

Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE

RESUMEN

El mieloma múltiple es una enfermedad que se diagnostica cada vez con más frecuencia en hospitales que pertenecen al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), porque con la formación de más y nuevos hematólogos que están distribuidos en diferentes entidades del país, la captación y atención de estos pacientes son cada vez menos tardías y más eficientes. En este documento se plasman los criterios unificados de abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes. El mieloma múltiple es una entidad maligna, que se reconoce por la proliferación anormal de células plasmáticas. Se distingue por la existencia de plasmocitosis en la médula ósea, producción de proteínas monoclonales, lesiones osteolíticas, insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia e inmunodeficiencia. La evolución del mieloma múltiple es un proceso complejo que consiste en diversos pasos que implican cambios genéticos tempranos y tardíos en la célula tumoral, así como condiciones selectivas que favorecen un microambiente óptimo en la médula ósea para que sucedan tales cambios. El tratamiento de elección de primera línea son combinaciones o tripletas que incluyen bortezomib, como bortezomib-dexametasona-ciclofosfamida, bortezomib-dexametasona-talidomida o bortezomib-dexametasona-doxorubicina, con posibilidades de respuesta completa mayores de 60%. El trasplante autólogo es una opción que ofrece prolongar la supervivencia libre de progresión cuando éste se realiza con melfalán endovenoso y cuando el paciente alcanza su mejor respuesta. En los casos de progresión, medicamentos como lenalidomida y carfilzomib suelen ofrecer altas posibilidades de respuesta.

Palabras clave: mieloma múltiple, respuesta completa, progresión, trasplante autólogo.

First National Consensus of Multiple Myeloma by Hematologists from ISSSTE, Mexico

ABSTRACT

Multiple myeloma is a disease diagnosed with increasing frequency in hospitals belonging to the Institute for Social Security and Services for State Workers of Mexico (ISSSTE), since with the formation of more and new hematologists distributed in different states of the country, the collection and care of these patients are less late and more efficient. This is reflected in documented unified diagnostic criteria approach, treatment and monitoring of these patients. The multiple myeloma is a malignant entity that is recognized by abnormal proliferation of plasma

Martha Alvarado-Ibarra¹
José Luis Álvarez-Vera¹
Irene Anaya-Cuéllar²
Antonio de la Peña-Celaya¹
Laura García-Fernández³
Eleazar Hernández-Ruiz⁴
Wilfrido Herrera-Olivares⁵
Faustino Leyto-Cruz⁶
Sergio José Loera-Fragoso⁷
Annel Martínez-Ríos⁸
Jesús Emmanuel Medina-Coral¹
Liliana Mojica-Balceras¹
Javier de Jesús Morales-Adrián⁹
María Teresa Palafox-Zaldívar¹⁰
Juan Manuel Pérez-Zúñiga⁸
Eva Fabiola Ramírez-Moreno⁴
Ena Marcela Ramos-León¹
Gustavo Nestor Reyes-Brena¹¹
José Ramón Rodríguez-Domínguez¹²
Eduardo Romero-Martínez¹³
Hilda Romero-Rodelo¹
Azucena Saavedra-González¹⁴
Karina Silva-Vera¹⁵
Ana Laura Tapia-Enríquez¹

¹ Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, México, DF.

² Hospital Lázaro Cárdenas de Chihuahua, Chihuahua.

³ Hospital de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, Cuernavaca, Morelos.

⁴ Hospital Regional Presidente Juárez, Oaxaca, Oaxaca.

⁵ Hospital Regional, Puebla, Puebla.

⁶ Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, México, DF.

⁷ Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal, Durango.

⁸ Hospital Regional Ignacio Zaragoza, México, DF.

⁹ Hospital Regional, Mérida, Yucatán.

¹⁰ Hospital General de Alta Especialidad, Saltillo, Coahuila.

¹¹ Hospital Regional, León, Guanajuato.

¹² Hospital General Dr. Belisario Domínguez, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

¹³ Hospital 5 de Diciembre, Mexicali, Baja California.

¹⁴ Hospital Regional de Alta Especialidad, Tultitlán Bicentenario de la Independencia, Estado de México.

¹⁵ Hospital General, Tampico, Tamaulipas.

Recibido: 17 de junio 2015

Aceptado: 14 de octubre 2015

Correspondencia: Dra. Martha Alvarado Ibarra

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Félix Cuevas 540

03229 México, DF

normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, De la Peña-Celaya A y col. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2015;16:306-332.

cells. It is characterized by the presence of bone marrow plasmacytosis, production of monoclonal proteins, osteolytic lesions, renal failure, anemia, hypercalcemia, and immunodeficiency. Multiple myeloma development is a complex process that involves many steps, involving both early and late genetic changes in the tumor cell, and selected conditions that favor optimal microenvironment in the bone marrow for the occurrence of such changes. The treatment of choice includes triplets of combinations that include bortezomib (bortezomib-dexamethasone-cyclophosphamide, bortezomib-dexamethasone-thalidomide or bortezomib-dexamethasone-doxorubicin) with chances of complete response higher than 60%. Autologous transplantation is an option that provides prolonged progression-free survival when this is done with intravenous melphalan and when the patient has reached his/her best response. In cases of progression, lenalidomide and carfilzomib usually offer higher chances of response.

Key words: multiple myeloma, complete response, progression, autologous transplantation.

ANTECEDENTES

La elaboración de este Consenso para la atención de los pacientes con mieloma múltiple obedece a la necesidad de uniformar criterios de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad, atendida por hematólogos que laboran en una sola institución (ISSSTE), y tiene por objetivo contar con información práctica y actual que, basada en evidencia, apoye la toma de decisiones consensadas y protocolizadas de manera eficiente y expedita, con el fin de favorecer la mejor práctica clínica que mejore la atención de los pacientes, además del enriquecimiento académico de los profesionales de la salud implicados.

Por la urgente necesidad de unificar criterios, durante julio de 2015 se convocó a este esfuerzo académico a los hematólogos del ISSSTE. Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía que incluyó las guías recientes nacionales e internacionales, se distribuyeron los temas por equipos de trabajo y, durante una reunión presencial, se redactó el documento de consenso y de común

acuerdo se aceptaron las propuestas del grupo de expertos para una práctica clínica estandarizada, con los recursos disponibles y con la mejor evidencia existente. Por primera vez los hematólogos que trabajan en el ISSSTE, en diferentes regiones del país, lograron acordar criterios para el tratamiento de una enfermedad agresiva y progresiva, no curable, lo que permitirá una intervención rápida y oportuna que seguramente redundará en ahorro de recursos, optimización de los esfuerzos, mayor calidad de la atención y beneficio directo para los derechohabientes.

GENERALIDADES DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna, conformada por clones de células plasmáticas. Se distingue por plasmocitosis en la médula ósea, producción de proteínas monoclonales, lesiones en el hueso de tipo osteolítico, enfermedad renal, anemia, hipercalcemia e inmunodeficiencia. La evolución del mieloma múltiple es un proceso complejo que consiste en diversos pasos que involucran cambios genéticos tempranos y tardíos

en la célula tumoral, así como condiciones selectivas que favorecen un microambiente óptimo en la médula ósea para que sucedan tales cambios.

En específico, las células del mieloma múltiple alteran la homeostasis de las células estromales y la interacción entre ésta, la matriz extracelular y factores líquidos (citocinas y factores de crecimiento); como consecuencia, las células tumorales inducen secuelas de señalización directas e indirectas en la médula ósea, que, a su vez, promueven la proliferación, supervivencia, migración y resistencia a medicamentos de las células de mieloma múltiple. La enfermedad ósea observada en mieloma múltiple, presente en 80% de los pacientes, refleja el desequilibrio existente entre osteoblastos y osteoclastos y se distingue por dolor óseo grave (25%), fracturas patológicas vertebrales (30%) y extraverterbrales (12%) e hipercalcemia. Estos eventos esqueléticos no sólo ejercen un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes, sino también disminuyen su tiempo de supervivencia.

Aun cuando el mieloma múltiple fue descrito por primera vez en 1844-1845, el tratamiento exitoso que combina melfalán y prednisona comenzó a administrarse a finales del decenio de 1960, logrando una mediana de supervivencia de tres a cuatro años. Posteriormente surgieron otros regímenes mejorados, que introdujeron la terapia de dosis alta y trasplante autólogo de células hematopoyéticas (ASCT, del inglés *autologous stem cell transplantation*). No obstante, a finales de la década de 1990 se inició una nueva era de tratamiento del mieloma múltiple, con la introducción de la talidomida y, posteriormente, de su análogo lenalidomida, así como de bortezomib. Estos compuestos no sólo muestran actividad en el mieloma múltiple en recaída o resistente, sino además exhiben notables tasas de respuesta cuando se administran en esquemas combinados para tratar pacientes recién diagnosticados elegibles a trasplante, así

como en los pacientes no elegibles a trasplante. Es así que la mediana de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple se extendió de tres a siete años, especialmente en menores de 50 años de edad.

No obstante, a pesar de estos avances tan importantes, la recaída es inevitable y el mieloma múltiple sigue siendo incurable.¹

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el mieloma múltiple representa 1% de todas las neoplasias malignas y 10-15% de las neoplasias hematológicas y, con base en los datos proporcionados en las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple, esta enfermedad corresponde a 4-8% de los padecimientos hematooncológicos en México. El mieloma múltiple rara vez afecta a sujetos menores de 30 años de edad y 90% de los casos son pacientes mayores de 50 años. El riesgo de padecer mieloma múltiple es 3.7 veces mayor para los individuos con un familiar de primer grado que haya sufrido la enfermedad.

El mieloma múltiple es una enfermedad que suele ser precedida por una condición premaligna denominada gammopathía monoclonal de importancia incierta (MGUS, del inglés *monoclonal gammopathy of undetermined significance*),² misma que habitualmente progres a mieloma múltiple a una tasa de 1% por año. En algunos pacientes la enfermedad se manifiesta en un estado intermedio asintomático, pero más avanzado que MGUS, denominado mieloma múltiple indolente. El mieloma múltiple indolente o asintomático progres a mieloma activo o sintomático, a una tasa de 10% por año durante los primeros cinco años a partir de su diagnóstico.³

Manifestación clínica

Las variantes clínicas del mieloma múltiple son:⁴

- a) plasmocitoma solitario (óseo y extraóseo),
- b) mieloma asintomático o indolente,
- c) mieloma

sintomático, d) mieloma no secretor, e) leucemia de células plasmáticas.

Más adelante, en la sección *Criterios diagnósticos* se muestran a detalle los criterios que definen cada variante.

La Figura 1 muestra un esquema simplificado de la evolución de gammapatía monoclonal de importancia incierta a mieloma múltiple y leucemia de células plasmáticas, además de su correlación con algunas anomalías citogenéticas y moleculares.^{5,6}

El plasmocitoma es una infiltración de células plasmáticas delimitada que puede afectar tejido óseo o tejidos blandos (extramedular o extraóseo) y se le denomina “plasmocitoma solitario” cuando es una lesión única en los pacientes sin datos de enfermedad a otro nivel o, bien, puede ser múltiple en los pacientes con mieloma múltiple.

La compresión medular puede ser síntoma de un plasmocitoma extraóseo, que se manifiesta

con debilidad o parestesia de los miembros inferiores, alteraciones de motilidad intestinal o vesical.²

El plasmocitoma solitario requiere una evaluación exhaustiva con la finalidad de descartar enfermedad sistémica, porque muchos pacientes que presuntamente se habían diagnosticado con plasmocitoma solitario finalmente se identifican como enfermos de mieloma múltiple. Los plasmocitomas solitarios se clasifican como óseos o extraóseos. Los plasmocitomas óseos son los tumores de células plasmáticas que emanan del hueso, sin ninguna otra evidencia de enfermedad. En cambio, los extraóseos son los plasmocitomas derivados de tejido blando. Los plasmocitomas óseos son mucho más comunes que los extraóseos.⁴

Si bien el plasmocitoma solitario no es en sentido estricto un mieloma múltiple, es necesario investigar a fondo a todo paciente diagnosticado con este tumor y considerarlo en el diagnóstico diferencial siempre que se sospeche o identifique gammapatía, plasmacitosis o ambas.⁷

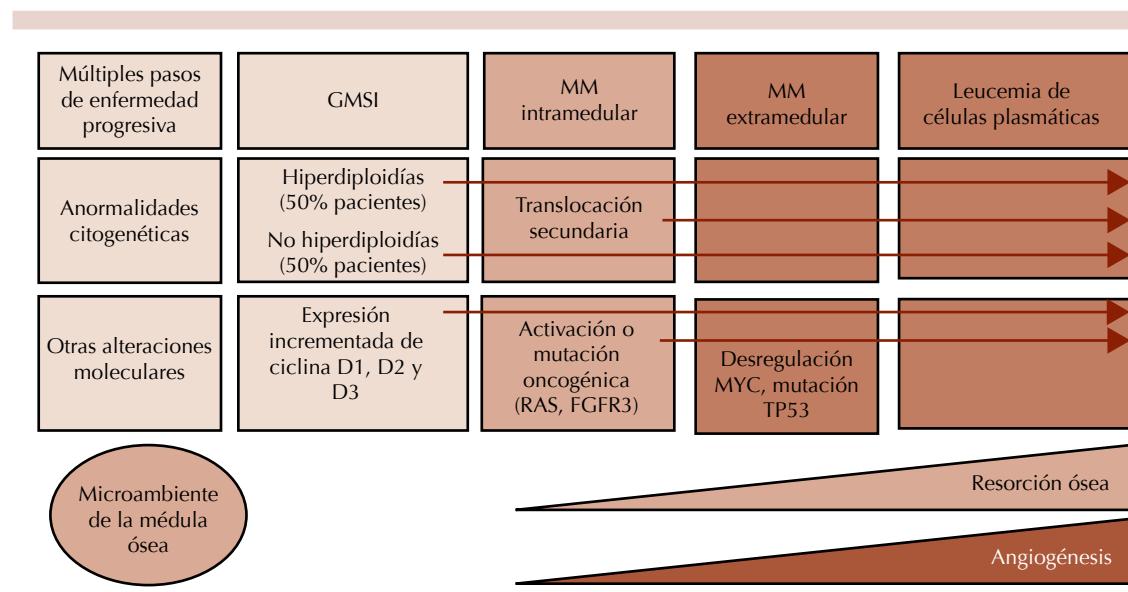


Figura 1. Evolución de gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS) a mieloma múltiple (MM) y leucemia de células plasmáticas.

Es común encontrar pacientes con mieloma indolente que son sometidos a investigación, después de identificar una biometría hemática anormal, particularmente una velocidad de sedimentación eritrocitaria alta, alteración en la concentración de proteínas o globulinas séricas o, bien, cuando se investigan debido a una urgencia médica de tipo hemorrágico.

El criterio más importante para determinar que se trata de mieloma múltiple sintomático son las manifestaciones de daño a órgano blanco, que incluyen: anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis, daño óseo o infecciones recurrentes.

En enfermos con anemia crónica normocítica normocrómica, dolor óseo, hipercalcemia o daño renal de causa no determinada o lesiones osteolíticas, debe considerarse el mieloma múltiple como parte del diagnóstico diferencial.

La manifestación clínica más frecuente es el síndrome anémico. En 40 a 73% de los pacientes con mieloma múltiple la concentración de hemoglobina es menor de 12 g/dL y 82% padece fatiga.

La hipercalcemia se identifica en 18 a 30% de los pacientes con mieloma múltiple al momento del diagnóstico inicial. Alrededor de 13% tiene concentraciones de calcio mayores de 11 mg/dL. Las manifestaciones clínicas son: fatiga, estreñimiento, náusea, sed, confusión. El exceso de calcio se precipita en los túbulos renales, lo que exacerba el daño renal.

Alrededor de 25% de los pacientes tienen al momento del diagnóstico concentraciones plasmáticas de creatinina mayores de 2 mg/dL; otro 25% de los pacientes muestran concentraciones altas, pero en menor proporción. En términos clínicos, padecen anemia, fatiga, oliguria y manifestaciones de síndrome urémico.²

La hiperviscosidad sanguínea suele manifestarse como cefalea, visión borrosa, somnolencia, edema papilar, vasos retinianos en forma de "salchicha", hemorragias retinianas, epistaxis, sangrado gastrointestinal, púrpura e insuficiencia cardiaca.^{2,8}

El mieloma múltiple puede relacionarse con hemorragia y con trombosis. La primera suele deberse a trombocitopenia, hiperviscosidad, uremia, interferencia con la función de los factores de coagulación. La proteína monoclonal, además, se relaciona con la aparición de anticoagulante lúpico, deficiencia adquirida de proteína S, resistencia adquirida a la proteína C e inhibición del activador tisular del plasminógeno.²

Menos de 7% de los pacientes tiene hiperviscosidad, pero en los sujetos en los que la viscosidad sérica es mayor de 8 debe considerarse una urgencia y someter al paciente a recambio plasmático.²

Dos terceras partes de los pacientes padecen dolor óseo. Los estudios radiológicos documentan lesiones líticas, osteoporosis o fracturas en 70% de los casos al momento del diagnóstico.²

La neumonía neumocócica es la infección clásica relacionada con mieloma múltiple al momento de su aparición. Algunas otras bacterias como estreptococos y estafilococos se aislan cada vez con más frecuencia; también pueden ocurrir infecciones por *Haemophilus* y por herpes zoster.⁸

La compresión de nervios raquídeos afecta a 5% de los pacientes con mieloma múltiple durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas dependerán del sitio, la extensión y la velocidad de desarrollo de la compresión, pero frecuentemente incluyen pérdida de la sensibilidad, parestesias, debilidad de los miembros

inferiores, dificultad para la marcha y pérdida del control de esfínteres. La compresión raquídea es una urgencia, por lo que su diagnóstico y tratamiento no deben tardar más de 24 horas.²

Cerca de 15% de los pacientes con mieloma múltiple padece amiloidosis y sus respectivas consecuencias: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y neuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel del carpo), lo que incrementa los riesgos de toxicidad por antraciclinas, esteroides y talidomida. La amiloidosis relacionada con mieloma múltiple se considera un factor de mal pronóstico.^{2,8}

Respecto de la proteína monoclonal sérica (proteína M, componente M o paraproteína), no existe una concentración específica según la Organización Mundial de la Salud, pero se ha establecido que en la mayoría de los casos la proteína monoclonal es mayor de 30 g/L para IgG y mayor de 25 g/L para IgA o mayor de 1 g/24 horas de cadenas ligeras en orina, aunque algunos pacientes con mieloma sintomático tienen concentraciones menores a éstas.⁸

En cuanto a las células plasmáticas clonales en la médula ósea, generalmente exceden de 10% de células nucleadas, pero la Organización Mundial de la Salud determina que no existe una concentración mínima, porque 5% de los pacientes tienen concentraciones menores a 10%.⁸

Diagnóstico diferencial

En todos los pacientes con sospecha de mieloma múltiple debe descartarse otro tipo de enfermedades que cursen con hipergammaglobulinemia, dolor óseo, insuficiencia renal, hipercalcemia, etc., como son:^{2,7}

- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Amiloidosis primaria

- Macroglobulinemia de Waldström
- Enfermedad por depósito de cadenas ligeras
- Plasmocitoma solitario (óseo o extraóseo)
- Hiperparatiroidismo
- Enfermedad hepática
- Enfermedades del tejido conectivo
- Procesos infecciosos
- Enfermedades inflamatorias crónicas
- Otras enfermedades o síndromes linfo-proliferativos
- Algunos tipos de carcinoma

En los pacientes con deformidades óseas, fracturas o lesiones líticas en sacabocado u osteopenia y osteoporosis sin explicación, ni enfermedad subyacente que las justifiquen se debe sospechar mieloma múltiple.²

Criterios diagnósticos

La búsqueda intencional y la confirmación del diagnóstico de mieloma múltiple requieren la reálización de las pruebas o estudios siguientes:^{2-4,7,9-12}

- Historia clínica completa
- Biometría hemática completa
- Velocidad de sedimentación eritrocitaria
- Pruebas de función renal, BUN/creatinina
- Electrólitos séricos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg)
- Deshidrogenasa láctica en suero (DHL)
- Albúmina
- Calcio sérico
- Beta-2-microglobulina sérica
- Nefelometría de IgG, IgA e IgM
- Cadenas ligera libres en suero (FLC, del inglés *free light chain*) y su relación K/L (kappa/lambda)
- Cuantificación de inmunoglobulinas séricas

- Electroforesis de proteínas séricas
- Electroforesis de proteínas totales en orina de 24 horas
- Inmunofijación en suero y orina (identificación de las cadenas ligera y pesada de inmunoglobulinas)
- Evaluación de médula ósea mediante aspirado y biopsia unilateral, que incluye inmunohistoquímica, citometría de flujo o ambas (biopsia por trefina de al menos 20 mm de longitud)
- Citogenética mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) específicamente para determinar las mutaciones siguientes: del13, del17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), amplificación 1q21
- Investigación ósea: radiografías simples de columna vertebral cervical, torácica y lumbar, pelvis, cráneo (anteroposterior y lateral), huesos humerales y femorales, radiografía posteroanterior y anteroposterior de tórax, serie ósea.

Otros estudios de utilidad en circunstancias particulares, son:⁴

- Imagen por resonancia magnética
- Escaneo por tomografía computada, sin medio de contraste
- Escaneo por tomografía con emisión de positrones
- Biopsia de tejido para diagnosticar plasmocitoma solitario óseo o extraóseo
- Densitometría ósea
- Índice de marcaje de células plasmáticas
- Tinción de médula y cojín graso para identificación de amiloide
- Viscosidad sérica
- Tipificación de HLA

El diagnóstico de mieloma múltiple requiere evidenciar la existencia en sangre u orina de la

proteína monoclonal (componente M), mediante la cuantificación de inmunoglobulinas séricas, electroforesis de proteínas en orina, suero o ambos, electroforesis por inmunofijación en suero, orina o ambos, proteínas totales en orina de 24 horas.²

La inmunofijación y la prueba de cadenas ligeras libres en suero están indicadas en pacientes en quienes existe una fuerte sospecha de mieloma, pero la electroforesis de proteína sérica de rutina resulta negativa.⁷

Las pruebas séricas son particularmente útiles para el diagnóstico y vigilancia de mieloma secretor único de cadenas ligeras y de pacientes con mieloma oligosecretor o no secretor.⁷

En los casos de daño renal, la vida media y la concentración sérica de las cadenas ligeras libres séricas pueden incrementarse hasta 10 veces y a menudo también aumenta la relación kappa/lambda de la proteína de Bence-Jones.⁷

La biopsia de hueso permite valorar el patrón de infiltración de la médula ósea por las células plasmáticas, ya sea de manera intersticial, focal o difusa. En todo paciente con sospecha de mieloma múltiple debe realizarse aspirado de médula ósea y biopsia de hueso unilateral para confirmar el diagnóstico y definir el porcentaje y patrón de infiltración de las células plasmáticas.²

La confirmación del diagnóstico de mieloma requiere la demostración de un fenotipo o una monoclonalidad aberrante de la célula plasmática; por ello es necesaria la fenotipificación mediante citometría de flujo o inmunohistoquímica del tejido de médula ósea biopsiado.⁷

La inmunohistoquímica se utiliza en mieloma múltiple para cuantificar las células plasmáticas de la biopsia, para confirmar proliferación por células plasmáticas monoclonales y para diferen-

ciar de otros posibles diagnósticos. Asimismo, es particularmente útil para determinar la expresión de marcadores específicos y aberrantes en las células plasmáticas malignas, como: CD38, C138, CD79a, CD56, CD117, CD20, CD52 y CD10.²

Se debe realizar cariotipo e hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluorescence in situ hybridization*) en todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple con el fin de identificar alguna alteración citogenética que pueda ser de valor pronóstico, porque esto será una determinante para el tratamiento. El estudio FISH incrementa la detección de alteraciones cromosómicas, incluso, 90%; respecto de las mutaciones específicas en mieloma múltiple, FISH incrementa la sensibilidad de 55 a 70% para 14q32, de 15 a 18% para 11q33, 5% para 16q23, 15% para 4p16.3, 3% para 6p21 y 2% para 20q11.²

Los estudios citogenéticos mediante FISH son de gran utilidad para establecer el pronóstico del paciente, más que el diagnóstico de mieloma en sí, por lo que todo paciente debe clasificarse con base en el perfil de riesgo genético del tipo de mieloma que padece (véase la sección *Pronóstico*).

La determinación de beta-2-microglobulina y de albúmina séricas es necesaria para establecer el índice pronóstico internacional. De acuerdo con el Sistema de Estadificación Internacional, un valor de beta-2-microglobulina menor de 3.5 mg/dL y albúmina mayor de 3.5 mg/dL corresponde a un estadio o etapa I; una concentración de beta-2-microglobulina mayor de 5.5 mg/dL corresponde a una etapa III; la etapa II corresponde a valores intermedios entre las etapas I y III (ver la sección *Clasificación*).²

La resonancia magnética es útil en mieloma múltiple para evaluar el patrón de afectación, que puede ser normal, focal, difuso y mixto. En

50 a 70% de los pacientes en estadio I de Durie-Salmon y en 20% de los pacientes en estadio III de Durie-Salmon la médula ósea tiene aspecto normal, en tanto que el resto sí muestra algún patrón patológico por imagen de resonancia magnética.

La resonancia magnética es particularmente útil para determinar enfermedad oculta y plasmocitomas; también permite ubicar el nivel de compresión medular y determinar el tratamiento de urgencia en los pacientes que sufren síndrome de compresión medular. Asimismo, la resonancia magnética es de gran ayuda para fines de estadificación en pacientes con plasmocitomas solitarios, independientemente de su localización.²

La tomografía computada debe realizarse en pacientes con datos sugerentes de compresión medular cuando no se disponga de resonancia magnética o esté contraindicada. La tomografía computada tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones líticas y permite delimitar la extensión de la enfermedad extramedular, también es útil para localizar el sitio para la toma de biopsia.²

La tomografía por emisión de positrones (PET) no se recomienda como estudio de rutina, sino en casos selectos para aclarar dudas derivadas de estudios de imagen previos. El escaneo mediante tomografía por emisión de positrones es más sensible para detectar enfermedad extramedular y delimitar la extensión en los casos en los que no es posible realizar tomografía computada. Es particularmente útil para identificar infiltración medular temprana en pacientes con diagnóstico de plasmocitoma solitario. De igual manera, el escaneo por tomografía por emisión de positrones permite evaluar el grado de extensión del mieloma múltiple activo, detectar infiltración extramedular y evaluar la respuesta al tratamiento.

El escaneo por tomografía por emisión de positrones tiene sensibilidad de 93% para detectar lesiones focales y de 84 a 92% para detectar lesiones difusas, con especificidad de 60% para identificar lesiones focales conocidas y de 83 a 100% para detectar lesiones difusas.

La tomografía por emisión de positrones puede tener resultados falsos positivos en pacientes que cursan con procesos inflamatorios agudos, por lo que debe realizarse después de cuatro semanas de haber concluido la quimioterapia o después de tres meses de haber finalizado la radioterapia.²

En el Cuadro 1 se muestran los criterios diagnósticos del Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG), que son internacionalmente reconocidos y validados para la definición de mieloma múltiple y sus variantes.

Debido a la elevada probabilidad de transformación de mieloma indolente a mieloma activo (sintomático), debe realizarse periódicamente vigilancia clínica para determinar oportunamente la progresión.²

Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple no secretor incluyen:²

- a) Ausencia de proteína monoclonal sérica o urinaria en la inmunofijación; sin embargo, dos terceras partes de los pacientes tienen elevación de cadenas ligeras libres séricas, relación anormal de cadenas ligeras libres (<0.26 o >1.25) o ambas, lo que indica que al menos son mínimamente secretores.
- b) 10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea.
- c) Daño a órgano o tejido blanco (menor incidencia de insuficiencia renal, hipercalcemia y supresión de las inmunoglobulinas no implicadas).

En 85% de los casos de mieloma múltiple no secretor (3% de todos los mielomas) puede documentarse el componente monoclonal (proteína M) por medio de inmunohistoquímica. En 15% de los casos restantes no se detecta síntesis de inmunoglobulinas citoplásmicas (mieloma no productor).

Aun cuando el mieloma no secretor es poco frecuente, es necesario evaluar a profundidad a los pacientes que tengan los criterios diagnósticos, porque el tratamiento es similar al del mieloma activo o sintomático.²

En todo paciente en el que se sospeche el diagnóstico de mieloma múltiple no secretor se recomienda la determinación de cadenas ligeras en suero.

Los criterios diagnósticos de leucemia de células plasmáticas son:⁵

- a) Células plasmáticas clonales en sangre periférica $>2 \times 10^9/L$ o $>20\%$ de la cuenta diferencial.
- b) Puede existir infiltración extramedular en el bazo, el hígado, las pleuras, el peritoneo o el sistema nervioso central.

La leucemia de células plasmáticas puede ser primaria (al momento de diagnosticar el mieloma múltiple) o secundaria (se manifiesta tardíamente durante el curso de la enfermedad). Por lo general, se documenta menor expresión aberrante de CD56 que en el mieloma.²

La Figura 2 muestra el algoritmo de diagnóstico general del mieloma múltiple utilizado y recomendado por las Guías de Práctica Clínica nacionales del CENETEC.²

Clasificación

En 1975 se desarrolló el sistema de estadificación Durie-Salmon, que conjunta los principales

Cuadro 1. Definiciones de gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS) y mieloma múltiple (MM)^{1,2,4,5}

Nombre	Definición
Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de proteína M,^a pero por lo general con concentración <3.0 g/dL Sin datos de CRAB u otros indicadores de mieloma activo^b Células plasmáticas monoclonales en médula ósea <10% y bajo nivel de infiltración en biopsia ósea Sin evidencia de alguna otra enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B
Mieloma múltiple indolente o asintomático	Enfermedad de un nivel mayor a MGUS: <ul style="list-style-type: none"> Proteína M sérica >3.0 g/dL, células plasmáticas en médula ósea entre 10 y 60% (o ambas), pero Sin datos de CRAB u otros indicadores de mieloma activo
Mieloma activo (sintomático) temprano	<ul style="list-style-type: none"> >60% de células plasmáticas en médula ósea Relación >100 de cadena ligera libre^c >1 lesión focal en la imagen por resonancia magnética
Mieloma activo (sintomático)	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de proteína M en suero, orina^d o ambos Plasmocitoma confirmado mediante biopsia o, bien, células plasmáticas clonales en la médula ósea^e Uno o más rasgos de CRAB, indicadores de daño a órganos o ambos^f

^a Proteína M: proteína monoclonal. Se usan como sinónimos: inmunoglobulina monoclonal, componente M, paraproteína, proteína mieloma, proteína pico o pico M (del inglés *M-spike*).

^b CRAB (por sus siglas en inglés): Calcio sérico elevado >10 mg/dL; riñón (disfunción renal), creatinina >2 mg/dL o depuración de creatinina <40 L/min; anemia, hemoglobina <10 g/dL o >2 g/dL menor de la concentración habitual del paciente; *bone disease* (enfermedad ósea), una o más lesiones osteolíticas detectadas mediante radiografías simples, tomografía computada (TC) o tomografía con emisión de positrones (PET).

^c Cadena ligera de una inmunoglobulina que por su bajo peso molecular (22,000 daltons) pueden filtrarse fácilmente a la orina. También conocida como proteína de Bence-Jones.

^d No se requiere una concentración específica para el diagnóstico. Un pequeño porcentaje de pacientes no muestran proteína M detectable en suero u orina, pero sí tienen daño a órgano blanco y mayor celularidad de células plasmáticas en la médula ósea (mieloma no secretor).

^e En caso de realizarse citometría de flujo, la mayor parte de las células plasmáticas (>90%) mostrará un fenotipo “neoplásico”.

^f El daño a órganos puede clasificarse como CRAB o, bien, algún otro problema clínico vinculado con la progresión del mieloma, como infecciones recurrentes o neuropatía no relacionada con el medicamento.

parámetros clínicos en correlación con la masa de células de mieloma cuantificadas (número total de células malignas de mieloma en el cuerpo). El sistema Durie-Salmon aún se utiliza prácticamente en todo el mundo debido a que proporciona la mejor correlación directa con los rasgos clínicos de cada paciente de manera individual. Los pacientes en estadio I sufren de mieloma indolente o asintomático y los pacientes en estadios II y III padecen mieloma activo o sintomático.

En 2005 se creó un nuevo sistema por parte del Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma

(IMWG), auspiciado por la Fundación Internacional de Mieloma (IMF) con base en los datos clínicos y de laboratorio de 10,750 pacientes con mieloma sintomático sin tratamiento previo, correspondientes a 17 instituciones localizadas en América del Norte, Europa y Asia. Después de evaluar diversas variables, el grupo concluyó que la combinación de beta-2-microglobulina y albúmina séricas representa el mejor poder de predicción. Por tanto, debido a su reproducibilidad, simplicidad y bajo costo, el Sistema de Estadificación Internacional (ISS, del inglés *International Staging System*) es el usado con más frecuencia en la actualidad (Cuadro 2).⁷

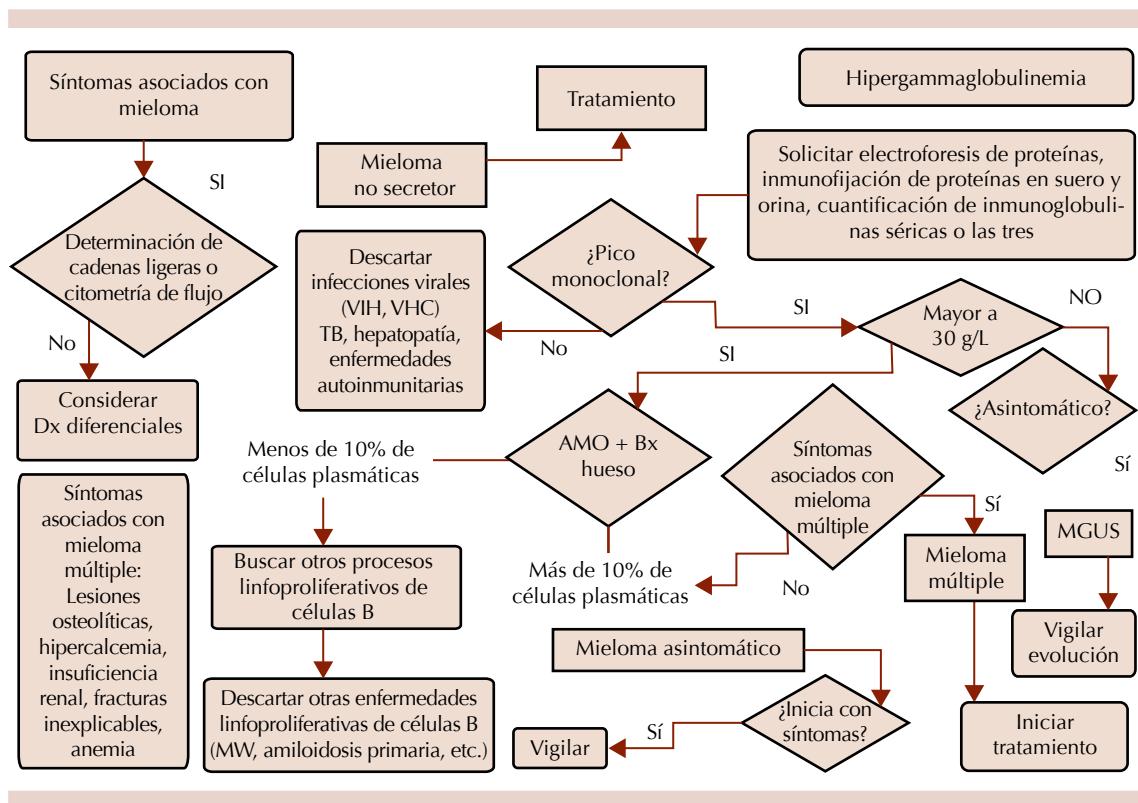


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico del mieloma múltiple. MGUS: gammapatía monoclonal de importancia incierta.

Cuadro 2. Sistema de estadificación internacional de mieloma múltiple^{1,2}

Estadio o etapa	Criterios	Supervivencia media en meses
I	Beta-2-microglobulina sérica <3.5 mg/L y albúmina sérica ≥3.5 g/dL	62
II	Beta-2-microglobulina sérica <3.5 mg/L y albúmina sérica <3.5 g/dL o, bien, beta-2-microglobulina 3.5-5.5 mg/L	45
III	Beta-2-microglobulina sérica ≥5.5 mg/L	29

Además, el mieloma múltiple puede clasificarse de acuerdo con el riesgo genético utilizando la técnica de hibridación molecular *in situ* por fluorescencia (FISH) y las características citogenéticas identificadas en las células de mieloma extraídas de la médula ósea. Esta clasificación tiene importantes implicaciones para el tratamiento a seguir. Más adelante, en la sección *Pronóstico* se proporcionan las mutaciones genéticas que determinan si un paciente

padece mieloma múltiple de alto riesgo, lo que implica una peor evolución clínica, mayor resistencia al tratamiento y peor pronóstico de supervivencia.¹³

Un nuevo sistema de clasificación de riesgo se desarrolló recientemente, es el perfilamiento de expresión genética basado en microarreglos, denominado GEP, del inglés *gene expression profiling*. El uso de la técnica GEP en estudios clínicos

muestra que alrededor de 15% de los pacientes de diagnóstico reciente de mieloma múltiple tiene algún rasgo GEP de alto riesgo. Este sistema comenzó a utilizarse en la práctica clínica hace tan sólo un par de años, pero su uso actualmente está limitado a unos cuantos centros por la falta de una plataforma uniforme compartida para los diversos hospitales en diferentes países y continentes, por lo que no está universalmente disponible.⁷

Pronóstico

El pronóstico de mieloma múltiple se determina por el número de células de mieloma y por las características específicas de éstas en cada paciente. Estas características incluyen la velocidad de crecimiento de las células, la velocidad de producción de proteínas monoclonales y la producción o falta de producción de diversas citocinas y moléculas que dañan o alteran de manera significativa otros tejidos, órganos o funciones corporales.

El factor pronóstico individual más importante corresponde a la concentración de beta-2-microglobulina; los valores altos pronostican una mortalidad temprana. Pese a que la función renal esté preservada, el valor de beta-2-microglobulina puede permanecer alto. Por ello, el Sistema de Estadificación Internacional considera, además, la albúmina sérica.

A mayor edad y peor estado funcional (ECOG) hay mayor tendencia a comorbilidades e infecciones y menor tolerancia a tratamientos intensivos, por ende, estos factores también se consideran de pronóstico.

Otros elementos cuya elevación se traduce en mal pronóstico son: proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, IL-6, receptor soluble de IL-6, sindecan-1 soluble, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de fibroblastos básico, proteína inflamatoria de

macrófagos 1a y una alta relación del ligando del receptor activador del factor nuclear B/osteoprotegerina.

La trombocitopenia al diagnóstico representa otro hallazgo de mal pronóstico, así como la existencia de células plasmáticas en la médula ósea con características morfológicas de inmadurez; una tasa de proliferación elevada de las mismas y la relación elevada de cadenas ligeras libres (>1.25) también son factores de mal pronóstico.¹⁴

Debido a que las células plasmáticas maduras representan el fenotipo tumoral dominante en la mayoría de los casos de mieloma, la proporción de células que realizan el ciclo de división celular es típicamente muy pequeña. Por tanto, el índice de marcaje de las células plasmáticas, medido por las técnicas de la timidina tritiada o bromodeoxiuridina es, en promedio, 1%. Menos de 5% de los pacientes muestra valores superiores a 5%. El índice de marcaje de BrdU de la médula y sangre es una variable pronóstica importante.

En adición a la clasificación de Durie-Salmon y del Sistema de Estadificación Internacional, el mieloma múltiple puede clasificarse con base en su perfil de riesgo genético. El mieloma múltiple de alto riesgo se define por la existencia de cualquiera de las siguientes alteraciones genéticas:^{5,7} t(4;14), t(14;16), t(14;20), delección de 17p (mediante FISH), delección del cromosoma 13 (mediante citogenética metafásica convencional), hipodiploidia (mediante citogenética metafásica convencional).

Las alteraciones citogenéticas de riesgo estándar o mejor pronóstico son:¹⁴ ausencia de cualquiera de las alteraciones señaladas, hiperdiploidía, t(11;14) o, bien, t(6;14) por FISH.

En caso de realizar FISH, se recomienda purificar las células plasmáticas malignas para este procedimiento.¹⁴

La selección del tratamiento está muy influida por el perfil de riesgo genético. Por ejemplo, la existencia de t(4;14), que antes se consideraba un factor de mal pronóstico, ahora se logró minimizar desde la introducción de bortezomib en sus diferentes combinaciones. Existe también un efecto positivo de t(4;14) para los pacientes que reciben algún esquema de tratamiento que incluya lenalidomida, de acuerdo con los datos derivados de estudios clínicos con este medicamento. Además, un reporte reciente del grupo IFM (del francés *Intergroupe Francophone du Myélome*) indica que la existencia de t(14;16) ya no se considera un factor pronóstico y, además, con base en los hallazgos publicados por este mismo grupo en febrero de 2015, pomalidomida representa un tratamiento efectivo para los pacientes con delección 17p en fase de recaída temprana.¹⁴

Criterios de respuesta al tratamiento

Antes de revisar las opciones terapéuticas contra las clases de mieloma múltiple es necesario conocer los criterios de respuesta clínica al tratamiento, porque un alto porcentaje de regresión no necesariamente se traduce en mayor supervivencia; además, es muy común observar enfermedad residual y resistencia a medicamentos durante el curso de la enfermedad, por lo que se requiere un seguimiento estrecho del paciente con base en los criterios que se muestran en el Cuadro 3.

En general, cualquier disminución de las concentraciones de proteína M debería relacionarse con mejoría clínica (por ejemplo, disminución del dolor de huesos, mejoría de la hemoglobina). No obstante, no existe una relación indirectamente proporcional entre el porcentaje de disminución del parámetro evaluado y el tiempo de supervivencia. Cuando existe enfermedad residual, el pronóstico lo determinan las características de las células de mieloma remanentes, fármaco-resistentes.

El resto de las células puede o no mostrar tendencia a la recaída mediante la replerificación. Cuando no existe replerificación o crecimiento, se denomina fase de meseta (o *plateau*), lo que equivale a enfermedad residual, pero estable. El tiempo requerido para alcanzar la meseta es variable: de 3-6 meses (respuesta rápida) a 12-18 meses (respuesta lenta).

Es importante considerar la respuesta no sólo desde el punto de vista cuantitativo, sino también la duración de la respuesta clínica.⁷

Otros términos importantes son:

- Tiempo a la progresión (TTP): tiempo desde el tratamiento hasta que sucede la recaída.
- Supervivencia libre de progresión (PFS): tiempo de supervivencia en el que el paciente está en remisión (véase definición en el Cuadro 3).
- Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera recaída (PFS1, definida por Palumbo).
- Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la segunda recaída (PFS2), incorpora la duración de la primera y de la segunda remisión.¹
- Remisión completa: “curación funcional” con supervivencia igual o mayor a cuatro años.

Enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma, un nuevo concepto

Los resultados de los pacientes con mieloma múltiple mejoraron sustancialmente en la última década, con aumento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Muchos pacientes logran una respuesta completa al tratamiento y, en consecuencia, se necesitan ensayos de alta sensibilidad para la detección de

Cuadro 3. Criterios uniformes de respuesta del *International Myeloma Working Group*^{1,2} (nivel de evidencia 2A)

Categoría de respuesta	Criterios de respuesta ^a
Respuesta completa estricta	Mismos criterios que respuesta completa más: Relación normal de cadenas ligeras libres Ausencia de células clonales en la médula ósea ^b mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia ^c
Respuesta completa	Inmunofijación en suero y orina negativa Desaparición de cualquier plasmacitoma de tejido blando ≤5% de células plasmáticas en la médula ósea ^b
Muy buena respuesta parcial	Proteína M sérica y urinaria detectable sólo mediante inmunofijación, pero no con electroforesis o bien, 90% o más de disminución de la proteína M sérica y una concentración de proteína M urinaria <100 mg en 24 horas
Respuesta parcial	Disminución ≥50% de proteína M sérica y disminución de la proteína M urinaria de 24 horas en ≥90% o a concentraciones <200 mg en orina de 24 horas. Si la proteína M sérica o urinaria no es medible, se requiere una disminución ≥50% en la diferencia entre las concentraciones de cadenas ligeras libres implicadas y no implicadas en lugar de los criterios de proteína M. Si la proteína M sérica y urinaria y las cadenas ligeras libres son no cuantificables, se requiere una disminución ≥50% de células plasmáticas, considerando porcentaje basal ≥30% de células plasmáticas en la médula ósea. Además de los criterios mencionados, también se requiere una disminución ≥50% del tamaño de los plasmocitomas de tejido blando, si es que éstos se identificaron al inicio
Enfermedad estable	No cubre los criterios de respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial o enfermedad progresiva (no se recomienda como indicador de respuesta; la estabilidad de la enfermedad se define mejor mediante la estimación del tiempo a la progresión)
Recaída clínica ^a	Uno o más de los siguientes criterios: Detección de indicadores de progresión de la enfermedad, empeoramiento de la disfunción orgánica (rasgos CRAB) ^d o ambos. Aparición de nuevos plasmocitomas de tejido blando o lesiones óseas. Incremento definitivo en el tamaño de los plasmocitomas o lesiones óseas. Este incremento se define como 50% (y al menos 1 cm) más cuantificado de manera seriada mediante la suma de los productos de los diámetros transversales de la lesión medible. Hipercalcemia (>11.5 mg/dL) Disminución de hemoglobina ≥ 2 g/dL. Incremento de creatinina sérica de al menos 2 mg/dL a partir de la cifra previa
Recaída a partir de respuesta completa ^{a,d}	Uno o más de los siguientes criterios: Reaparición de proteína M en suero u orina mediante inmunofijación o electroforesis. Desarrollo ≥5% de células plasmáticas en la médula ósea ^e
Remisión	Se considera cuando se logra una respuesta parcial (mejoría ≥50%) con duración al menos de seis meses

^a Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones en tiempos distintos consecutivos antes de iniciar un nuevo tratamiento; todas las categorías requieren también la no evidencia confirmada de lesiones óseas nuevas o progresivas, si es que se dispone de estudios radiológicos.

^b No se requiere confirmación mediante repetición de biopsia de la médula ósea.

^c Presencia-ausencia de células clonales con base en la relación K/L (kappa/lambda). Una relación K/L anormal según la inmunohistoquímica, inmunofluorescencia o ambas requiere al menos 100 células plasmáticas para el análisis. Una relación anormal refleja la existencia de una clona alterada y numéricamente se define como >4:1 o >1:2.

^d Para uso en estudios clínicos en los que el objeto de estudio es la supervivencia libre de enfermedad.

^e Recaída a partir de respuesta completa tiene como punto de corte 5%.

^f En enfermedad progresiva, se define recaída si la proteína M sérica se incrementa ≥1 g/dL si la cifra inicial fue ≥5 g/dL.

enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple. Los resultados de los estudios de citometría de flujo multicolor y profundo de secuenciación sugieren que entre los pacientes que lograron una respuesta completa, el estado de enfermedad mínima residual negativa se asocia con mejorías significativas en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.⁹

A pesar de la creciente necesidad de las pruebas de enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple, la considerable heterogeneidad en las técnicas para la detección de enfermedad mínima residual dificulta la interpretación clínica de sus resultados. Los criterios utilizados para definir enfermedad mínima residual, fortalezas y debilidades de los principales tipos de pruebas (citometría de flujo en comparación con las pruebas moleculares), y el tipo de muestra óptimo (aspirado de médula ósea en comparación con la sangre periférica), son todos los dilemas no resueltos en las pruebas de enfermedad mínima residual. El uso rutinario de la prueba enfermedad mínima residual implementa las posibles direcciones para los ensayos clínicos y las implicaciones para los procesos de aprobación de nuevos fármacos.⁹

La citometría de flujo para pruebas de enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple se basa en la diferenciación normal de las células plasmáticas malignas sobre la base de sus diferencias en la superficie celular de expresión de marcadores. Estas diferencias clave distinguen las células plasmáticas malignas de las células plasmáticas normales.⁹

Es probable que los métodos estandarizados (como citometría de flujo) para determinar la existencia o ausencia de enfermedad mínima residual desempeñen un papel cada vez más importante en la clínica y la investigación; de hecho, los estudios previos muestran que los

pacientes con enfermedad mínima residual negativa en la médula ósea mediante citometría de flujo tienen mejor supervivencia que los que obtienen una respuesta completa. En este momento no hay criterios de consenso establecidos de enfermedad mínima residual por citometría de flujo de la médula ósea en el mieloma múltiple. Para mejorar nuestra comprensión de las prácticas de evaluación de la enfermedad mínima residual se realizó una encuesta de 30 grandes instituciones médicas en Estados Unidos. Los directores de citometría de flujo en cada institución se enviaron un correo electrónico con 14 preguntas respecto de su medición de enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo de la médula ósea en pacientes con mieloma múltiple.¹⁰ Veintiséis instituciones respondieron; 11 (42%) dijeron que realizan pruebas para medir enfermedad mínima residual. El número de eventos adquiridos para las pruebas de enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo varió de 100,000 a 4,000,000, en la mayor parte de las instituciones (6/11; 55%) la obtenían de 100,000 a 500,000 eventos. El número de células plasmáticas anormales necesario para definir enfermedad mínima residual positiva varió de 20 a 50.¹⁰

En las encuestas aplicadas se encontró que la definición de células plasmáticas anormales difieren sustancialmente entre las instituciones, con algo de confianza en el CD19 y CD45 negativo y con o sin positividad del CD56 para determinar el grado de enfermedad mínima residual a pesar de los estudios anteriores que muestran que las subpoblaciones de células plasmáticas normales pueden ser negativas para CD19 y CD45 o CD56 positivo. Menos de la mitad de las instituciones utilizaron抗ígenos más específicos, como CD27, CD81 y CD117.¹⁰

Existe gran heterogeneidad en las pruebas de enfermedad mínima residual del mieloma múltiple por citometría de flujo. Se encuentra una variación considerable en el número de células de médula ósea analizado (eventos),

así como en el número de células plasmáticas anormales necesario para definir la existencia de enfermedad mínima residual, que afecta a la máxima sensibilidad posible. Además, la sensibilidad de detección máxima varió de 0.0005 a 0.02%, diferencia de 100 veces en la sensibilidad. La variación en los anticuerpos y definición de una célula de plasma anormal por citometría de flujo afecta la capacidad para diferenciar una normal a partir de células plasmáticas neoplásicas.

Se necesita definir el momento óptimo para evaluar las pruebas de enfermedad mínima residual en el mieloma múltiple, así como esfuerzos de colaboración para desarrollar criterios estandarizados para las pruebas de enfermedad mínima residual en el mieloma múltiple.¹⁰

Tratamiento

Respecto a todos los medicamentos mencionados en esta sección es necesario consultar la información para prescribir vigente, autorizada por Cofepris de cada producto, porque puede haber diferencias entre los esquemas de dosis administrados en los estudios clínicos de referencia, las dosis aprobadas por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos y la dosis aprobada para administración en México.

La primera y más importante decisión es determinar si el paciente requiere tratamiento. Los pacientes con gammapatía monoclonal de importancia incierta y mieloma múltiple indolente o asintomático no deben someterse a tratamiento, sino deben ser vigilados de manera muy estrecha y mantenerse en observación periódica cada tres a seis meses o, bien, ser incluidos en estudios clínicos. La vigilancia y el seguimiento del paciente con mieloma indolente deben incluir:^{4,7}

- Cuantificación de inmunoglobulinas y de proteína M en suero y orina.

- Biometría hemática completa con diferencial, cuenta plaquetaria y velocidad de sedimentación eritrocitaria.
- BUN, creatinina, calcio sérico corregido.
- Deshidrogenasa láctica.
- Albúmina y beta-2-microglobulina séricas.
- Aspirado y biopsia de médula ósea, si están indicadas clínicamente.
- Investigación ósea radiológica y clínica anual.
- Determinación de cadenas ligeras libres séricas si está indicada clínicamente.
- Resonancia magnética si está indicada clínicamente.
- Tomografía por emisión de positrones si está indicada clínicamente.
- Citometría de flujo multiparámetros, si está indicada clínicamente y disponible en la institución. El ISSSTE dispone de esta prueba en el Centro Médico 20 de Noviembre, pero no está incluida en su cuadro básico. Debido a que es un requerimiento en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, es conveniente que esta prueba forme parte del protocolo oficial de tratamiento y, por tanto, debe incluirse a futuro en el cuadro básico del ISSSTE.

Existen dos estudios clínicos que incluyeron pacientes con mieloma indolente con el fin de evaluar si el tratamiento farmacológico activo ayuda a retrasar la progresión a mieloma sintomático o activo: el estudio del grupo español (PETHEMA) y el estudio del NCI. En ambos se incluyeron pacientes con mieloma indolente de alto riesgo; el primero administró la combinación de lenalidomida y dexametasona y el segundo, la de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona.

El estudio del grupo PETHEMA demostró retraso en la progresión y supervivencia global a tres

años significativamente mayor en los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con el grupo control.

Los resultados del estudio NCI se dieron a conocer en el congreso ASH 2014 y demostraron que la combinación carfilzomib, lenalidomida y dexametasona logró una respuesta completa en el 100% de los pacientes (n=12). Además, en 11 de los 12 pacientes que respondieron se observó enfermedad residual mínima.

Un estudio clínico de gran magnitud, el estudio ECOG/SWOG iniciado en 2010, aún se está realizando y pretende evaluar la respuesta a lenalidomida vs placebo en pacientes con mieloma indolente de alto riesgo. Algunos otros estudios también se están realizando con agentes nuevos experimentales. No obstante, no existe una definición universalmente aceptada de lo que constituye un mieloma múltiple indolente de alto riesgo, por lo que los criterios utilizados varían de un estudio clínico a otro.

El *International Myeloma Working Group* (IMWG) publicó recientemente los criterios diagnósticos de mieloma,¹¹ con el fin de identificar de manera precisa a subgrupos de pacientes con mieloma múltiple indolente y malignidad biológica que están en riesgo inminente de padecer rasgos clínicos CRAB (C: calcio elevado, R: riñón, daño renal, A: anemia, B: bone, lesiones óseas). Los criterios validados para el grupo de pacientes con mieloma indolente de “riesgo ultra alto” son:

- Al menos 60% de plasmacelularidad en la médula ósea.
- Una relación al menos de 100 de cadenas ligeras libres implicadas a no implicadas.
- Dos o más lesiones focales mediante resonancia magnética.

Cada uno de estos criterios de manera individual implica 80% de riesgo o más para progresar a

enfermedad activa en 18 a 24 meses siguientes al diagnóstico. Por tanto, los pacientes con mieloma asintomático que cubran al menos uno de estos criterios deben considerarse portadores de mieloma activo temprano y ser tratados y no solamente observados.

Se recomienda iniciar el tratamiento antimieloma cuando sobreviene mieloma activo de acuerdo con las concentraciones incrementadas de proteína M, la existencia de rasgos CRAB o ambos.⁷

Tratamiento del mieloma sintomático o activo

En el Cuadro 4 se muestra de manera sucinta las diversas opciones de tratamiento del mieloma activo.

Desde la introducción de melfalán en 1962, queda claro que ningún único agente resulta efectivo para todos los pacientes con mieloma múltiple y ningún agente por sí solo es capaz de lograr la remisión o respuestas profundas y duraderas. En cambio, el tratamiento con combinaciones de diversos medicamentos y terapias ha demostrado superioridad al ser capaz de atacar las células de mieloma mediante el abordaje de vías múltiples. La mejor elección para cada paciente depende de los factores individuales, como edad, estadio de la enfermedad, rasgos genéticos, estado de la función renal, comorbilidades y, por supuesto, la preferencia personal. Cada opción debe discutirse a profundidad con cada paciente antes de iniciar el tratamiento.⁷

El tratamiento debe iniciarse en todos los pacientes con mieloma activo que cubran los criterios CRAB (hipercalcemia >11.5 mg/dL, creatinina >2.0 mg/mL, anemia Hb 10 g/dL, lesiones óseas activas) y en los pacientes sintomáticos debido a enfermedad subyacente.^{3,4}

Tratamiento de primera línea y de inducción

La edad y el estado funcional del paciente son aspectos críticos a considerar al momento

Cuadro 4. Opciones de tratamiento del mieloma múltiple activo o sintomático²

1. Tratamiento de inducción
2. Quimioterapia a dosis alta con trasplante de células hematopoyéticas
3. Aplicación conservadora de radiación para preservar médula ósea
4. Tratamiento de mantenimiento
5. Tratamiento de soporte:
 - Medicamentos para control del dolor (evitar antiinflamatorios no esteroideos)
 - Bisfosfonatos
 - Factores de crecimiento
 - Antibióticos
 - Cuidados de urgencia (por ejemplo, diálisis, plasmaféresis, cirugía, radiación)
 - Terapia antiviral
 - Uso de fajas-corsé
 - Cifoplastia-vertebroplastia
 - Ejercicio
6. Tratamiento de la enfermedad resistente o fármaco-resistente
7. Medicamentos nuevos y emergentes:
 - Inmunomoduladores (IMiDs, del inglés immunomodulatory drugs): talidomida, lenalidomida, pomalidomida
 - Inhibidores de proteasoma IV aprobados: bortezomib, carfilzomib y los nuevos experimentales vía oral: oprozomib, ixazomib y marizomib (en investigación clínica)
 - Inhibidores de deacetilasa de histona (HDAC, del inglés histone deacetylase): panobinostat y otro experimental en investigación: rocilinostat (ACY-1215)
 - Anticuerpo monoclonal anti-SLAMF7, elotuzumab, en fase de investigación clínica avanzada en combinación con lenalidomida y dexametasona y combinado con otros agentes aprobados y experimentales
 - Anticuerpos monoclonales anti-CD38: daratumumab y SAR650984 en investigación clínica
 - Promotor del gen supresor pan-tumoral, selinexor, en investigación clínica

de seleccionar el tratamiento. Los pacientes menores de 65 años de edad o con buena condición clínica general son aptos para recibir trasplante autólogo de células hematopoyéticas (ASCT, del inglés *autologous stem cell transplantation*) precedido de tratamiento de inducción a dosis altas. Éste es el tratamiento estándar actualmente sugerido para los pacientes con mieloma activo.²⁻⁴

Existen contraindicaciones relativas para realizar el trasplante, como son:² a) edad mayor a 70 años, b) ECOG ≥2, c) escala de comorbilidad de Charlson, con puntaje elevado, d) nivel sociocultural bajo, que no cumpla con los criterios establecidos por el comité local de trasplantes de la Institución.

Para los pacientes de edad avanzada o condición clínica general no óptima para ser sometidos a trasplante, el tratamiento inicial de elección son las combinaciones orales de melfalán y prednisona (MP) más algún agente nuevo. Los esquemas de primera línea actualmente aprobados para este grupo de pacientes (no aptos para someterse a trasplante autólogo de células hematopoyéticas) son:²⁻⁴

- Lenalidomida más dosis baja de dexametasona. 1
- Melfalán más prednisona más bortezomib (MPB). 1
- Melfalán más prednisona más lenalidomida (MPL). 1
- Melfalán más prednisona más talidomida (MPT). 1
- Bortezomib más dexametasona. 2A

Otros regímenes opcionales menos prescritos son:

- Melfalán más prednisona (MP). 2A
- Dexametasona. 2B
- Doxorrubicina liposomal más vincristina más dexametasona (DVD). 2B
- Talidomida más dexametasona. 2B
- Vincristina más doxorrubicina más dexametasona. 2B

Los esquemas aprobados y más prescritos como tratamiento de primera línea para pacientes aptos para someterse a trasplante (ASCT) son:^{2,4,7}

- Bortezomib más ciclofosfamida más dexametaxona. 2A
- Bortezomib más doxorrubicina más dexametasona. 1
- Bortezomib más lenalidomida más dexametaxona. 2A*
- Bortezomib más talidomida más dexametaxona. 1
- Lenalidomida más dexametaxona. 1*

Otros regímenes menos prescritos para este grupo de pacientes son:⁴

- Carfilzomib más lenalidomida más dexametasona* (no se ha definido la dosis óptima de carfilzomib en este esquema). 2A
- Doxorrubicina liposomal más vincristina más dexametasona (DVD). 2B
- Talidomida más dexametasona. 2B

* Antes de la exposición prolongada a lenalidomida se recomienda considerar el cultivo de células hematopoyéticas de sangre periférica.

Se recomienda prescribir esquemas que contengan bortezomib en pacientes de alto riesgo citogenético.²

Por su eficacia y baja toxicidad se recomienda el esquema de inducción con lenalidomida más dexametasona a dosis bajas para el tratamiento inicial de pacientes con mieloma múltiple susceptibles de recibir trasplante.²

En todos los esquemas indicados (para los pacientes susceptibles o no de recibir trasplante) se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento después de los dos primeros ciclos, excepto en el esquema lenalidomida más dosis baja de dexametasona para pacientes no susceptibles de someterse a trasplante, que se recomienda prescribir de manera continua hasta la progre-

sión con base en los resultados del estudio FIRST respecto de las ventajas en supervivencia libre de progresión y supervivencia global.⁴

Debe evitarse la administración de agentes alquilantes, como melfalán, en pacientes susceptibles de recibir trasplante y cuando se planea el cultivo de células hematopoyéticas, porque estos compuestos interfieren con la adecuada movilización de células madre y tienen potencial para dañar la médula ósea.^{2,7}

Por lo general, para pacientes no susceptibles de recibir trasplante, la elección de un régimen doble o un régimen triple de medicamentos reside en el estado general o condición clínica del paciente. En tanto que en los pacientes susceptibles de recibir trasplante, el consenso actual es que el tratamiento de inducción debe ser un esquema triple.^{4,7}

Al momento de tomar la decisión respecto al esquema a seguir es necesario discutir con el paciente los posibles efectos secundarios de los medicamentos. En el caso de talidomida, bortezomib y vincristina, es importante tener en mente la posibilidad de neuropatía; no obstante, la suplementación con L-carnitina y L-glutamina y vitaminas B₆ y B₁₂ puede ofrecer cierta neuroprotección. Está demostrado que cambiar de la presentación IV a la subcutánea de bortezomib disminuye notablemente la incidencia de neuropatía periférica. En cuanto al esquema lenalidomida y dexametasona, existe mayor riesgo de trombosis venosa profunda, por lo que se recomienda la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales o ácido acetilsalicílico. Respecto de la función renal, bortezomib ha demostrado mayor seguridad en pacientes con insuficiencia renal.^{2,7}

Debido a que en el ISSSTE contamos con medicamentos de primera línea, se acordó uná-

nimemente administrar triple fármaco de manera protocolizada a todos los enfermos *de novo* susceptibles de recibir trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (ASCT); en una rama, bortezomib-dexametasona-talidomida y en la otra, bortezomib-dexametasona-ciclofosfamida; deberán darse cuatro ciclos y serán enviados al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para evaluación de trasplante autólogo.

Tratamiento a dosis altas con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no es curativo, aun cuando ha demostrado superioridad en cuanto a remisiones completas en comparación con quimioterapia (44 vs 8%, respectivamente), logra una mediana de supervivencia global de 54 vs 42 meses.^{2,11,14,15}

El trasplante alogénico o heterólogo de células hematopoyéticas sólo debe realizarse en el contexto de un estudio clínico y únicamente en pacientes con buena respuesta antes del trasplante. Más de 90% de los pacientes no son aptos para someterse a trasplante alogénico por la edad o por falta de donador HLA compatible. La mortalidad en pacientes que reciben trasplante alogénico no mieloablutivo posterior a un trasplante autólogo es de 10%, comparado con 2% de los que reciben dos trasplantes autólogos. Además, el efecto de injerto-vs-mieloma que se busca en algunos casos con el trasplante alogénico puede lograrse mediante infusiones de linfocitos de donador. Asimismo, deben considerarse las complicaciones del trasplante alogénico, como la enfermedad injerto contra huésped, principalmente por las complicaciones pulmonares, y las altas tasas de mortalidad (15 a 30%) aun en centros experimentados. La excepción es el trasplante singénico o de donador gemelo idéntico, que ofrece muy buenos resultados.^{10,15,16}

Respecto del trasplante autólogo, la obtención de células hematopoyéticas debe realizarse al terminar cuatro ciclos de quimioterapia, con el esquema elegido inicialmente, sin importar si el trasplante se realizará inmediatamente o después de la recaída.¹⁷⁻¹⁹

La terapia a dosis altas (TDA) con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ha demostrado mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia en pacientes con mieloma; no obstante, este tratamiento sigue sin ser curativo, pero cada vez son más los pacientes que logran remisión completa. Cuando se administra terapia a dosis altas como parte del tratamiento inicial, las tasas de remisión completa pueden ser en la actualidad, incluso, mayores de 90% con las nuevas estrategias pretrasplante y postrasplante, con supervivencia libre de progresión hasta de cuatro años.^{7,17-19}

La mayor parte de los centros especializados administran melfalán vía intravenosa como agente único a dosis de 200 mg/m² como esquema de acondicionamiento.

En la actualidad, al menos tres estudios evalúan el beneficio adicional de incorporar el trasplante autólogo y si es mejor hacerlo como tratamiento inicial o retrasarlo hasta que ocurra la recaída. Se espera tener los resultados el próximo año.

El trasplante tardío es también una opción de tratamiento viable.

Respecto del trasplante en tandem o repetido, al menos un estudio con distribución al azar demostró la superioridad del trasplante único contra el trasplante en tandem al lograr una supervivencia global a siete años en 42 vs 21% de los pacientes, respectivamente. Otros estudios, incluidos los del IFM, demostraron beneficio del trasplante en tandem, pero sólo en un subgrupo selecto de pacientes (con respuesta clínica previa no muy buena respuesta parcial ni respuesta

completa). La recomendación consensada actual es que el trasplante en tandem sólo debe realizarse en estudios clínicos y en centros especializados con experiencia en este abordaje. Los pacientes aptos para recibir un segundo trasplante son los que logran respuestas inferiores a muy buena respuesta parcial, después del primer trasplante, así como los pacientes que lograron una primera remisión después de un primer trasplante realizado más de dos años atrás y la recaída es probable en la actualidad.^{2,7,14,15}

Se recomienda buscar la posibilidad de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de consolidación tras el esquema de inducción, independientemente de la respuesta obtenida.¹⁴⁻¹⁸

Todos los enfermos aptos para recibir trasplante autólogo se atenderán en su lugar de origen con triple fármaco y al final del cuarto ciclo se enviarán a valoración al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Debido a que en el Instituto no se cuenta con melfalán endovenoso (fármaco de elección) para el acondicionamiento, será necesario que los enfermos hayan alcanzado el mayor grado de respuesta posible para asegurar un mejor resultado evaluado en la supervivencia libre de progresión porque serán transplantados con melfalán oral.

Los enfermos enviados al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre seguirán su tratamiento en su lugar de origen en tanto puedan ser transplantados.

Terapia de mantenimiento

En 2012, tres estudios clínicos con distribución al azar, controlados con placebo, reportaron una extensión significativa de la supervivencia libre de progresión con lenalidomida como terapia de mantenimiento. Dos de ellos evaluaron el

mantenimiento en postrasplante y el tercero lo evaluó posmelfalán como terapia a dosis altas-trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. En el estudio CALGB 100104, la dosis administrada de lenalidomida fue de 10 mg/día durante 21 días por mes. La supervivencia global también fue mayor con este esquema. El estudio del grupo IFM tuvo resultados similares con lenalidomida como tratamiento de consolidación o mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en cuanto a supervivencia libre de progresión, pero sin efecto en la supervivencia global.^{7,12,20}

Los agentes actualmente recomendados como tratamiento de mantenimiento son:⁴ lenalidomida,¹ talidomida,¹ bortezomib.^{2A}

Debe analizarse el riesgo-beneficio al optar por lenalidomida, porque existe evidencia de segundos cánceres con la administración prolongada de este agente, particularmente en postrasplante y con la administración previa de melfalán, así como mayor riesgo de infecciones y neutropenia grados 3 y 4. Respecto a talidomida, es necesario evaluar la toxicidad acumulada, particularmente la neuropatía periférica que se observó que tiene relación directa con la duración del tratamiento.^{4,7}

Otros esquemas aprobados, pero menos prescritos son: bortezomib más prednisona,^{2B} bortezomib más talidomida,^{2B} interferón,^{2B} esteroides,^{2B} talidomida más prednisona.^{2B}

Se propuso que todos los pacientes sometidos a trasplante continúen con lenalidomida de mantenimiento con intención de prolongar la supervivencia libre de progresión y la global.

Tratamiento del mieloma múltiple resistente

Aun cuando el tratamiento de mantenimiento puede ser útil para prolongar el periodo de

remisión inicial, la recaída, que es inevitable, requiere tratamiento de reinducción.

Cuando ocurre la primera recaída después de un periodo de remisión de al menos seis meses a un año, la primera estrategia es considerar el esquema de inducción prescrito como tratamiento inicial. Cerca de 50% de los pacientes experimentará una segunda remisión con el tratamiento inicial. Por ejemplo, un paciente que recibió lenalidomida más dexametasona a dosis baja y se mantuvo en remisión durante dos años puede recibir de nuevo esta misma combinación.

En caso de que la remisión haya durado menos de seis meses, suele ser necesario un esquema terapéutico distinto al inicial. Lo mismo es válido en caso de recaídas después de administrar un segundo o tercer esquema del tratamiento inicial.

En este grupo de pacientes, la adición de un tercer medicamento es una consideración importante.^{4,7}

A continuación se listan los agentes aprobados y recomendados en el tratamiento del mieloma resistente o previamente tratado:⁴

- Repetir el mismo esquema inicial si la remisión duró más de seis meses.
- Bortezomib más lenalidomida más dexametasona.^{2A}
- Bortezomib más doxorrubicina liposomal más dexametasona.^{2A}
- Bortezomib más talidomida más dexametasona.^{2A}
- Carfilzomib.^{2A}
- Carfilzomib más lenalidomida más dexametasona.¹
- Ciclofosfamida más bortezomib más dexametasona.^{2A}
- Ciclofosfamida más lenalidomida más dexametasona.^{2A}

- Dexametasona más ciclofosfamida más etopósido más cisplatino (DCEP).^{2A}
- Ciclofosfamida a dosis alta.^{2A}
- Lenalidomida más dexametasona.^{1*}
- Pomalidomida más dexametasona.^{2A*} El registro deberá liberarse en 2016.
- Talidomida más dexametasona.^{2A*}
- Panobinostat más bortezomib más dexametasona,¹ aunque panobinostat no tiene registro en México. Se espera contar con registro para finales de 2016 o principios de 2017 en el mercado privado. Se deberá esperar al menos 12 meses para disponer de él en el sector gobierno.
- Dexametasona más talidomida más cisplatino más doxorrubicina más ciclofosfamida más etopósido (DT-PACE) con o sin bortezomib (VTD-PACE).^{2A}

* Considerar prescribir el agente inmunomodulador solo sin dexametasona en pacientes intolerantes a esteroides.

- Pomalidomida debe prescribirse sólo a los pacientes que ya recibieron al menos dos tratamientos previos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador y hayan mostrado progresión de la enfermedad en los primeros 60 días posteriores a haber completado el último tratamiento.⁴
- Panobinostat está indicado en pacientes que hayan recibido al menos dos esquemas previos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador.⁴
- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó lenalidomida más dexametasona y bortezomib solo o combinado con doxorrubicina pegilada únicamente como tratamientos de mieloma resistente.³
- Las guías de práctica clínica nacionales (CENETEC) recomiendan la administración

- de talidomida, lenalidomida, bortezomib, carfilzomib (y sus diversas combinaciones) en esquemas de tratamiento contra el mieloma resistente; los tres primeros agentes también se recomiendan en tratamiento de inducción o inicial, así como en terapia de mantenimiento.²
- De nuevo, es importante analizar el riesgo-beneficio para la selección de medicamentos, tomando en cuenta la toxicidad previa y la acumulada, así como la función renal y el riesgo citogenético principalmente.^{2,4,7}

Otros esquemas menos prescritos son:

- Bendamustina.^{2A}
- Bortezomib más vorinostat.^{2A}
- Lenalidomida más bendamustina más dexametasona.^{2A}

Radioterapia

Para pacientes que sufren problemas locales graves, como destrucción ósea, dolor o compresión de nervios o de la médula espinal, la radioterapia es una alternativa sumamente eficaz. Su principal desventaja es el daño permanente causado a las células hematopoyéticas sanas dentro de la médula ósea en el área a tratar. Debe evitarse la radiación de campo extendido, por lo que su aplicación debe limitarse a zonas bien localizadas en las que se encuentra el problema.⁷

Respecto del tratamiento del plasmocitoma solitario óseo, generalmente se recomienda una dosis igual o mayor de 45 Gy en el campo afectado. La misma dosis se recomienda para el tratamiento del plasmocitoma solitario extraóseo, además de la posibilidad de cirugía. El seguimiento de estos pacientes debe realizarse cada tres a seis meses mediante las pruebas y estudios siguientes:⁴

- Biometría hemática completa.
- Creatinina, albúmina y calcio sérico corregido.
- Deshidrogenasa láctica, si está indicada clínicamente.
- Beta-2-microglobulina, si está indicada clínicamente.
- Cadenas ligeras libres séricas.
- Orina de dos horas para determinar proteínas totales, así como proteína M urinaria para inmunoanálisis.
- Cuantificación de inmunoglobulinas séricas.
- Aspirado y biopsia de médula ósea, si están indicados clínicamente.
- Investigación ósea, si está indicada clínicamente.
- Resonancia magnética, tomografía computada, tomografía por emisión de positrones, si están indicadas clínicamente.

En el caso de no haber respuesta al tratamiento con radiación, intervención quirúrgica o ambas, o de haber respuesta seguida de progresión, debe evaluarse al paciente para iniciar el tratamiento contra mieloma activo o sintomático.^{2,4}

En la Figura 3 se muestra el algoritmo de tratamiento general utilizado y recomendado por las Guías de Práctica Clínica nacionales del CENETEC.²

Tratamiento del mieloma múltiple del adulto mayor

Un análisis de 869 individuos adultos mayores, con diagnóstico reciente proveniente de tres ensayos prospectivos y que al momento del diagnóstico se les realizó una evaluación geriátrica basada en un sistema de puntuación (intervalo 0-5), basada en la edad, comorbilidades y las

condiciones físicas y cognitivas, identificó tres grupos:¹³

- Aptos (*fit*): puntuación=0.39%.
 - Intermedia: puntuación=1.31%.
 - Frágil: puntuación ≥ 2 , 30%.

La supervivencia global a tres años fue de 84% para los aptos, de 76% en el grupo intermedio (razón de riesgo [HR], 1.61; $p=0.042$), y de 57% en el grupo frágil (HR, 3.57; $p<0.001$). La incidencia acumulada de eventos adversos gra-

do ≥3 no hematológica a 12 meses fue de 22% para los aptos, de 26% en el grupo intermedio (HR, 1.23; $p=0.217$) y de 34% para el frágil (HR, 1.74; $p<0.001$).

La incidencia acumulada de interrupción del tratamiento a 12 meses fue de 16.5% para los aptos, de 21% en el grupo intermedio (HR, 1.41; $p=0.052$), y de 31% en el frágil (HR, 2.21; $p<0.001$). Esta puntuación de fragilidad predice la mortalidad y el riesgo de toxicidad en los pacientes de edad avanzada con mieloma.

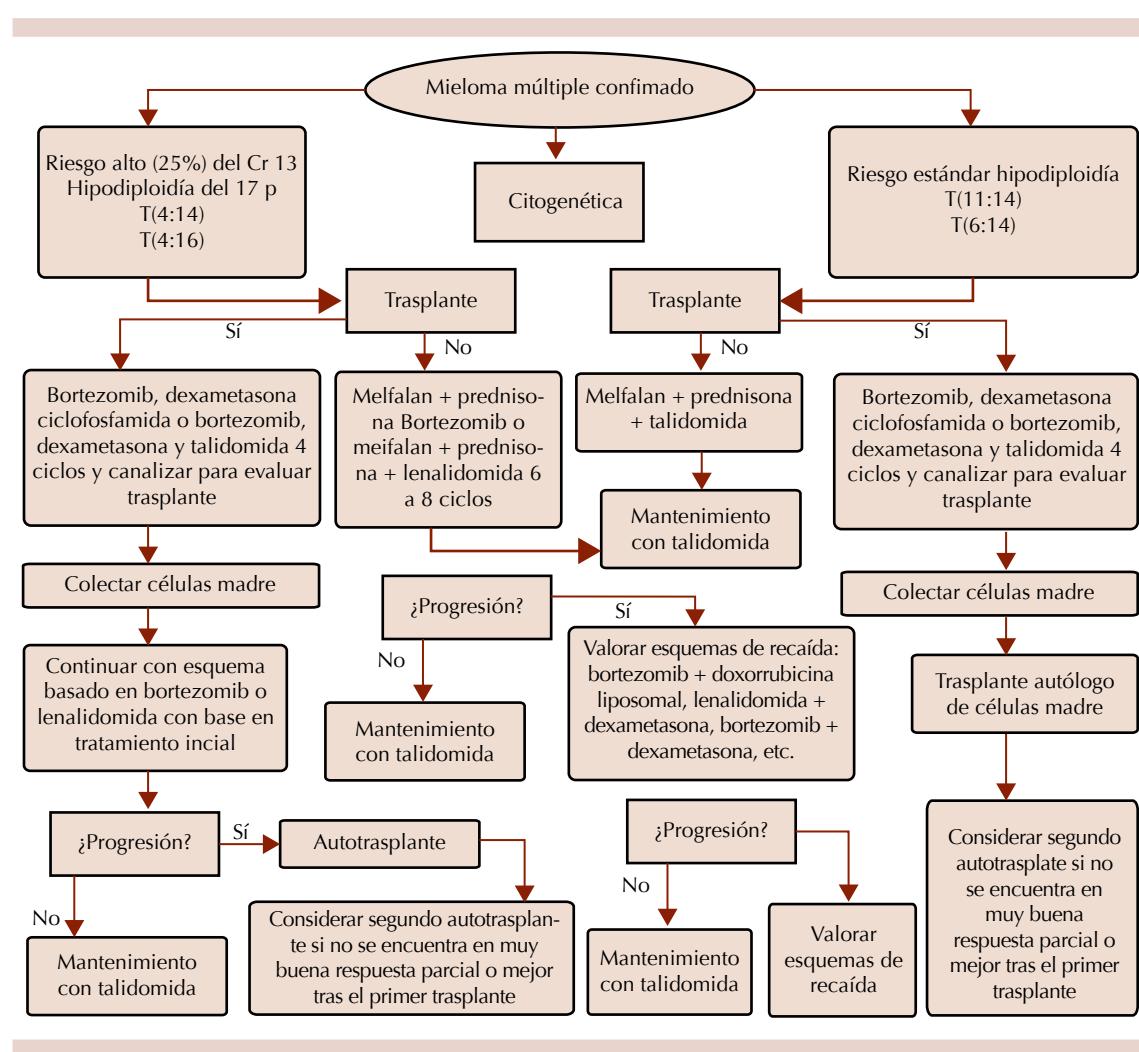


Figura 3. Algoritmo de tratamiento del mieloma múltiple.

La población mundial está envejeciendo rápidamente, el número esperado de personas mayores de 80 años se cuadriplica entre 2000 y 2050. Los tratamientos estándar aprobados para pacientes ancianos con mieloma múltiple de diagnóstico reciente incluyen nueve ciclos de seis semanas de VMP con bortezomib dos veces por semana y 12 ciclos de seis semanas de melfalán-prednisona-talidomida (MPT) con 200 mg por día de talidomida.

Por desgracia, no hay cambios en la dosis y el horario de acuerdo con la edad o el estado funcional; estos horarios estándar indujeron una alta tasa de eventos adversos grados 3-4 no hematológicos (91% con VMP y 75% con MPT) con beneficio de supervivencia inferior en pacientes mayores de 75 años.

La mayor parte de los ensayos clínicos incluyen pacientes aptos, mientras que la mayoría de los pacientes frágiles están excluidos en estos estudios, menos de 10% de pacientes mayores de 75 años de edad. Por el contrario, menos de 40% de los pacientes que reciben tratamiento contra tumores malignos son frágiles.

En un estudio con distribución al azar fase 3b se comparó VMP con bortezomib-talidomida-dexametasona y bortezomib-dexametasona; no se detectó ninguna diferencia entre estos regímenes. Asimismo, el tratamiento continuo con lenalidomida mejora significativamente el resultado y reduce la toxicidad en comparación con el MPT. Estos datos sugieren indirectamente que cuando los pacientes frágiles estén adecuadamente representados en los ensayos clínicos los regímenes dobles pueden ser tan efectivos como combinaciones triplete con mejor perfil de seguridad.

La tasa de supervivencia global a tres años es de 84% en el grupo de pacientes aptos, de 76% en el intermedio y de 57% en los pacientes frágiles.

La supervivencia global para los pacientes aptos se compara favorablemente con los tratamientos estándar; de manera similar, la supervivencia de pacientes frágiles es comparable a la de la población general.

De manera inesperada, el estado funcional no afectó la supervivencia global, mientras que el estado de fragilidad aumenta el riesgo de muerte tres veces aproximadamente, lo que confirma la necesidad de una evaluación más compleja de los pacientes ancianos antes de comenzar el tratamiento. Se sugiere utilizar la edad límite de 80 años en lugar de 75 años para la definición de la condición frágil. De hecho, el riesgo de muerte aumenta sólo ligeramente en pacientes de 75 a 80 años de edad, mientras que es dos a cuatro veces mayor en los pacientes mayores de 80 años. Además de la edad, las razones más comunes del aumento de la fragilidad es la pérdida de la independencia en las actividades de autocuidado, la administración del hogar y traslado-transporte.

Con la combinación de la puntuación de la fragilidad con el ISS se establece que la tasa de supervivencia global a tres años fue de 55% en el grupo frágil/ISS 3 y de 94% en el grupo aptos/ISS 1. La combinación de estos parámetros independientes mejoró significativamente el valor pronóstico, por tanto, ésta es una estrategia importante en el futuro para la predicción de resultados.

CONCLUSIONES

El propósito del Consenso de Diagnóstico y Recomendaciones Terapéuticas de Mieloma Múltiple, realizado por hematólogos que laboran en el ISSSTE, fue sugerir un procedimiento de diagnóstico y tratamiento unificado con respecto a esta enfermedad. Este trabajo se basó en la información, en la evidencia de los casos que los expertos reciben día a día, así como en

el interés de éstos por unificar criterios para que las recomendaciones sean similares, porque los insumos terapéuticos con los que cuenta la Institución son los mismos en todo el país, partiendo desde el caso más complejo hasta el que cuenta con lo mínimo necesario para establecer el diagnóstico y el tratamiento. Este consenso sugiere algoritmos y pautas que simplifiquen el tratamiento, no sólo para los hematólogos implicados en el área, sino también para los médicos que refieren a los pacientes y hacen el primer contacto: ortopedistas-traumatólogos, nefrólogos, médicos internistas, etcétera.

En el tratamiento del mieloma múltiple en México, al igual que en países en vías de desarrollo, no se pueden pasar por alto las restricciones económicas que hacen que el tratamiento no siempre sea el indicado por los investigadores y médicos de los países industrializados, ni por las guías europeas y americanas. Por ello, este Consenso pretende contar con la información más actualizada, unificar criterios e incluir secciones nuevas y algunas que no se usan comúnmente, pero que pueden proporcionar información y apoyar el diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple; en este tenor, la metodología consistió en:

- Reunión en un sitio cercano a la Ciudad de México, previa convocatoria a todos los médicos hematólogos que laboramos en el ISSSTE.
- Organización en grupos de trabajo, que analizaron los temas con información relevante de las guías internacionales.
- Revisión de la bibliografía publicada hasta agosto de 2015, incluido lo registrado en Medline e Internet.
- Análisis de los reportes de conferencias importantes.
- Realización del Consenso con base en la revisión de la bibliografía.

- Obtención de un consenso de opinión de los expertos, incluidas las guías y recomendaciones mexicanas, como las del Sector Salud y la realizada por expertos en 2009.

Los autores de estos lineamientos hicieron esfuerzos para asegurar que el diagnóstico, tratamientos, medicamentos y regímenes de dosis sean adecuados.

Los médicos del ISSSTE esperamos que este esfuerzo conjunto también sea de utilidad para otros grupos de trabajo y creemos que este Consenso será el primero de muchos que nos permitan por fin trabajar de manera disciplinada y ordenada en diferentes partes del país, mediante protocolos de investigación. Asimismo, nuestra meta es que este esfuerzo conjunto se vea reflejado a corto, mediano y largo plazos en dar a conocer nuestra experiencia conjunta mediante publicaciones.

REFERENCIAS

1. Podar K, et al. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drug* 2009;14:99-127.
2. CENETEC. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del MM. México: Secretaría de Salud, 2010. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
3. Moreau P, et al & ESMO Guidelines Working Group. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi133-vi137.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Versión 4.2015. <http://www.nccn.org>. Acceso internet el 10 de julio del 2015.
5. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-3495.
6. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. British Society for Haematology & UK Myeloma Forum. <http://www.bchguidelines.com>. Acceso internet el 10 de julio del 2015.
7. International Myeloma Foundation. Durie B. Concise Review of the Disease and Treatment Options. 2015 Edition.
8. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.

9. Mailankody S, Korde N, Lesokhin A, Lendvai N, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:286-12295.
10. Flanders A, Stetler-Stevenson M, Landgren O. Disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity. *Blood* 2013;122:1088-1089.
11. Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005;106:2-3.
12. Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 8018).
13. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:3100-3104.
14. Vela-Ojeda J, et al. Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. *Rev Invest Clin* 2005;57:305-313.
15. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2000;109:138-147.
16. Reece D, Song, LeBlanc, et al. Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. *Oncologist* 2013;18:611-618.
17. López Otero A, Ruiz Delgado G, Ruiz Argüelles G. ¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autólogo mejora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple? Experiencia de una sola Institución en México. *Medicina Universitaria* 2008;10:187-189.
18. Zamora Ortiz G, Velázquez Sánchez de Cima S, Hernández Reyes J, Vargas Espinosa J y col. 20 años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla Mexico. *Rev Hematol Mex* 2013;14:63-90.
19. López Otero A, Ruiz Delgado G, Ruiz Arguelles G. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:715-719.
20. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide vs placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl.; abstr 8017).