

## Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009)

Autor responsable: David Gómez-Almaguer

Cano-Castellanos Raúl,<sup>1</sup> Cedillo-de la Cerda José Luis,<sup>2</sup> Garcés-Ruiz Oscar M,<sup>3</sup> Gómez-Almaguer David,<sup>4</sup> Limón-Flores Alejandro,<sup>5</sup> López-Hernández Manuel,<sup>6</sup> Martínez-Baños Déborah,<sup>7</sup> May-Magaña Elvia María,<sup>8</sup> Nambo-Lucio María de Jesús,<sup>9</sup> Rivas-Vera Silvia,<sup>10</sup> Ruiz-Argüelles Guillermo J,<sup>11</sup> Sobrevilla-Calvo Pedro,<sup>12</sup> Vela-Ojeda Jorge,<sup>13</sup> Villalobos-Prieto Alberto,<sup>14</sup> Zárate-Rodríguez Pedro A<sup>15</sup>

### RESUMEN

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas malignas que pueden sintetizar inmunoglobulinas. Es incurable, poco frecuente y su tratamiento es heterogéneo en las diferentes instituciones y centros privados de nuestro país. En varias ocasiones se reunió un grupo de hematólogos mexicanos para revisar los criterios internacionales del diagnóstico y tratamiento de este padecimiento, con el fin de comparar y complementar los propios, los cuales incluirían diagnóstico, diagnóstico diferencial, terapia de inducción, evaluación de la respuesta a la terapia, etc. Las recomendaciones de este grupo se basaron en las guías americanas y europeas al respecto, y se adaptaron a la práctica médica de México.

**Palabras clave:** guías mexicanas, mieloma múltiple, tratamiento del mieloma múltiple, imagenología, trasplante de células hematopoyéticas, quimioterapia.

### ABSTRACT

Multiple myeloma is a plasma-cell neoplasm which may synthesize immunoglobulins. It is incurable, has a relatively low incidence, and its treatment is heterogeneous in different institutions and private centers in Mexico. Therefore, a group of Mexican hematologists gathered several times to review the world multiple myeloma guidelines, in order to compare them and complement their own. They would include diagnosis, differential diagnosis, upfront therapy, assessment of the therapy outcome, etc. The recommendations of this group are based on the American and European multiple myeloma guidelines but adapted to the Mexican medical practice.

**Key words:** Mexican guidelines, multiple myeloma, multiple myeloma treatment, imaging, hematopoietic stem cell transplantation, chemotherapy.

*Este documento fue realizado por hematólogos mexicanos expertos en mieloma múltiple, miembros de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH).*

- <sup>1</sup> Hospital General de Tapachula, Tapachula, Chiapas.
- <sup>2</sup> Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS Monterrey, Nuevo León.
- <sup>3</sup> Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.
- <sup>4</sup> Hospital Universitario de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.
- <sup>5</sup> Centro Médico Nacional Ávila Camacho, IMSS Puebla, Puebla.
- <sup>6</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE México, DF.
- <sup>7</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.
- <sup>8</sup> Unidad Médica de Alta Especialidad, ISSSTE Mérida, Yucatán.
- <sup>9</sup> Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional, siglo XXI, México, DF.
- <sup>10</sup> Hospital General de México, México, DF.

- <sup>11</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz, Puebla, Puebla.
- <sup>12</sup> Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.
- <sup>13</sup> Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.
- <sup>14</sup> Hospital ABC, México, DF.
- <sup>15</sup> Hospital Central Sur, PEMEX México, DF.

Solicitud de sobretiros: Dr. David Gómez Almaguer, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Francisco I. Madero s/n y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño Col. Mitras Centro, C.P 64460 Monterrey, NL, México.  
E-mail: dr\_gomez@infosel.net.mx

**E**l mieloma múltiple es una neoplasia hematológica que consiste en la proliferación clonal de células plasmáticas, generalmente productoras de inmunoglobulinas. Representa aproximadamente 1% de todos los cánceres y 10% de los del tipo hematológico.<sup>1</sup> En la actualidad es incurable<sup>1</sup> y la mediana de supervivencia no excede los cuatro años con quimioterapia convencional. No obstante, las mejoras en los métodos del trasplante hematopoyético y el uso creciente de agentes novedosos parecen haber incrementado la supervivencia en años recientes.<sup>2</sup> De ahí que hematólogos con experiencia en mieloma múltiple de la República Mexicana decidieran dar mayor difusión a la importancia de estandarizar criterios de diagnóstico oportuno y tratamientos eficaces entre los médicos que tienen el primer contacto con los pacientes.

## METODOLOGÍA

El propósito de las *Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas de mieloma múltiple (2009)* es sugerir un procedimiento de diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple en México, basado en la información existente, la evidencia de los casos que los expertos reciben día a día, así como en su interés por unificar criterios para que las recomendaciones sean similares, partiendo desde el caso más complejo hasta lo mínimo necesario para poder establecer el diagnóstico y el tratamiento (Anexo 1, grados de evidencia de las guías americanas NCCN y anexo 2, guías europeas UK).<sup>3,4</sup>

Esas guías sugieren algoritmos que simplifiquen el tratamiento no sólo para los hematólogos involucrados en el área, sino para los médicos que refieren a los pacientes y hacen el primer contacto: ortopedistas-traumatólogos, nefrólogos, médicos internistas, etc.

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 universalmente por los investigadores y médicos de los países desarrollados y por las guías europeas y americanas.

Por ello, estas guías pretenden contar con la información más actualizada, incluir secciones nuevas y algunas que no necesariamente se emplean comúnmente, pero que pueden proporcionar información y apoyar el diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple; en otras palabras, se empeñan en cubrir nuevos desarrollos en la clasificación

de la enfermedad y sus etapas, así como sugerir el uso de nuevos abordajes terapéuticos. Bajo estas circunstancias, la metodología consistió en:

- Establecer los grupos de trabajo que analizarían los diferentes temas con representantes de las principales instituciones de salud del país y médicos expertos con práctica privada.
- Incluir información relevante de las guías internacionales NCCN, UK, IMF,
- Revisar la bibliografía clave hasta agosto de 2009, incluido lo registrado en *Medline e Internet*.
- Revisar los reportes de conferencias importantes.
- Hacer recomendaciones con base en la revisión de la bibliografía y consenso de opinión de los expertos

Los autores de estos lineamientos han hecho esfuerzos para asegurar que el diagnóstico, tratamientos, medicamentos y regímenes de dosis sean adecuados. Sin embargo, posibles cambios en la información, resultado de las investigaciones y experiencia clínica, diferencias razonables en las opiniones entre las autoridades y la posibilidad de errores humanos en la preparación del texto, requieren que los clínicos ejerzan un juicio individual cuando tomen una decisión clínica. Deben verificar la información y las dosis del medicamento antes de prescribir o de administrarlo (Anexos).

## EPIDEMIOLOGÍA

El mieloma tiene una incidencia mundial anual de 3 a 4 casos por cada 100,000 habitantes y una mediana de edad al diagnóstico aproximada de 62 años,<sup>3</sup> aunque recientemente se observó un incremento en el número de pacientes menores de 40 años. Existe mayor número de casos entre los grupos étnicos afro-caribeños, en comparación con los caucásicos, japoneses y mexicanos; y poco se conoce, específicamente, acerca de su epidemiología.

En nuestro país hay poca información estadística que permita tener números definitivos o poder comparar con el resto del mundo, pero la enfermedad parece ser menos frecuente en mestizos mexicanos que en caucásicos (4.2% o 7.7% de todas las enfermedades hematológicas vs 10-15%, respectivamente).<sup>5,6</sup>

La edad al diagnóstico es un factor determinante en la elección del tratamiento de inducción que se administrará, ya que es una limitante al considerar al paciente elegible para recibir dosis altas de quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Al parecer, el mieloma múltiple es una fase evolutiva de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI).<sup>7</sup> Su presentación clínica varía según sus características:

- Dolor óseo
- Lesiones líticas y osteopenia generalizada
- Daño renal
- Anemia normocítica, normocrómica y, con menor frecuencia, leucopenia o trombocitopenia
- Hipercalcemia
- Hiperviscosidad
- Otros

Los pacientes sintomáticos con sospecha de mieloma múltiple requieren ser referidos con urgencia a un especialista hematólogo. Igualmente, la compresión de la columna vertebral, la hipercalcemia y la insuficiencia renal son urgencias médicas que requieren admisión inmediata al hospital. Sin embargo, los pacientes con paraproteína en exámenes de rutina, asintomáticos y sin anemia, hipercalcemia o daño renal no necesitan ser referidos con urgencia, pero requieren interconsulta con los especialistas.

## DIAGNÓSTICO

### Criterios de diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico de mieloma múltiple se confirma por la presencia de una proteína monoclonal (proteína M, componente M o paraproteína) en el suero u orina o existencia de lesiones líticas en los estudios de rayos X, junto con aumento en el número de células plasmáticas en la médula ósea.

El Sistema Internacional de Estadificación (SIE) es una manera simple de evaluar el pronóstico en pacientes con mieloma recién diagnosticados, debido a que utiliza pruebas de laboratorio a las que se tiene acceso fácilmente. Algunos grupos han sugerido que éste subestima la heterogeneidad del mieloma y han propuesto modelos de estadificación del riesgo, basados en la citogenética y la proliferación.<sup>8,9</sup> En la mayoría de los casos, éstos están destinados a complementar en vez de sustituir al SIE. (Cuadro 1)<sup>10</sup>

Otras condiciones en las que la proteína M puede estar presente incluyen:

**Cuadro 1.** Sistema Internacional de Estadificación (SIE)<sup>10</sup>

Estadio	$\beta_2$ Microglobulina en suero	Mediana de supervivencia (meses)
I	$\beta_2$ microglobulina en suero < 3.5 mg/L albúmina sérica $\geq$ 3.5 g/dL	62
II	Ni I ni III*	44
III	$\beta_2$ microglobulina en suero $\geq$ 5.5mg/L	29

\* Existen dos subcategorías para el estadio II:  $\beta_2$  microglobulina en suero <3-5 mg/L, pero albúmina en suero <3.5 g/dL; ó  $\beta_2$  microglobulina en suero 3.5 a <5.5 mg/L, sin importar el nivel de albúmina en suero.

- GMSI
- Amiloidosis asociada con cadenas ligeras
- Plasmocitoma solitario (óseo o extra medular)
- Linfoma no Hodgkin de células B
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Leucemia linfocítica crónica

Debido a la alta prevalencia de gammapatía monoclonal de significado indeterminado (incluso 2% en personas con más de 50 años de edad y 3% en las mayores de 70 años de edad) y al uso frecuente de electroforesis de proteína en suero, la mayoría de los pacientes con proteína M en suero tendrá gammapatía monoclonal de significado indeterminado más que mieloma. El criterio para diferenciar estos dos padecimientos es, por lo tanto, importante.

Hace poco, un grupo de trabajo internacional recomendó una nueva clasificación de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado y el mieloma, con base en el nivel y concentración de la proteína M en suero, el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea y la presencia o ausencia de la disfunción del órgano o tejido relacionado con el mieloma (ROTI) (*The International Mieloma Working Group*, 2003; anexo 3).<sup>11</sup> La clasificación ayuda a definir los criterios para diagnosticar gammapatía monoclonal de significado indeterminado, mieloma asintomático, sintomático y poder llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre ellos (Cuadro 2).<sup>11</sup>

Para el diagnóstico no se requiere un nivel específico. Un pequeño porcentaje de pacientes tiene proteína M que no se detecta en el suero o la orina, pero sí tiene disfunción de un órgano relacionado con mieloma y aumento de las células plasmáticas en la médula ósea (mieloma no secretor).

Los pacientes sin síntomas, pero con signos significativos de daño en órganos relacionados con el mieloma, se agrupan con el mieloma sintomático debido a la necesidad de tratamiento. La distinción entre mieloma sintomático y asintomático depende de la presencia o ausencia de ROTI (Cuadro 3).<sup>11</sup>

- El mieloma asintomático, en esta clasificación, es equivalente a las categorías previamente denominadas como mieloma “indolente” o “latente”. Sin embargo, algunos pacientes sin síntomas clínicos pueden caer en el grupo “sintomático” debido a una disfunción del órgano, por lo que requieren terapia inmediata. Los pacientes con mieloma asintomático no necesitan tratamiento inmediato, pero sí precisan un seguimiento cuidadoso.

Es deseable demostrar la clonalidad de los plasmocitos mediante citometría de flujo, inmunohistoquímica u otros métodos, particularmente si existe duda diagnóstica, con un nivel bajo de plasmocitos (casi siempre menos de 10%) de aspecto morfológico normal.

## TRATAMIENTO

### Indicaciones para la terapia de inducción

El tratamiento del mieloma múltiple depende de que el diagnóstico determine si es sintomático o asintomático. En general, la quimioterapia está indicada para el tratamiento del mieloma sintomático activo (criterios de CRAB, anexo 4),<sup>12</sup> mientras que el tratamiento temprano del mieloma asintomático o de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado no ha mostrado beneficio y, por tanto,

no se recomienda. No obstante, los autores de estas guías sugieren las siguientes recomendaciones:

### Recomendaciones

- El monitoreo del mieloma asintomático debe incluir evaluaciones clínicas regulares (normalmente cada tres meses) con biometría hemática, creatinina, calcio, albúmina y mediciones de la paraproteína en suero y en orina.
- Los exámenes de la médula ósea y rayos X esquelético de repetición sólo serán necesarios cuando se manifiesten síntomas o signos.
- De forma similar, el monitoreo de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado debe incluir evaluaciones clínicas regulares y mediciones de paraproteína en suero de seguimiento, cada seis meses o cada año. La mayor parte de las veces ello será suficiente en los pacientes con bajo riesgo de progresión.

### Evaluación de la respuesta a la terapia

La evaluación de la respuesta al tratamiento se basa, principalmente, en los cambios de los niveles de proteína M en suero o excreción urinaria de la cadena ligera. Además, una respuesta clínica satisfactoria debe traducirse en la ausencia de daño nuevo en un órgano o tejido relacionado con el mieloma.

Por tradición, las definiciones de respuesta usadas en los estudios clínicos se han basado en los criterios del *Southwest Oncology Group* (SWOG).<sup>13</sup> En 1998, el subcomité de mieloma del *European Group for Blood and*

**Cuadro 2.** Criterios de diagnóstico para GMSI, mieloma asintomático y mieloma sintomático (Adaptado de *International Myeloma Working Group* [IMWG], 2003)<sup>11</sup>

GMSI	Mieloma asintomático (indolente o latente)	Mieloma sintomático (activo)*
Proteína en suero < 3 g/dL	Proteína en suero >3 g/dL ó más de 10% de células plasmáticas en la biopsia de la médula ósea	Proteína M en suero o en orina
Células plasmáticas en el aspirado de la médula ósea <10%	Sin disfunción de algún órgano o tejido relacionado con mieloma (incluyendo lesiones óseas o síntomas)	Células plasmáticas en la médula ósea o plasmocitoma probado por biopsia
Sin daño en los órganos o tejidos con mieloma (incluyendo lesiones óseas) o síntomas		Alteraciones por daño orgánico:
Sin evidencia de otro trastorno proliferativo de células B o cadena ligera asociada con amiloidosis u otro daño al tejido asociado con cadenas ligeras, cadenas pesadas o inmunoglobulinas		Hipercalcemia (ajustada al nivel de albúmina)
		Insuficiencia renal
		Anemia
		Lesiones óseas
		Otros

\* Los síndromes neurológicos relacionados con la amiloidosis AL y la paraproteína IgM son ejemplos de gammapatía monoclonal asociada con síndromes específicos.

**Cuadro 3.** Estudios a realizar en pacientes con mieloma o sospecha (adaptado de <sup>11</sup>)

1) Análisis clínicos iniciales	2) Prueba para establecer el diagnóstico	3) Pruebas para medir la carga y el pronóstico del tumor	4) Pruebas especiales indicadas en algunos pacientes
CH/BH, ESR (VSG)	Aspirado de médula ósea ± y biopsia de hueso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe buscar hiperdiploidía, translocaciones (4;14), (11;14), (14;16), del 17q-13, por medio de:</li> <li>• Cariotipo de la médula ósea</li> <li>• FISH</li> <li>• PCR no se puede detectar translocaciones, se tendría que especificar que se pueden buscar los productos (proteínas) derivados de las translocaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histopatología en biopsia de hueso o citometría de flujo en médula ósea</li> <li>• Viscosidad sérica (incluyendo amiloidosis)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrolitos, urea, creatinina, calcio, y ácido úrico en suero o plasma</li> <li>• Electroforesis de suero y orina de 24 h y concentrada</li> <li>• Cuantificación de inmunoglobulinas.</li> <li>• Proteínas séricas</li> <li>• Albuminuria y creatinina en orina de 24 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunofijación de proteínas en suero y orina. (No se recomienda investigar la proteinuria de Bence-Jones)**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantificación de proteína monoclonal en suero y orina de 24hrs.</li> <li>• Calcio</li> <li>• Albúmina</li> <li>• β2-microglobulina</li> <li>• Cuantificación proteína C-reactiva</li> <li>• DHL</li> <li>• Cadenas ligeras libres en suero</li> <li>• Depuración de creatinina y albuminuria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografía computarizada</li> <li>• Imagenología por resonancia magnética (RM)</li> <li>PET</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografías simples de áreas sintomáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serie ósea metastásica</li> <li>• Evitar estudios con medio de contraste y deshidratación</li> </ul>		

\*FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*, por sus siglas en inglés); para realizarse se requiere separar las células plasmáticas y enviar las clonales a analizar.

\*\*Proteinuria de Bence-Jones. No debe realizarse de modo rutinario, porque tiene muchos resultados falsos positivos y falsos negativos. Actualmente se recomienda hacer inmunofijación/ inmunoelectroforesis en orina de 24 h. En caso de requerir cuantificación de cadenas ligeras libres para contar con enfermedad medible, ésta debe realizarse en suero exclusivamente.

Los sitios recomendados para llevar a cabo el tratamiento de un paciente con mieloma múltiple deben estar capacitados para realizar los estudios de la columna: 1) se recomienda que los estudios que figuran en las columnas 2), 3) y 4) sean efectuados en laboratorios o gabinetes de referencia.

La clonalidad también se puede evaluar por inmunohistoquímica en biopsias de hueso.

Se deben realizar estudios radiológicos (serie ósea metastásica) en todos los pacientes. Los análisis de tomografía computarizada (TC) e imagenología por resonancia magnética (RM) pueden ser útiles en circunstancias particulares (por ejemplo, plasmocitoma solitario, compresión medular y otros).

*Marrow Transplantation* (EBMT) propuso un conjunto de criterios de respuesta más estrictos que rápidamente se convirtieron en el patrón de referencia de los ensayos clínicos<sup>14</sup> (criterios EBMT, véase anexo 3).<sup>11</sup> De ahí que diversos estudios clínicos hayan usado los criterios EBMT para medir los puntos finales de respuesta al tratamiento del mieloma.

Los criterios del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* se desarrollaron para evaluar la respuesta en pacientes de trasplante de células troncales hematopoyéticas y se adoptaron como los criterios más estrictos disponibles para los estudios clínicos.<sup>14</sup> Este

sistema establece un estándar más alto que los criterios SWOG al requerir una prueba negativa de inmunofijación para el logro de respuesta completa y para definir mejor la respuesta parcial.

En el año 2006, el *International Myeloma Working Group* (IMWG) propuso un desarrollo y refinamiento de los criterios EBMT.<sup>15</sup> A pesar de que los criterios del IMWG presentaron nuevas categorías de respuesta, eliminaron la categoría de respuesta mínima y alteraron un número de detalles prácticos, en estudios que sólo incluyen pacientes con enfermedad medible, las tasas de respuesta y los estimados de progresión son comparables con los que



utilizan los criterios EBMT. Esto es importante debido a que permite una comparación de datos de ensayos recientes con ensayos futuros que emplearán los criterios IMWG.

En marzo de 2009, un grupo de consenso del Taller Internacional de Mieloma propuso un conjunto de criterios estándares para el informe de estudios clínicos que incluyen modificaciones menores a los criterios de respuesta del IMWG (Cuadro 4 y anexo 5).<sup>16</sup> Los criterios del *International Myeloma Working Group* representan una aclaración y desarrollo de los criterios EBMT, y como tales, varias de las categorías de respuesta son directamente comparables.<sup>15</sup> Las razones principales para la creación de los nuevos criterios consistieron en proporcionar definiciones más estrictas para la RC, de modo que la calidad de las respuestas obtenidas (con tratamientos nuevos más efectivos) pueda compararse. Asimismo, contempló la inclusión de la evaluación de los pacientes con enfermedad oligosecretora y no secretora mediante la medición de las cadenas ligeras libres en suero. Este sistema presenta definiciones para la evaluación de las cadenas ligeras libres en suero (CLL) y una definición nueva, incluso más estricta, del nivel más alto de respuesta, respuesta completa estricta (CRe).

#### Uso de técnicas de imagenología en mieloma

El papel de la imagenología en el tratamiento del mieloma incluye la evaluación de la extensión y gravedad de la enfermedad a su presentación, la identificación y caracterización de complicaciones, así como la evaluación subsiguiente del estado de la enfermedad.

La radiografía simple, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) son técnicas de exámenes con utilidad demostrada. La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18 fluorina-fluoro-de oxiglucosa (FDG) e imagenología 99 *Technetium Sestamibi* (MIBI) son técnicas más recientes que se encuentran en evaluación para determinar su utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad. No se ha evaluado completamente el uso del análisis de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en mieloma.

#### A. Radiografías simples

Se requiere tener una proyección postero-anterior del tórax (PA). La serie ósea metastásica sigue siendo el método estándar para análisis radiológico en el diagnóstico, con asociación clara entre la extensión de la enfermedad y la carga del tumor.

#### B. Tomografía computarizada

La tomografía computarizada tiene mayor sensibilidad que la radiografía simple para detectar lesiones líticas pequeñas, por lo que puede demostrar la presencia y extensión de la enfermedad del tejido blando asociado.

#### C. Resonancia magnética

La resonancia magnética es útil para la evaluación de la extensión y naturaleza de la enfermedad en tejidos blandos. Es la técnica de elección para la investigación de pacientes con afectación neurológica. Además, puede dar información acerca de la actividad tumoral en la médula ósea; de ahí que sea indispensable en el diagnóstico diferencial de plasmocitoma solitario y mieloma.

#### D. Tomografía por emisión de positrones

Un número considerable de informes indican que el análisis por tomografía por emisión de positrones puede ser útil en la detección de sitios ocultos de la enfermedad en mieloma y plasmocitoma solitario.<sup>17-19</sup>

#### Recomendaciones

- La evaluación ósea debe ser parte del seguimiento de los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados y debe incluir serie ósea metastásica. La tomografía computada debe utilizarse para aclarar la importancia de los hallazgos radiográficos simples ambiguos, como las lesiones líticas dudosas —especialmente en partes del esqueleto— que son difíciles de visualizar en radiografías simples, como las costillas, esternón y escápula.
- La resonancia magnética es la técnica de elección para investigación de pacientes con daño neurológico. En pacientes con plasmocitoma debe realizarse una resonancia magnética de toda la columna en solitario aparente del hueso sin importar el sitio de la lesión.
- La gammagrafía ósea no tiene lugar en la investigación de rutina del mieloma.
- La densitometría ósea puede ser útil para buscar osteoporosis en un paciente con enfermedad inactiva que ya recibió tratamiento con bisfosfonatos por dos años. Es adecuada para evaluar si es necesario continuar con dicho tratamiento, de lo contrario se requiere un cambio en el tipo de bisfosfonato o frecuencia de administración.

**Cuadro 4.** Criterios del *International Myeloma Working Group* para uniformar los criterios de respuesta<sup>15</sup>

Categoría de respuesta	Criterio de respuesta <sup>1</sup>
Respuesta completa estricta (RCe)	RC tal como se define abajo, además de: Índice de cadenas ligeras libres normales en suero (CLL) y ausencia de células clonales en la médula ósea <sup>2</sup> por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. <sup>3</sup>
Respuesta completa estricta (RCe)	Inmunofijación negativa en suero y orina, menos de 5% de células plasmáticas clonales en la médula ósea <sup>2</sup> y la desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos
Respuesta parcial muy buena (RPMB)	Suero y proteína M en orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis o reducción $\geq 90\%$ de la proteína M en suero y disminución del nivel de proteína M en orina $< 100$ mg/24 h.
Respuesta parcial (RP)	Reducción de $\geq 50\%$ de la proteína M en suero y reducción de la proteína M urinaria por $\geq 90\%$ ó $a < 200$ mg/24h. Si las proteínas M en suero y orina no son medibles, se requiere disminuir $\geq 50\%$ en la diferencia de los niveles CLL involucrados, en lugar de los criterios de la proteína M. Si las proteínas M en suero y orina no son medibles y la enfermedad tampoco es medible por cuantificación de cadenas ligeras libres tampoco se puede medir, se requiere reducción de $\geq 50\%$ de las células plasmáticas en médula ósea, partiendo de que el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea en el diagnóstico inicial o al momento de la recaída fue $\geq 30\%$ . También se requiere una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos.*
Enfermedad estable (ES) (No se recomienda usar este criterio de la enfermedad, se describe mejor proporcionando el tiempo de progresión)	No cumple con los criterios para RC, como indicador de respuesta; la estabilidad RPMB, RP o enfermedad progresiva (EP).**

<sup>1</sup> Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas realizadas en cualquier momento, antes de determinar cualquier terapia; todas las categorías requieren de evidencia no conocida de lesiones óseas nuevas o progresivas, en caso de que se hayan realizado estudios radiográficos.

<sup>2</sup> No se requiere confirmación con una repetición de biopsia de la médula ósea.

<sup>3</sup> La presencia-ausencia de células clonales se basa en el índice de kappa/lambda.

Un índice anormal de estos elementos por inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para análisis. Un índice anormal que indica la presencia de clones anormales es  $> 4:1$  ó  $< 1:2$ .

\* Para pacientes con enfermedad medible, esta definición es idéntica a la de los criterios EBMT (Nota de los autores de este documento).

\*\* Los criterios IMWG prefieren los estimados de tiempo a la progresión (TPP) como un indicador de respuesta en este escenario. (Nota de los autores de este documento).

### E. Imagenología en el monitoreo de la enfermedad

Las lesiones líticas raramente desaparecen en pacientes con respuesta; el desarrollo de nuevas lesiones líticas o aumento definitivo en el tamaño de una lesión existente representa un criterio de recaída-progresión de la enfermedad (anexos 3 y 5).<sup>10,15</sup>

La eritropoyetina está indicada para el tratamiento de la anemia en pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal crónica. Debe emplearse profilaxis antitrombótica siempre que se indique talidomida en forma concomitante (Anexo 6).<sup>20-22</sup>

## TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EL MIELOMA MÚLTIPLE Y SOPORTE

### Tratamiento de la anemia

Debe tratarse de acuerdo con las necesidades de cada caso, pero lo ideal es que el paciente tenga, por lo menos, una hemoglobina de espacio de 10 g/dL, al menos al inicio, lo cual se logra con transfusiones.

### Tratamiento del dolor

El dolor óseo es el síntoma más común en las complicaciones del mieloma múltiple, especialmente por compresión vertebral. Lo padecen hasta 80% de los pacientes durante el curso de su enfermedad.<sup>9</sup> El dolor puede ser generalizado o localizado y su tratamiento precisa un abordaje activo que se acompañe de analgesia y de medidas locales que incluyan radioterapia o intervención ortopédica.

La quimioterapia también es un componente clave del tratamiento del dolor en mieloma, ya que está dirigido al proceso de patología implícita, lo cual hace que el dolor disminuya.

Las guías de tratamiento del dolor de la OMS sugieren tratar este síntoma con analgesia (Figura 1).<sup>23</sup> Muchos hospitales cuentan con clínicas del dolor específicas, de modo que el apoyo y la experiencia disponible deben aprovecharse, particularmente por los difíciles problemas con el dolor localizado persistente, por ejemplo la neuralgia posherpética. Con todo, la recomendación del consenso es evitar el uso crónico de antiinflamatorios no esteroides, debido al riesgo de nefrotoxicidad.

### Radioterapia para el alivio del dolor

Puesto que el mieloma múltiple es un padecimiento sistémico, la radioterapia también representa otro recurso terapéutico coadyuvante indicado en caso de fractura, inminencia de fractura, control del dolor, y posterior a osteosíntesis. En la actualidad, sólo deben realizarse en los casos en que se hayan agotado otras medidas terapéuticas, como: analgésicos, bisfosfonatos, vertebroplastia y tratamiento con quimioterapia. La radioterapia local es efectiva para alivio del dolor en enfermedad ósea y también puede ser paliativa para la enfermedad de tejidos blandos.

### Hipercalcemia

La hipercalcemia, sintomática o asintomática, ocurre hasta en 30% de los pacientes con mieloma múltiple, típicamente en la enfermedad activa, por ejemplo, a la presentación o

recaída. El diagnóstico y tratamiento oportunos minimizarán el daño renal.

El tratamiento requiere rehidratación conveniente mediante una solución salina intravenosa con monitoreo con balance de líquidos y la función renal combinada con terapia de bisfosfonato intravenosos, además de las siguientes recomendaciones.

### Recomendaciones

- En hipercalcemia moderada (calcio corregido 2.6-2.9 mmol/L) rehidratar con líquidos orales.
- En hipercalcemia de moderada a grave (calcio corregido  $\geq 2.9$  mmol/L) rehidratar con líquidos intravenosos y, en caso necesario, administrar furosemida.
- Si aún no se administra un bisfosfonato, comience a administrarlo inmediatamente.
- Si el paciente ya está recibiendo un bisfosfonato, considere cambiar a uno más potente o incrementar la dosis.
- Puede requerirse terapia adicional en pacientes resistentes.

Todas las recomendaciones son grado C y nivel III de evidencia.<sup>4</sup>

### Complicaciones óseas

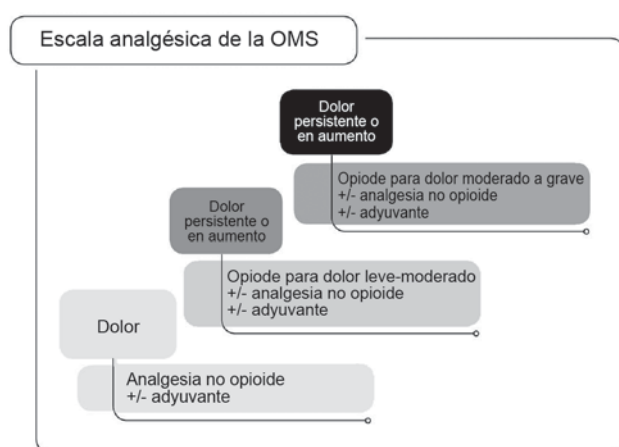
Las fracturas de los huesos largos requieren estabilización y radioterapia subsecuente, ya que ésta es útil para mejorar el control del dolor y puede también promover la cicatrización del sitio de la fractura.

### Xifoplastia y vertebroplastia

La aplicación de estos métodos puede restaurar la altura del cuerpo vertebral, lo cual significa beneficios potenciales de alivio del dolor y mejoría de la función de la columna. La indicación y adecuación del procedimiento debe acordarla un equipo multidisciplinario de especialistas y limitarse a pacientes con dolor resistente a un tratamiento más conservador.

### El papel de los bisfosfonatos

El dolor óseo, la hipercalcemia y las fracturas en huesos patológicos son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con mieloma múltiple. Ello explica el incremento en la utilización del tratamiento con bisfosfonatos a largo plazo, ya sea clodronato o ácido zoledrónico (Anexo 7).<sup>24-26</sup>



**Figura 1.** Escala analgésica del dolor (Adaptado de la escala analgésica de la OMS)<sup>23</sup>



El clodronato es el bisfosfonato más indicado en Europa; se prescribe poco en Estados Unidos; es el que menos causa necrosis de la mandíbula y se indica a razón de 1500 mg IV o 1600 mg VO en infusión de 2-3 horas cada cuatro semanas por uno a dos años.

En el caso del ácido zoledrónico, la dosis recomendada es de 4 mg en infusión de 15 minutos cada 3 o 4 semanas (Anexo 7).<sup>24-26</sup> Antes de cada infusión debe verificarse la creatinina y asegurar la hidratación. No está recomendado si la creatinina en suero es mayor de 265  $\mu\text{mol/L}$  o ante hipercalcemia. Aplicarlo por lo menos durante un año, cada cuatro semanas, 4 mg en infusión de 15-30 minutos. Como todos los bisfosfonatos, se asocia con necrosis ósea de la mandíbula, por lo que se recomienda higiene dental estricta, revisión odontológica de rutina basal y, posteriormente, por lo menos cada seis meses.

### Bisfosfonatos y función renal

Se recomienda el monitoreo de la función renal y, en caso necesario, modificación de la dosis. Se han informado eventos adversos de la función renal con bisfosfonatos con nitrógeno (pamidronato y ácido zoledrónico), lo cual es más probable si se excede la dosis recomendada o la velocidad de infusión.<sup>27-30</sup> Existen informes de deterioro de la función renal en pacientes que recibieron ácido zoledrónico al ser tratados concomitantemente con talidomida;<sup>31</sup> incluso, la información para prescribir señala que en pacientes que cursan con mieloma múltiple, la insuficiencia renal puede incrementarse si se combinan bisfosfonatos intravenosos y talidomida.

### Recomendaciones

- Se recomienda la terapia con bisfosfonatos para todos los pacientes con mieloma que requieran quimioterapia y cuyas lesiones óseas sean o no evidentes (grado de recomendación A, nivel Ib de evidencia).
- Se debe continuar con el tratamiento al menos durante dos años (grado de recomendación A; nivel de evidencia Ib). En la actualidad es común continuar con el tratamiento de modo indefinido, aunque existen algunos informes que indican uso más prolongado.
- Clodronato oral o endovenoso (1600 mg/d o dosis equivalente, de acuerdo con la fórmula). Se pueden administrar pamidronato intravenoso y ácido zoledrónico intravenoso (grado A de recomendación; nivel Ib de evidencia). La administración mensual de pami-

dronato IV de 90 mg y ácido zoledrónico 4 mg tiene una eficacia equivalente (grado de recomendación A; nivel de evidencia Ib). La elección terapéutica depende del paciente y de la preferencia del médico.

- Las dosis, tiempo de infusión y frecuencias son las recomendadas por el fabricante; debe vigilarse la función renal. La creatinina debe revisarse antes de cada infusión de ácido zoledrónico.
- Se debe tener especial cuidado con todos los bisfosfonatos en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa; no debe administrarse ácido zoledrónico si la creatinina es mayor de 265  $\mu\text{mol/L}$ .
- No existe información suficiente para recomendar bisfosfonatos a pacientes con mieloma asintomático.

Todas las recomendaciones son grado C y nivel III de evidencia.<sup>4</sup>

### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal inducida por paraproteína es una complicación frecuente del mieloma múltiple y se le asocia con una supervivencia poco satisfactoria. Anteriormente, la inhibición de la función renal se entorpecía por la falta de terapia de acción rápida y altamente efectiva para mieloma y la mayoría de los pacientes seguía siendo o se volvían dependientes de hemodiálisis.<sup>32</sup>

La disfunción renal ocurre comúnmente en mieloma múltiple hasta en 30% de los pacientes al diagnóstico<sup>33</sup> y hasta en 50% de los pacientes en alguna etapa de la enfermedad;<sup>34,35</sup> ello no debe impedir el inicio del tratamiento antineoplásico. La insuficiencia renal avanzada que requiere diálisis u otra intervención mayor ocurre en 3-12%.<sup>36</sup> Otros factores incluyen: deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, infección y medicamentos nefrotóxicos. Con menor frecuencia, el depósito de amiloide, la enfermedad por deposición de cadenas ligeras y la infiltración de células plasmáticas son los causantes.<sup>36</sup>

### Recomendaciones

- El tratamiento inicial de la insuficiencia renal debería incluir hidratación constante y tratamiento adecuado para el mieloma.
- Los pacientes con hipercalcemia que no responden a la hidratación deben ser tratados con bisfosfonatos intravenosos.
- Ponga en práctica las recomendaciones de un nefrólogo en caso de que la insuficiencia renal no dis-

minuya en un periodo de 48 horas, para valorar si se debe indicar diálisis a los pacientes para el tratamiento de la insuficiencia renal.

Todas las recomendaciones son grado C y nivel III de evidencia.<sup>4</sup>

### Tratamiento de la infección en mieloma múltiple

El riesgo de infección en el paciente con mieloma múltiple aumenta por la enfermedad *per se* y como consecuencia del tratamiento.<sup>37,38</sup> Es más alto en los primeros tres meses después del diagnóstico, pero disminuye con la respuesta al tratamiento.<sup>39,40</sup> Durante la quimioterapia pueden ocurrir grados variables de neutropenia. Las dosis prolongadas y altas de esteroides también afectan las defensas contra infecciones fúngicas y virales.

Las infecciones más frecuentes en mieloma múltiple son causadas por *S pneumoniae*, *H influenzae* y *E coli* y deben ser tratadas inmediatamente con antibióticos de amplio espectro.<sup>37, 41,42</sup> Con frecuencia se requieren antibióticos intravenosos para infección sistémica grave; si se emplean aminoglucósidos debe hacerse con precaución, aún en pacientes con función renal aparentemente normal.

Se recomienda la profilaxis ordenada, rígida, por lo menos tres meses y, de ser necesario, continuar de acuerdo con el criterio del médico tratante.

- Sulfametoxazol + trimetoprima: tres veces a la semana, sólo cuando el paciente se encuentre en tratamiento (Anexo 7).
- Aciclovir: 400 mg c/12 h/5-7 días, posterior a cada ciclo (Anexo 7).
- Itraconazol, 200 mg, 1 c/24 h durante 5-10 días, durante o después de terminar el ciclo, debe ser valorado por el médico tratante, de acuerdo con la quimioterapia aplicada y la cantidad de tratamiento administrado. La inyección endovenosa de inmunoglobulina está indicada en infecciones de repetición que pongan en peligro la vida (Anexo 7).

### Vacunación

La efectividad de la vacuna contra influenza en mieloma múltiple es discutible, aunque el costo-beneficio es adecuado y no daña al paciente. En cuanto el paciente tenga la mejor respuesta al tratamiento se debe aplicar la vacuna contra neumococo cada cinco años y la antigripal cada año, durante el otoño.

### Influenza y neumococo

La administración profiláctica de altas dosis intravenosas de inmunoglobulina (0.4 g/kg peso corporal) cada mes, ha demostrado reducir significativamente la incidencia de infecciones en un estudio clínico al azar de pacientes con mieloma múltiple en fase de estabilización.<sup>43</sup>

El número de eventos infecciosos clínicamente significativos fue pequeño y el tiempo de seguimiento breve, por lo que los efectos clínicos en la morbilidad y mortalidad de las administraciones profilácticas de inmunoglobulinas son inciertos. Puesto que este tratamiento es costoso debe reservarse para pacientes con infecciones recurrentes.

### Complicaciones neurológicas

La compresión de la columna vertebral del foco extramedular ocurre en 5% de los pacientes con mieloma múltiple durante el curso de la enfermedad.<sup>44</sup> Las características clínicas dependen del sitio, extensión y velocidad de la compresión de la columna, pero evolución comúnmente incluye una pérdida sensitiva y parestesias, debilidad en las extremidades, dificultad para caminar y pérdida del control de los esfínteres. Ésta es una urgencia médica y requiere diagnóstico y tratamiento rápido en las siguientes 24 h de su presentación.

## TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Los objetivos del tratamiento de pacientes con mieloma múltiple son:

- Controlar la enfermedad
- Maximizar la calidad de vida
- Prolongar la supervivencia

Esto no se logra con una combinación de quimioterapia específica y cuidado de apoyo, de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Aún cuando se recomiendan dosis altas de quimioterapia cuando es posible, la mayoría de los pacientes no podrá recibir esa terapia debido a la edad, problemas específicos o estado general de desempeño deficiente. También es importante contar con una estrategia al inicio del tratamiento, en caso de recaídas.

### Estrategias de tratamientos actuales

En el diagnóstico, el mieloma múltiple sintomático es heterogéneo y tanto el curso como la respuesta al tratamiento resultan afectados por muchas variables de la enfermedad

y del paciente, incluida la etapa de la enfermedad y los factores pronósticos, edad del paciente, estado funcional y función renal.

La mediana de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple con diagnóstico reciente es de 6-12 meses en ausencia de tratamiento y de 3-4 años con quimioterapia estándar.

El tratamiento de primera línea preferido es la quimioterapia de inducción seguido de dosis altas de quimioterapia con melfalán (200 mg/m<sup>2</sup>) y trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas (ASCT, por sus siglas en inglés). Esta última opción de tratamiento está disponible sólo para una proporción de pacientes debido a la edad, estado funcional deficiente o comorbilidad importante. Las terapias de inducción previas al trasplante, utilizadas actualmente, incluyen esquemas combinados con corticosteroides y en ocasiones un tercer agente como la talidomida,<sup>45</sup> bortezomib<sup>46-48</sup> y lenalidomida, a pesar de que recientemente se han expresado dudas acerca de la repercusión de la lenalidomida en la producción de las células troncales hematopoyéticas.<sup>49</sup>

La quimioterapia convencional para los pacientes con mieloma *de novo* que no son aptos para trasplante involucra melfalán o ciclofosfamida con prednisona, pero dicho tratamiento se reemplazó recientemente con alternativas que aumentan las tasas de respuesta y la supervivencia global, como: melfalán, prednisona y talidomida (MPT)<sup>50, 51</sup> o melfalán, prednisona y bortezomib (VMP).<sup>52</sup>

La mayor parte de los regímenes de quimioterapia se basa en melfalán, uno de los agentes más efectivos contra mieloma. Se ha demostrado que la adición de prednisona al melfalán fue tan efectiva como cualquier otro régimen convencional de quimioterapia en pacientes de primera línea.<sup>4</sup> Algunas directrices, por tanto, consideran que la prednisona es opcional y que el melfalán, por sí mismo, es igualmente aceptable. De manera similar, la ciclofosfamida puede sustituir, efectivamente, al melfalán con o sin prednisona, sobre todo en pacientes en quienes la mielosupresión significativa es una causa de preocupación.<sup>4</sup> Las tasas de respuesta (definidas como reducción de  $\geq 50\%$  de la proteína M) de 50% son comunes con estos regímenes, pero es raro obtener respuestas completas.

El uso de agentes novedosos en combinación con melfalán y prednisona (MP) recientemente mostró mejoraría en los resultados; por ejemplo, la combinación de melfalán

y prednisona más bortezomib resulta en mejoría significativa en las tasas de respuesta, tiempo a la progresión, y supervivencia libre de progresión comparada con melfalán y prednisona solos.<sup>53</sup> La elección del agente o combinación de agentes depende de muchos factores, incluidos la edad y el estado de desempeño general del paciente, factores pronóstico, y etapa de la enfermedad, así como la preferencia del paciente.<sup>4</sup>

De acuerdo con las directrices recientes de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), las opciones de tratamiento para los pacientes con mieloma *de novo* que no son susceptibles de trasplante incluyen: melfalán y prednisona (MP); melfalán, prednisona y talidomida (MPT); melfalán, prednisona y bortezomib (VMP); vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD); talidomida y dexametasona (TD) y doxorubicina liposomal, vincristina y dexametasona (DVD).<sup>3</sup>

A pesar de que las respuestas a la terapia son comunes, las recaídas son inevitables. Por tanto, el tratamiento está centrado en una secuencia de terapias con el propósito de alcanzar respuestas duraderas y modificar así el curso de la historia natural de la enfermedad.<sup>54</sup> (Figura 2)<sup>55</sup>

### Pacientes con mal pronóstico

El reconocimiento de la heterogeneidad clínica del mieloma múltiple propició la identificación de ciertas características que confieren mayor riesgo de resistencia al tratamiento o recaída temprana. Entre los grupos identificados se encuentran:

- Pacientes ancianos que no son elegibles para trasplante de células troncales hematopoyéticas y que con frecuencia tienen comorbilidades que complican el tratamiento. La incidencia ajustada a la edad por debajo de los 65 años es 2.1/100,000 de la población y 30.1 por arriba de dicha edad. La mediana de supervivencia para un paciente menor de 65 años en estadio II es de 50 meses, de acuerdo con el ISS; mientras que sólo es de 37 meses para un paciente mayor de 65 años en estadio similar.<sup>56</sup>
- Pacientes con enfermedad avanzada, ya que generalmente tienen una concentración sérica elevada de  $\beta 2$  microglobulina (34% de los pacientes tiene un nivel de  $\beta 2$  microglobulina de  $\geq 5.5$  mg/dL).<sup>10</sup>
- Pacientes con daño renal significativo. Hasta 30% de esos pacientes tiene daño renal significativo al mo-

## Mieloma múltiple: Progresión de la enfermedad<sup>54</sup>

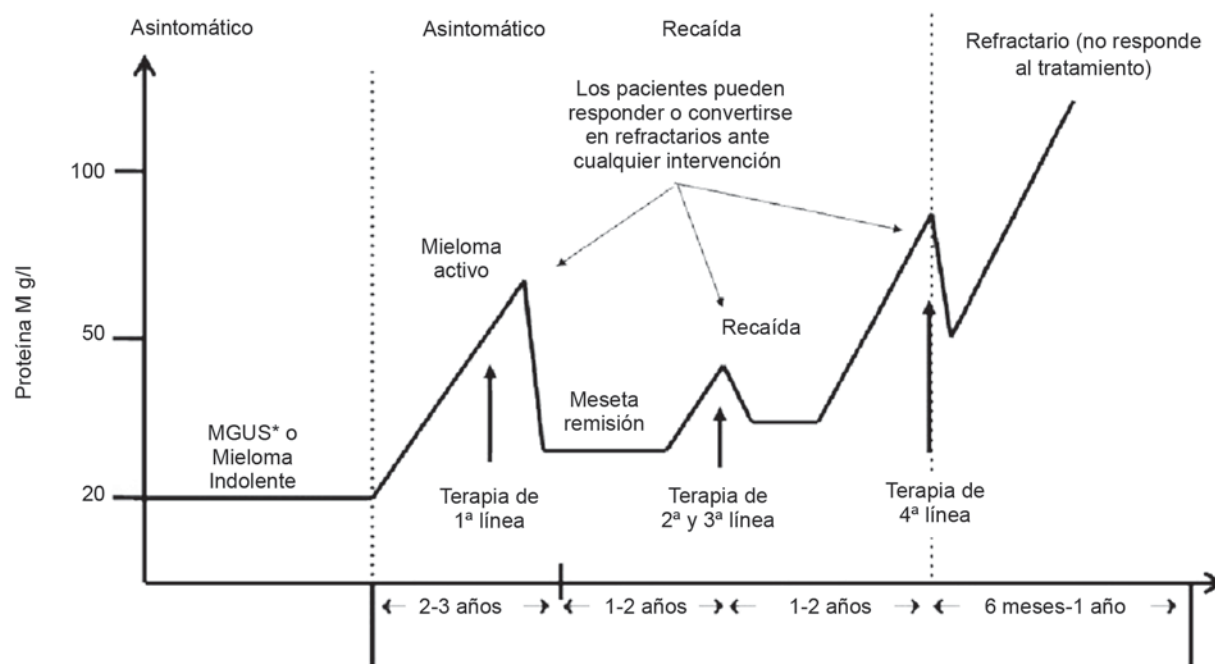


Figura 2.

- Puntos de corte para el diagnóstico, que aumenta a más de 50% con el transcurso de la enfermedad.<sup>57</sup>
- Pacientes con ciertas anomalías citogenéticas (Anexo 8).<sup>58</sup> Cerca de 25% de los pacientes tiene un pronóstico pobre por anomalías citogenéticas, como la pérdida del cromosoma 13, t(4;14), t(14;16), t(14;20) t(8;20) o del 17p13 (hasta 20% de los pacientes con mieloma tienen pérdida del 13, 15% t(4;14), 6-8% t(14;16), t(14;20) ó t(8;20) y 10% 17p13).<sup>9,59</sup>
- Pacientes con proliferación aumentada, evidente mediante un índice de marcaje de células plasmáticas mayor de 3.018.
- Pacientes con desregulación de la expresión de los genes que mapean al cromosoma 1p o 1q 47. Cerca de 13% de los pacientes tiene anomalías de este tipo.<sup>60</sup>
- Pacientes con expresión reducida de la CD27 con enfermedad clínicamente agresiva.<sup>61</sup> La CD27 es un

miembro del receptor del factor de necrosis tumoral y normalmente se expresa en las células plasmáticas, en las células T periféricas, y en un subconjunto de células B maduras.

- Otros factores: estado funcional deficiente; etapa del ISS; concentración de la hemoglobina; concentración de la creatinina sérica; concentración del calcio sérico; concentración de la albúmina sérica; extensión de la implicación de la médula ósea; morfología plasmoblástica; concentración sérica de lactato deshidrogenasa; concentración sérica de proteína C reactiva.

Conforme a lo publicado por Fonseca<sup>8</sup> los pacientes pueden estratificarse conforme a la información del Cuadro 5.

### Importancia de la respuesta completa

Al parecer, lograr una respuesta completa (RC) se asocia con mayor supervivencia en pacientes con mie-

**Cuadro 5.** Estadificación de riesgo<sup>a</sup>

<i>Riesgo alto</i>	<i>Riesgo medio <sup>a</sup> (75%)</i>
Cualquiera de los siguientes:	La ausencia de rasgos de riesgo alto y la presencia de cualquiera de los siguientes:
t(4;14) mediante FISH	Hiperdiploidia
t(14;16) o t(14;20) mediante FISH	t(11;14) mediante FISH
Deleción 17q13 mediante FISH	t(6;14) mediante FISH
Deleción 13 o aneuploidia mediante análisis de metafase	
Índice marcador de células plasmáticas >3.0	

Abreviaturas: FISH hibridación fluorescente *in situ*.

<sup>a</sup> Los pacientes sólo deben ser considerados en verdadero riesgo bajo si los marcadores están acompañados de  $\beta$ -2-microglobulina < 5.5 mg/L, LDH < 250 o índice marcador de células plasmáticas < 1.0. De forma semejante, la  $\beta$ -2-microglobulina < 3.5 mg/L podría modificar de modo favorable el curso de pacientes de riesgo genético alto.

loma múltiple que recibieron terapia con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas periféricas, pero hasta ahora no se ha confirmado en el tratamiento de primera línea de pacientes no elegibles para trasplante.

### Fundamentos para el trasplante de células troncales hematopoyéticas en mieloma múltiple

Enfermedad incurable secundaria a células plasmáticas clonales transformadas.

La proliferación, supervivencia y desarrollo de resistencia se presentan mediante la interacción de las células clonales y el microambiente.

Una terapia efectiva erradica las células clonales y desestabiliza su interacción con el microambiente, lo cual facilita el control de la enfermedad por un tiempo considerable.

Una terapia de dosis altas (TDA) provoca una citorreducción máxima y resultados en un alto porcentaje más alto de RC/nRC/RPMB que con la terapia convencional sola.

Las respuestas favorables se relacionan con mejoría en SLR, SG<sup>62-64</sup> RC = respuesta completa; nRC = no respuesta completa; RPMB = respuesta parcial muy buena; SRL = supervivencia libre de recaída; SG = supervivencia general.

### Clasificación de los pacientes para poder elegir el tratamiento ideal

Desde el inicio del tratamiento, siempre deberá considerarse si el paciente es apto para trasplante de células hematopoyéticas periféricas, con el fin de no iniciar terapias que puedan afectar el procedimiento futuro (alquilantes, radioterapia). De modo que deberá tomarse en cuenta una clasificación que incluya: edad, nivel socio-cultural, persistencia de insuficiencia renal, insuficiencia orgánica, estado físico general y estado de riesgo. En general, los factores a considerar para determinar si un paciente no es apto para trasplante son:

- Edad mayor a 65 años.
- Estado funcional inadecuado en las escalas *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y Karnofsky (Anexos 9 y 10).<sup>65,66</sup>
- Comorbilidades

### Citorreducción en pacientes no aptos para trasplante

Los nuevos medicamentos, como bortezomib, talidomida o lenalidomida, en combinación con la quimioterapia tradicional, son los tratamientos de elección en este grupo de enfermos (Cuadro 6). Para dosis y combinaciones y nivel de evidencia véanse los anexos 1, 2, 5 y 7. En este tipo de pacientes no hay restricciones para la indicación de medicamentos mielotóxicos (alquilantes, nitrosureas, radiaciones, etc.), porque no se pretende conservar la función medular para trasplante.

### Citorreducción en pacientes aptos para trasplante

El trasplante debe efectuarse al momento de la máxima respuesta antitumoral. Para pacientes aptos para trasplante de células hematopoyéticas, el propósito del tratamiento inicial es lograr una citorreducción rápida sin perjudicar la movilización de las células hematopoyéticas.

### Tratamiento de inducción para cosecha de células

En la actualidad, ya no se administra el esquema con VAD, aunque se sigue el recomendado por la NCCN (Cuadro 7). En la actualidad, la dexametasona se administra en diferentes combinaciones:

\* Dexametasona: 40 mg/IV u oral/ día, (días 1 - 4, 9-12 y 17-21)

40 mg/IV u oral/ día, (días 1, 8, 15, 22)

20 mg/IV u oral/ día, (días 1, 8, 15, 22)



**Cuadro 6.** Terapia de inducción primaria para pacientes no aptos para trasplante (v.1 2010, MYEL-D)<sup>3</sup>

Dexametasona (categoría 2B)  
 Lenalidomida / dosis baja de dexametasona (categoría 1)  
 Doxorubicina liposomal/ vincristina/ dexametasona (DVD) (categoría 2B)  
 Melfalán/prednisona (MP)  
 Melfalán/prednisona/bortezomib (MPB) (categoría 1)  
 Melfalán/prednisona/talidomida (MPT)  
 Talidomida/dexametasona (categoría 2B)  
 Vincristina/doxorubicina/dexametasona (VAD) (categoría 2B)

Todas las recomendaciones toman como base los niveles de evidencia de la NCCN (Anexo 2).

Los medicamentos utilizados en diferentes combinaciones, previos al trasplante, son: talidomida, bortezomib, lenalidomida (Anexo 2 y evaluar el grado de evidencia, NCCN). Todo esto se efectúa hasta lograr la respuesta máxima para realizar el trasplante, lo cual puede durar aproximadamente 4-6 ciclos antes del trasplante. También deben aplicarse 80-100 mg de aspirina diariamente junto con medidas para evitar el estreñimiento.<sup>67-69</sup>

**Trasplante autólogo de células hematopoyéticas**

En el caso de los trasplantes, el protocolo sugerido es el siguiente:

- Régimen de acondicionamiento:
  - a) Se recomienda melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> IV en dosis única. En México no se encuentra en presentación endovenosa, por lo que una opción es melfalán 220 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dividido en dos dosis.<sup>70</sup>
- Esquema de movilización:
  - b) Filgrastim 10 a 15 mg/kg/5 días y cosechar a partir del día cinco. Para mejorar la calidad de la cosecha de las células hematopoyéticas puede combinarse

**Cuadro 7.** Terapia de inducción primaria para pacientes aptos para trasplante (v.1 2010, MYEL-D)<sup>3</sup>

Talidomida/dexametasona  
 Bortezomib/dexametasona (categoría 1)  
 Lenalidomida\*/dexametasona (categoría 1)  
 Bortezomib/talidomida/dexametasona (categoría 1)  
 Bortezomib/doxorubicina/dexametasona (categoría 1)  
 Bortezomib/lenalidomida\*/dexametasona (categoría 2B)

\*Considere la posibilidad de un cultivo de células troncales hematopoyéticas de sangre periférica en caso de administración prolongada de lenalidomida.

Todas las recomendaciones toman como base los niveles de evidencia de la NCCN (Anexo 2).

con algunos otros fármacos, como ciclofosfamida o plerixafor.

**Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas****Régimen de acondicionamiento**

A diferencia del tratamiento autólogo, no se recomienda algún régimen de acondicionamiento específico. Éste deberá indicarse de acuerdo con la experiencia de cada centro.

**Trasplante con regímenes convencionales de acondicionamiento**

Debido a la alta mortalidad relacionada con el tratamiento, este tipo de terapia sólo debe realizarse por medio de estudios de investigación clínica.

**Trasplantes no mieloablativos**

Este es el trasplante que se recomienda después del autólogo. En casos seleccionados, puede ser un tratamiento de elección de primera línea, después de la citorreducción. No se recomienda algún régimen de preparación específico, pero deberá indicarse de acuerdo con la experiencia de cada centro.

**Mantenimiento postrasplante o postremisión**

Los nuevos tratamientos están en estudio para demostrar o descartar su utilidad en esta etapa; no obstante, se sugiere la terapia del Cuadro 8 (guías de la NCCN).<sup>3</sup>

Talidomida: 100 mg/oral/día por un mes y, posteriormente, escalar a 200 mg si es tolerado. Deben indicarse 80-100 mg de aspirina al día e implantar medidas para evitar el estreñimiento.<sup>67-69</sup>

En la actualidad no se recomienda el interferón porque no ha demostrado eficacia.

**Tratamiento del paciente con mieloma múltiple en recaída**

Durante casi 40 años, la combinación de MP ha sido el patrón de referencia de cuidado en pacientes con mieloma no tratados, no aptos para trasplante autólogo de células

**Cuadro 8.** Terapia de mantenimiento (v.1 2010, MYEL-D)<sup>3</sup>

Interferón (categoría 2B)  
 Esteroides (categoría 2B)  
 Talidomida (categoría 1) ± prednisona (categoría 2B)

Todas las recomendaciones toman como base los niveles de evidencia de la NCCN (Anexo 2).

troncales hematopoyéticas. A pesar de que las respuestas al MP son frecuentes (cerca de la mitad de los pacientes logra una respuesta con esta combinación), la RC es rara.<sup>2</sup> El logro de respuesta con MP es un proceso gradual y las respuestas máximas pueden llevar varios meses. Además, la supervivencia general con micloma múltiple es sólo de 2-3 años.<sup>71</sup> En general, la terapia de rescate es la que propone la NCCN. (Cuadro 9) Sin embargo, con base en nuestra experiencia y en los tratamientos disponibles en México, los autores de esta guía proponemos las siguientes recomendaciones:

**Cuadro 9.** Terapia de rescate (v.1 2010, MYEL-D)<sup>3</sup>

Bendamustina (categoría 2B)  
 Bortezomib\* (categoría 1)  
 Bortezomib/dexametasona  
 Bortezomib/lenalidomida/dexametasona (categoría 2B)  
 Bortezomib/doxorubicina liposomal\* (categoría 1)  
 Ciclofosfamida-VAD  
 Dexametasona  
 Dexametasona, ciclofosfamida, etoposida y cisplatino (DCEP)  
 Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etoposida (DT-PACE)  
 Ciclofosfamida en dosis altas  
 Lenalidomida/dexametasona (categoría 1)  
 Lenalidomida  
 Repetición de terapia de inducción primaria (en caso de recaída a los seis meses)  
 Talidomida  
 Talidomida/dexametasona

\*Se prefiere la combinación bortezomib /doxorubicina liposomal a monoterapia con bortezomib. Todas las recomendaciones toman como base los niveles de evidencia de la NCCN (Anexo 2).

### Recomendaciones

- Bortezomib + melfalán + prednisona (VMP):
  - a) Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana en las semanas uno, dos, cuatro y cinco en un ciclo de seis semanas, por cuatro ciclos. Ciclos cinco a nueve. Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana en el primer día de las semanas uno, dos, cuatro y cinco en un ciclo de seis semanas, por cinco ciclos.
  - b) Melfalán 9 mg/m<sup>2</sup> una vez al día en los días uno, dos, tres y cuatro de cada ciclo de seis semanas.
  - c) Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> una vez al día en los días uno, dos, tres y cuatro de cada ciclo de seis semanas.
- Melfalán + prednisona (MP):
  - a) Melfalán: 9 mg/m<sup>2</sup>/día/ 4 días, en ayuno (30 minutos antes del alimento). Cada 28 días. Hasta la respuesta máxima.
  - b) Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/día/oral/4 días. Cada 28 días. Por las mañanas.
- Bortezomib + dexametasona:
  - a) Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8, 11 cada 21 días por 8 ciclos.
  - b) Dexametasona: 40 mg/IV/día, (días 1 a 4 y 15 a 19 en el primer ciclo), posteriormente cada mes.
- Bortezomib + dexametasona + doxorubicina liposomal por ocho ciclos, o hasta obtener la máxima respuesta:
  - a) Dexametasona: 40 mg/IV/día, días 1 a 4 cada 28 días.
  - b) Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, cada 28 días por 8 ciclos.
  - c) Doxorubicina liposomal: 30 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 28 días.
- Bortezomib + ciclofosfamida + prednisona por ocho ciclos, o hasta obtener la máxima respuesta:
  - a) Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22.
  - b) Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup>/IV día 1 cada 28 días.
  - c) Prednisona: 50 mg/m<sup>2</sup>/oral día, días 1 a 4 cada 28 días.
- Melfalán + prednisona + talidomida:
  - a) Melfalán: 9 mg/m<sup>2</sup>/día/ 4 días, en ayuno (30 minutos antes del alimento). Cada 28 días. Hasta respuesta máxima.
  - b) Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/día/oral / 4 días. Cada 28 días. Por las mañanas.
  - c) Talidomida: 100 mg/día/oral, por un mes y posteriormente escalar a 200 mg si es tolerado. Deben aplicarse 80-100 mg de aspirina diariamente e implantar medidas para evitar el estreñimiento.
- Ciclofosfamida + prednisona + talidomida:
  - a) Ciclofosfamida 3 mg/kg/día/oral / 7días, cada 28 días.
  - b) Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/día/oral / 4 días. Cada 28 días. Por las mañanas.
  - c) Talidomida: 100 mg/día/oral, por un mes y posteriormente escalar a 200 mg si es tolerado. Deben aplicarse 80-100 mg de aspirina diariamente e implantar medidas para evitar el estreñimiento.
- Talidomida + dexametasona + ciclofosfamida:
  - a) Dexametasona: 40 mg/IV/día, (días 1 a 4 y 15 a 19 en el primer ciclo), posteriormente cada mes.
  - b) Talidomida: 100 mg/oral/día por un mes y posteriormente escalar a 200 mg si es tolerado. Deben

aplicarse 80-100mg de aspirina al día y observar medidas para evitar el estreñimiento.

- c) Ciclofosfamida a razón de 1 g/m<sup>2</sup>/oral o IV, distribuida en cuatro días a dosis iguales, es mejor la vía endovenosa. El fármaco se agrega a cada ciclo de dexametasona. El resto del esquema no sufre modificaciones. La ciclofosfamida puede administrarse en dosis única el primer día, en casos seleccionados.
- d) El bortezomib y la lenalidomida son los medicamentos con mayor actividad en esta fase de la enfermedad. Es recomendable utilizarlos en combinación con otros medicamentos como agentes alquilantes, esteroides. La combinación con doxorubicina liposomal es también muy útil. Otros medicamentos aislados o combinados que pueden ser de utilidad son: etoposido, cisplatino, vincristina, VAD.

Algunos enfermos en recaída pueden responder a tratamientos tradicionales, como melfalán-prednisona, VBMCP, dosis intermedias de melfalán o ciclofosfamida. Todo paciente en recaída es susceptible de recibir un trasplante autólogo o alogénico.

Otras recomendaciones del panel:

- Ciclofosfamida, talidomida y dexametaxona en pacientes no aptos para trasplante
- Melfalán dosis intermedias en rescate.

## REFERENCIAS

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21-33.
2. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Multiple Myeloma. Practice Guidelines in Oncology, 2007. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf)
4. Smith A, Wisloff F, Samson D, UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2005; 132:410-451.
5. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Genetic predisposition for monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:601-603.
6. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar Romero L. Multiple myeloma in Mexico: A single institution, twenty-year experience. *Arch Med Res* 2004; 35: 163-167.
7. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmán JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study *Blood* 2009; 113:5412-7.
8. Dispenzieri A, Rajkumar VS, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and risk-adapted Therapy (mSMART): Consensus Statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:323-41.
9. Stewart A, Bergsagel P, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007; 21:529-534.
10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-3420.
11. IMWG. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121:749-757.
12. Raabs MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple Myeloma. *Lancet* 2009; 374:324-339.
13. Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, Durie BG, Crowley, JJ. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J of Haematol* 2003; 122: 441-450.
14. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. D. 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 Transplantation 1998; 102:1115-1123.
15. Durie BG, Harousseau JL, San Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473.
16. Rajkumar SV, San Miguel JF 2009 Guidelines for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the 2008 International Myeloma Workshop Consensus Panel I. Available from: <http://www.mw-deli09.com/spargoProgramPresentationDetails.asp>
17. Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, Yamazaki A, Shirato H, Kobayashi S, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasma-cytoma by whole-body F-18 FDG position emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 870-873.
18. Orchard K, Barrington S, Buscombe J, Hilson A, Prentice G, Mehta A. Fluoro-deoxyglucose position emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117:133-135.
19. Schirmer H, Buck AK, Bergmann L, Reske SN, Bommer M. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18: 841-845.
20. Abstracts Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma, available from: <http://www.faqs.org/abstracts/Health/Erythropoietin-treatment-of-anemia-associated-with-multiple-myeloma.html>
21. Mittelman M, Zeidman A, Fradin Z, Magazanik A, Uri H, Amos C. Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Multiple Myeloma-Associated Anemia. *Acta Haematol* 1997; 98:204-210.
22. Ludwig H, Pecherstorfer M, Leitgeb C, Fritz E. Recombinant Human Erythropoietin for the Treatment of Chronic Anemia in Multiple Myeloma and Squamous Cell Carcinoma. *Stem cells* 1993; 11:348-355.

23. Escala de analgesia del dolor. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/index.html>
24. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Furosemda.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Furosemda.htm)
25. Disponible en: <http://www.saludzac.gob.mx/plm/prods/36630.htm>
26. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6)
27. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-387.
28. Desikan R, Veksler Y, Raza S, Stokes B, Sabir T, Li ZJ, et al. Nephrotic proteinuria associated with high-dose pamidronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;119, 496-499.
29. Chang JM, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of Zoledronic Acid. *N Engl J Med* 2003; 349:1676-1678.
30. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004; 65:634-641.
31. Jones SG, Dolan G, Lengyel K, Myers B. Severe increase in creatinine with hypercalcemia in thalidomide-treated myeloma patients receiving zoledronic acid infusion. *Bri J Haematol* 2002; 119: 576-577.
32. Heinz L, Johannes D, Helmut G, Alois L, Johannes G. Reversal of acute failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Hematologica* 2007; 92:1411-1414.
33. Knusden LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53:207-212.
34. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150:1693-5.
35. Winerals CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1347-1361.
36. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 1999; 13:79-90.
37. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982; 96: 47-50.
38. Towmey JJ. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1973;132:562-565.
39. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981;71:935-940.
40. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population based study. *Blood*, 2000; 95: 7-11.
41. Jacobson DR, Zolla-Pazner S. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986;13:282-290.
42. Rayner HC, Haynes AP, Thompson JR, Russell N, Fletcher J. Perspectives in multiple myeloma: survival, prognostic, factors and disease complications in a single centre between 1975 and 1988. *Q J Med* 1991;79:517-525.
43. Chapel JM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994;343:1059-1063.
44. Kyle RA, Disperenzi A. Neurological aspects of monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and related disorders. In: *Multiple Myeloma and Related Disorders*. G. Gahtron, B.G.M. Durie & D. Samson, Arnold, London, 2004;p:350-365.
45. Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-436.
46. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Hullin C, et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial. American Society for Oncology Annual Meeting. Chicago, Illinois. *J Clin Oncol* 2008;26(18S).
47. Oakervee H, Popat R, Cavenagh JG. Use of bortezomib as induction therapy prior to stem cell transplantation in frontline treatment of multiple myeloma: impact on stem cell harvesting and engraftment. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1910-1921.
48. Popat R, Oakervee H, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol* 2008;141:512-516.
49. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21:2035-2042.
50. Facon T, Mary J, Harousseau J, Huguet F, et al. Superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. American Society for Clinical Oncology Annual Meeting. Atlanta, Georgia. *J Clin Oncol* 2006;24(18S).
51. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Musto P, Capparella V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 2:825-831.
52. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in early untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165-2172.
53. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New Engl J Med* 2008; 359:906-917.
54. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Besinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus re-



- port from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379-398.
55. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, Globocan 2000. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Available from: [http://www.emro.who.int/ncd/cancer\\_globocan.htm](http://www.emro.who.int/ncd/cancer_globocan.htm)
  56. Orłowski RZ. Initial therapy of Multiple Myeloma patients who are not candidates for stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:338-47.
  57. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005; 103:1195-1200.
  58. Multiple Myeloma and other plasma cell neoplasms treatment. National Cancer Institute, U S 2008. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/HealthProfessional/page7>
  59. Terpos E, Eleutherakis-Papaïakovou V, Dimopoulos MA. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:803-814.
  60. Shaughnessy JD, Zhan F, Burington BE, Huang Y, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007;109:2276-2284.
  61. Morgan TK, Zhao S, Chang KL, Haddix TL, Domanay E, Cornbleet J, et al. Low CD27 expression in plasma cell dyscrasias correlates with high-risk disease: an immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol* 2006;126:545-551.
  62. Wang M, Delasalle K, Thomas S, Giral S, Alexanian R. Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma. *Blood* 2006;108:123a-124a.
  63. Alexanian R, Weber D, Giral S, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith T, et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001;127:1037-1043.
  64. Harousseau JL, Attal M, Moreau P, Garban F, Facon T, Avet-Loiseau, et al. The prognostic impact of complete remission (CR) plus very good partial remission (VGPR) in a double-transplantation program for newly diagnosed multiple myeloma (MM). Combine results of the IFM 99 trials. *Blood* 2006;108:877a
  65. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/mostrar-file.asp?ID=4305>
  66. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
  67. Ludwig H, Zozer N. Aspirin supportive care in multiple myeloma. *Best Practices & Research Clinical Haematology* FALTA EL AÑO 20:817-835.
  68. Zangari M, Elice F, Tricot G. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1411-1418.
  69. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide-and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423.
  70. Vela Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Rangel D, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus IV melaphan. *Ann Hematol* 2007; 86:277-282.
  71. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ.: A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: A single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009, Apr 6 [Epub ahead of print].
  72. Reyes-Torres V, Hernández-Arizpe A, López-Otero A, Ruiz-Delgado G, Kramis-Cerezo JL, Ruiz-Argüelles GJ. El AMD3100 (plerixafor) puede mejorar la movilización de células hematopoyéticas para hacer trasplantes autólogos. Informe de un caso. *Medicina Univ* 2009; 11:202-206.
  73. Ruiz-Argüelles GJ. Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010;15:1-3.
  74. Parker SL, Davis KJ, Wingo PA, Ries LA, Heath W (Jr). Cancer statistics by race and ethnicity. *CA Cancer J Clin* 1998;48:31-48.

## ANEXOS

### Anexo 1. Categorías de evidencia y consenso de la NCCN<sup>3</sup>

Categoría 1: Recomendación basada en un nivel alto de evidencia (e.g. estudios controlados al azar) y consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2A: Recomendación basada en un nivel bajo de evidencia y consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2B: Recomendación basada en un nivel bajo de evidencia y sin consenso de la NCCN (sin discrepancias significativas).

Categoría 3: Recomendación basada en cualquier grado de evidencia, pero que refleja discrepancias significativas.

Todas las recomendaciones son categoría A, a menos que se indique lo contrario.

*Practice Guidelines in Oncology- v.2.2009 NCCN*



**Anexo 2.** Niveles de evidencia (Adaptado de <sup>4</sup>)

Ia	Evidencia obtenida de los metanálisis de estudios controlados y aleatorizados.
IIb	Evidencia obtenida por lo menos de un estudio controlado y aleatorizado.
IIa	Evidencia obtenida por lo menos de un estudio bien diseñado, no al azar, incluyendo estudios de fase II y estudios de control de caso.
IIb	Evidencia obtenida por lo menos de otro tipo de estudio bien diseñado, cuasi-experimental, <i>i.e.</i> estudios sin intervención propuesta, incluyendo estudios de observación.
III	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, descriptivos, no experimentales. Evidencia obtenida del metanálisis, de estudios controlados al azar o estudios de fase II, la cual sólo se publica en forma de resumen.
IV	Evidencia obtenida de informes u opiniones del comité de expertos y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas.

**Anexo 4.** Panel: criterios CRAB para mieloma múltiple activo (Adaptado de <sup>12</sup>)**C: hipercalcemia**

Concentración de calcio > 0.25 mmol/L (> 0.5 mg/dL) por encima del rango normal o > 2.75 mmol/L (>10.5 mg/dL)

**R: disfunción renal**

Concentración de creatinina > 173 mmol/L (>2 mg/dL)

**A: anemia**

Concentración de hemoglobina 20 g/L por debajo del rango ó < 100 g/L

**B: lesiones óseas**

Lesiones óseas líticas de osteoporosis con fracturas por compresión

**Otras características**

Hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 por año)

**Anexo 3.** Criterio de respuesta EBMT/IBMTR/ABMTR\*<sup>11</sup>

Respuesta completa	No se detecta proteína-M en suero u orina por inmunofijación durante un mínimo de 6 semanas y hay menos del 5% de células plasmáticas en la médula ósea.
Respuesta parcial	>50% de reducción del nivel de proteína M en suero y/o 90% de reducción de excreción de cadena ligera libre en orina o una reducción a <200 mg/24h durante 6 semanas +
Respuesta mínima	25-49% de reducción del nivel de proteína M en suero y/o 50-89% de reducción en la excreción de cadena ligera en orina que aún excede 200 mg/24 h durante 6 semanas+
Sin cambio	No cumple ninguno de los criterios de respuesta mínima o enfermedad progresiva
Estabilización	Sin evidencia de daño continuo al órgano o tejido relacionado con mieloma <25% de cambio en los niveles de proteína M y excreción de la cadena ligera durante 3 meses.
Enfermedad progresiva	Daño en órgano o tejido relacionado con el mieloma que continúa a pesar de la terapia o su reaparición en la fase de estabilización >25% de aumento del nivel de proteína M en suero (>5g/l) y/o >25% de aumento del nivel de proteína M en orina (>200 mmg24 h y/o >25% de aumento de células plasmáticas en médula ósea (por lo menos 10% en términos absolutos)++
Recaída	Reaparición de la enfermedad en pacientes en CR previamente, incluyendo detección de paraproteína por inmunofijación

\*EBMT, Grupo Europeo para trasplante de Sangre y Médula; IBMTR, Registro Internacional de Trasplante de médula ósea, ABMTR, Registro de Trasplante de Médula y Sangre Autólogo.

+Para pacientes con mieloma no secretor solamente, se requiere reducción de células plasmáticas en la médula ósea en >50% del número inicial (respuesta parcial) o 25-49% del número inicial (respuesta mínima).

++En mieloma no secretor, las células plasmáticas en la médula ósea deben aumentar en >25% y por lo menos 10% en términos absolutos; el examen MRI puede ser útil en pacientes seleccionados.

**Anexo 5.** Criterios del International Myeloma Working Group para uniformar los criterios de respuesta<sup>16</sup>

Subcategoría de respuesta	Criterio de recaída
Enfermedad Progresiva (EP) <sup>1</sup>	Se define como uno o más de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento de 25% de la proteína sérica desde la respuesta más baja,</li> <li>- proteína M en suero y/o (el aumento absoluto debe ser de <math>\geq 0.5</math> g/L)<sup>2</sup></li> <li>- proteína M en orina y/o (el aumento debe ser de <math>\geq 200</math> mg/24 hrs.)</li> <li>- sólo en pacientes sin niveles medibles de proteína M en suero y orina, la diferencia entre los niveles de CLL involucrados y no involucrados. El incremento absoluto debe ser de <math>&gt;10</math> mg/dL</li> <li>- la cuenta de células plasmáticas en la médula ósea debe ser de <math>\geq 10\%</math><sup>3</sup>.</li> <li>- desarrollo definitivo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejido blando o aumento definitivo en el tamaño de lesiones óseas existentes o plasmocitomas de tejidos blandos.</li> <li>- desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido <math>&gt;11.5</math> mg/dl o <math>2.65</math> mmol/l), que puede ser atribuido solamente al trastorno proliferativo de células plasmáticas. **</li> </ul>
Recaída clínica <sup>1</sup>  (Empleado para calcular el tiempo a la progresión y supervivencia libre de progresión y todos los valores para todos los pacientes, incluidas las RC)	Se requiere de una o más de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>- indicadores directos de incremento de enfermedad y/o disfunción final de órganos (criterios CRAB<sup>2</sup>, calcio, insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas, ver anexo);</li> <li>- desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas.</li> <li>- aumento definitivo en el tamaño de los plasmocitomas o lesiones óseas. Se define como aumento definitivo a 50% de aumento (y al menos de 1 cm), medido por medio de series por la suma de productos de los diámetros cruzados de la lesión medible.</li> <li>- hipercalcemia disminución de la hemoglobina de <math>\geq 2</math> g/dl</li> <li>- elevación de la creatinina sérica <math>\geq 2</math> mg/dl</li> </ul>
Recaída de la RC <sup>1</sup> (Empleado sólo si los valores finales estudiados son supervivencia libre de enfermedad, SLE) <sup>4</sup>	Uno o más de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> <li>- reaparición de la proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis.</li> <li>- Desarrollo de <math>\geq 5\%</math> de células plasmáticas<sup>3</sup> en la médula ósea.</li> <li>- aparición de cualquier señal de progresión (por ejemplo, nuevo plasmocitoma, lesión ósea lítica o hipercalcemia).</li> </ul>

<sup>1</sup> Todas las categorías de recaída requieren de dos evaluaciones consecutivas realizadas en cualquier momento, antes de ser clasificadas como recaída o progresión de la enfermedad y/o determinar cualquier terapia nueva.

<sup>2</sup> Para progresión de enfermedad, los aumentos de  $\geq 1$  mg/dL en proteína M sérica son suficientes para determinar recaída, en caso de que la proteína M sérica será  $\geq 5$  g/dL.

<sup>3</sup> Recaída después de RC con valor divisorio de 5% *versus* 10% para otras categorías de recaída.

<sup>4</sup> Para calcular el tiempo para progresión y la supervivencia libre de progresión, los pacientes de RC también deberían ser evaluados mediante el criterio de progresión de enfermedad, enlistado arriba.

\* Esta categoría es utilizada sólo si el criterio de valoración estudiado es supervivencia libre de enfermedad. (Nota de los autores de este documento).

\*\* Para pacientes con enfermedad medible, esta definición es idéntica a la de los criterios EBMT.

**Anexo 6.** Eritropoyetina <sup>20-22</sup>

Anemia	Síntomas	Tratamiento
	Fatiga Depresión	Eritropoyetina, 3 veces a la semana durante seis meses Con nivel de hemoglobina $<11$ g/dl, se administra 150 U/kg de eritropoyetina combinante humana 3 veces a la semana (subcutánea). Si no se observa respuesta después de 4 semanas, es posible aumentar la dosis a 300 U/kg.

**Anexo 7.** Información farmacológica<sup>24-26</sup> (Contiúa en la siguiente página)

<i>Fármaco</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Dosis</i>	<i>Principales efectos adversos</i>
Talidomida	Transtornos graves de la piel Cáncer Mieloma múltiple	Administración oral de 25 a 800 mg/día de acuerdo con la enfermedad a tratar. En el caso de mieloma múltiple, 100 mg/oral/día durante un mes, después incrementar a 200 mg si es tolerado.	Somnolencia leve Estreñimiento Xerostomía Erupción cutánea Neutropenia Debilidad
Bortezomib	Mieloma múltiple	Administración IV de 1.3mg/m <sup>2</sup> /dosis de 3 a 5 segundos dos veces por semana, durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11. Posteriormente, descanso de diez días. Tres semanas constituyen un ciclo de tratamiento. Programa de mantenimiento: una vez a la semana durante cuatro semanas (días 1, 8, 15 y 22) y período de descanso de 13 días. Deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas.	Neuropatía periférica Hipotensión Alteraciones cardíacas Eventos hepáticos Trombocitopenia Náuseas Diarrea Estreñimiento Vómito Síndrome de lisis tumoral
Pamidronato Clodronato	Mieloma múltiple Metástasis óseas líticas Hipercalemia inducida por tumor Enfermedad ósea de Paget Hipercalemia secundaria a neoplasias malignas	Administración IV única de 90 mg en una infusión mensual	Hipocalcemia Asintomática Fiebre Anemia Trombocitopenia Linfocitopenia Hipocalcemia Sintomática Cefalea Insomnio Somnolencia Náusea Vómito Diarrea
Ácido zoledrónico	Dolor óseo Hipercalemia Fracturas patológicas	Infusión IV de 2, 4 mg durante 15 minutos cada tres o cuatro semanas.	Escalofríos Dolor óseo Fatiga Fiebre Náusea Vómito
Sulfametoxazoltrimetoprima	Infecciones respiratorias, genitourinarias, del aparato digestivo, de la piel, oculares	Administración oral, cada doce horas durante cinco días. En caso de mieloma múltiple, tres veces a la semana.	Diarrea Mareo Cefalea Pérdida de Apetito Náusea Vómito Sensibilidad Cutánea
Aciclovir	Infecciones causadas por citomegalovirus, cefalea por virus del herpes, varicela zoster	Administración oral, 200 mg cada 4 horas. En caso de mieloma múltiple, 400 mg/12hrs/5-7días, posterior a cada ciclo.	Inflamación en el sitio de inyección Náusea Vómito Exantema Prurito Fotosensibilidad

**Anexo 7.** Información farmacológica<sup>24-26</sup> (Continuación)

<i>Fármaco</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Dosis</i>	<i>Principales efectos adversos</i>
Itraconazol	SIDA Cáncer Infecciones micóticas	De 200 hasta 600 mg/día. En caso de mieloma múltiple, 200 mg c/24hrs, durante 5-10 días.	Náusea Vómito Erupción cutánea
Lenalidomida	Síndromes mielodisplásicos Mieloma múltiple	10 a 25 mg / día	Trombocitopenia Neutropenia Prurito Erupción cutánea
Melfalán	Cáncer testicular Linfoma no Hodgkin Sarcoma osteogénico Cáncer de mama Mieloma múltiple Rabdomiosarcoma pediátrico Trasplante de células hematopoyéticas periféricas	150 mg /kg / día. En caso de mieloma múltiple, 200 mg/m <sup>2</sup> , en dosis única; o VO 220 mg/en dos dosis; o 9 mg/m <sup>2</sup> / día en los días 1, 2, 3 y 4 de cada ciclo de seis semanas.	Toxicidad hemática Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Anemia Agranulocitosis Anafilaxia Erupción cutánea Angina
Prednisona	Antiinflamatorio Antirreumático Antialérgico Mieloma múltiple	5 a 60 mg por día (oral, adultos) 0.14 a 2 mg/kg / día (oral, niños) En caso de mieloma múltiple, 50 a 60 mg/m <sup>2</sup> /día/oral, cada 28 días.	Úlcera péptica Pancreatitis Acné o problemas Cutáneos Síndrome de <i>Cushing</i> Arritmias Alteraciones del ciclo menstrual Debilidad muscular Náusea Vómitos
Furosemida	Terapia adjunta en edema pulmonar agudo (parenteral) Cirrosis hepática Enfermedad renal Síndrome nefrótico Hipertensión Mieloma múltiple	20 a 80 mg, dosis única (edema) En hipertensión, de acuerdo al paciente	Pancreatitis Ictericia Irritación oral y gástrica Vasculitis sistémica Necrosis intersticial Anemia aplásica Trombocitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica Leucopenia Anemia Hipotensión ortostática Hiperglucemia Glucosuria Tromboflebitis Fiebre

**Anexo 8.** Alteraciones citogenéticas de valor pronóstico<sup>58</sup>

<i>Alteración</i>	<i>Riesgo</i>
Ninguna	Normal
Hiperdiploidia	Normal
t(11;14)	Normal
t(6;14)	Normal
del 17p	Alto
t(4;14)	Alto
t(14;16)	Alto
del 13	Alto
Hipodiploidia	Alto

**Anexo 9.** Escala ECOG<sup>65</sup>

<i>Grado</i>	<i>ECOG</i>
0	Plenamente activo, capaz de llevar a todos los trabajos. Enfermedad sin restricción
1	Restringido en la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario, por ejemplo, el trabajo de la casa o el trabajo de oficina
2	Ambulatorio y capaz de autocuidarse, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Más del 50% de las horas del día de vigilia
3	Capaz sólo de autocuidarse, en cama o silla de ruedas. Más del 50% de las horas del día de vigilia
4	Totalmente deshabilitado. No se puede autocuidar. Totalmente confinado a la cama o silla de ruedas
5	Muerto

**Anexo 10.** Escala de Karnofsky<sup>66</sup>

- 100 Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad.
- 90 Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves.
- 80 Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
- 70 Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
- 60 Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
- 50 Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.
- 40 Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
- 30 Invalidez grave, hospitalización indicada.
- 20 Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
- 10 Muy grave, progresión rápida de la enfermedad.
- 0 Muerte