orina por electroforesis aunque sea detectable por inmunofijación o reducción del CM en suero >90% más CM en orina < 100 mg en 24h. 2. Reducción > 50% en plasmocitomas y lesiones óseas
Respuesta Parcial (RP)	1. Reducción ≥ 50% del CM en suero y reducción ≥ 90% del CM en orina o < 200 mg de excreción en orina de 24 horas. 2. Si no hubiera enfermedad medible en suero ni orina, se requerirá una reducción ≥ 50% en los niveles de cadenas ligeras libres en suero, en lugar del componente monoclonal 3. Si no hubiera enfermedad medible en suero y tampoco determinación de cadenas ligeras libres en suero, se requerirá una reducción ≥ 50% en la infiltración de MO por CPs, siempre que la infiltración basal fuera superior al 30% 4. Además de los criterios anteriores, se requiere una reducción de ≥ 50% en el tamaño de los plasmocitomas si éstos estuvieran presentes en el momento basal.
Enfermedad Estable	Cuando no se cumplen los criterios para RC, RCs, MBRP, RP o
Enfermedad progresiva (PD) ³	Incremento ≥ 25% con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno o más de los siguientes parámetros: - CM suero (con incremento absoluto ≥ 0,5 g/dl) y/o - CM orina (con incremento absoluto ≥ 200 mg/24h) y/o - En pacientes con enfermedad no medible, incremento ≥ 25% de la diferencia entre cadena ligera libre afecta y no afecta (con incremento absoluto >10 mg/L) - Infiltración MO por CPs (con incremento absoluto ≥ 10%) - Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o crecimiento de los ya existentes - Aparición de hipercalcemia (calcio corregido >11,5 mg/dl) que solo pueda ser atribuido al mieloma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Recidiva después de una respuesta completa ³	Requiere al menos uno de los siguientes: 1. Reparación de la paraproteína monoclonal en suero al realizar la inmunofijación o electroforesis rutinaria. 2. $\geq 5\%$ de células plasmáticas en la médula ósea. 3. Aparición de cualquier dato de progresión, por ejemplo, desarrollo de lesiones óseas líticas nuevas o de plasmacitomas del tejido blando o aumento definitivo en el tamaño de lesiones óseas residuales (sin incluir las fracturas por compresión) o hipercalcemia.
---	---

¹ Todas las categorías de respuesta requieren dos determinaciones consecutivas realizadas en cualquier momento; todas las categorías requieren, además, la ausencia de progresión de la enfermedad o aparición de nuevas lesiones óseas. No es necesaria la radiología convencional para estos criterios de respuesta.

² No es necesario repetir la biopsia ósea para confirmar la ausencia de infiltración en la MO.

³ Todas las categorías de recaída o progresión requieren dos determinaciones consecutivas antes de clasificarlo como recaída o progresión de la enfermedad.

Por otro lado, varios de los objetivos de este trabajo, incluyendo el objetivo principal, analizan diferentes variables de supervivencia. Cada una de estas variables las definimos de la siguiente forma:

-Supervivencia libre de progresión (SLP) → tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que ocurre una recidiva, progresión o muerte (lo primero que ocurra).

-Supervivencia libre de enfermedad (SLE) → tiempo que transcurre desde que el paciente alcanza la máxima respuesta hasta que ocurre una recidiva, progresión de la enfermedad o muerte (lo primero que ocurra)

-Supervivencia Global 1 (SG1) → tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la última fecha de la que se tiene constancia (fecha de éxito o fecha de la última visita)

-Supervivencia Global 2 (SG2) → tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la última fecha de la que se tiene constancia (fecha de éxito o fecha de la última visita)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

MATERIAL Y MÉTODO

Análisis estadístico.-

- En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se empleó como medida central la media y como medida de dispersión el error estándar de la media (EEM) y aparecen expresadas como media \pm EEM.

- Todas las pruebas de hipótesis se realizaron con contraste de dos colas, aceptándose como significativo un valor $p < 0,05$.

- Las probabilidades del tiempo de supervivencia global y del tiempo de supervivencia libre de progresión y de enfermedad y las correspondientes curvas de supervivencia se realizaron según el método de Kaplan y Meyer. Las diferencias entre curvas se analizaron mediante el Log-Rank Test.

- Para la correlación lineal de variables cuantitativas empleamos el test no paramétrico de la Rho de Spearman cuando se trataba de variables con distribución no normal.

- Para el análisis multivariante usamos el modelo de regresión de Cox, limitando el número de variables introducidas en cada análisis a una por cada diez eventos para evitar el sesgo de sobremuestreo.

El análisis estadístico del estudio fue llevado a cabo mediante el paquete estadístico para Windows SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinios, USA) versión 15.0.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

61

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034		Código de verificación: baHeXiFC
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

De los 239 pacientes incluidos en el ensayo clínico GEM2010MAS65, seleccionamos los 161 que alcanzaron dentro del ensayo clínico una RC, RCs o MBRP de acuerdo con los criterios del IMWG de 2006⁷⁸. De estos 161 pacientes encontramos que 85 eran hombres (52,8%) y 76 mujeres (47,2%). La edad al ser incluidos en el ensayo para iniciar tratamiento iba de 65 a 87 años con una media de 73,9 años y una mediana de 73,5 años. Dado que los pacientes podían estar diagnosticados previamente de un MQ y, por tanto, sin criterios de tratamiento, la edad al diagnóstico del mieloma múltiple iba de 57 a 87 años con una media de 73,7 años y una mediana de 73,2 años. El tiempo desde el diagnóstico del MM hasta su inclusión en el ensayo e inicio de tratamiento fue muy variable e iba desde 0 días hasta 10,5 años, sin embargo, en la mayoría de enfermos este tiempo fue muy corto con una mediana de 12 días.

En cuanto al tipo de MM estaba especificado en 158 pacientes y encontramos que 45 casos (28,5%) tenían un MM IgG kappa, 31 casos (19,6%) un MM IgG lambda, 29 casos (18,4%) un MM IgA kappa, 30 casos (19%) un MM IgA lambda, 1 caso de MM IgD lambda y 11 casos (7%) de Bence-Jones kappa y otros 11 casos (7%) de MM Bence-Jones lambda. Con respecto al estadiaje de Durie y Salmon observamos que 19 casos (11,8%) tenían estadio I, 66 casos (41%) tenían un estadio II y 76 casos (47,2%) tenían estadio III, siendo la gran mayoría subestadio A (153 casos, 95%) y solo 8 casos (5%) eran subestadio B. El índice pronóstico ISS se pudo calcular en 159 pacientes y se distribuía de la siguiente forma: 40 casos (25,2%) estadio I, 70 casos (44%) estadio II y 49 casos (30,8%)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

estadio III. Además, solo en 18 casos (11,2%) la LDH era superior al límite alto de la normalidad. Consideramos citogenética de alto riesgo la presencia de t(4:14), t(14:16) y/o del17p. Sólo se pudo establecer si tenían o no citogenética de alto riesgo en 116 pacientes, de ellos 29 casos (25%) tenían alguna/s de estas alteraciones.

Los 161 pacientes que alcanzaron RC, RCs o MBRP estaban distribuidos de la siguiente forma: Rama A (tratamiento secuencial) 79 pacientes (49,1%), rama B1 (tratamiento alternante empezando por VMP) 43 casos (26,7%) y rama B2 (tratamiento alternante empezando por LD) 39 casos (24,2%). Globalmente las respuestas fueron MBRP en 59 casos (36,6%), RC en 62 casos (38,5%) y RCs en 40 casos (24,8%). El ciclo con el que alcanzaban la máxima respuesta fue variable, la mediana estaba en el ciclo 9 y la media en 8,67 ($\pm 0,40$), pero la distribución no seguía una distribución normal

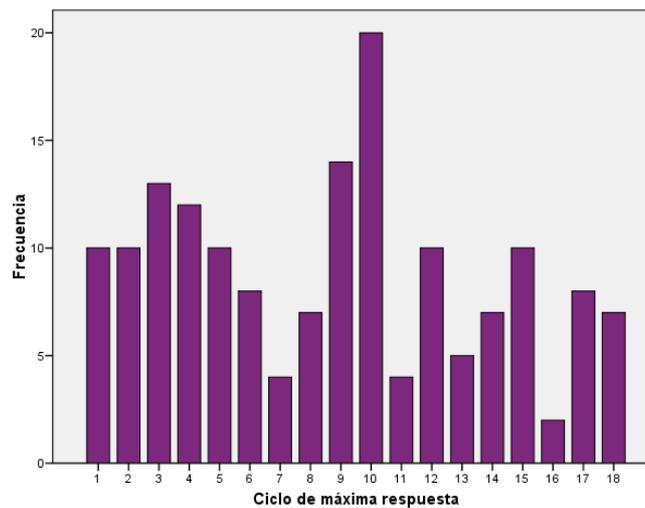


Figura 1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Tabla 5a. Variables cualitativas

Variables	n	%
Sexo (n=161)		
Varones	85	52,8 %
Mujeres	76	47,2 %
Tipo de MM (n=158)		
IgG kappa	45	28,5 %
IgG lambda	31	19,6 %
IgA kappa	29	18,4 %
IgA lambda	30	19 %
IgD lamda	1	0,6 %
BJ kappa	11	7 %
BJ lambda	11	7 %
Estadío Durie-Salmon (n=161)		
Estadío I	19	11,8 %
Estadío II	66	41 %
Estadío III	76	47,2 %
Subestadío A	153	95%
Subestadío B	8	5%
ISS (n=159)		
Estadío I	40	25,2 %
Estadío II	70	44 %
Estadío III	49	30,8 %
LDH (n=157)		
Alta	18	11,5 %
Normal	139	88,5 %
Citogenética alto riesgo (n=116)*		
Sí	29	25 %
No	87	75 %
Rama de tratamiento (n=161)		
Rama A	79	49,1 %
Rama B1	43	26,7 %
Rama B2	39	
Maxima respuesta alcanzada (n=161)		
MBRP	59	36,6 %
RC	62	38,5 %
RCs	40	24,8 %

*Citogenética de alto riesgo → del17p y/o t(4;14) y/o t(14;16)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		

RESULTADOS

Tabla 5b. Variables cuantitativas.

Variables	$\bar{X} \pm EEM$	Máximo	Mínimo	n
Edad - diagnóstico	73,7 \pm 0,39	57,4	87,3	161
Edad - inicio de tratamiento (años)	73,9 \pm 0,38	65,1	87,3	161
Hemoglobina (g/dl)	10,78 \pm 0,13	7,0	15,0	161
Calcio (mg/dl)	9,65 \pm 0,87	5,6	13,3	161
Creatinina (mg/dl)	1,01 \pm 0,28	0,4	2,0	161
Albúmina (g/dl)	3,49 \pm 0,45	1,8	5,1	160
β_2 -microglobulina (mg/dl)	4,69 \pm 0,23	0,2	22,1	160
% CP en AMO	38,4 \pm 2,05	3	100	155
CM suero (g/dl)	2,93 \pm 0,15	0	8,8	161
CM orina (g/24h)	1,02 \pm 0,17	0	15	155
Ciclo de tto. máxima respuesta	8,67 \pm 0,40	1	18	161

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

2. Inmunoparesia por Nefelometría al diagnóstico

De los 161 pacientes de nuestra muestra, conseguimos valores de Ig medidas por nefelometría al diagnóstico en 120 pacientes. De acuerdo con los valores de referencia que usamos y a la forma de clasificar la inmunoparesia (ver sección Material y Método) encontramos:

- Inmunoparesia completa en 93 casos
- Inmunoparesia parcial en 18 casos
- Ausencia de inmunoparesia en 9 casos

O sea, encontramos algún tipo de inmunoparesia en el 92,5% de los casos y solo el 7,5% tenían una concentración sérica de Ig no involucradas normales.

Inmunoparesia al diagnóstico Nefelometría

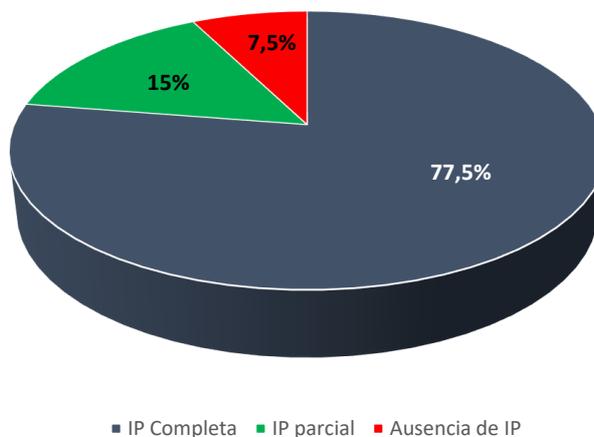


Figura 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
1084034	baHeXiFC	18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Analizamos si la presencia de inmunoparesia al diagnóstico confería diferencia en la SLE, SLP, SG1 o SG2. Comparamos tanto la presencia frente a la ausencia de IP independiente del tipo de IP (111 frente a 9 casos) como la presencia de IP completa frente a IP parcial y frente a ausencia de IP (93 frente a 18 frente a 9 casos).

Tanto cuando analizamos la SLP como la SLE, no encontramos diferencias entre tener o no tener IP de forma global, y tampoco entre tener IP completa, IP parcial o no tener IP.

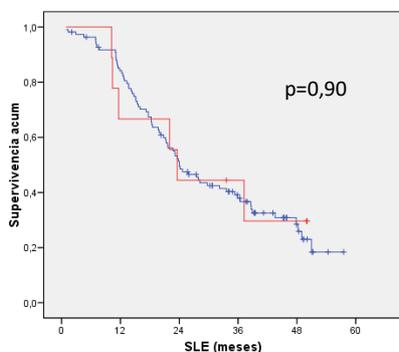


Figura 3a

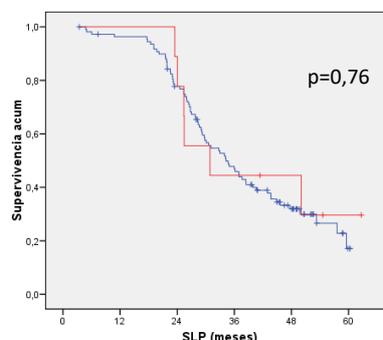


Figura 3b

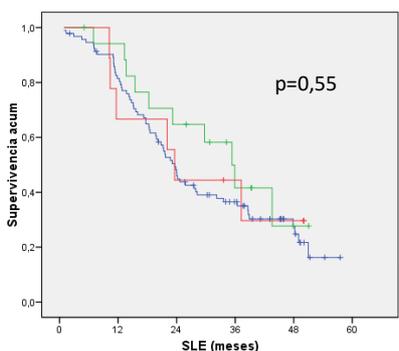


Figura 3c

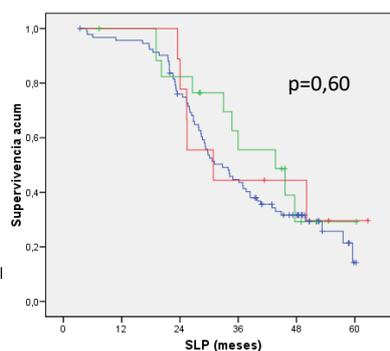


Figura 3d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Cuando analizamos la SG, tanto medida desde el diagnóstico (SG1) como medida desde el inicio de tratamiento (SG2) encontramos que las curvas sí tienden a separarse con una aparente mejor SG para el grupo de ausencia de IP en todos los análisis, sin embargo, las diferencias no llegaron a ser significativas. En ninguno de estos análisis se han alcanzado medianas de supervivencia para ninguno de los grupos, pero comparando SG2 observamos que la media de SG2 para los que no tienen inmunoparesia es de 60,07 meses ($\pm 2,50$) frente a 55,87 meses ($\pm 1,83$) para los que sí tienen inmunoparesia con un valor de $p=0,16$; la fracción de riesgo o *Hazard ratio* (HR) fue 3,89 con un intervalo de confianza del 95% (IC95) de 0,51-26,89.

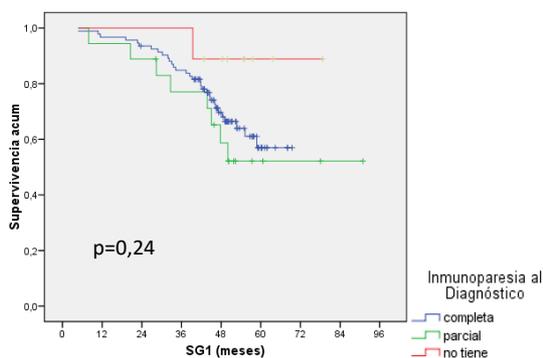


Figura 4a

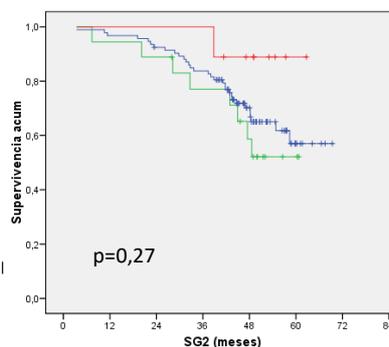


Figura 4b

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

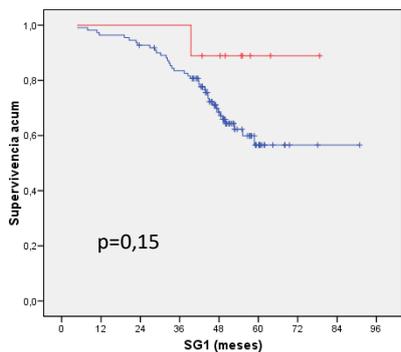


Figura 4c

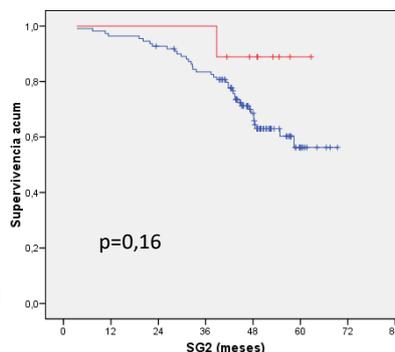


Figura 4d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

3. Inmunoparesia por *Hevylite*® al diagnóstico

De los 161 pacientes en RC o MBRP del ensayo clínico solo en 87 pacientes había muestra de suero almacenada para poder realizar de forma retrospectiva la determinación de *Hevylite*® al diagnóstico. De estos 87, sólo en 45 pacientes se pudo analizar los 6 pares de Ig, mientras en los 42 restantes sólo se pudo analizar los dos pares que incluían el par afecto y el par contrario con el mismo tipo de cadena pesada.

En los 45 pacientes con determinación de 6 pares de *Hevylite*® al diagnóstico, observamos:

- Inmunoparesia completa en 22 pacientes (48,9%)
- Inmunoparesia parcial en 21 pacientes (46,7%)
- Ausencia de inmunoparesia en 2 pacientes (4,4%)

Si buscamos la coincidencia de los pacientes con nefelometría, encontramos que de esos 45, en sólo 37 teníamos resultado de las concentraciones de Ig al diagnóstico por nefelometría con la siguiente distribución:

Tabla 6a

		IP por <i>Hevylite</i> ®		
		Completa	Parcial	No IP
IP por Nefelometria	Completa	20	8	--
	Parcial	1	4	1
	No IP	--	2	1
	No muestra	1	7	--

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

De esta forma vemos que en el 67,6% de los casos de diagnóstico del tipo de inmunoparesia coincide y si nos centramos solo en si tiene o no inmunoparesia, aunque no coincida el tipo (parcial o completa), la coincidencia es del 91,9%.

Por otro lado, en 75 de los 87 pacientes con análisis de *Hevylite*® al diagnóstico pudimos evaluar la inmunoparesia en base al par contrario del par involucrado. Este grupo incluye la mayoría de los 45 previos y los 42 restantes. Sin embargo, hay 12 pacientes afectados de un MM de cadenas ligeras (MM de Bence-Jones) en los que como no hay un par afecto no podemos evaluar el par contrario. De esos 75 pacientes encontramos:

- presencia de inmunoparesia en 68 pacientes (90,7%)
- ausencia de inmunoparesia en 7 pacientes (9,3%)

Si comparamos la presencia o no de inmoparesia en base a la nefelometría o el *Hevylite*® del par contrario al afecto obtenemos:

Tabla 6b

		IP por <i>Hevylite</i> ®		
		Si	No	No muestra
IP por Nefelometría	Sí	50	3	49
	No	3	1	4
	No muestra	15	3	21

De tal forma que ambas técnicas coinciden en la presencia o no de inmunoparesia en un 89,4% de los casos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Si además incluimos los pacientes con MM de Bence-Jones evaluando la presencia de inmunoparesia parcial o completa en el análisis de 6 pares, tendríamos la siguiente tabla:

Tabla 6c

		IP por <i>Hevylite</i> ®		
		Si	No	No muestra
IP por Nefelometría	Sí	57	4	49
	No	4	1	4
	No muestra	18	3	21

En este caso la coincidencia en el diagnóstico es del 87,9%

Por otro lado, analizamos la correlación que pudiera haber entre la determinación de la concentración de inmunoglobulinas por ambas técnicas para evaluar la inmunoparesia. Como la distribución de inmunoglobulinas en esta población no sigue una distribución normal, decidimos realizar ese análisis mediante un test no paramétrico como la Rho de Spearman. Así buscamos correlación de IgG por nefelometría con los pares IgG-kappa e IgG-lambda por *Hevylite*® en los casos de MM IgA, IgD o BJ. Buscamos correlación de IgA por nefelometría con los pares IgA-kappa e IgA-lambda por *Hevylite*® en los casos de MM no IgA. Finalmente buscamos correlación de IgM por nefelometría con los pares IgM-kappa e IgM-lambda por *Hevylite*® en todos los casos ya que no teníamos casos de MM IgM. Los resultados de los coeficientes de correlación y su significación se detallan en las siguientes tablas:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Tabla 7a. Correlación IgG

		Hevylite® IgG-kappa	Hevylite® IgG-lambda
Nefelometría IgG	Coeficiente	0,699	0,562
	Significación	< 0,001	0,004

Tabla 7b. Correlación IgA

		Hevylite® IgA-kappa	Hevylite® IgA-lambda
Nefelometría IgA	Coeficiente	0,923	0,924
	Significación	< 0,001	< 0,001

Tabla 7c. Correlación IgM

		Hevylite® IgM-kappa	Hevylite® IgM-lambda
Nefelometría IgM	Coeficiente	0,576	0,620
	Significación	< 0,001	< 0,001

Como podemos ver, la correlación entre nefelometría y *Hevylite*® para el diagnóstico de la inmunoparesia es buena, aunque no podemos establecer la correlación con el par contrario al afecto. Además, parece mucho mejor la correlación de IgA que IgG o IgM.

Al igual que hicimos con la nefelometría, analizamos si la presencia de IP medido por *Hevylite*® tenía implicación pronóstica evaluando la SLE, SLP, SG1 y SG2. Realizamos el análisis tanto determinando la inmunoparesia por el par contrario al afecto, usando los 6 pares y combinando ambas determinaciones. Sin

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

embargo, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ni tampoco una tendencia hacia una diferencia que sea coherente y consistente ya que incluso encontramos resultados discordantes ente ellos. Por ello, asumimos que estas determinaciones no tienen relación con el pronóstico en nuestra serie.

Como hemos recogido previamente, se ha comunicado que la inmunoparesia profunda del par contrario al afecto medido por *Hevylite*[®] se asocia a un peor pronóstico tanto de pacientes al diagnóstico como en la evaluación tras tratamiento^{105,109}. Por ello, decidimos analizar la supervivencia estableciendo la inmunoparesia por *Hevylite* como un valor por debajo del 50% del límite inferior de la normalidad del par contrario. Encontramos los siguientes resultados:

- No encontramos diferencias entre tener o no inmunoparesia profunda con la SLE y SLP.
- Al analizar la SG (tanto SG1 como SG2) encontramos que las curvas tienden a separarse, con una tendencia a mayor supervivencia para los que no tienen inmunoparesia profunda, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo. Así para SG2, la mediana de supervivencia es 58,4 meses para los que tienen la IP frente a una mediana no alcanzada para los que no tienen la IP; la HR fue 0,51 con un IC95=0,15-1,71 y un valor de p=0,26.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

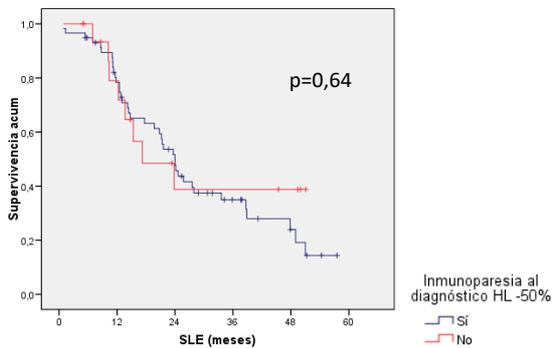


Figura 5a

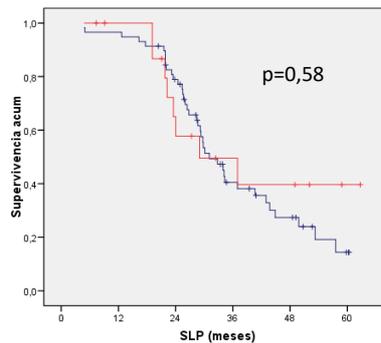


Figura 5b

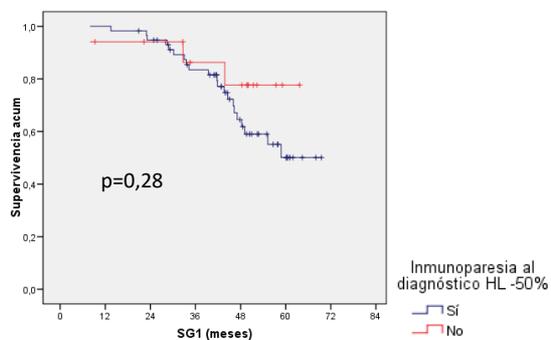


Figura 5c

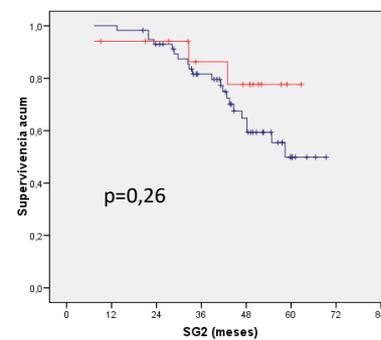


Figura 5d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

4. Recuperación de la Inmunoparesia por Nefelometría

El objetivo principal de nuestro trabajo es evaluar si recuperar la inmunoparesia presente al diagnóstico en la mayoría de pacientes con MM sintomático confiere un mejor pronóstico (medido por SG) a los pacientes que alcanzan RC o MBRP. Para ello nosotros intentamos obtener los valores de concentración sérica de Ig en dos momentos, al final del tratamiento (ciclo 18) y una determinación posterior, que llamamos análisis final. Ésta sería lo más reciente posible en aquellos pacientes que mantuvieran la respuesta o en caso de haber progresado o recaído sería aproximadamente 6 meses antes de esa situación. De entre estos dos momentos, análisis del ciclo 18 o análisis final, nos parecía mucho mejor el valor del análisis final puesto que durante el tratamiento la inmunoparesia puede estar producida por éste y no ser consecuencia del comportamiento de la enfermedad. Tanto en un momento como en otro analizamos la recuperación de la IP comparando las categorías que definimos previamente (recuperación completa, recuperación parcial o no recuperación) así como comparando de forma global aquellos que recuperan parte o toda la inmunoparesia frente a los que no recuperan. Además de la SG, evaluamos la SLE y la SLP que suponen objetivos secundarios de este trabajo.

4a. Recuperación de la IP por nefelometría en el análisis final

De los 120 pacientes en los que obtuvimos determinación de Ig por nefelometría al diagnóstico, solo en 117 obtuvimos el análisis final. De ellos encontramos:

- Recuperación completa de la IP en 34 casos
- Recuperación parcial de la IP en 26 casos

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

-No recuperación de la IP en 48 casos

-Ausencia de IP en el diagnóstico en 9 casos

Por tanto, de los 108 pacientes que tenían IP al diagnóstico en los que tuvimos análisis final, el 44,4% no recuperó la IP, un 24,1% recuperó parcialmente la IP que tenía al diagnóstico y un 31,5% recuperó totalmente la IP que tenía al diagnóstico.

Recuperación de la Inmunoparesia en Análisis Final

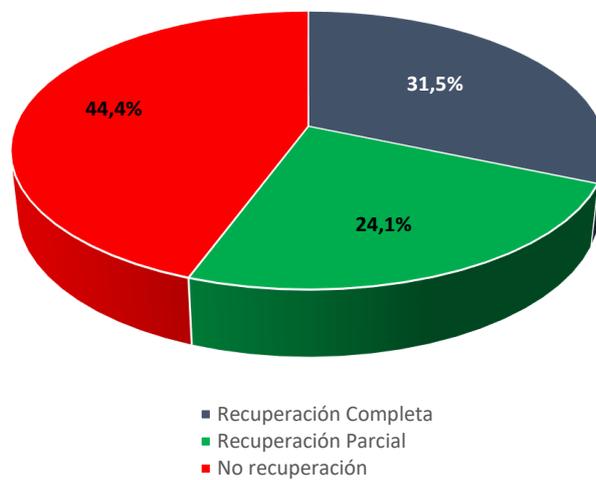


Figura 6

-Supervivencia Libre de Enfermedad

Cuando analizamos la SLE en función de la recuperación de la inmunoparesia por categorías en el análisis final encontramos que los pacientes que tienen una recuperación completa de la IP tienen mayor SLE que los que tienen una recuperación parcial de la IP (mediana 47,89 meses frente a 27,93 meses;

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		

RESULTADOS

p=0,045). A su vez, cada uno de estos dos grupos tienen una mayor SLE que los pacientes que no recuperaron la IP (mediana 18,29 meses), siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$ frente a recup. completa y $p = 0,044$ frente a recup. parcial).

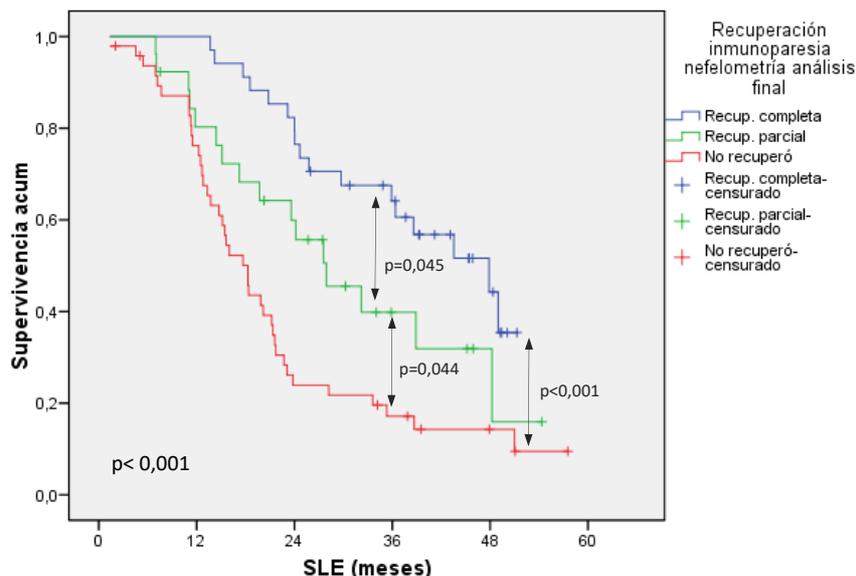


Figura 7a

Cuando el análisis lo hacemos comparando globalmente los pacientes que recuperan frente a los que no recuperan la IP encontramos que es significativamente mayor la SLE de los pacientes que recuperan la IP (mediana 38,91 meses frente a 18,29 meses, HR=0,32 con IC95 0,19 – 0,51, $p < 0,001$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

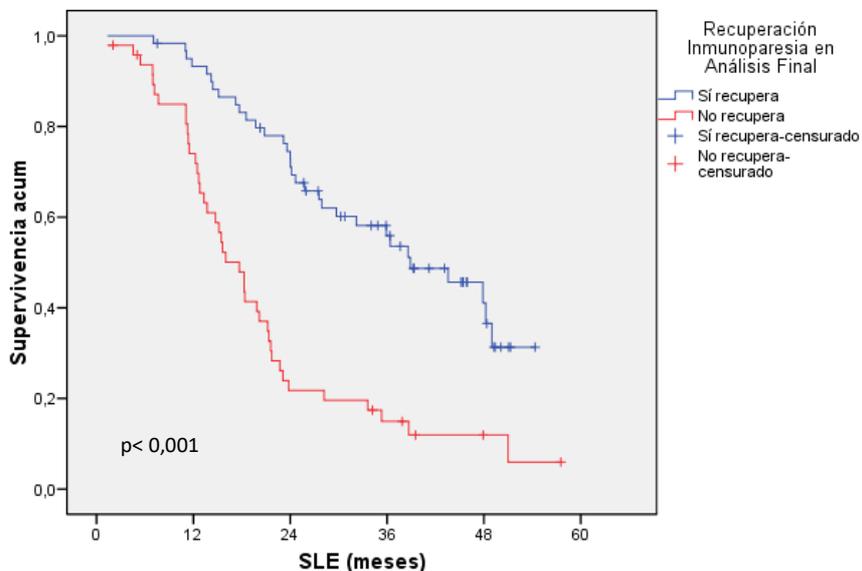


Figura 7b

-Supervivencia Libre de Progresión

Cuando analizamos la SLP en función de la recuperación de la IP en el análisis final por categorías, encontramos que, si bien existe diferencia entre los pacientes que tienen una recuperación completa frente a los que tienen una recuperación parcial y las curvas se separan, esta diferencia no es estadísticamente significativa (mediana 53,29 meses frente 36,97 meses; $p=0,15$). Sin embargo, estos dos grupos tienen cada uno de ellos una SLP significativamente mayor que los pacientes que no recuperan la IP (mediana 27,0 meses; $p < 0,001$ y $p=0,03$ respectivamente).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

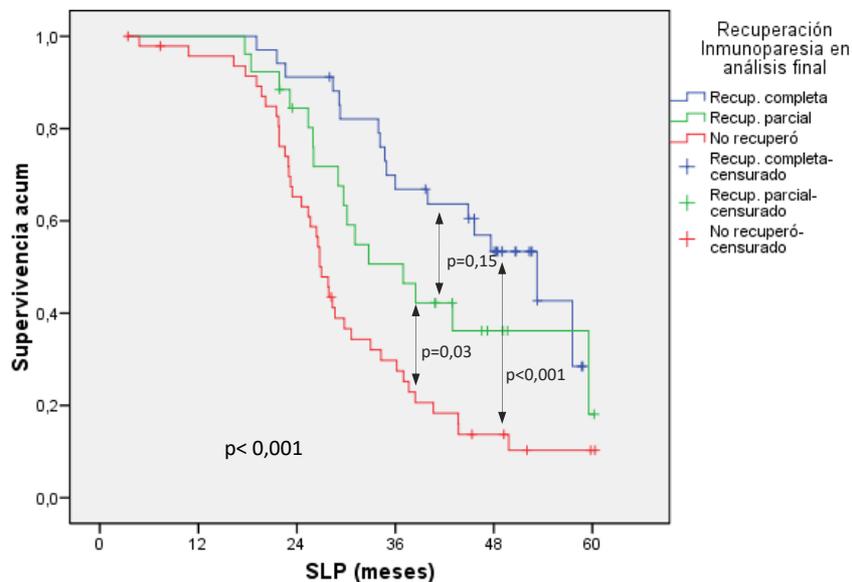


Figura 8a

Al igual que con la SLE, cuando analizamos la SLP comparando globalmente los pacientes que recuperan frente a los que no recuperan la IP encontramos que es significativamente mayor la SLP de los pacientes que recuperan la IP (mediana 47,66 meses frente a 27 meses; HR=0,33 con IC95 0,21 – 0,53; $p < 0,001$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

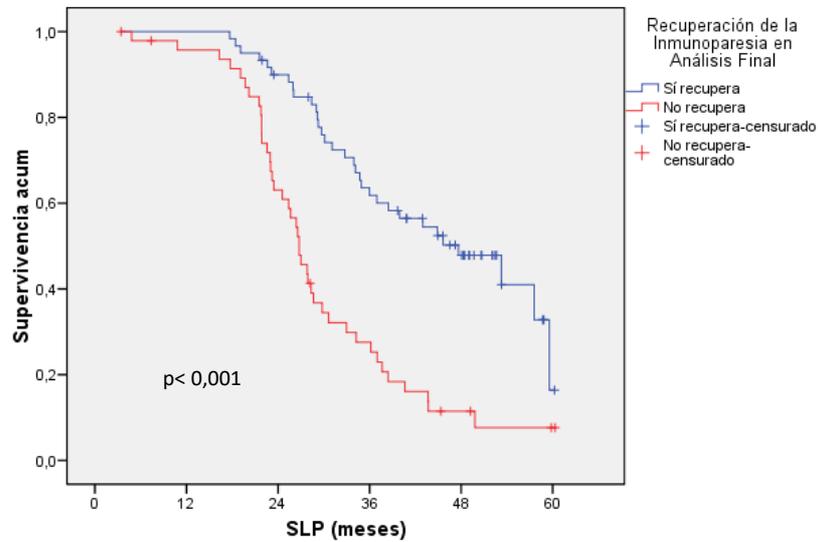


Figura 8b

-Supervivencia Global

El análisis de la SG lo realizamos midiéndola, tanto desde el diagnóstico (SG1) como desde el inicio del tratamiento (SG2) siendo los resultados superponibles. Así cuando analizamos la SG en la recuperación de la IP en el análisis final por categorías encontramos que la SG de los pacientes con una recuperación completa es mayor que la de los pacientes con una recuperación parcial, aunque esta diferencia no tiene significación estadística (medianas de supervivencia no alcanzadas para SG1 o SG2 en ninguno de los dos grupos; $p=0,23$ tanto para SG1 como para SG2). La SG de los pacientes con recuperación completa si es significativamente mayor que la de los que no recuperaron nada (mediana de SG1 50,2 meses, mediana de SG2 48,62 meses; $p=0,005$ para SG1 y $p=0,006$ para SG2). Sin embargo, la diferencia que existe entre los que tuvieron una recuperación parcial con los que no recuperaron tampoco llega a ser estadísticamente significativa ($p=0,17$ para SG1 y $p=0,16$ para SG2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

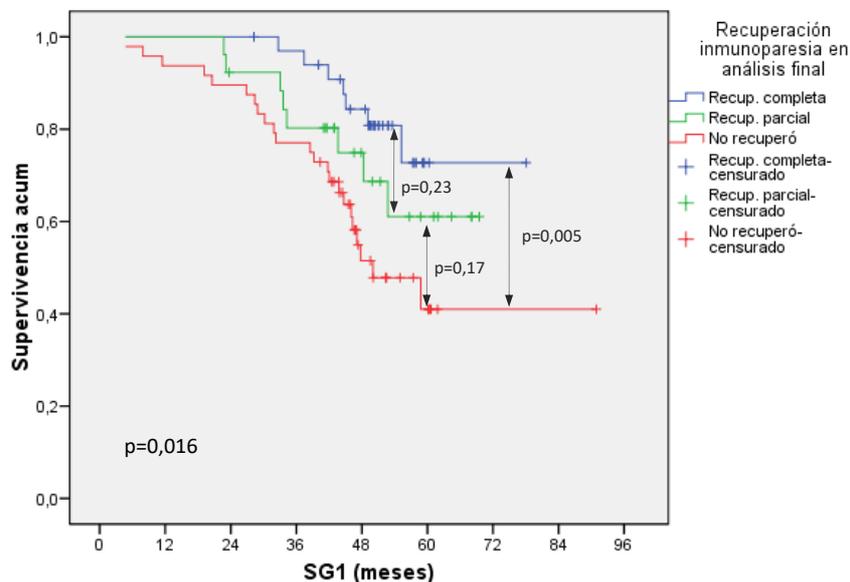


Figura 9a

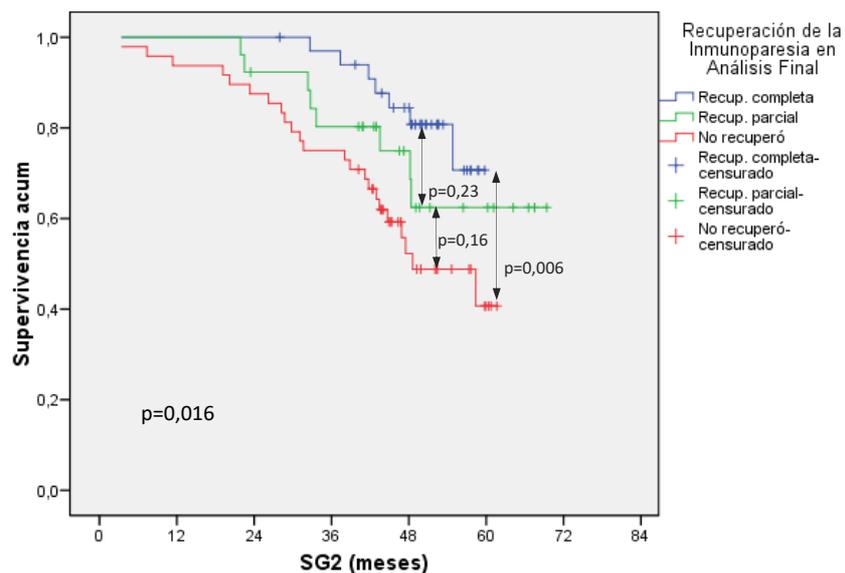


Figura 9b

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Al analizar estas mismas SG comparando de forma global los pacientes que tienen algún tipo de recuperación de la IP frente a los que no recuperan encontramos que la diferencia en ambos casos es estadísticamente significativa (mediana no alcanzada frente a 50,2 meses; HR=0,36 con IC95 0,18 – 0,69; p=0,002 para SG1 y mediana no alcanzada frente a 48,62 meses; HR=0,35 con IC95 0,18 – 0,69; p=0,001 para SG2).

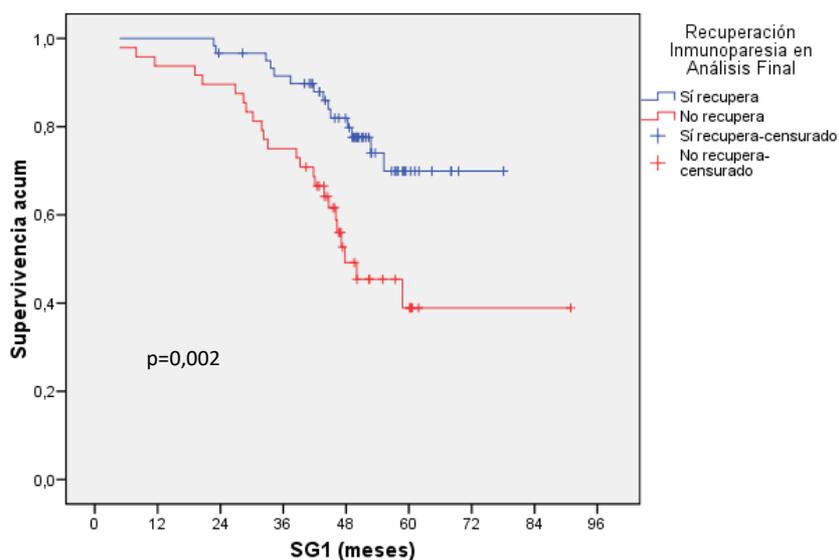


Figura 9c

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

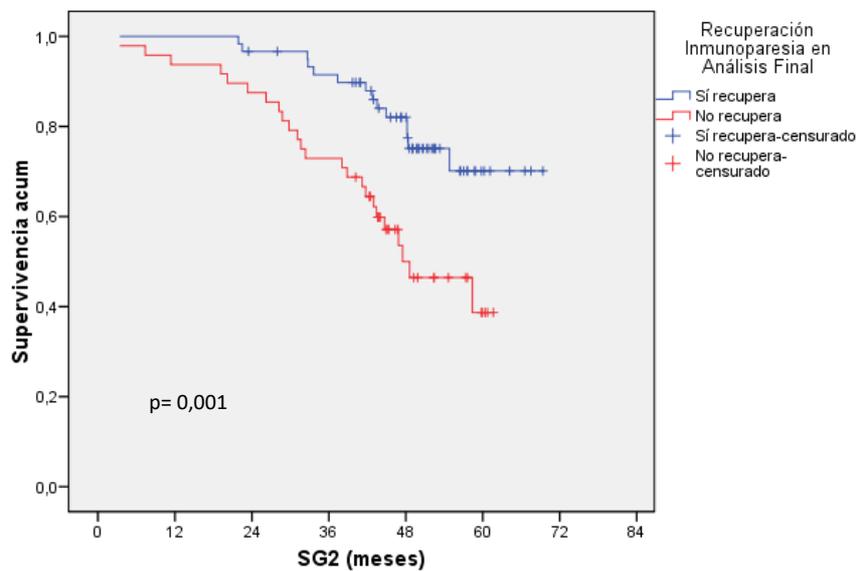


Figura 9d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

4b. Recuperación de la IP en el análisis final estratificando en base a la respuesta

Una vez evidenciamos que realmente la recuperación de la inmunoparesia confiere un mejor pronóstico a los pacientes que alcanzan una RC, RCs o MBRP decidimos ver si la implicación pronóstica es similar en cada uno de estos dos grupos.

-Respuesta completa

Analizamos en los pacientes que alcanzaron RC (incluyendo los que alcanzaron RCs), si la recuperación de la inmunoparesia por categorías o de forma global se relacionaba con una mejor SLE, SLP, SG1 o SG2. Cuando el análisis se realiza comparando por categorías encontramos un resultado similar para SLE, SLP, SG1 y SG2 y que podemos resumir en:

-no existen diferencias en la supervivencia de los pacientes con recuperación completa de la IP frente a los que recuperan parcialmente ($p=0,48$ para SLE; $p=0,85$ para SLP; $p=0,26$ para SG1 y $p=0,27$ para SG2).

-tanto los pacientes con recuperación completa como los pacientes con recuperación parcial tienen una mayor supervivencia que los que no recuperan siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Así el valor de p cuando comparamos recuperación completa frente a no recuperar es $p < 0,001$ para SLE y SLP; $p=0,037$ para SG1 y $p=0,039$ para SG2. Cuando comparamos la recuperación parcial frente a no recuperar tenemos $p=0,014$ para SLE; $p=0,001$ para SLP; $p=0,007$ para SG1 y $p=0,011$ para SG2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

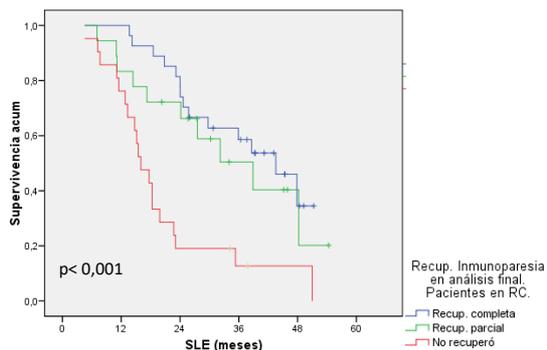


Figura 10a

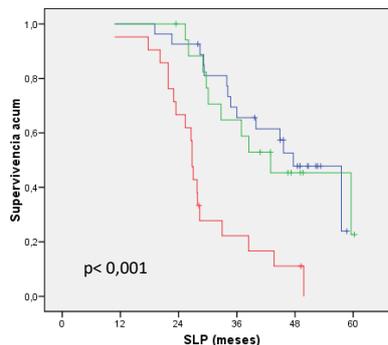


Figura 10b

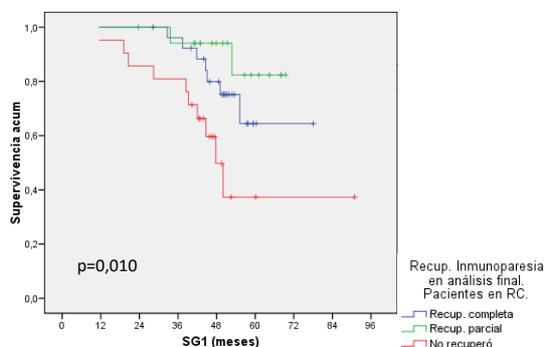


Figura 10c

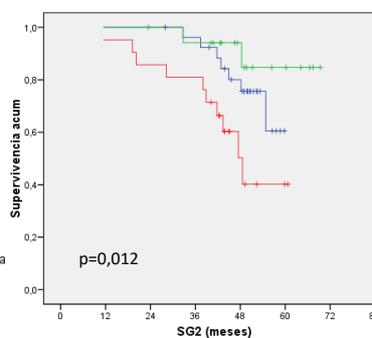


Figura 10d

Como se puede interpretar viendo estas curvas de supervivencia, cuando el análisis lo hacemos de forma global comparando los que recuperan frente a los que no recuperan, todos los parámetros de supervivencia son significativamente mayores para los que recuperan ($p < 0,001$ para SLE y SLP y $p=0,004$ para SG1 y SG2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	baHeXIFC	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

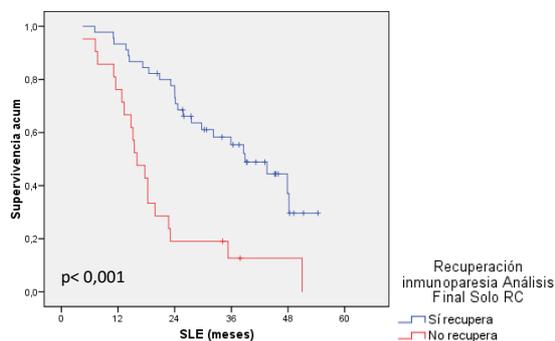


Figura 11a

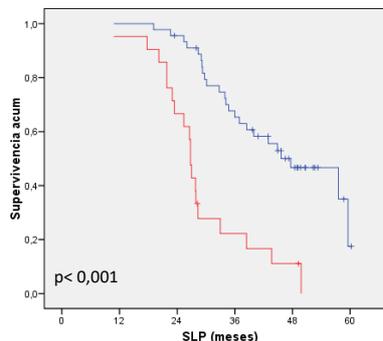


Figura 11b

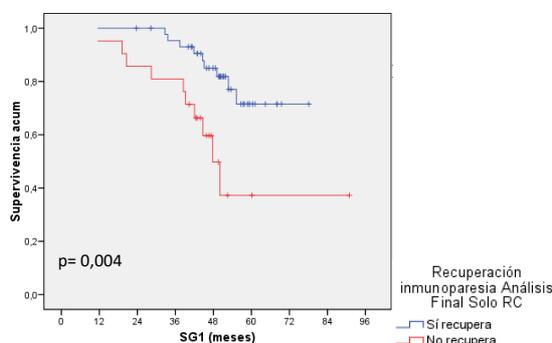


Figura 11c

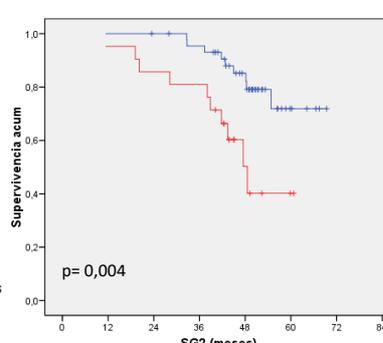


Figura 11d

-Muy Buena Respuesta Parcial

En el análisis de los pacientes con muy buena respuesta parcial los resultados son llamativamente diferentes. Así, cuando analizamos la recuperación de la inmunoparesia por categorías encontramos los siguiente para todos los parámetros de supervivencia analizados:

-la recuperación parcial de la inmunoparesia no tiene diferencias de supervivencia frente a la no recuperación de la inmunoparesia ($p=0,64$ para SLE, $p=0,80$ para SLP, $p=0,29$ para SG1, $p=0,36$ para SG2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

-la recuperación completa de la inmunoparesia tiene una supervivencia significativamente mayor que la recuperación parcial o la no recuperación. Así los valores de p cuando comparamos recuperación completa frente a parcial son $p=0,010$ para SLE, $p=0,025$ para SLP y $p=0,002$ para SG1 y SG2. Cuando comparamos recuperación completa frente a no recuperar encontramos $p=0,003$ para SLE, $p=0,01$ para SLP, $p=0,017$ para SG1 y $p=0,016$ para SG2.

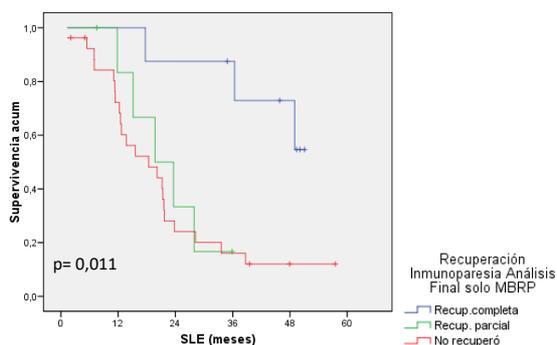


Figura 12a

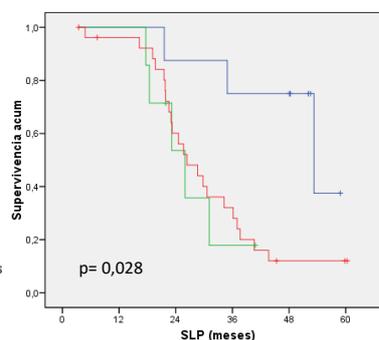


Figura 12b

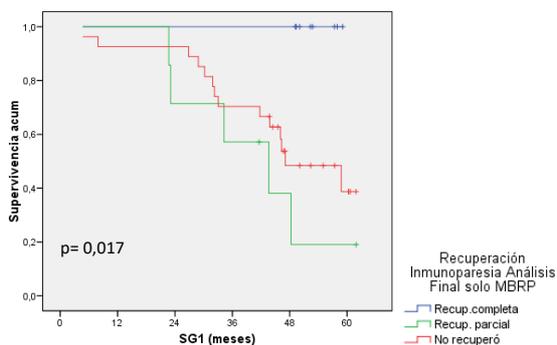


Figura 12c

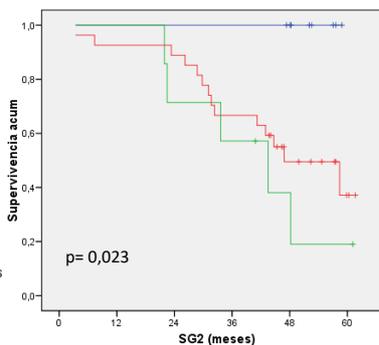


Figura 12d

Cuando hacemos el análisis comparando globalmente los que recuperaron la inmunoparesia frente a los que no recuperaron encontramos que sólo cuando analizamos la SLE es significativamente mayor en los que recuperaron la inmunoparesia frente a los que no recuperaron ($p=0,012$). Sin embargo, la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

diferencia que se observa en SLP entre los que recuperan y los que no recuperan la inmunoparesia no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0,062$).

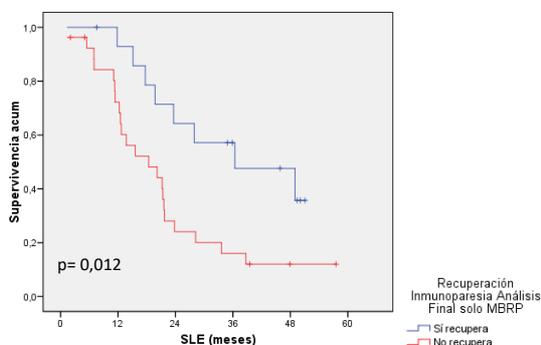


Figura 13a

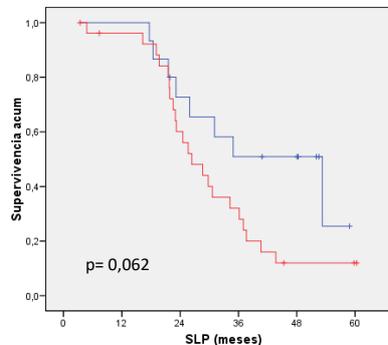


Figura 13b

No encontramos diferencias en SG1 ni en SG2 cuando comparamos de forma global la recuperación frente a la no recuperación de la IP ($p=0,26$ para ambos).

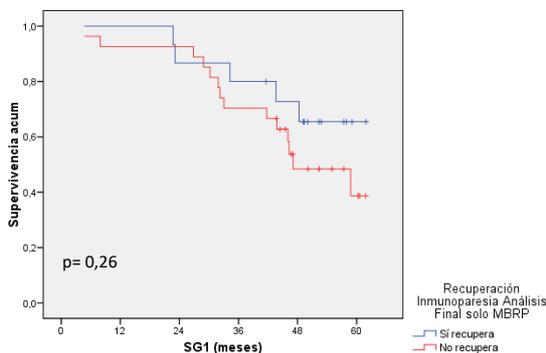


Figura 13c

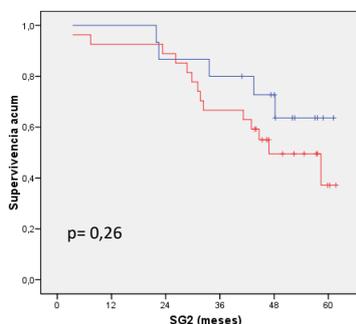


Figura 13d

Con estos resultados, nos llamaba mucho la atención que en aquellos pacientes que alcanzaban la RC, cualquier grado de recuperación de la IP confería mejor pronóstico mientras que en los pacientes que llegaban a MBRP solo la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

recuperación completa confería mejor pronóstico. Con ello nos hicimos la siguiente pregunta ¿tendrá mejor pronóstico alcanzar una MBRP con recuperación completa de la IP que alcanzar una RC si no recupera la IP? y a pesar de que eran pocos pacientes en cada grupo (RC sin recuperar IP 21 pacientes, MBRP con recuperación completa de IP 8 pacientes) decidimos comparar las supervivencias.

Encontramos que tanto la SLE como la SLP eran significativamente mayores en aquellos pacientes con MBRP que habían conseguido una recuperación completa de la IP comparada con la de los pacientes en RC que no habían recuperado la inmunoparesia (mediana de supervivencia no alcanzada frente a 16,02 meses; HR=0,17 con IC95 0,05 – 0,59; p=0,002 para SLE y mediana 53,29 meses frente a 26,78 meses; HR=0,12 con IC95 0,03 – 0,54; p=0,001 para SLP)

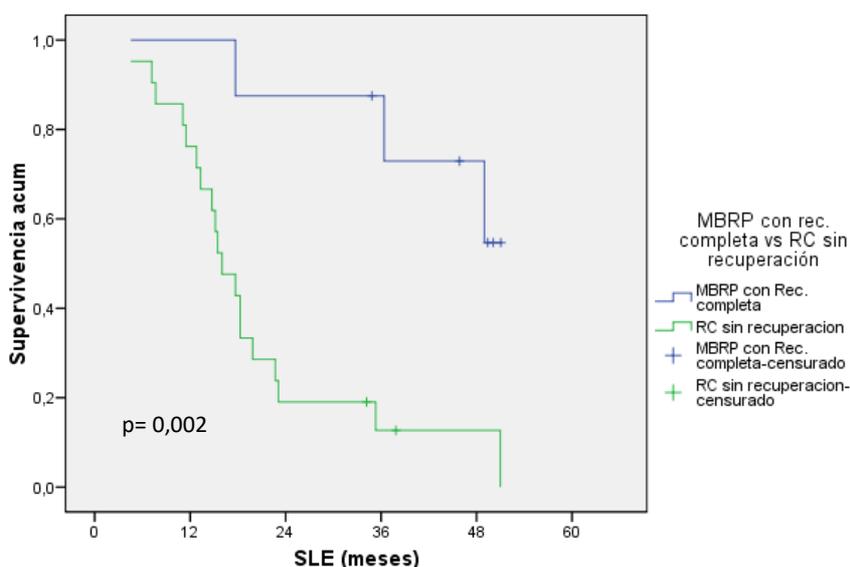


Figura 14a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		

RESULTADOS

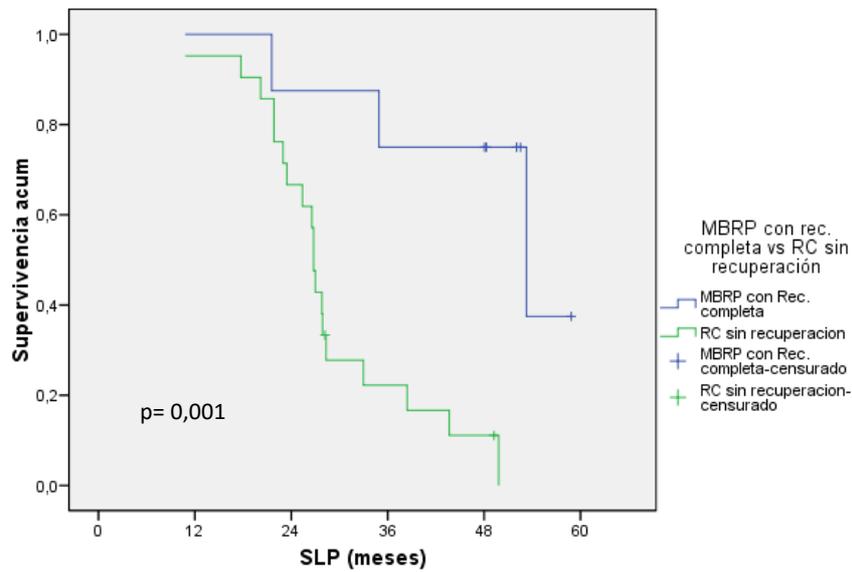


Figura 14b

También encontramos que tanto la SG1 como la SG2 eran significativamente mejores para los pacientes con MBRP y recuperación completa de la IP que en los pacientes con RC y sin recuperación de la IP (mediana no alcanzada frente a 47,9 meses, HR=0,20 con IC 95 0,00 – 0,44; p= 0,011 para SG1 y mediana no alcanzada frente a 47,6 meses; HR=0,22 con IC95 0,00 – 0,50; p=0,015 para SG2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

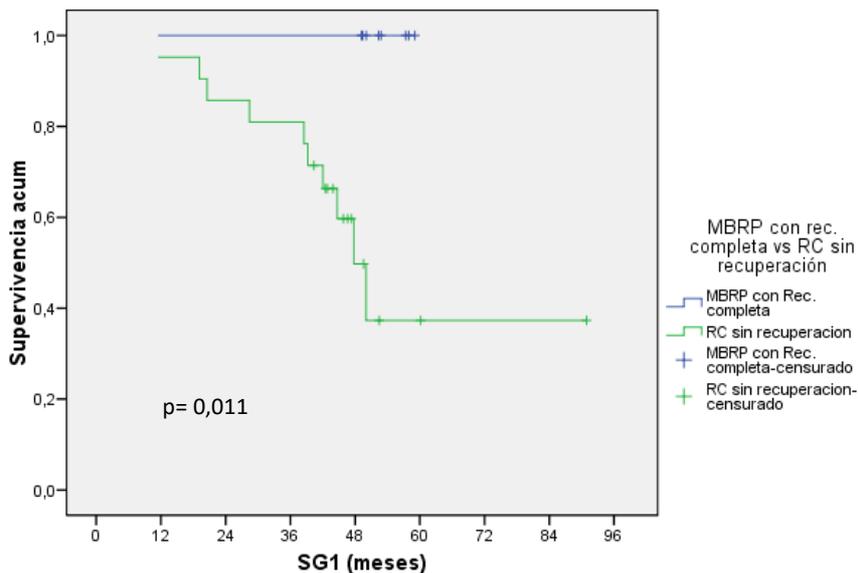


Figura 14c

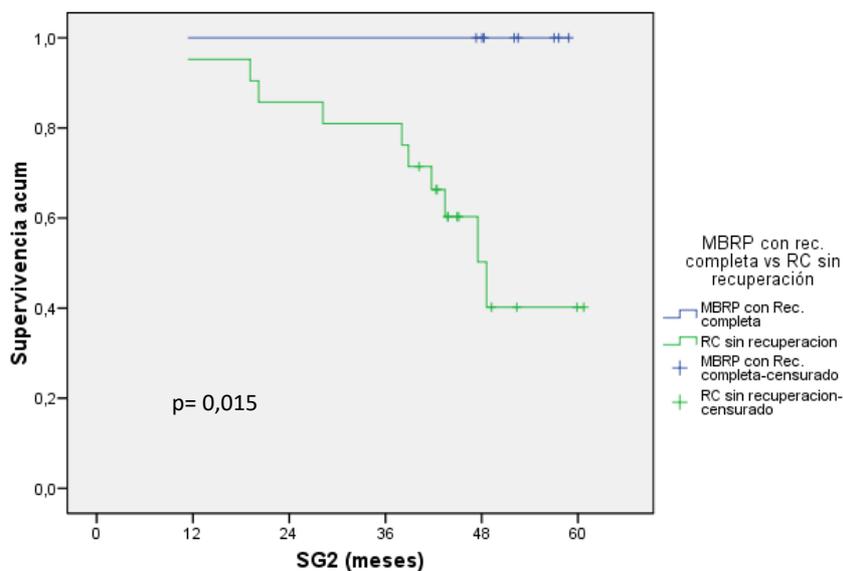


Figura 14d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

4c. Recuperación de la IP por nefelometría en el análisis ciclo 18

De los 120 pacientes en los que obtuvimos determinación de Ig por nefelometría al diagnóstico, solo en 110 obtuvimos el análisis del ciclo 18. De ellos encontramos:

- Recuperación completa de la IP en 13 casos
- Recuperación parcial de la IP en 23 casos
- No recuperación de la IP en 65 casos
- Ausencia de IP en el diagnóstico en 9 casos

Por tanto, de los 101 pacientes que tenían IP al diagnóstico en los que tuvimos análisis del ciclo 18, el 64,4% no recuperó la IP, un 22,7% recuperó parcialmente la IP que tenía al diagnóstico y un 12,9% recuperó totalmente la IP que tenía al diagnóstico.

Recuperación de la Inmunoparesia en Ciclo 18

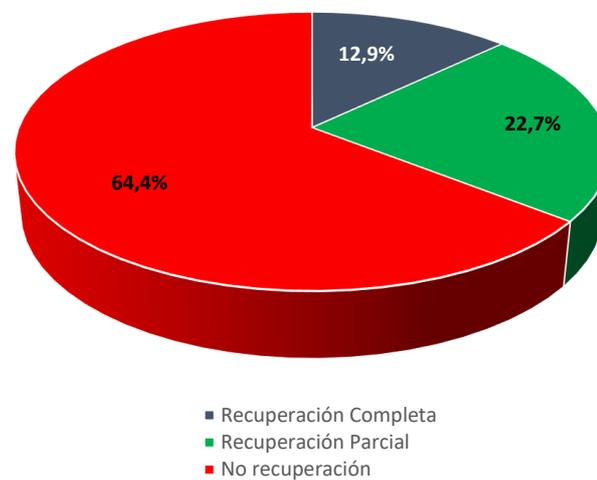


Figura 15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Al igual que hicimos con el análisis final, evaluamos la SLE, SLP, SG1 y SG2 de los pacientes en función de la recuperación de la IP, tanto de forma global como separando entre recuperación completa y recuperación parcial.

Cuando realizamos el análisis por categorías de recuperación de la IP vemos que con la SLE y SLP las curvas de recuperación completa y parcial no tienen diferencias y se separan discretamente de la de no recuperación, aunque esta diferencia no llega a ser significativa:

-en SLE el valor de p al comparar la no recuperación frente a rec. completa es de 0,10 y con rec. parcial es de 0,19.

-en SLP el valor de p al comparar la no recuperación frente a rec. completa es de 0,13 y con rec. parcial es de 0,12.

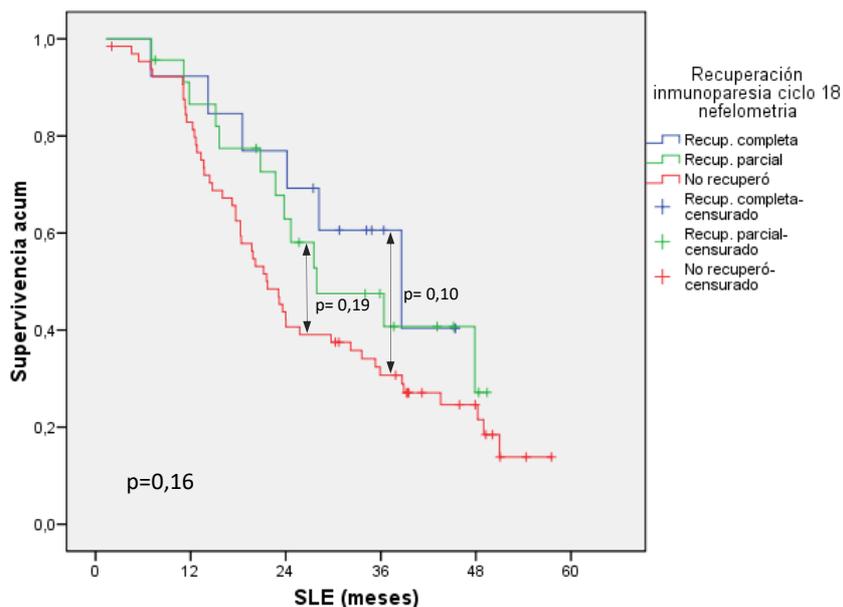


Figura 16a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

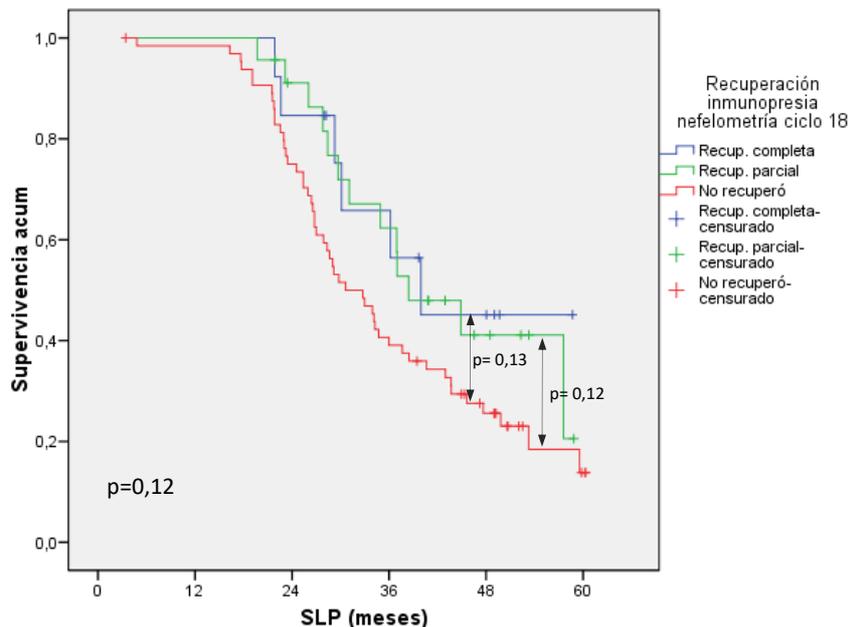


Figura 16b

Al analizar SG las curvas de los tres grupos se confunden entre sí y no encontramos diferencias entre ellos.

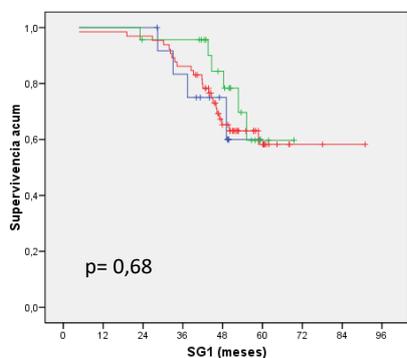


Figura 16c

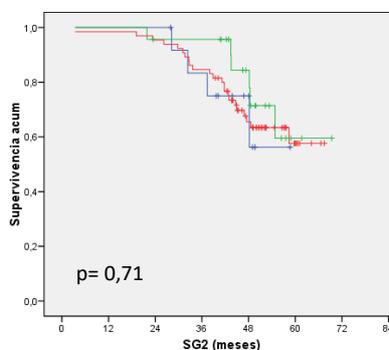


Figura 16d

Cuando realizamos el análisis comparando los que recuperan (total o parcial) frente a los que no, encontramos que tanto en la SLE como en la SLP las curvas tienden a separarse con mejor supervivencia para los que recuperan la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

inmunoparesia. Esta diferencia no llega a ser significativa estadísticamente para SLE (mediana 36,41 meses frente a 21,7 meses; HR=0,61 con IC95 0,35 – 1,04; p=0,06) pero sí para SLP (mediana 39,97 meses frente a 30,65 meses; HR=0,58 con IC95 0,34 – 0,99; p=0,045)

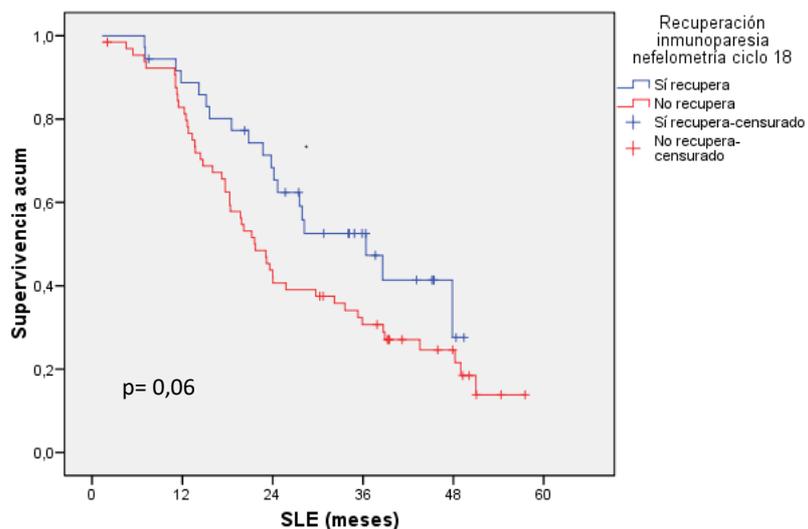


Figura 17a

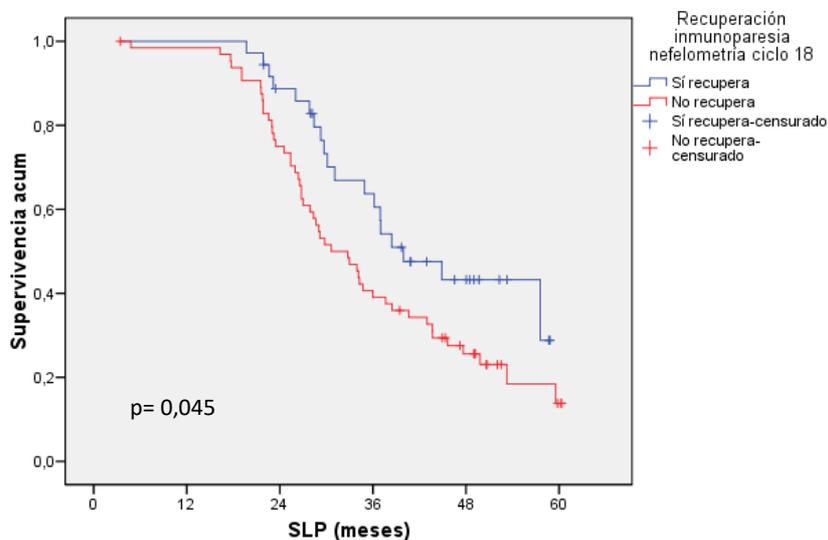


Figura 17b

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

En el análisis de SG, tanto para SG1 como para SG2 las curvas de supervivencia son muy parejas para los dos grupos y no hay diferencias entre ellos.

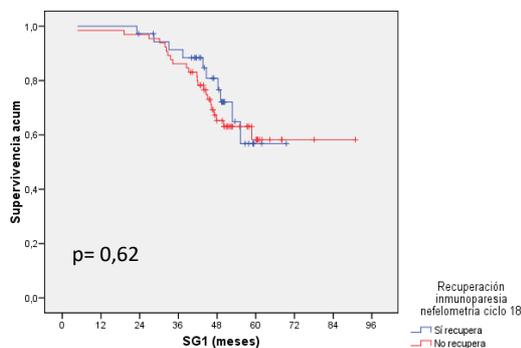


Figura 17c

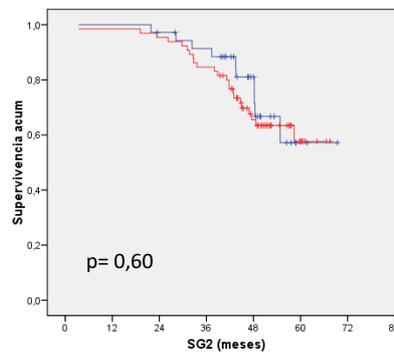


Figura 17d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

4d. Momento de la recuperación de la IP por nefelometría: ciclo 18 frente a análisis final

Entre las preguntas que nos planteamos al definir los objetivos, nos preguntamos si los pacientes que experimentaban una recuperación de la IP “precoz” (durante el tratamiento) tenían un pronóstico diferente a los pacientes que experimentaban una recuperación de la inmunoparesia de forma “tardía” (tras finalizar el tratamiento). Cuando realizamos este análisis por nefelometría establecimos tres grupos:

1. Pacientes con IP al diagnóstico y con recuperación de la IP en el ciclo 18
2. Pacientes con IP al diagnóstico, sin recuperación de la IP en el ciclo 18, pero con recuperación en el análisis final
3. Pacientes sin recuperación de la IP en ninguno de los 2 momentos

Comparamos la SLE, SLP, SG1 y SG2 de los tres grupos. En todos los análisis de supervivencia encontramos:

-No hay diferencias entre los pacientes que recuperan la IP en el ciclo 18 o los que recuperan la IP en el análisis final

-Tanto los que tienen recuperación precoz como los que tienen recuperación tardía tienen una SLE, SLP, SG1 y SG2 significativamente mayor que los que nunca recuperan la IP.

La mediana de supervivencia para SLE fue de 36,41 meses para el grupo que recupera en el ciclo 18, 39,43 meses para el grupo que recupera posteriormente y 17,56 meses para el grupo que nunca recuperó ($p=0,001$ y $p<0,001$ al

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

comparar cada uno de los primeros respectivamente con el que no recuperó). La mediana de supervivencia para SLP fue 39,97 meses para el grupo que recupera en el ciclo 18, 45,66 meses para los que recuperan posteriormente y 26,78 meses para los que no recuperan ($p=0,001$ y $p<0,001$ al comparar cada uno de los primeros respectivamente con el que no recuperó).

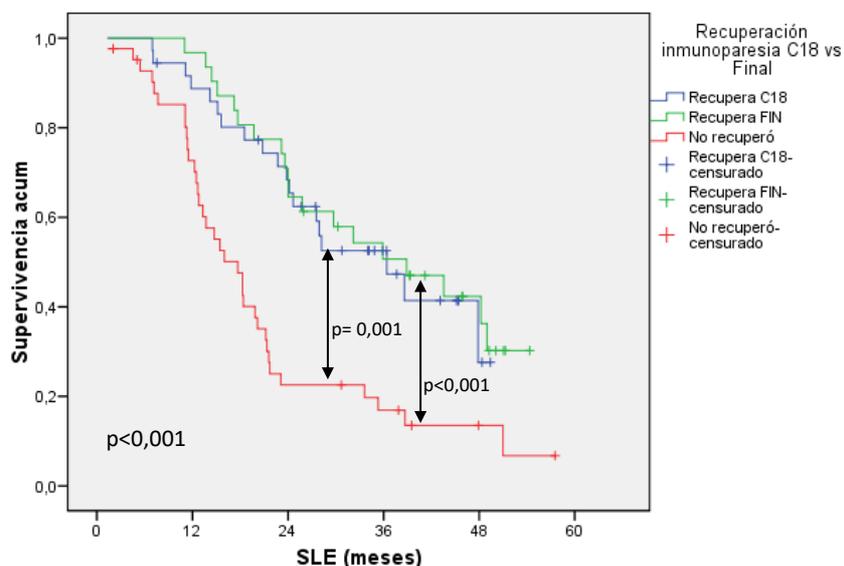


Figura 18a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

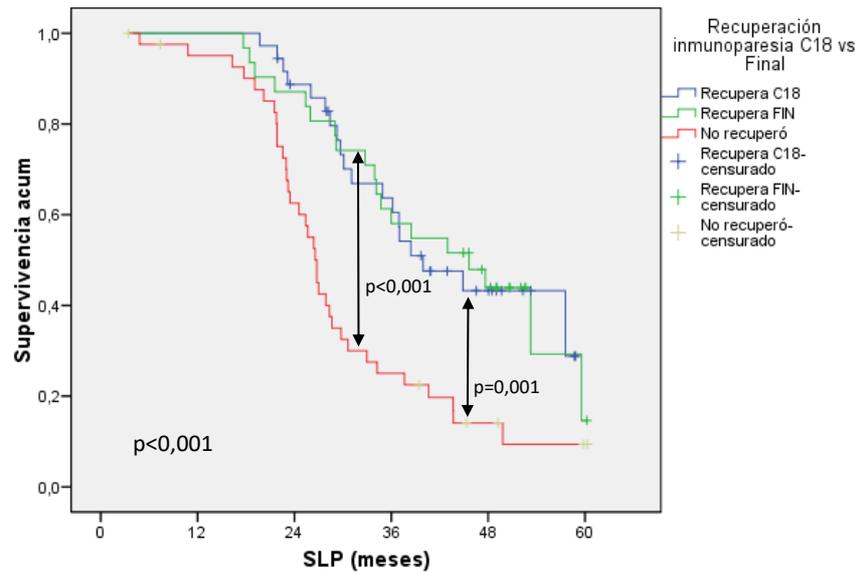


Figura 18b

Tanto en SG1 como en SG2 las medianas de supervivencia del grupo que recuperó en el ciclo 18 y del que recuperó tras finalizar el tratamiento no se han alcanzado y para el grupo que nunca recuperó fue de 47,80 meses en SG1 ($p=0,041$ y $p=0,009$ al comparar cada uno de los primeros grupos respectivamente con el que no recuperó) y 47,53 meses en SG2 ($p=0,042$ y $p=0,009$ al comparar cada uno de los primeros grupos respectivamente con el que no recuperó).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

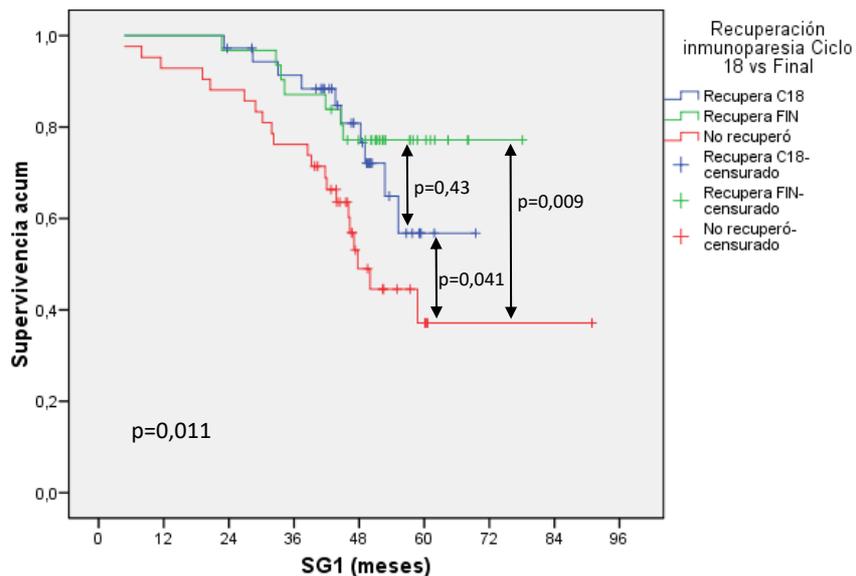


Figura 18c

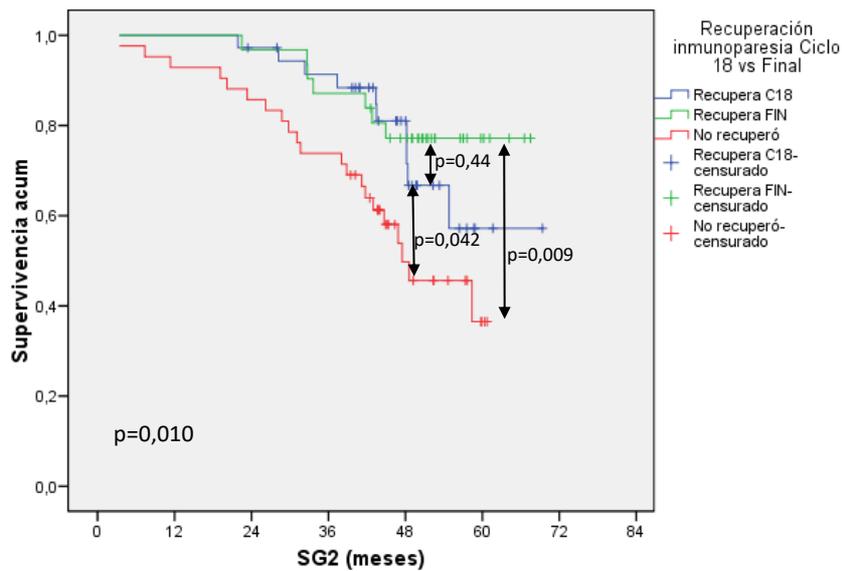


Figura 18d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Fecha: 18/09/2017 23:18:29

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

21/09/2017 13:11:41

JOSE MARIA RAYA SANCHEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:05

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:08

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 15:32:36

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

RESULTADOS

5. Recuperación de la Inmunoparesia por *Hevylite*®

Pudimos analizar *Hevylite*® en una proporción de pacientes en el ciclo 9 y en el ciclo 18 en función de las muestras que había almacenadas. En algunos casos se pudieron analizar los 6 pares, pero en otros solo 2 pares que incluiría el par afecto y el par contrario. Así tenemos:

-Ciclo 9:

- análisis de 6 pares en 41 casos
- análisis solo de 2 pares (afecto y contrario) en 28 casos

-Ciclo 18:

- análisis de 6 pares en 27 casos
- análisis solo de 2 pares (afecto y contrario) en 17 casos

En cada uno de estos dos momentos estudiamos la recuperación de la IP evaluando los 6 pares (solo en los casos que lo tenían), el par contrario, el par contrario con corte al 50% y, por último, juntamos todos los pacientes que tenían determinación de *Hevylite*® y los clasificamos en función de si habían recuperado algo o no de lo que se hubiera analizado. Al igual que cuando evaluamos la recuperación de la inmunoparesia por Nefelometría, nos parecía mejor opción el análisis lo más tarde posible, que en este caso sería en el ciclo 18 ya que todos habrían alcanzado la respuesta de la enfermedad, aunque seguirían bajo efecto del tratamiento y podrían tener inmunoparesia inducida por éste.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Fecha: 18/09/2017 23:18:29

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

JOSE MARIA RAYA SANCHEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

21/09/2017 13:11:41

25/09/2017 10:08:05

25/09/2017 10:08:08

28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

5a. Recuperación de la IP por *Hevylite*® en el ciclo 18

- De los 27 pacientes que tenían realizada la determinación de los 6 pares en el ciclo 18 solo se pudieron evaluar para la recuperación 22 casos ya que de los otros 5 no disponíamos de la determinación al diagnóstico. De esos 22 casos, 5 tenían una recuperación completa, 9 una recuperación parcial y 8 no habían recuperado la IP. No encontramos diferencias en SLE, SLP, SG1 y SG2 cuando analizamos estos casos estratificados en estos tres grupos ni tampoco cuando juntamos los que han recuperado frente a los que no.

- De los 44 casos que tenían alguna determinación de *Hevylite*® en el ciclo 18, solo pudimos analizar la recuperación de la IP por el par contrario en 32 casos ya que en los 12 restantes o bien no había determinación al diagnóstico, o la había y no tenía IP o se trataba de un MM de Bence-Jones. De esos 32 casos en 19 había recuperación de la IP, mientras en 13 casos no. Tampoco encontramos diferencias en SLE, SLP, SG1 o SG2 al comparar los que recuperaron frente a los que no.

- Cuando bajamos el punto de corte de la IP al 50% del límite inferior de la normalidad y mantenemos ese punto de corte para la recuperación, en lugar de 32 pudimos analizar 29 casos ya que en tres de ellos no había IP al diagnóstico. De esos 29 casos había recuperación en 26 y 3 casos no recuperaron la IP. Encontramos diferencias en SLE y SLP entre estos dos grupos ($p=0,009$ para SLE, $p<0,001$ para SLP). Las curvas de SG se separan tanto para SG1 como para SG2, aunque se queda en las puertas de la significación estadística ($p=0,06$ para SG1 y $p=0,07$ para SG2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

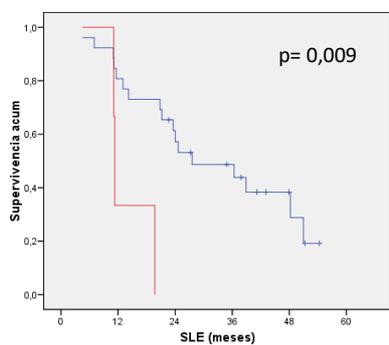


Figura 19a

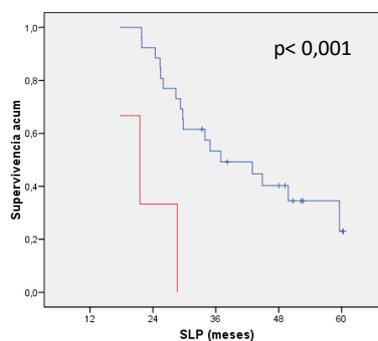


Figura 19b

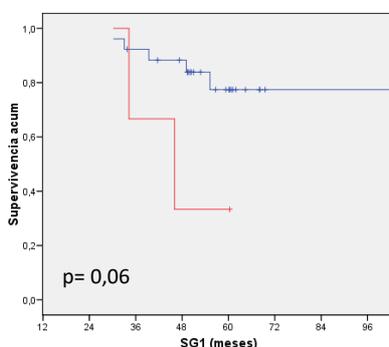


Figura 19c

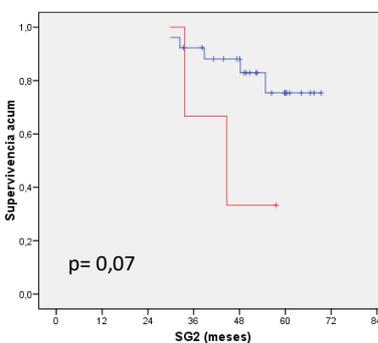


Figura 19d

- Finalmente realizamos el análisis combinando las diferentes determinaciones que teníamos por esta técnica clasificando según habían recuperado o no la inmunoparesia en función de lo que hubiera realizado (ya sea 6 pares o 2 pares). De los 44 enfermos con determinación de HL en el ciclo 18 pudimos analizar 40 casos. De ellos 26 recuperaron algo de la IP presente al diagnóstico y 14 de ellos no. Encontramos que la SLP fue significativamente mayor en el grupo que recuperó (mediana 44 vs 31,9 meses con $p=0,018$). La curva de SLE también tiende a separarse, sin embargo, la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa (mediana 32,8 vs 24,2 meses con $p=0,068$). No hubo diferencias en las curvas de SG1 ni SG2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

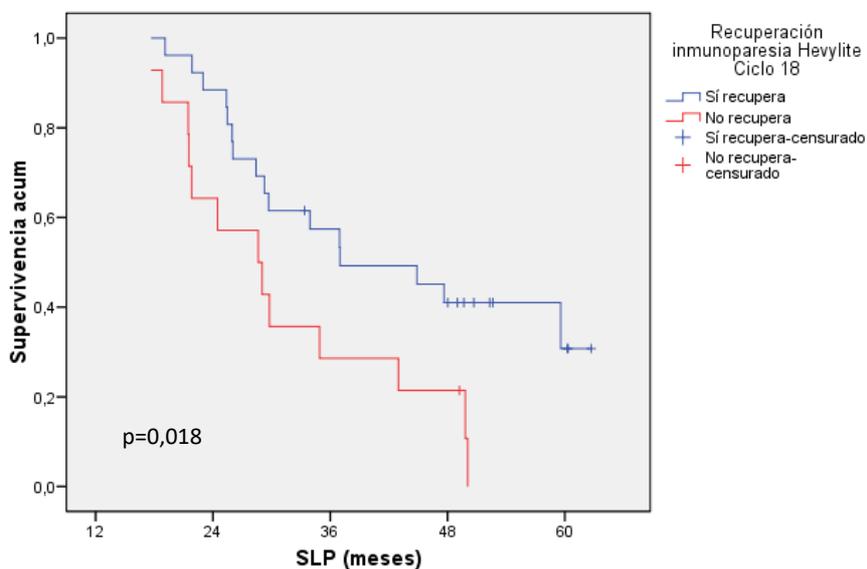


Figura 20a

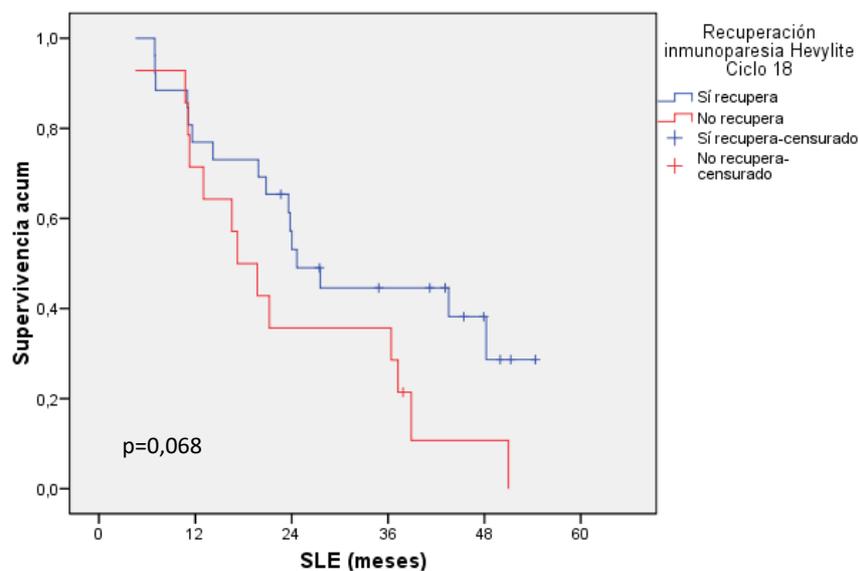


Figura 20b

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

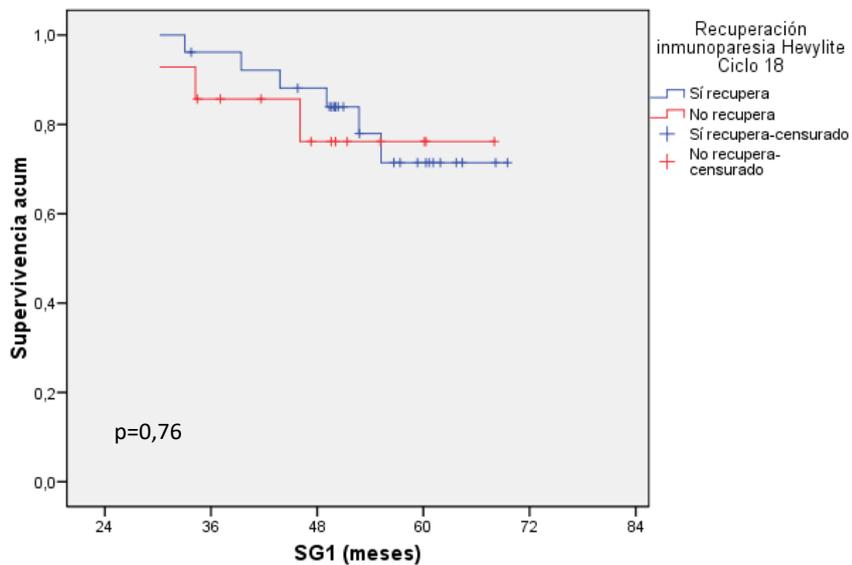


Figura 20c

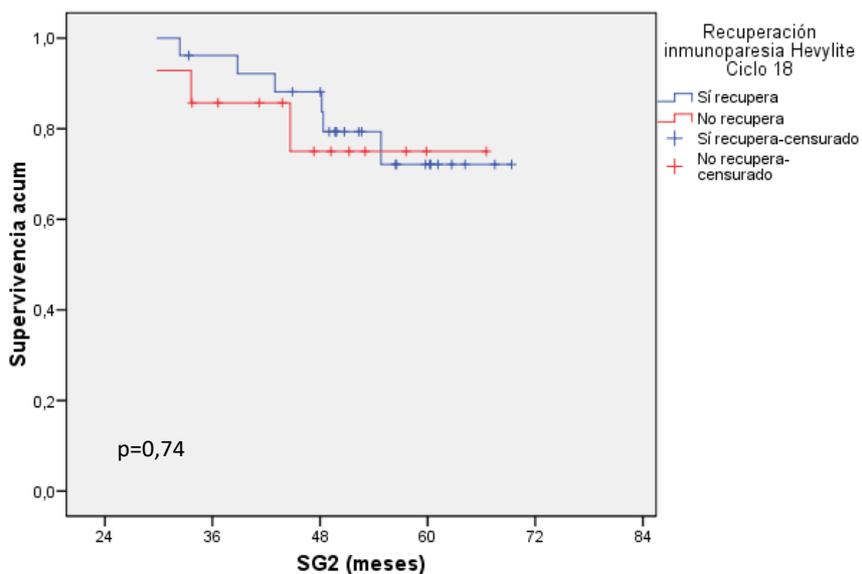


Figura 20d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

5b. Recuperación de la IP por *Hevylite*® en el ciclo 9

- De los 41 pacientes que tenían realizada la determinación de los 6 pares en el ciclo 9 solo se pudieron evaluar para la recuperación 38 casos ya que en uno de ellos no disponíamos de la determinación al diagnóstico mientras otros dos no tenían IP al diagnóstico. De esos 38 casos, 4 tenían una recuperación completa, 9 una recuperación parcial y 25 no habían recuperado la IP. No encontramos diferencias en SLE ni SLP cuando analizamos estos casos estratificados en estos tres grupos ni tampoco cuando juntamos los que han recuperado frente a los que no. En cuanto a la SG pudimos ver como la curva, tanto en SG1 como en SG2, de los que tenían una recuperación completa tendía a ser mejor que los otros dos grupos, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo.

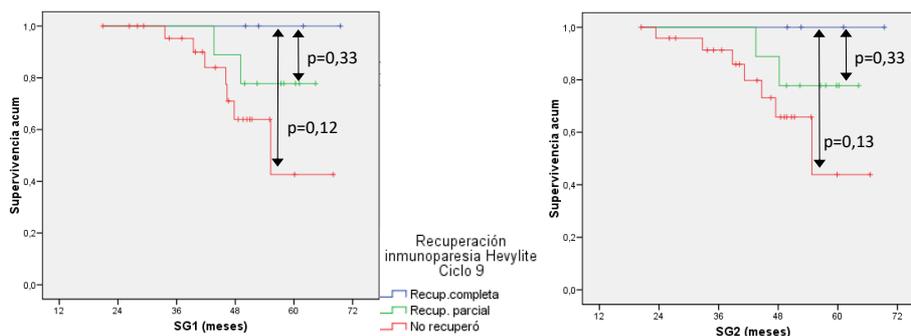


Figura 21a

Figura 21b

- De los 69 casos que tenían alguna determinación de *Hevylite*® en el ciclo 9, solo pudimos analizar la recuperación de la IP por el par contrario en 43 casos ya que en los 26 restantes o bien no había determinación al diagnóstico (16 casos), o la había y no tenía IP (2 casos) o se trataba de una MM de Bence-Jones (8 casos). De esos 43 casos en 15 había recuperación de la IP, mientras en 28 casos no. No encontramos diferencias en SLE, SLP, SG1 o SG2 al comparar los que recuperaron frente a los que no.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

- Cuando bajamos el punto de corte de la IP al 50% del límite inferior de la normalidad y mantenemos ese punto de corte para la recuperación, en lugar de 43 pudimos analizar 38 casos ya que en 5 de ellos no había IP al diagnóstico. De esos 38 casos había recuperación en 22 y 16 casos no recuperaron la IP. Tampoco encontramos diferencias en SLE, SLP, SG1 o SG2 al comparar los que recuperaron frente a los que no.

- Al combinar tanto los que tenían 6 pares como los que tenían 2 pares y evaluar si habían recuperado alguna parte de lo analizado frente a los que no habían recuperado nada tampoco encontramos diferencias en SLE, SLP, SG1 o SG2.

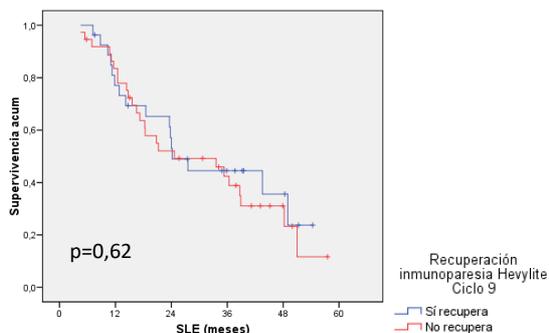


Figura 22a

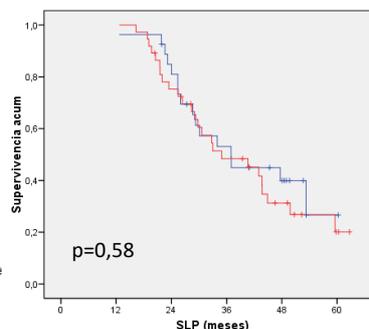


Figura 22b

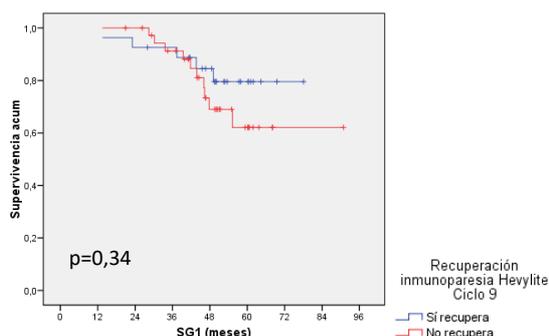


Figura 22c

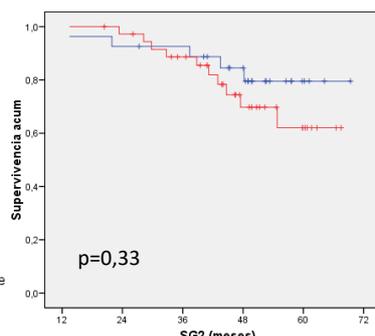


Figura 22d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

5c. Momento de la recuperación de la IP por Hevylite®: ciclo 9 frente a ciclo 18.

Al igual que realizamos con la nefelometría, planteamos la posibilidad de que aquellos enfermos que recuperaban la inmunoparesia, medida por *Hevylite*®, de forma precoz pudieran tener un pronóstico más favorable. Para ello establecimos tres grupos de pacientes:

1. Pacientes con IP al diagnóstico y con recuperación de la IP en el ciclo 9
2. Pacientes con IP al diagnóstico, sin recuperación de la IP en el ciclo 9, pero con recuperación en el ciclo 18
3. Pacientes sin recuperación de la IP en ninguno de los 2 momentos

Comparamos la SLE, SLP, SG1 y SG2 de los tres grupos. En todos los análisis de supervivencia encontramos que no existía diferencias entre la recuperación precoz o tardía de la IP medida por *Hevylite*®. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre cualquiera de estos dos grupos con los pacientes que nunca recuperaron. Sin embargo, en el análisis de SLP la diferencia entre recuperar en el 18 o no recuperar, tiende a ser significativa ($p=0,10$).

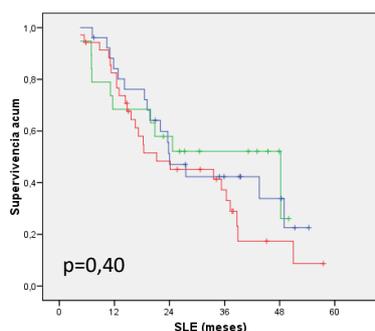


Figura 23a

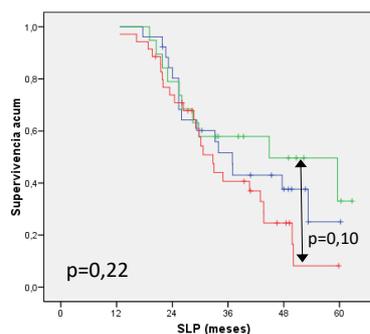


Figura 23b

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

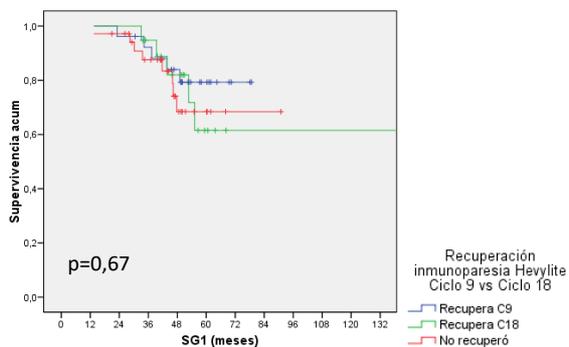


Figura 23c

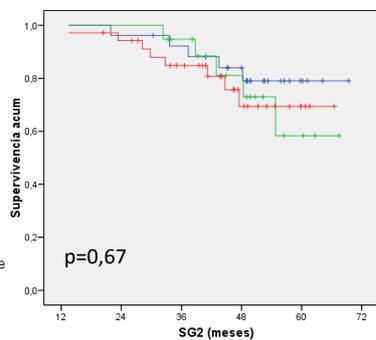


Figura 23d

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

6. Análisis multivariante

Ante los resultados tan favorables que obtuvimos en los exámenes de supervivencia (SLE, SLP, SG1 y SG2) con la recuperación de la inmunoparesia medido por nefelometría en el “análisis final” decidimos realizar un análisis multivariante para descartar que otros factores pronósticos ya establecidos pudieran actuar como factor de confusión. Analizamos los factores con influencia pronóstica para SLE, SLP y SG2 incluyendo la recuperación de la IP en el “análisis final” sin dividir en categorías sino solo si recupera o no recupera.

-Supervivencia Libre de Enfermedad

Dado que se registraron 94 eventos pudimos analizar conjuntamente hasta 9 variables y su influencia sobre la SLE. Analizamos variables pronósticas tanto al diagnóstico como posteriores al tratamiento. En la siguiente tabla se muestra el resultado del valor de p, la HR y su IC95% de cada una de estas variables.

Tabla 8. Análisis multivariante para SLE.

VARIABLES	p valor	Hazard ratio	IC 95%
Edad de tto.	0,458	0,97	0,90 – 1,05
Durie-Salmon	0,251	1,36	0,80 – 2,31
Citog. alto riesgo	0,379	1,40	0,66 – 2,98
LDH	0,200	2,03	0,69 – 5,68
ISS	0,137	1,41	0,89 – 2,20
Creatinina	0,760	1,16	0,45 – 2,99
Respuesta	0,432	1,13	0,84 – 1,51
Rama de tto.	0,742	0,93	0,62 – 1,41
Recuperación IP	0,002	0,32	0,15 – 0,66

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

Solo la recuperación de la inmunoparesia en el “análisis final” tiene valor pronóstico independiente para SLE en nuestra muestra.

- Supervivencia Libre de Progresión

También pudimos analizar hasta 9 variables con carácter pronóstico en el análisis de SLP. En la siguiente tabla se muestra el resultado del valor de p, la HR y su IC95% de cada una de estas variables.

Tabla 9. Análisis multivariante para SLP.

VARIABLES	p valor	Hazard ratio	IC 95%
Edad de tto.	0,37	0,97	0,90 – 1,04
Durie-Salmon	0,056	1,72	0,98 – 2,99
Citog. alto riesgo	0,089	1,93	0,90 – 4,13
LDH	0,232	1,92	0,66 – 5,56
ISS	0,249	1,30	0,83 – 2,04
Creatinina	0,951	0,97	0,39 – 2,40
Respuesta	0,160	1,13	0,91 – 1,76
Rama de tto.	0,844	0,96	0,65 – 1,43
Recuperación IP	0,007	0,34	0,16 – 0,74

Al igual que con la SLE sólo la recuperación de la inmunoparesia en el “análisis final” tiene valor pronóstico independiente para SLP en nuestra muestra. Además, tanto el estadiaje de Durie-Salmon como la citogenética de alto riesgo muestran una tendencia a la significación estadística.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

- Supervivencia Global

En el análisis de SG2 solo pudimos incluir 4 variables en cada análisis ya que solo había en nuestra muestra 43 éxitos. Por ello decidimos realizar un análisis de variables al diagnóstico y otro análisis de variables tras el tratamiento incluyendo finalmente en nuestro análisis final solo aquellas que hubieran tenido mayor significación estadística.

En el análisis de variables al diagnóstico obtuvimos:

Tabla 10a. Análisis multivariante de SG con variables al diagnóstico.

VARIABLES	p valor	Hazard ratio	IC 95%
Edad de tto.	0,001	1,10	1,03 – 1,19
Durie-Salmon	0,026	1,89	1,08 – 3,32
Citog. alto riesgo	0,001	3,30	1,64 – 6,64
ISS	0,294	1,81	0,79 – 2,16

Por tanto, tanto la edad al inicio del tratamiento como el estadiaje por el sistema de Durie-Salmon y la citogenética de alto riesgo parecen tener la mayor implicación pronóstica.

En el análisis de variables tras tratamiento obtuvimos:

Tabla 10b Análisis multivariante para SG de variables evolutivas.

VARIABLES	p valor	Hazard ratio	IC 95%
Recuperación de IP	0,033	0,45	0,22 – 0,94
Respuesta	0,200	1,21	0,90 – 1,65
Rama de tto.	0,100	0,69	0,44 – 1,07

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

RESULTADOS

De estas variables solo la recuperación de la IP mantiene la “implicación pronóstica” sobre la SG.

Por tanto, combinamos las variables en un nuevo análisis multivariante para ver si mantenían su valor pronóstico.

Tabla 10c. Análisis multivariante combinado para SG.

VARIABLES	p valor	Hazard ratio	IC 95%
Edad de tto.	0,004	1,12	1,03 – 1,21
Durie-Salmon	0,009	2,42	1,24 – 4,74
Citog. alto riesgo	0,031	2,43	1,08 – 5,46
Recuperación de IP	0,044	0,44	0,19 – 0,97

Podemos ver como las cuatro variables (edad al inicio del tratamiento, estadiaje de Durie-Salmon, citogenética de alto riesgo y la recuperación de la IP) mantienen su valor pronóstico independiente con respecto a la supervivencia global.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

115

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034		Código de verificación: baHeXiFC
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

A. Consideraciones sobre el diseño del estudio

Cuando planteamos realizar este trabajo, no había datos consolidados en la literatura sobre el verdadero valor de la recuperación de la inmunoparesia como medida de la reconstitución inmune en el MM. Los resultados de nuestro estudio preliminar¹⁰¹ eran bastante favorables a pensar que debía tener una asociación pronóstica importante. Las principales limitaciones de este estudio preliminar nuestro eran la heterogeneidad del grupo de pacientes y de los tratamientos recibidos, así como el tamaño de la muestra. Quisimos realizar un estudio que permitiese valorar de forma adecuada, sin estas limitaciones, el valor pronóstico de la recuperación de la inmunoparesia en el MM. Sin embargo, durante la realización de este trabajo se publicó el estudio del grupo de Castilla-León con resultados muy favorables¹⁰². A diferencia de nuestro primer trabajo, ese estudio tenía un tamaño muestral mayor y el grupo de pacientes era más homogéneo ya que todos habían recibido TPH autólogo. Sin embargo, y a pesar de mantener valor en el análisis multivariante, los tratamientos recibidos previos al TPH (o incluso después si los hubo) no fueron homogéneos.

Nosotros decidimos acudir a la muestra de un ensayo clínico porque nos parecía la mejor manera de tener una muestra homogénea, en el mismo rango de edad y con los mismos criterios de exclusión. Además, en este caso las tres ramas de tratamiento que se compararon habían recibido un tratamiento similar y no tuvieron diferencias de eficacia ni toxicidad entre ellas¹¹⁴.

En nuestro primer estudio¹⁰¹, pudimos observar que la recuperación de la inmunoparesia es un fenómeno que ocurre en relación con la profundidad de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

respuesta. Así, ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con RC que en los pacientes que alcanzan MBRP y es casi inexistente en los pacientes que alcanzan una RP o menos. Otros trabajos han encontrado la misma asociación^{102,109}. Este es el motivo por el que nosotros incluimos solo pacientes que hubieran alcanzado MBRP o RC (incluyendo RCs) para analizar si, dentro de este grupo, la recuperación de la inmunoparesia aportaba diferencias. En el estudio del grupo de Castilla-León, se incluyeron todos los pacientes que habían recibido TPH autólogo independientemente de la respuesta que alcanzaron.

Otra cuestión importante es el momento en que hay que evaluar la recuperación de la inmunoparesia. Con los datos de nuestro primer estudio, nosotros pudimos observar como de los pacientes que tienen inmunoparesia al diagnóstico, algunos la recuperan durante el tratamiento, otros la recuperan después de finalizar el tratamiento y otros no la recuperan nunca. Los que la recuperan una vez finalizado el tratamiento, el tiempo desde la finalización hasta la recuperación es variable, siendo mayor el porcentaje de pacientes que han recuperado cuanto mayor es el tiempo. Además, habitualmente poco antes de que ocurra la recaída o la progresión de la enfermedad vuelven a perder esta recuperación. Por ello, el momento óptimo para mirar si un paciente recupera o no la inmunoparesia tras el tratamiento debería ser lo más lejos posible tras la finalización del mismo y siempre suficientemente antes de que ocurra una recaída o progresión. Con estos criterios es como definimos nosotros el momento que llamamos "Análisis final": si el paciente no ha sufrido recaída o progresión, el valor más cercano a la última visita y si el paciente ha sufrido recaída o progresión, el valor aproximadamente 6 meses antes de la misma. De esta forma, interpretamos que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

conseguimos encontrar en cada paciente el momento en que es más probable que pueda recuperar la inmunoparesia. En el estudio del grupo de Castilla-León se realizaron determinaciones en diferentes momentos post-TPH (100 días, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y posteriormente cada año) y el momento en que había mayor cantidad de enfermos que no habían recaído o progresado con recuperación de la inmunoparesia fue al año del trasplante. También es en ese momento cuando encontraron mayores diferencias pronósticas entre recuperar o no la inmunoparesia¹⁰². El principal problema de establecer un momento fijo es que no podemos evaluar los pacientes que han recaído o progresado previamente y que es posible que haya pacientes que recuperen posteriormente.

Nosotros trabajamos con cuatro variables de supervivencia. A las dos habituales: supervivencia libre de progresión y a la supervivencia global desde el inicio del tratamiento (SG2), nosotros sumamos la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global desde el diagnóstico (SG1). Añadimos la SLE ya que en nuestro trabajo solo incluimos pacientes con RC (incluyendo RCs) o MBRP. Sin embargo, en casi la totalidad de análisis del estudio la SLP y SLE son equiparables, así como la SG1 y SG2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

B. Inmunoparesia al diagnóstico

En nuestra serie, el porcentaje de pacientes con inmunoparesia al diagnóstico tanto por nefelometría como por *Hevylite*[®] es acorde a lo descrito en la literatura⁵⁹. Además, cuando comparamos ambas técnicas para el diagnóstico de la inmunoparesia encontramos que:

- el porcentaje de coincidencia es alto tanto cuando evaluamos el par contrario como cuando evaluamos los otros pares
- los índices de correlación lineal entre las dos variables son buenos y estadísticamente significativos.

Es llamativo que la correlación es mucho mejor al buscar correlación de IgA total con los pares IgA-κ e IgA-λ que para las otras Ig. Sin embargo, no sabemos dar una explicación coherente a por qué esto es así. A pesar de ello, creemos que ambas técnicas pueden utilizarse indistintamente para valorar la presencia o ausencia de inmunoparesia en el MM al diagnóstico.

Por otro lado, en cuanto a la asociación de la inmunoparesia al diagnóstico con el pronóstico de los pacientes, nosotros interpretamos nuestros resultados de la siguiente forma:

- Con nefelometría, aunque no encontramos ninguna asociación significativa estadísticamente, las curvas de Kaplan-Meier para SG1 y SG2 sí tienden a separarse con una mejor supervivencia para los enfermos que no tienen IP. Sin embargo, en los gráficos para SLE y SLP las curvas se superponen indicando que no hay diferencias. Esto sugiere que, si existiese relación pronóstica, ésta podría ser mayor con la supervivencia global.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

- Las curvas de Kaplan-Meier de la inmunoparesia parcial y completa por nefelometría para todos los parámetros de supervivencia se superponen entre sí indicando que no hay diferencias. Por ello, interpretamos que no es relevante para el pronóstico que la IP al diagnóstico sea completa o parcial.

- Al evaluar la inmunoparesia por *Hevylite*® solo el análisis del par contrario con valores por debajo del 50% del límite inferior de la normalidad mostró resultados coherentes. Revisamos todos los demás análisis realizados con *Hevylite*® y observamos que una alta proporción de los pacientes que no tenían inmunoparesia estaban en el grupo de pacientes en los que no teníamos datos actualizados de supervivencia y por tanto en nuestra base de datos la supervivencia global y libre de enfermedad o progresión de estos enfermos era menor que el resto. Este problema de nuestra base de datos supone una limitación importante de nuestro estudio a la hora de interpretar los resultados de *Hevylite*®.

- También con *Hevylite*® y estimando la inmunoparesia como una disminución mayor del 50%, a pesar de no tener resultados estadísticamente significativos, las curvas de Kaplan-Meier para SG1 y SG2 tienden a separarse mientras no lo hacen las de SLE y SLP. Esto va a favor de nuestra interpretación con nefelometría, en la que asumimos que la relación pronóstica de la IP era mayor con la supervivencia global. Además, los gráficos de SG1 y SG2 con nefelometría o con IP profunda de *Hevylite* (disminución>50%) son muy parecidos.

En la literatura hay pocos datos que relacionen la inmunoparesia inicial por nefelometría con el pronóstico de los pacientes. El estudio más relevante en ese

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

sentido es el de Kastritis y col.⁵⁹ en el que demuestran que la presencia de niveles bajos de alguna inmunoglobulina al diagnóstico implica menor supervivencia global que tener todas las inmunoglobulinas normales en una muestra de 1755 pacientes. Ellos tampoco encuentran diferencias entre la inmunoparesia completa o parcial. En este estudio, no hay datos de la supervivencia libre de progresión en ese número de pacientes. Sin embargo, también se realiza un análisis más pequeño en una muestra de 500 pacientes manejados todos ellos en el mismo centro. En este análisis demuestran que la inmunoparesia condiciona menor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Sin embargo, otros autores han buscado una asociación entre los niveles de inmunoglobulinas policlonales no afectas y el pronóstico¹⁰³ sin encontrarlo.

En cuanto a por qué nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la SG, parece probable que se deba al tamaño muestral y que el grupo con ausencia de IP es de solo 9 pacientes. Para saber si realmente la implicación pronóstica se relaciona más con la SG que con la SLP, hacen falta más estudios que nos lo confirmen o terminen de poner las cosas en su lugar.

Con *Hevylite*[®] los trabajos publicados que relacionan la inmunoparesia con el pronóstico también lo hacen mediante la supresión grave del par contrario (disminución >50% por debajo del límite inferior de la normalidad) y en todos ellos se relacionan con una supervivencia global inferior^{105,109}, sin que tengamos datos de una menor SLP.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

Con estos resultados, nos hacemos la siguiente pregunta: si es verdad que la inmunoparesia incide más sobre la SG y menos sobre la SLP, ¿qué significado biológico tendría esto? Entendemos que, si la SLP tras la primera línea de tratamiento es similar, pero la SG es mayor, ésta debe depender de las siguientes líneas de tratamiento y por tanto de la sensibilidad de la enfermedad a ellas. Podemos especular que tal vez, el tener un sistema inmune menos dañado (ausencia de inmunoparesia) podría conllevar un mejor control de la clona neoplásica y evita que ésta vaya mutando y se haga resistente a siguientes líneas de tratamiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

C. Recuperación de la inmunoparesia por nefelometría

En nuestra serie, nosotros encontramos que, en el análisis final, o sea probablemente el mejor momento para evaluar la recuperación de la inmunoparesia, un 55,6% tienen recuperación parcial o completa de la misma. Este dato es difícil de comparar con los datos que hay en la literatura ya que se trata de pacientes solo con RC, RCs o MBRP y en un momento dinámico de la evolución. En el trabajo del grupo de Castilla-León un 52% de los pacientes que estaban vivos y sin progresión al año del TPH autólogo tenían recuperación de la inmunoparesia, que equivale a nuestra definición de recuperación completa¹⁰².

El objetivo principal de este trabajo se confirma, ya que demostramos que los pacientes que recuperan la IP tienen mejor SG que los que no recuperan. El análisis de SLE y SLP, que constituyen objetivos secundarios de nuestro estudio, también confirma que los pacientes que recuperan la IP tienen mayor SLE y SLP que los que no recuperan la IP. Cuando estratificamos los pacientes en recuperación completa, recuperación parcial o no recuperación, observamos que sólo en el análisis de SLE las diferencias entre las tres curvas son estadísticamente significativas entre sí. Para la SLP, al dividir en los tres grupos, la diferencia entre recuperación parcial o completa no llega a ser estadísticamente significativa, aunque el resto sí. En el análisis de supervivencia global, a pesar de que las curvas se separan bien, la diferencia solo es significativa cuando comparamos la recuperación completa con la no recuperación. Estos resultados son acordes a los observados en nuestro estudio previo y en el trabajo del grupo de Castilla-León^{101,102}.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Fecha: 18/09/2017 23:18:29

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

JOSE MARIA RAYA SANCHEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

21/09/2017 13:11:41

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:05

MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/09/2017 10:08:08

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

En el análisis multivariante de supervivencia global confirmamos que, en los pacientes que alcanzan RC o MBRP, hay varios factores pronósticos que tienen significación estadística que son la citogenética de alto riesgo al diagnóstico, el estadiaje de Durie-Salmon al diagnóstico, la edad en el momento de iniciar el tratamiento y la recuperación de la inmunoparesia en el análisis final. En el análisis de SLE y SLP observamos que la recuperación de la inmunoparesia constituye probablemente el factor pronóstico más potente de los que estudiamos, al menos en nuestra muestra. De hecho, de los distintos factores pronósticos analizados en este trabajo, es el único que tiene significación ($p < 0,05$) en el análisis multivariante. Por tanto, la recuperación de la IP constituye un factor pronóstico independiente para SG, SLE y SLP en los pacientes que alcanzan una RC o MBRP con el tratamiento.

En este trabajo hemos analizado solo pacientes de más de 65 años y, por tanto, no candidatos a un TPH autólogo. Sin embargo, los datos de nuestro trabajo previo, los datos del trabajo del grupo de Castilla-León y los datos de trabajos con Hevylite, sugieren que estos resultados deberían ser aplicables a pacientes jóvenes y candidatos a un TPH autólogo^{101,102,110,113}.

Un resultado muy llamativo de nuestro trabajo, y que no formaba parte de los objetivos iniciales, es el análisis estratificando a los pacientes en base a la profundidad de la respuesta. Así podemos ver que en los pacientes con RC no hay diferencias entre recuperación parcial o completa mientras en los pacientes con MBRP solo la recuperación completa confiere mejor pronóstico que no recuperar la IP. Además, observamos que los pacientes con RC sin recuperar IP

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	1084034	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

tenían peor pronóstico que los pacientes con MBRP y recuperación completa para SLE, SLP, SG1 y SG2. Este resultado implica que, al menos entre esos dos grupos, tiene más importancia pronóstica la reconstitución inmune medida como recuperación de la IP que la profundidad de la respuesta. De hecho, en el análisis multivariable de la SG, la recuperación de la inmunoparesia muestra ser un factor pronóstico independiente, mientras que la respuesta al tratamiento no lo es en nuestro estudio, lo cual apoya la importancia de la recuperación de la IP sobre la profundidad convencional de la respuesta. Sería interesante realizar un análisis multivariante donde se incluyan los datos de EMR que probablemente discrimine mejor el pronóstico que la profundidad de la respuesta convencional.

Nuestra impresión en cuanto a los objetivos a conseguir con el tratamiento del MM, en base todos estos resultados, es que no sólo es importante conseguir una respuesta lo más profunda posible sino una reconstitución lo mejor posible del sistema inmune que pueda mantener esa respuesta. A este fin podrían contribuir los tratamientos con inmunomoduladores y la inmunoterapia. Como se puede interpretar por algunos datos, la recuperación inmune y la profundidad de la respuesta muchas veces van de la mano. Así, ya hemos comentado que la recuperación de la inmunoparesia es casi exclusiva de los enfermos que obtienen, al menos, una MBRP. Por otro lado el grupo de Castilla-León encontró que la recuperación de la inmunoparesia al año era mucho más probable en aquellos pacientes con EMR negativa en el día +100 tras el TPH autólogo¹⁰². Además, en un trabajo, también de otro grupo español de la Comunidad de Madrid, identifican un perfil de reconstitución inmune presente en los pacientes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

que mantienen la respuesta completa tras el TPH autólogo durante más de 6 años¹¹⁶.

En este sentido, recientemente se ha aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos el empleo de lenalidomida en el tratamiento de mantenimiento tras TPH autólogo ya que ha demostrado una mayor supervivencia global. El racional del empleo de este fármaco, a las dosis de esta indicación, es su efecto inmunomodulador, que busca potenciar el papel del sistema inmune en controlar la enfermedad y mantenerla con la respuesta que tiene. Es posible, aunque no hemos encontrado datos en este sentido, que cuando haya una reconstitución inmune propia, el papel de la lenalidomida como inmunomodulador para el control de la enfermedad sea menos importante. Aunque también es posible que ocurra lo contrario y la lenalidomida tenga mayor capacidad de potenciar el sistema inmune cuando está menos dañado. Un ensayo clínico podría dar respuesta a esta cuestión.

Cómo conseguir que además de una respuesta lo más profunda posible, tengamos una recuperación inmunológica lo mayor posible con el tratamiento, será probablemente un camino para explorar en el futuro.

Por otro lado, con nefelometría además del análisis final, nosotros estudiamos el papel de la recuperación de la inmunoparesia en el ciclo 18, o sea justo en el último ciclo de tratamiento. En ese momento, vemos como el porcentaje de enfermos que ha recuperado la inmunoparesia es menor que en el análisis final, solo un 35,6%. Esto es así, al menos en parte, porque algunos enfermos que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

luego recuperarán la inmunoparesia, en ese momento la tienen inducida por el propio tratamiento. En todos los análisis de supervivencia en ese momento las curvas no se separan bien y las diferencias no son significativas. Solo cuando comparamos la SLP de los pacientes que recuperan frente a los que no recuperan obtenemos un valor de $p < 0,05$. Cuando el análisis lo hacemos sobre SLE se queda a las puertas de la significación estadística. Sin embargo, cuando comparamos esos que habían recuperado la IP en el ciclo 18 con los que la recuperaron más tarde vimos que no había diferencias entre ellos de SLE, SLP ni SG y todos iban mejor que los que nunca recuperan. Por tanto, primero confirmamos nuestra impresión en el estudio preliminar y los datos del estudio del grupo de Castilla-León en cuanto a que un buen porcentaje de pacientes experimentan la recuperación de la inmunoparesia en la evolución post tratamiento. Y segundo, el pronóstico de los que recuperan durante el tratamiento o los que recuperan posteriormente es similar, lo cual constituía otro objetivo secundario de este trabajo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

D. Recuperación de la inmunoparesia por *Hevylite*[®]

Para la interpretación de los resultados de la recuperación de la inmunoparesia por *Hevylite*[®], tuvimos varias limitaciones:

- Solo se pudieron analizar por esta técnica aquellos pacientes que tenían muestra del ciclo 9 y/o ciclo 18 almacenada centralmente en la Unidad de Investigación del Hospital 12 de Octubre.
- Una proporción de las muestras analizadas no tenía determinación de *Hevylite*[®] al diagnóstico con lo que no podíamos conocer si tenían o no inmunoparesia inicial para evaluar si recuperaron o no.
- En una proporción de pacientes con determinación de *Hevylite*[®], como ya hemos comentado, no pudimos conseguir de los investigadores la determinación de Ig por nefelometría ni tampoco los datos de supervivencia actualizados.
- En función de la cantidad de muestra, se pudo analizar en algunos los 6 pares, pero en otros solo dos pares (el par afecto y el contrario).

A pesar de todo ello, realizamos el análisis y pudimos observar algunos resultados interesantes.

En el ciclo 18, la persistencia de la inmunosupresión grave del par contrario al afecto (disminución > 50% por debajo del límite inferior de la normalidad) condicionó una peor SLP, SLE, SG1 y SG2 al igual que observamos en otros trabajos¹⁰⁹. Sin embargo, en nuestra serie el grupo en que persistía la inmunosupresión lo constituían solo 3 pacientes de los 29.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

DISCUSIÓN

Para intentar aumentar la muestra comparamos la recuperación de la inmunoparesia midiéndola en función de los parámetros que tuviéramos (por contrario, otros pares...) y en ese caso llegamos a 40 pacientes analizados. En ese análisis encontramos que la SLP es mejor en los pacientes que recuperan la inmunoparesia y la SLE se queda en las puertas de la significación estadística. Las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SLE y los valores de p son muy parecidos a las curvas del análisis por nefelometría en el ciclo 18. Sin embargo, mientras este análisis lo realizamos con 40 pacientes, en el análisis de nefelometría teníamos 101. Con estos datos es posible, aunque no lo podemos asegurar, que *Hevylite*[®] tenga mayor capacidad que el análisis convencional para cribar la recuperación de la inmunoparesia con implicación pronóstica.

El análisis de *Hevylite*[®] en el ciclo 9 de tratamiento parece demasiado pronto y en ese momento, el porcentaje de pacientes que había recuperado la inmunoparesia es todavía menor. No encontramos diferencias en ninguno de los análisis que realizamos en ese ciclo. Además, tampoco encontramos diferencias entre los pacientes que recuperaron en el ciclo 9 o lo hicieron posteriormente en el ciclo 18.

En resumen, a pesar de las importantes limitaciones que tuvimos para valorar e interpretar los resultados con esta técnica, creemos que al menos tendría el mismo valor que la nefelometría, aunque tal vez pudiera tener mayor potencia si se realiza en el momento adecuado y con un número de pacientes mayor. Esto debería explorarse prospectivamente en una muestra adecuada de pacientes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

CONCLUSIONES

130

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con MM que alcanzan una RC, RCs o MBRP con el tratamiento y además consiguen recuperación de la inmunoparesia inicial, tienen mejor pronóstico en cuanto a SG, SLE y SLP que los que no la recuperan.
2. La recuperación de la inmunoparesia constituye un factor pronóstico independiente tanto para SG como para SLE y SLP en estos pacientes.
3. La recuperación de la inmunoparesia puede ocurrir durante el tratamiento para el MM o tras la finalización del mismo, con la misma implicación pronóstica para SG, SLE y SLP.
4. Existe una buena correlación entre los valores de inmunoglobulinas medidos por nefelometría o por *Hevylite*® y ambas técnicas son válidas para el diagnóstico de la inmunoparesia.
5. No hemos demostrado que la presencia de inmunoparesia al diagnóstico en los pacientes con MM tenga significado pronóstico, aunque no lo podemos descartar.
6. Con las limitaciones de este trabajo para el análisis de *Hevylite*®, no hemos demostrado que estudiar la recuperación de la inmunoparesia por esta técnica aporte mayor significado pronóstico que determinarla por nefelometría.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

CONCLUSIONES

7. Al menos en algunos grupos de pacientes, la recuperación de la inmunoparesia podría ser un factor pronóstico más potente que la profundidad convencional de la respuesta al tratamiento en el MM.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXiFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034		Código de verificación: baHeXiFC
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in olmsted county, minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667-2674.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006;134(6):573-589.
3. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the international myeloma working group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-757.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):538.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-1369.
6. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of finistere, france. *J Clin Pathol*. 1982;35(1):63-68.
7. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among african american and white veterans in the united states. *Blood*. 2006;107(3):904-906.
8. Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in sweden. *Blood*. 2009;114(4):791-795.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	1084034	Código de verificación: baHeXIFC
Firmado por:	SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
	JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
	MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
	MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
	ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

9. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009;114(4):785-790.
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-569.
11. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-817.
12. Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 1992;81(3):391-394.
13. Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: Predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4):428-434.
14. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-2592.
15. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582-2590.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

16. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: Update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:340-345.
17. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-1127.
18. Sorrig R, Klausen TW, Salomo M, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: A danish population-based cohort study. *Eur J Haematol*. 2016;97(3):303-309.
19. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(2):785-789.
20. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941-946.
21. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438-447.
22. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): Long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1127-1136.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

23. Regelin JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: A systematic review. *Br J Haematol*. 2013;162(1):50-61.
24. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-2972.
25. Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-2208.
26. Fernández-González M. *Estudio epidemiológico para determinar la incidencia del mieloma y del mieloma quiescente, en el área norte de la provincia de santa cruz de tenerife*. Universidad de La Laguna; 2014.
27. Rajkumar V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91(9):965.
28. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3049-3058.
29. Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:249-274.
30. Seifert M, Scholtysik R, Kuppers R. Origin and pathogenesis of B cell lymphomas. *Methods Mol Biol*. 2013;971:1-25.
31. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417.
32. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418-5422.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

33. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335-348.
34. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210-2221.
35. Brioli A, Melchor L, Walker BA, Davies FE, Morgan GJ. Biology and treatment of myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14 Suppl:65.
36. Rossi A, Voigtlaender M, Janjetovic S, et al. Mutational landscape reflects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. *Blood Cancer J*. 2017;7(2):e537.
37. Holien T, Vatsveen TK, Hella H, Waage A, Sundan A. Addiction to c-MYC in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(12):2450-2453.
38. Dimopoulos K, Gimsing P, Gronbaek K. The role of epigenetics in the biology of multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2014;4:e207.
39. Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al. Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007;12(2):115-130.
40. Yang P, Guo L, Duan ZJ, et al. Histone methyltransferase NSD2/MMSET mediates constitutive NF-kappaB signaling for cancer cell proliferation, survival, and tumor growth via a feed-forward loop. *Mol Cell Biol*. 2012;32(15):3121-3131.
41. Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-myc. *Cell*. 2011;146(6):904-917.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	Código de verificación:	
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

42. Calvo KR, Landgren O, Roccaro AM, Ghobrial IM. Role of microRNAs from monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011;48(1):39-45.
43. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al. Intracloonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia.* 2014;28(2):384-390.
44. Romano A, Conticello C, Cavalli M, et al. Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment. *Biomed Res Int.* 2014;2014:198539.
45. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem.* 2002;277(19):16639-16647.
46. Balakumaran A, Robey PG, Fedarko N, Landgren O. Bone marrow microenvironment in myelomagenesis: Its potential role in early diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(4):465-480.
47. Podar K, Anderson KC. Emerging therapies targeting tumor vasculature in multiple myeloma and other hematologic and solid malignancies. *Curr Cancer Drug Targets.* 2011;11(9):1005-1024.
48. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
49. Kocoglu M, Badros A. The role of immunotherapy in multiple myeloma. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016;9(1):10.3390/ph9010003.
50. Dhodapkar MV, Krasovsky J, Osman K, Geller MD. Vigorous premalignancy-specific effector T cell response in the bone marrow of patients with monoclonal gammopathy. *J Exp Med.* 2003;198(11):1753-1757.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

51. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;138(5):563-579.
52. Brimnes MK, Svane IM, Johnsen HE. Impaired functionality and phenotypic profile of dendritic cells from patients with multiple myeloma. *Clin Exp Immunol.* 2006;144(1):76-84.
53. Ratta M, Fagnoni F, Curti A, et al. Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: The role of interleukin-6. *Blood.* 2002;100(1):230-237.
54. Noonan K, Borrello I. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenviron.* 2011;4(3):313-323.
55. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. T cells in myeloma. *Hematol Oncol.* 2003;21(1):33-42.
56. Raya Sanchez JM, Nieto LH, Brito Barroso ML, Gonzalez Brito G, del Mar Caballero Gomez, M. CD45RA+ and CD45RO+ lymphocyte subpopulations in patients with monoclonal gammopathies: Correlations with diagnosis, clinical stage and treatment status. *Haematologica.* 2004;89(6):755-756.
57. Sharma A, Khan R, Joshi S, Kumar L, Sharma M. Dysregulation in T helper 1/T helper 2 cytokine ratios in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(5):920-927.
58. Vsianska P, Rihova L, Varmuzova T, et al. Analysis of B-cell subpopulations in monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(4):61.
59. Kastritis E, Zagouri F, Symeonidis A, et al. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(10):2075-2079.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

60. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. *Adv Hematol.* 2017;2017:4812637.
61. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: Defining criteria and providing the evidence. *Blood.* 2014;124(20):3043-3051.
62. Durie BG, 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(3):842-854.
63. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420.
64. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-2869.
65. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: Is it really an independent prognostic factor? *Blood.* 2011;117(6):2009-2011.
66. Vande Broek I, Vanderkerken K, Van Camp B, Van Riet I. Extravasation and homing mechanisms in multiple myeloma. *Clin Exp Metastasis.* 2008;25(4):325-334.
67. Panani AD, Ferti AD, Papaxoinis C, Raptis SA, Roussos C. Cytogenetic data as a prognostic factor in multiple myeloma patients: Involvement of 1p12 region an adverse prognostic factor. *Anticancer Res.* 2004;24(6):4141-4146.
68. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719-734.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

69. Kim M, Ju YS, Lee EJ, et al. Abnormalities in chromosomes 1q and 13 independently correlate with factors of poor prognosis in multiple myeloma. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):573-582.
70. Mutlu P, Kiraz Y, Gunduz U, Baran Y. An update on molecular biology and drug resistance mechanisms of multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(3):413-424.
71. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood.* 1993;81(12):3382-3387.
72. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: Role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood.* 2015;125(20):3059-3068.
73. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e346.
74. van de Velde, H J, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(10):1399-1406.
75. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood.* 2009;114(15):3139-3146.
76. Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: Analysis of 1175 patients. *Blood.* 2011;117(11):3025-3031.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

77. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. myeloma subcommittee of the EBMT. european group for blood and marrow transplant. *Br J Haematol.* 1998;102(5):1115-1123.
78. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-1473.
79. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4529-4535.
80. Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry. *Leukemia.* 2014;28(2):391-397.
81. Rawstron AC, Davies FE, DasGupta R, et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: The relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. *Blood.* 2002;100(9):3095-3100.
82. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: Impact on outcome in the medical research council myeloma IX study. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2540-2547.
83. Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2008;112(10):4017-4023.
84. Putkonen M, Kairisto V, Juvonen V, et al. Depth of response assessed by quantitative ASO-PCR predicts the outcome after stem cell transplantation in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2010;85(5):416-423.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

85. Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, et al. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymerase chain reaction: The prognostic impact of achieving molecular response. *Br J Haematol.* 2008;142(5):766-774.
86. Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood.* 2014;123(20):3073-3079.
87. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: Do we still need alkylators? *Blood.* 2014;124(12):1887-1893.
88. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4384-4390.
89. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: Results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol.* 2017;JCO2017722975.
90. Pasiarski M, Grywalska E, Kosmaczewska A, Gozdz S, Rolinski J. The frequency of myeloid and lymphoid dendritic cells in multiple myeloma patients is inversely correlated with disease progression. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013;67:926-932.
91. Kay NE, Leong T, Bone N, et al. T-helper phenotypes in the blood of myeloma patients on ECOG phase III trials E9486/E3A93. *Br J Haematol.* 1998;100(3):459-463.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

92. Noonan K, Marchionni L, Anderson J, Pardoll D, Roodman GD, Borrello I. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(18):3554-3563.
93. Shen CJ, Yuan ZH, Liu YX, Hu GY. Increased numbers of T helper 17 cells and the correlation with clinicopathological characteristics in multiple myeloma. *J Int Med Res*. 2012;40(2):556-564.
94. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. T cells in myeloma. *Hematol Oncol*. 2003;21(1):33-42.
95. Kay NE, Leong T, Kyle RA, et al. Circulating blood B cells in multiple myeloma: Analysis and relationship to circulating clonal cells and clinical parameters in a cohort of patients entered on the eastern cooperative oncology group phase III E9486 clinical trial. *Blood*. 1997;90(1):340-345.
96. Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-hodgkin lymphoma. *Blood*. 2001;98(3):579-585.
97. Kim H, Sohn HJ, Kim S, Lee JS, Kim WK, Suh C. Early lymphocyte recovery predicts longer survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(11):1037-1042.
98. Rueff J, Medinger M, Heim D, Passweg J, Stern M. Lymphocyte subset recovery and outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation for plasma cell myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):896-899.
99. Tovar N, de Larrea CF, Arostegui JI, et al. Natural history and prognostic impact of oligoclonal humoral response in patients with multiple myeloma after autologous stem

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	1084034	Código de verificación: baHeXiFC
Firmado por:	SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
	JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
	MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
	MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
	ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

cell transplantation: Long-term results from a single institution. *Haematologica*. 2013;98(7):1142-1146.

100. Kay NE, Leong TL, Bone N, et al. Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: Results of an eastern cooperative oncology group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood*. 2001;98(1):23-28.

101. Díaz-Rodríguez R, Fernández-González M, Martín-Martín A, et al. Resolución de la inmunoparesia como parámetro de la remisión completa real en el mieloma múltiple. *LV Congreso Nacional de la SEHH y XXIX Congreso Nacional de la SETH, Sevilla*. 2013:021.

102. Gonzalez-Calle V, Cerda S, Labrador J, et al. Recovery of polyclonal immunoglobulins one year after autologous stem cell transplantation as a long-term predictor marker of progression and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102(5):922-931.

103. Bradwell A, Harding S, Fourrier N, et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin ig'kappa/ig'lambda ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2013;27(1):202-207.

104. Scudla V, Lochman P, Pika T, Zapletalova J, Minarik J, Bacovsky J. Analysis of the relationship of heavy/light chain pairs of immunoglobulin (hevlite) to the results of gel electrophoresis and nefelometric examination of serum proteins at the time of multiple myeloma diagnosis. *Cas Lek Cesk*. 2015;154(6):292-302.

105. Boyle EM, Fouquet G, Guidez S, et al. IgA kappa/IgA lambda heavy/light chain assessment in the management of patients with IgA myeloma. *Cancer*. 2014;120(24):3952-3957.

106. Katzmann JA, Willrich MA, Kohlhagen MC, et al. Monitoring IgA multiple myeloma: Immunoglobulin heavy/light chain assays. *Clin Chem*. 2015;61(2):360-367.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034

Código de verificación: baHeXIFC

Firmado por:	Fecha:
SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

107. Koulieris E, Panayiotidis P, Harding SJ, et al. Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by hevlite assay: Clinical and prognostic impact in multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):9.
108. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia.* 2013;27(1):213-219.
109. Ludwig H, Milosavljevic D, Berlanga O, et al. Suppression of the noninvolved pair of the myeloma isotype correlates with poor survival in newly diagnosed and relapsed/refractory patients with myeloma. *Am J Hematol.* 2016;91(3):295-301.
110. Tovar N, Fernandez de Larrea C, Elena M, et al. Prognostic impact of serum immunoglobulin heavy/light chain ratio in patients with multiple myeloma in complete remission after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):1076-1079.
111. Batinic J, Peric Z, Segulja D, et al. Immunoglobulin heavy/light chain analysis enhances the detection of residual disease and monitoring of multiple myeloma patients. *Croat Med J.* 2015;56(3):263-271.
112. Suehara Y, Takamatsu H, Fukumoto K, et al. Abnormal heavy/light chain ratio after treatment is associated with shorter survival in patients with IgA myeloma. *Cancer Sci.* 2017;108(2):187-192.
113. Michallet M, Chapuis-Cellier C, Dejoie T, et al. Heavy+light chain monitoring correlates with clinical outcome in multiple myeloma patients. *Leukemia.* 2017.
114. Mateos MV, Martinez-Lopez J, Hernandez MT, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood.* 2016;127(4):420-425.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento:	1084034	Código de verificación: baHeXIFC
Firmado por:	SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
	JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2017 13:11:41
	MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:05
	MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/09/2017 10:08:08
	ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2017 15:32:36

BIBLIOGRAFÍA

115. Fuentes-Arderiu X, Alonso-Gregorio E, Alvarez-Funes V, et al. Multicentre physiological reference intervals for serum concentrations of immunoglobulins A, G and M, complement C3c and C4 measured with tina-quant reagents systems. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(3):387-390.

116. Arteche-Lopez A, Kreutzman A, Alegre A, et al. Multiple myeloma patients in long-term complete response after autologous stem cell transplantation express a particular immune signature with potential prognostic implication. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):832-838.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXiFC	Fecha:
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

ANEXOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1084034		Código de verificación: baHeXiFC
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 18/09/2017 23:18:29
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36

Anexo 1

Dosis y días de tratamiento de cada esquema empleado en el ensayo
clínico GEM2010MAS65.

ESQUEMA VMP (BORTEZOMIB + MELFALÁN + PREDNISONA)

- CICLO 1 (6 sem.)

- Bortezomib 1,3 mg/m² IV días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
- Melfalan 9 mg/m² VO días 1 a 4.
- Prednisona 60 mg/m² VO días 1 a 4.

- CICLOS 2 A 9 (4 sem.)

- Bortezomib 1,3 mg/m² IV días 1, 8, 15, 22.
- Melfalan 9 mg/m² VO días 1 a 4.
- Prednisona 60 mg/m² VO días 1 a 4.

ESQUEMA LD (LENALIDOMIDA + DXAMETASONA)

- CICLOS 1 A 9 (4 sem.)

- Dexametasona 40 mg VO o IV días 1, 8, 15, 22.
- Lenalidomida 25 mg VO días 1 a 21.

Identificador del documento: 1084034	Código de verificación: baHeXIFC	Fecha: 18/09/2017 23:18:29
Firmado por: SUNIL LAKHWANI LAKHWANI UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		
JOSE MARIA RAYA SANCHEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		21/09/2017 13:11:41
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:05
MIGUEL TEODORO HERNANDEZ GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		25/09/2017 10:08:08
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/09/2017 15:32:36