

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA
2010**

**Sociedad Argentina
de
Hematología**



1

Datos referenciales

Patología hematológica

Mieloma Múltiple

Integrantes del equipo

Dra. Dorotea Fantl

Dra. María del Carmen Curutchet

Dr. Gustavo Kusminsky

Dr. Valentín Labanca

Dr. Luis Quiroga

Dr. Julio César Sánchez Avalos

Dra. Irma Slavutsky

Introducción

El desorden de células plasmáticas incluye un amplio espectro evolutivo que comienza con una fase premaligna, denominada “gammapatía monoclonal de significado incierto” (MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de células plasmáticas con secreción de una gammaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase más agresiva denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático” y finalmente al “mieloma múltiple sintomático” (MM).^(1, 2)

El MM es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por presentar una banda monoclonal, una infiltración de la médula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco. Corresponde al 1% de las neoplasias y al 13% de las hemopatías malignas. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años, siendo rara su presentación antes de los 35 años. Es una enfermedad heterogénea ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras otros viven más de diez años, es así que en el futuro, el tratamiento seguramente se adecuará a nuevos criterios pronósticos.⁽³⁾

Objetivos de esta guía

Objetivo Nº	
1	Establecer pautas diagnósticas.
2	Clasificar y establecer pronósticos
3	Unificar recomendaciones terapéuticas.
4	Contribuir a la toma de decisiones.
5	Definir criterios de respuesta.
6	Orientar el monitoreo.

Clasificación de gammopatías monoclonales y criterios diagnósticos

Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS)

Estas gammopatías se diagnostican habitualmente en pacientes asintomáticos, como hallazgos en el proteinograma de una “banda monoclonal”. Pueden asociarse a diferentes patologías hematológicas, autoinmunes, hepatitis, etc. (Tabla 1) o a proliferación linfoplasmocitaria (Tabla 2), en cuyo caso las posibilidades de representar diferentes formas de “plasmocitosis” clonales y evolucionar a MM son mayores.

Los criterios diagnósticos de MGUS, la patogénesis de su progresión a MM y los factores predictivos de esta progresión figuran en las Tablas 3 y 4. ^(1, 3, 4, 5, 6)

Tabla 1. Gammopatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS)

Asociados a diferentes patologías**➤ Hematológicas**

- ✓ **Síndromes Linfoproliferativos:** LLC-B, Linfomas, LCV, etc.
- ✓ **SMD – NMP** (MF, PV, LMC).
- ✓ **HPN – Aplasia Células Rojas**, etc.

➤ Autoinmunes o Inmunosupresión.

- ✓ LES, AR, Esclerodermia, Polimiositis, Tiroiditis, HIV, etc.
- ✓ Trasplante de Riñón, Hígado, Corazón, CPH, etc.

➤ Dermatológicas: Esclerodermia, pioderma gangrenoso, xantogranuloma, etc.**➤ Hepáticas:** HCA (virus C).**➤ Endocrinológicas:** Hiperparatiroidismo.**➤ Misceláneas:** Hemosiderosis Pulmonar, Sarcoidosis, Neoplasias, etc.

Tabla 2. MGUS

Asociados a proliferación Linfoplasmocitaria

- Amiloidosis (AL).
- Enfermedad de cadenas pesadas o livianas.
- Macroglobulinemia / Linfoma Linfoplasmocítico.
- Plasmocitoma o Mieloma Múltiple.
 - ✓ Solitario.
 - ✓ Extramedular .
 - ✓ Osteoesclerótico (POEMS).

- MM “indolente”.
- MM “activo” (difuso / focos múltiples).

MGUS → MM “indolente o asintomático” → MM “activo” (sintomático)
(80-100% de los MM tienen antecedente de MGUS entre 4-10 años previos a su diagnóstico).

• Patogénesis de progresión a MM

Mayores cambios genéticos, mayor angiogénesis en MO, citoquinas relacionadas a lesión ósea, agentes infecciosos.

Interacción de células plasmáticas clonales y microambiente de médula ósea.

Tabla 3. MGUS

- GM: < 3 g/dl.
- MO: < 10% de Cel. Plasmáticas.
- No otras patologías asociadas (SLP).
- No lesión de “órganos blanco”.
- Tiene alteraciones genéticas comunes con MM (30-50%) (inestabilidad genética), pero con menor frecuencia que en MMI y MM Sintomático).
 - ✓ Hiperdiploidia (40-50%).
 - ✓ t (11; 14) –t(4;14)– t (14; 16) – del.Cr13 – gan Cr 1q.

Tabla 4. MGUS

✓ **Factores Predictivos de Progresión a MM**

- Tipo y nivel de GM (IgA e IgM - > 2.5 g/dl, IgD, IgE).
- Alteración de la relación K/ Lambda en suero.
- Porcentaje de CP en MO (>5%).
- Disminución de otras Igs (inmunoparesia).
- Inmunofenotipo aberrante en CP (C. de flujo).
- Células plasmáticas “aneuploide” en M.O.
- Cadenas livianas en orina (?).
- “ Labeling Índice de CP” (?).
- Nivel de albúmina (?).
- Gammapatía bi o triclonal: no valor predictivo.

✓ **Progresión a MM:** 1% x año.

✓ **Conducta:** - No tratamiento.
- Controles periódicos.

Mieloma Múltiple Indolente (Smoldering) o Asintomático

Esta entidad constituye una clara evolución a MM sintomático (MMS) si bien un cierto porcentaje de pacientes puede tener una larga evolución antes de presentar lesiones orgánicas (lesión de órganos blancos) que haga necesario iniciar tratamiento.

Los criterios diagnósticos y factores predictivos de progresión y porcentaje de evolución a MM sintomático, figuran en las Tablas 5 y 6.^(3, 5, 7)

Tabla 5. MM “indolente” (Smoldering)

- GM: > 3 g/dl.
- MO: ≥ 10% de Células Plasmáticas Clonales.
- No lesión de “órganos blanco”.

➤ **Factores Predictivos de Progresión a MM “sintomáticos”**

- ✓ Nivel de GM (> 4g/dl).
- ✓ Porcentaje de CP en MO (>20%).
- ✓ Tipo de infiltración de M.O. (difusa).
- ✓ GM IgA – Disminución de otras Igs – Cadenas livianas en orina.
- ✓ Alteración de relación K / Lambda en suero.
- ✓ Lesión ósea en RNM (?).

Tabla 6. MM “indolente”

➤ **Progresión a MM “ sintomático”**

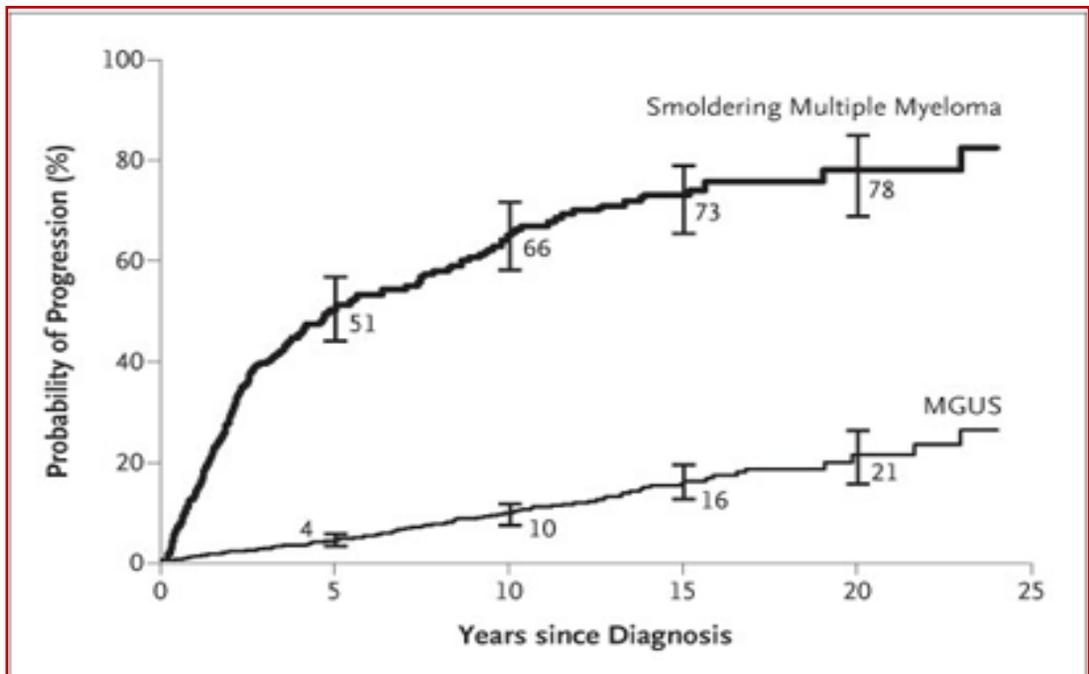
- El 10 % de los pacientes progresa por año en los primeros 5 años del diagnóstico.
- El 3 % por año entre los 5 -10 años siguientes del diagnóstico.
- El 1% por año entre los 10 y 20 años del diagnóstico.

➤ **Conducta:** - **No tratamiento**

- Controles periódicos frecuentes
- Tratamiento en Fase Experimental:
 - Bifosfonatos – Claritromicina.
 - Talidomida – Lenalidomida + Dexa.

En el gráfico 1, se muestran las diferentes probabilidades de evolución del MGUS y el MM Indolente a MMS, que demuestran claramente la diferencia pronóstica evolutiva de ambas entidades.⁽⁷⁾

Gráfico 1



Mieloma Múltiple Sintomático (MMS)

El criterio más importante que distingue esta entidad es la aparición de lesiones orgánicas, provocadas por la infiltración de células plasmáticas o por la inmunoglobulina anormal (cadenas pesadas o livianas de la gammapatía monoclonal). Estas lesiones son conocidas por el acrónimo CRAB (Calcio elevado, ReniA lesión renal, Anemia y lesiones óseas líticas u osteoporosis severa) (Tabla 7).^(3, 8, 9)

Ocasionalmente pueden existir otros tipos de disfunción orgánica que son suficientes para establecer el diagnóstico, siempre que estén en relación con la masa celular tumoral o efectos fisiopatogénicos de la gammapatía monoclonal (Síndrome de hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones recurrentes).

En pacientes con “lesiones focales múltiples” y sin infiltración difusa de MO, es necesaria la biopsia de una lesión, para establecer el diagnóstico. Lo mismo en casos de “plasmocitomas extraóseos”.

En ausencia de una banda monoclonal sérica o de cadenas livianas en orina (“MM no secretor”), es necesario demostrar una infiltración de MO >30% de células plasmáticas “clonales” (restricción de cadenas livianas intracitoplasmática).

Estos criterios diagnósticos se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. MMS

- Proteína monoclonal presente en suero u orina.
- Cel. Plasmáticas monoclonales $\geq 10\%$ en M.O. o biopsia de plasmocitoma.
- Disfunción orgánica relacionada al Mieloma:
 - Calcio elevado en suero (>10.5 mg/L).
 - Insuficiencia Renal (Creatinina > 2 mg/dl).
 - Anemia (Hb < 10 gr/dl o <2 gr el Valor Normal).
 - Lesión ósea (Bone) lítica u osteoporosis.
- ✓ Otras disfunciones: síndrome hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses).
- ✓ Otras alternativas: en MM “no secretor” o plasmocitoma solitario o solamente osteoporosis: Cel. Plasmáticas $> 30\%$ en MO.

Diagnósticos diferenciales del MMS

Es importante distinguirlo del MGUS y del MM indolente (ver criterios diagnósticos). Algunas enfermedades autoinmunes, carcinomas metastásicos, linfoma, etc. pueden tener manifestaciones clínicas y de laboratorio comunes con el MM, incluso lesiones osteolíticas, gammapatía monoclonal, plasmocitosis de MO, La biopsia de las lesiones osteolíticas e identificación de plasmocitosis monoclonal permiten hacer el diagnóstico definitivo.

La amiloidosis primaria (AL) y la asociada a MM, pueden habitualmente distinguirse por el mayor nivel de la gammapatía monoclonal y porcentaje de infiltración plasmática de MO, presencia de lesiones osteolíticas, dolor óseo, hipercalcemia, etc., presente en los casos de MM.^(3 10)

Macroglobulinemia de Waldenström / Linfoma linfoplasmocítico, caracterizados por una gammapatía monoclonal tipo IgM, debe ser distinguido de los raros casos de MM IgM. El aumento de células plasmáticas en MO y la existencia de lesiones osteolíticas, orientan al diagnóstico de MM.^(3 10)

Algunas formas atípicas de presentación del MM

Leucemia de Células Plasmáticas (LCP)^(10, 11)

Es una rara y agresiva forma de presentación del MM (LCP primaria) o de evolución final (LCP secundaria).

Se caracteriza por el aumento de células plasmáticas clonales en sangre periférica: $\geq 2000/\mu\text{l}$ o $\geq 20\%$ del recuento leucocitario.

Las alteraciones proteicas, infiltración plasmática de MO, lesiones osteolíticas y otras disfunciones de órganos blanco, son las habituales del MM sintomático, pero presentan con mayor frecuencia pancitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia y plasmocitomas extraóseos.

Su tratamiento debe ser agresivo, dado su grave pronóstico.

Plasmocitoma Óseo Solitario^(3,10)

Criterios diagnósticos

1. Lesión osteolítica única, con infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia.
 2. Gammapatía monoclonal sérica y/o cadenas livianas en orina, de baja concentración.
 3. Biopsia de MO, sin evidencias de células plasmáticas clonales.
- Además del estudio radiográfico óseo, es conveniente efectuar RNM y/o PET-TAC para excluir otras lesiones óseas u extra óseas, no evidenciadas por las radiografías.
 - Pueden evolucionar a MM.
 - Estudios de cadenas livianas en suero pueden ser de utilidad en su control evolutivo.

Plasmocitoma Extraóseo (Extramedular)^(3,10)

Criterios diagnósticos

1. Lesión extra ósea, con infiltración por Células Plasmáticas Clonales, demostrado por biopsia.
 2. Gammapatía monoclonal sérica y/o cadenas livianas en orina de baja concentración o que pueden estar ausentes.
 3. Biopsia de MO sin evidencias de Células Plasmáticas Clonales.
 4. Ausencia de lesión de "órganos blancos" relacionados al MM.
- Estas lesiones se localizan en tracto respiratorio superior (senos paranasales, nasofaríngeo, laringe) (80%), pero pueden aparecer también en tubo digestivo, SNC, mamas, tiroides, etc.
 - Se identifican en estudios radiológicos, pero es conveniente efectuar RNM y/o PET-TAC para conocer mejor su extensión u otras localizaciones.
 - Estudios de cadenas livianas libres en suero pueden ser de utilidad en su control evolutivo.

Mieloma Múltiple Osteoesclerótico (Síndrome POEMS) ^(3,10, 12)

El Síndrome POEMS (**p**olineuropatía, **o**rganomegalia, **e**ndocrinopatía, banda **m**onoclonal, **d**ermatopatía /skin) puede ocurrir asociado a esta rara forma de MM o a Enfermedad de Castleman.

Criterios Diagnósticos

1. Presencia de una proliferación clonal de células plasmáticas a nivel de lesión ósea esclerótica, demostrada por biopsia.
2. Lesión ósea esclerótica (única o múltiple), asociada a polineuropatía y una o más de otras manifestaciones como: organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia) endocrinopatías (ginecomastia, atrofia testicular, etc.), alteraciones en piel (hipertrichosis, hiperpigmentación, etc.), policitemia, trombocitosis, etc.
3. La gammapatía monoclonal puede ser IgG, A o M y en la mayoría de los casos con cadenas livianas lambda.

Las lesiones óseas son escleróticas y/o líticas.

Estudios a efectuar en pacientes al diagnóstico o con sospecha diagnóstica de MM

Los estudios enumerados a continuación sirven para establecer el diagnóstico, tipo de gammapatía monoclonal, extensión de la enfermedad, de la masa tumoral, de lesión de “órganos blanco” y otros, son útiles para establecer estadio de la enfermedad y criterios pronósticos. Varios de ellos son necesarios en el estudio basal para el seguimiento evolutivo y respuesta al tratamiento.⁽⁹⁾

▪ Historia Clínica y Examen físico

Laboratorio hematológico: -Hemograma completo.

- Eritrosedimentación.

- Hemostasia de orientación (T. Quick, PTTK, T.T.).

▪ Estudio de MO:

- Punción y Biopsia de MO.

-Inmunohistoquímica CD38, CD138, Kappa citoplasmática Lambda citoplasmática.

- Inmunofenotipo por Citometría de Flujo K citoplasmática Lambda citoplasmática, CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20, CD117, CD10.

- Citogenético (bando cromosómico – delección/monosomía Cr 13).

- FISH (13q14, 17p13, 14q32).

Análisis Bioquímicos: - Urea- Creatinina – Electrolitos.

- Hepatograma .

- LDH y β 2-Microglobulina.

- Calcio sérico.

- Orina completa y proteinuria de 24 hs.

Estudios Proteicos:

- Proteinograma electroforético sérico.

-Dosaje de IgG, A y M séricos.

- Inmunofijación de suero y orina (identificación de cadenas pesadas y livianas de la gammapatía monoclonal)*.

- Proteinograma electroforético de orina (en casos de proteinuria).

- Nivel y relación de cadenas livianas libres en suero (Kappa/ Lambda).

Efectuarlos especialmente en MM no secretor.

* De no encontrarse gammapatía monoclonal en suero, completar estudio con inmunofijación para cadenas pesadas IgD e IgE.

Estudios Complementarios:

- Rx ósea (cráneo, columna, pelvis, fémures y húmeros). Ante sospecha clínica de otras lesiones óseas, Rx de huesos comprometidos.

- **En circunstancias especiales**
 - ✓ RNM (lesión vertebral, compresión de canal medular, compromiso de SNC o meníngeo).
 - ✓ TAC (sin contraste) o PET/TAC en sospecha de lesiones extraóseas o si se utilizará para evaluar respuesta al tratamiento.
 - ✓ Centellograma óseo con Tc-MIBI.
 - ✓ Densitometría ósea.
 - ✓ Viscosidad sérica (con alta concentración de gammapatía monoclonal IgA o de sospecharse síndrome de hiperviscosidad).
 - ✓ De sospecharse Amiloidosis: investigar amiloide en biopsia de médula ósea, punción de grasa abdominal o biopsia de recto.
 - ✓ De sospecharse Crioglobulinemia: investigarlas en suero.
 - ✓ Rearreglo de Cadenas Pesadas por PCR (si se utilizara para evaluar respuesta al tratamiento (EMR).
 - ✓ Tipificación HLA del paciente y hermanos: en casos de probable alotrasplante de CPH en la evolución.

Pronóstico

Factores de Pronósticos

En relación al huésped

- Edad.
- Comorbilidades.
- Insuficiencia renal.

En relación con la carga tumoral

- Beta 2 microglobulina.
- LDH.
- Estadío Durie Salmon / ISS.

Intrínsecos del tumor

- Morfología de la célula plasmática: (plasmoblástico es desfavorable).
- Labeling Índice >3%.
- Citogenético.

Estadificación del MM (Criterios de Durie y Salmón)⁽¹³⁾

Estadio	Criterios
I. Baja Masa Tumoral	Todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">○ Hemoglobina >10 gr/dl.○ Calcio sérico normal o <10.5 mg/dl.○ Radiología ósea normal (grado 0) o plasmocitoma solitario único.○ Bajo nivel de producción de proteína monoclonal.<ul style="list-style-type: none">• IgG <5.000 mg/dl.• IgA <3.000 mg/dl.• Cadenas ligeras en orina <4 gr/24 horas.
II. Masa tumoral intermedia	No cumple criterios de estadio I y III.
III. Alta masa tumoral	Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">○ Hemoglobina <8.5 gr/dl.○ Calcio sérico >12 mg/dl.○ Lesiones óseas avanzadas (grado 3).○ Alto nivel de producción de paraproteína monoclonal:<ul style="list-style-type: none">• IgG >7.000 mg/dl.• IgA >5.000 mg/dl.• Cadenas ligeras en orina >12 gr/24 hs.

Subclasificación

A. Función renal relativamente normal (Creatinina sérica <2 mg/dl).

B. Creatinina sérica >2 mg/dl.

Grados de afectación ósea

Grado 0 Radiología ósea normal.

Grado 1 Osteoporosis generalizada.

Grado 2 < 4 regiones con lesiones óseas.

Grado 3 > 4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

Índice Pronóstico Internacional (IMWG) – (ISS) ¹⁴

Estadio	Criterios
I.	B2 M mg/dl <3.5 ALB g/dl ≥ 3.5
II.	B2 M mg/dl <3.5 ALB g/dl < 3.5 o B2 M mg/dl 3.5 – 5.5
III.	B2 M mg/dl >5.5

Características citogenéticas

Los estudios citogenéticos en MM han mostrado un alto porcentaje de pacientes con cariotipo normal (50-70%) directamente asociado al bajo índice de replicación de las células plasmáticas (CP) y a la ventaja proliferativa de las células mieloides normales. La introducción de la técnica de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) en núcleos interfásicos hizo factible la detección de rearrreglos genómicos no identificables por citogenética convencional, aumentando significativamente el número de casos patológicos (80%).^(15, 16)

A nivel cromosómico, los pacientes pueden dividirse en dos grandes grupos:

1. los que presentan cariotipos **hiperdiploides**, con ganancia de cromosomas, considerados de buen pronóstico, y
2. aquellos con cariotipos **no hiperdiploides**, con número modal variable (hipodiploide, pseudodiploide, pseudotri o tetraploides), asociados a peor evolución clínica.⁽¹⁷⁾

Dentro del **primer grupo**, la ganancia de cromosomas no es al azar, siendo más frecuentes las trisomías de los cromosomas impares 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y 21, observándose una menor incidencia de alteraciones estructurales.

El **segundo grupo** presenta translocaciones cromosómicas recurrentes que involucran principalmente al gen de *IGH* (cadena pesada de las inmunoglobulinas), ubicado en 14q32, o en mucha menor medida, a uno de los genes de las cadenas livianas: lambda (22q11) o kappa (2p12), que translocan con diferentes oncogenes. Ambos grupos indicarían la existencia de dos caminos diferentes en la patogénesis del MM.⁽¹⁸⁾ En la **Tabla 8** se detallan las anomalías, su frecuencia, los genes involucrados y las características clínicas asociadas.

Además de estas anomalías primarias, existen **alteraciones secundarias** asociadas a la progresión de la enfermedad. Éstas incluyen: deleción 13q o monosomía del cromosoma 13 (45% de los casos), deleción de 17p13 (TP53) (8-10%) y alteraciones estructurales del cromosoma 1, particularmente ganancia de 1q y pérdida de 1p (45%), cifra que alcanza el 100% en leucemia de células plasmáticas¹⁹. Cabe destacar que existe un alto nivel de asociación entre la deleción 13q y las translocaciones que involucran IGH, particularmente con la t(4;14)(p16;q32) (84%) así como entre las delaciones 13q y 17p (77% de los casos). Por el contrario, no hay asociación entre deleción 17p y t(4;14)(p16;q32). Asimismo, la presencia de cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones) y de alteraciones del cromosoma 13 en metafase se encuentra asociada a mala evolución clínica.

Resumiendo, podríamos dividir las alteraciones genómicas en alto, intermedio y bajo riesgo:

Alto riesgo (20% de los pacientes)

- t(14;16)(q32;q23) (FISH)
- t(14;20)(q32;q11) (FISH)
- del(17)(p13) (FISH)
- del13q o monosomía 13 en metafase (citogenético)
- Cariotipo complejo

Riesgo intermedio (15%)

- t(4;14)(p16;q32) (FISH)

Bajo riesgo (65%)

- Hyperdiploidía
- t(11;14)(q13;q32) (FISH)
- t(6;14)(p21;q32) (FISH)

Tabla 8: Distribución de anomalías citogenéticas en pacientes con mieloma múltiple

Grupo (%)	Genes	Características clínicas
Hiperdiploide (45)		Pronóstico favorable, IgG-κ. Mayor edad. Lesiones óseas.
No- Hiperdiploide (40)		Enfermedad agresiva, IgA-λ. Individuos más jóvenes.
Rearreglos de ciclinas t(11;14)(q13;q32) t(6;14)(p21;q32) (2) t(12;14)(p13;q32)	<i>CCND1/IGH</i> <i>CCND3/IGH</i> <i>CCND2/IGH</i>	Enf. Favorable. Lesiones óseas.
t(4;14)(p16;q32) (15)	<i>FGFR3-MMSET/IGH</i>	Pronóstico intermedio. Lesiones óseas poco frecuentes.
Rearreglos de MAF t(14;16)(q32;q23) (5) t(14;20)(q32;q11) (2) t(8;14)(q24.3;q32) (<1)	<i>IGH/MAF</i> <i>IGH/MAFB</i> <i>MAFA/IGH</i>	Enfermedad agresiva.
t(6;14)(p25;q32) (2)	<i>IRF4/IGH</i>	Escasa información.
Otras alteraciones (15)		Variable.

Recomendaciones diagnósticas

En este contexto, los estudios genéticos en MM deberían incluir:

- ° Estudio citogenético al momento del diagnóstico. Para ello se sugiere realizar un procesamiento directo con dos horas de incubación, un cultivo sin estimular de 72 hs y un cultivo estimulado con Pokeweed Mitogen de 96 hs, a fin de ampliar las posibilidades de detección del clon neoplásico.
- ° Análisis por FISH empleando un primer panel que incluya las sondas: RB1 (13q14), TP53 (17p13) e IGH (14q32). Si esta última se encuentra rearrreglada se sugiere continuar el estudio con al menos las sondas CCND1/IGH [t(11;14)(q13;q32)], asociada a pronóstico favorable, y FGFR3-MMSET/IGH [t(4;14)(p16;q32)], asociada a pronóstico intermedio.
- ° De ser posible, se sugiere efectuar el análisis por FISH en combinación con la identificación de células plasmáticas (seleccionadas por CD138, inmunofluorescencia para cadenas livianas o morfología), a fin de aumentar la sensibilidad del método.
- ° El panel podría expandirse a la detección de otras alteraciones como: amplificación de 1q, deleción de 1p, deleción 12p o ganancia del cromosoma 5.

El tratamiento actual para pacientes con mieloma múltiple sintomático se puede dividir en inducción, de consolidación (que se utilizan menos para los pacientes de edad muy avanzada), tratamientos de mantenimiento y cuidados médicos de soporte.

Para pacientes con mieloma asintomático no hay evidencias, en la actualidad, que el tratamiento temprano prolongue la sobrevida comparada con la iniciación del tratamiento en el momento de la aparición de los síntomas.

El tratamiento inicial estará condicionado fundamentalmente por la edad, 65 años, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y su preferencia. Es importante evitar fármacos como el melfalán durante el tratamiento de inducción en aquellos pacientes que serán sometidos a un trasplante para no comprometer la recolección de células hematopoyéticas.⁽²⁰⁾

Pacientes con indicación de trasplante

Los pacientes son tratados habitualmente con 4 cursos de quimioterapia antes de la recolección de células hematopoyéticas, a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante y lograr la remisión completa. El obtener una remisión completa antes del autotrasplante de CPH, se asocia a un significativo aumento de la supervivencia libre de enfermedad.⁽²¹⁾ Este impacto pronóstico de alcanzar una remisión completa o una muy buena remisión parcial, llevó a introducir la talidomida y el bortezomib combinados con dexametasona o quimioterapia convencional en la inducción del tratamiento y compararla con los resultados alcanzados por el trasplante.

El uso de la combinación de talidomida con dexametasona se basó inicialmente en estudios randomizados comparando regímenes basados en Talidomida (Tal/Dex), Tal+VAD, Talidomida, doxorubicina, dexametasona (TAD) versus dexametasona o VAD, demostrando una tasa de respuesta del 64 al 76%^(22, 23) Los estudios que evaluaron en primera línea al Bortezomib, inhibidor del proteasoma, ya sea como agente único con una respuesta aproximada del 40% o en combinación con dexametasona comparándolo con VAD demostraron una respuesta superior ya sea pre o post trasplante.⁽²⁴⁾

Basado en estos datos la combinación de Bortezomib con dexametasona y talidomida^(25, 26) o doxorubicina⁽²⁷⁾ es recomendada como tratamiento de inducción pre-trasplante por un panel de expertos de las guías de NCCN, como evidencia grado 1.

La efectividad de la combinación con ciclofosfamida fue demostrada en tres ensayos fase II alcanzando una respuesta global del 88%.^(28, 29, 30)

Pacientes sin indicación de trasplante

Los pacientes mayores de 65 años o que no alcanzan dicha edad y tienen importantes co-morbilidades no son pasibles de un trasplante autólogo, por lo tanto pueden recibir un esquema de tratamiento que contenga alquilantes.

Recientemente han surgido combinaciones con melfalán, prednisona, talidomida (MPT), y melfalán, prednisona, bortezomib (MPV) para utilizar en primera línea. Estudios randomizados de MPT vs MP han demostrado un aumento en la respuesta, en la sobrevida libre de eventos y aumento de la sobrevida.^(31, 32) Como resultado, el esquema MPT es actualmente el tratamiento de elección para pacientes que no tienen indicación de trasplante, con evidencia grado 1.

La asociación de Bortezomib, Melfalán, Prednisona (MPV), demostró ser superior a MP con un seguimiento medio de 36.7 meses, disminuyendo el riesgo de muerte en un 35%. La sobrevida global fue del 68.5% en el brazo del bortezomib comparado con 54% en el brazo MP.⁽³³⁾

Basado en los resultados del estudio Vista la combinación MPV es la recomendación con una evidencia grado 1 para ser utilizada en inducción de pacientes no trasplantables.

Existen otros estudios en curso que evalúan la asociación de cuatro drogas (MPTV) comparándolas con las tres anteriormente referidas (MPV) en donde se demostraría que el agregado de Talidomida aumenta el porcentaje de respuestas globales, aun sin traducirse esto en un incremento de la sobrevida global.⁽³⁴⁾

1. Criterios de respuesta de los pacientes con Mieloma Múltiple

De acuerdo con la European Bone Marrow Transplantation (EBMT).⁽³⁵⁾

✓ **Remisión Completa (RC).** Se requieren todos los siguientes criterios:

- Ausencia de la proteína monoclonal en suero y orina por inmunofijación, mantenida un mínimo de 6 semanas.
- Menos de 5% de células plasmáticas en la médula ósea y en la biopsia ósea.
- El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.
- Desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos.

✓ **Remisión Parcial (RP).** Se requieren todos los siguientes criterios:

- Reducción de > 50% de la proteína monoclonal en suero, mantenida un mínimo de 6 semanas.
- Reducción de > 90% en la excreción de cadenas livianas en orina de 24Hs (o menos de 200mg/24hs) , manteniendo un mínimo de 6 semanas.
- En pacientes con mieloma no secretor , reducción de >50% de células plasmáticas en el medulograma o en la biopsia, manteniendo un mínimo de 6 semanas.
- Reducción de 50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiografías o examen físico).
- El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.

✓ **Respuesta mínima (RM).** Se requieren todos los siguientes criterios:

- A. Reducción del 25 al 49% de la proteína monoclonal en suero, mantenida un mínimo de 6 semanas.
- B. Reducción del 50 al 89 % en la excreción de cadenas livianas en orina de 24Hs (que siempre será > de 200mg/24hs) , mantenido un mínimo de 6 semanas.
- C. En pacientes con mieloma no secretor, reducción del 25 al 49% de células plasmáticas en el medulograma o en la biopsia ósea, mantenido un mínimo de 6 semanas.
- D. Reducción de 25 al 49% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiografías o examen físico).
- E. El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.

✓ **Enfermedad Estable**

Valores estables, cambios < del 25% sobre el dato documentado en el momento de la valoración de respuesta mantenido un mínimo de 3 meses.

✓ **Recaída tras RC.** Se requieren al menos uno de los siguientes criterios:

- A. Reparición de la paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria, en dos determinaciones seguidas una vez descartada la reconstitución oligoclonal inmune.
- B. Plasmocitosis medular > 5 % en aspirado de MO o en biopsia ósea.
- C. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o claro aumento de tamaño de lesiones óseas residuales (las fracturas por compresión o aplastamiento no excluyen la respuesta mantenida y pueden no indicar progresión).
- D. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11.5 mg/dL ó 2.8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

✓ **Progresión.** Se requieren todos los criterios siguientes:

- A. Aumento del nivel de paraproteína monoclonal sérica >25 %, o un incremento en valor absoluto de al menos 500 mg/dl confirmado al menos una vez en nueva determinación analítica.
- B. Aumento del 25 % en el nivel de excreción de cadenas livianas por la orina de 24 horas o un incremento en valor absoluto de al menos 200 mg/24 h., confirmado en nueva determinación analítica.
- C. Incremento superior al 25 % en la cifra de células plasmáticas previa en aspirado medular o biopsia ósea, siempre que el porcentaje total de células plasmáticas sea superior al 10 %.
- D. Claro aumento de las lesiones líticas o de plasmocitomas de tejidos blandos existentes previamente.
- E. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas de tejido blando. (las fracturas por aplastamiento o compresión, no excluyen la respuesta y pueden no indicar progresión).
- F. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11.5 mg/dl o 2.8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

2. Criterios de Respuesta del Mieloma Múltiple

(International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria⁽³⁶⁾)

✓ Respuesta Completa*

- A. Inmunofijación negativa en suero y orina, y
- B. menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea ** y
- C. desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos.

✓ Respuesta Completa Restringida

- A. Remisión completa como se definió en el párrafo anterior, más
- B. cadenas livianas libres normales en suero, y
- C. ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

✓ Muy Buena Remisión Parcial

- A. Proteína monoclonal detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no por electroforesis.
- B. Reducción de > 90% o más del componente monoclonal en suero y de las cadenas livianas en orina (< 100 mg en 24Hs).

✓ Remisión Parcial

- A. Reducción de $\geq 50\%$ de la proteína monoclonal en suero, y reducción de $\geq 90\%$ en la excreción de cadenas livianas en orina en 24Hs, o < de 200mg /24hs.
- B. Si en suero u orina el componente monoclonal es indetectable, se requiere una reducción de los niveles del $\geq 50\%$ en la diferencia entre la cadena liviana comprometida y no comprometida.
- C. Si en suero u orina el componente monoclonal es indetectable, y las cadena liviana son indetectables en el suero por FLC se requiere una reducción del $\geq 50\%$ de las células plasmáticas en lugar de la proteína monoclonal siendo la infiltración basal de la médula ósea $\geq 30\%$.
- D. Además de los criterios anteriores, si hay presencia de un plasmocitoma extramedular se requiere una reducción de $\geq 50\%$.

✓ **Enfermedad Estable:** (no es recomendable su uso como un indicador de respuesta, la estabilidad de la enfermedad se describe con mayor precisión indicando los estimados del tiempo a la progresión.)

- A. No cumple con criterios de Remisión Completa, Muy Buena Remisión Parcial, Respuesta Parcial o Progresión.

* Todas las categorías de respuesta requieren 2 certificaciones realizadas en cualquier momento previo a instaurar un nuevo tratamiento.

La Remisión Completa, Parcial y Enfermedad Estable no deben evidenciar progresión o lesiones óseas nuevas si se realizan radiografías. Las radiografías no se requieren para certificar esta respuesta.

** No se requiere la confirmación repetida con biopsia de médula ósea.

Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

La quimioterapia en altas dosis, basada en Melfalán 200 mg/m², seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) prolonga la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con MM, que han recibido previamente quimioterapia de inducción.

Esto ha sido demostrado en los estudios publicados por el grupo Francés (IFM 90), y el estudio inglés (MRC7). Sin embargo los resultados de los estudios de US (SWOG9321), del estudio francés (MAG91), y del grupo español (PETHEMA 94), si bien han confirmado los beneficios del trasplante en relación al índice de respuestas y de sobrevida libre de enfermedad, no han mostrado beneficio en la sobrevida global con respecto a la quimioterapia en dosis estándar pretrasplante.

Estas discrepancias en los resultados pueden ser en parte explicadas por el diseño de los estudios, diferencia en los regímenes de condicionamiento y particularmente en la intensidad y la duración de la quimioterapia estándar.

A pesar de estas diferencias el trasplante autólogo de CPH es considerado actualmente el tratamiento estándar para los pacientes menores de 65 años que han recibido quimioterapia de inducción, y/o se encuentran en condiciones adecuadas para recibir altas dosis de quimioterapia. Esto se debe al beneficio en el índice de respuestas, la muy baja mortalidad relacionada al procedimiento (1 a 2%) y particularmente en la sobrevida libre de eventos, la cual oscila entre 25 y 42 meses, que representa una prolongación de 9 a 12 meses comparada con la quimioterapia estándar. Además luego del trasplante, los pacientes gozan de una excelente calidad de vida con un largo intervalo libre de tratamiento, lo cual ha transformado al trasplante en una terapia costo efectiva. Comparado con el costo de las nuevas drogas el trasplante al momento actual, ya no es más un tratamiento caro.

Desde la aparición de los nuevos agentes, se trata de determinar cuál es el rol de las altas dosis si se usan estos medicamentos en la inducción. Existen estudios que han demostrado que el trasplante luego de quimioterapia de inducción con esquemas que contengan Bortezomib, Talidomida y probablemente Lenalidomida, mejora los índices de Remisiones Completas, lo cual se ha trasladado en mejoría en la Sobrevida Libre de enfermedad. Estos datos sugerirían que la quimioterapia de inducción con nuevas drogas y el trasplante son tratamientos complementarios más que alternativos.

El uso de trasplante en Tándem (doble trasplante) ha disminuido debido a que según la experiencia del IFM y del grupo Italiano, solo se benefician de un segundo trasplante aquellos que no logran muy buena respuesta parcial (MBRP) con el primero. Además, cada vez con mayor frecuencia se realiza un segundo trasplante luego de la primera recaída, especialmente en los pacientes cuya primera remisión ha durado más de dos o tres años.

Hay trabajos que están evaluando la inclusión de las nuevas drogas, especialmente Bortezomib, en el condicionamiento del trasplante, lo cual podría aumentar el número de pacientes que logran RC luego del trasplante.

En conclusión, el trasplante autólogo de CPH, luego de quimioterapia de inducción, con o sin nuevas drogas, es el tratamiento estándar para los pacientes menores de 65 años con diagnóstico de MM, o en aquellos mayores de 65 años que se encuentren en condiciones de soportar altas dosis de quimioterapia.

Recomendaciones

Trasplante Autólogo

- En 1º remisión (completa o parcial) luego de tratamiento de inducción para pacientes clínicamente aptos menores de 65 – 70 años.
- Pacientes que obtienen respuesta menor a remisión parcial con la inducción, se sugiere rotar antes del trasplante a agentes nuevos (por ejemplo bortezomib/DXM si el esquema inicial fue talidomida/DXM) para intentar mejorar la respuesta pretrasplante.
- Segundo trasplante autólogo para las recaídas tardías (más allá de los dos años).
- Los tratamientos de inducción deben evitar los alquilantes para permitir una buena movilización de células CD34+. Puede utilizarse ciclofosfamida.
- La movilización puede hacerse con altas dosis de G-CSF o con ciclofosfamida + G-CSF.
- Para aquellos pacientes que hayan recibido lenalidomida por más de 4 ciclos antes del trasplante, se sugiere movilización con ciclofosfamida + G-CSF en lugar de G-CSF solo.
- El uso de Plerixafor, un inhibidor selectivo y reversible del receptor de la citoquina CXCR4, que bloquea su unión a la proteína SDF-1, (CXCL12) para aumentar la movilización, debe tenerse en cuenta en caso de recolección insuficiente.

Tratamiento de condicionamiento:

- MELFALÁN 200 mg/m² en día -2.
- Considerar extender a 48 – 72 hs el plazo entre la dosis de melfalán y la infusión de las células progenitoras para evitar que las mismas sean dañadas en el caso de que el paciente presente insuficiencia renal.
- En caso de Insuficiencia Renal (creatinina >2mg/dl) debe ajustarse la dosis de melfalán a 140mg/m².

Trasplante Alogénico de CPH

- Se puede considerar en pacientes muy jóvenes, la posibilidad de efectuar trasplante no mieloablatoivo y disponen de un donante histoiéntico.

Mantenimiento post Trasplante

El tratamiento de mantenimiento después del trasplante con talidomida fue realizado en cuatro estudios randomizados que demostraron un significativo beneficio en términos de remisión completa o muy buena remisión parcial y sobrevida libre de progresión y en tres de los cuatro protocolos hubo una significativa prolongación de la sobrevida global.^(37, 38)

La Lenalidomida ha demostrado su utilidad como consolidación post trasplante y mantenimiento en diversos trabajos, todos ellos demostraron una reducción del riesgo de progresión del 58 al 75%.^(39, 40) El beneficio de la utilización de lenalidomida se demostró tanto en pacientes que no alcanzaron como en los que alcanzaron una remisión completa post trasplante.⁽⁴¹⁾

El tratamiento con Bortezomid ha demostrado igual efecto favorable (Mateos et al.).

Enfermedad – recaída

La enfermedad recaída en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple reconoce distintos escenarios:

1. Recaídas luego de tratamiento previo que incluyó trasplante autólogo.
2. Recaídas en pacientes con tratamiento previo que no recibieron trasplante autólogo y elegibles para trasplante.
3. Recaídas en tratamiento de primera línea en pacientes no elegibles para trasplante.
4. Recaídas en pacientes que recibieron un trasplante alogénico.
5. Enfermedad refractaria o con resistencia primaria.

1. Pacientes que presentan recaída de la enfermedad luego de tratamiento previo con TAMO:

- a. **Tratamiento de rescate:** hay distintas opciones terapéuticas, que incluyen bortezomib en combinación con dexametasona⁽⁴²⁾ o con doxorubicina liposomal (PAD)⁽⁴³⁾, lenalidomida con dexametasona, talidomida como monoterapia o en combinación con dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido (DT-PACE)⁽⁴⁴⁾, o con ciclofosfamida y dexametasona (CTD).^(45, 46) La guías NCCN agregan ciclofosfamida y dexametasona, bortezomib o lenalidomida para pacientes recaídos y refractarios. Considerar en nuestro medio y en estos pacientes la posibilidad de melfalán oral ya que muchos no han recibido esta droga como primera línea o solo como parte del condicionamiento del trasplante.
- b. Considerar un segundo trasplante autólogo de acuerdo a sensibilidad a primer trasplante, y celularidad remanente criopreservada (evaluar cada caso). Actualmente se recomienda recolectar CPH en cantidad suficiente.
- c. En candidatos seleccionados considerar el trasplante alogénico con esquema de dosis no mieloablativas si se cuenta con un donante apropiado y el pronóstico por índice de co-morbilidades es adecuado.
- d. De contar con un ensayo clínico disponible, evaluar la inclusión del paciente en dicho ensayo.
- e. Tratamiento paliativo.

2. Recaídas en pacientes con tratamiento previo que no recibieron trasplante autólogo y elegibles para trasplante

- a. Tratamiento de reinducción o rescate y trasplante autólogo con condicionamiento con melfalán en altas dosis.

3. Recaídas en pacientes que recibieron un trasplante alogénico

- a. Suspender inmunosupresión y eventualmente realizar infusiones de linfocitos de donante.
- b. Considerar ensayo clínico.
- c. Tratamiento de rescate.
- d. Tratamiento paliativo.

4. Enfermedad refractaria o con resistencia primaria

- a. Considerar un ensayo clínico.
- b. Melfalán EV (hasta 100 mg/m²), sin rescate con CPH.
- c. Tratamiento paliativo.

Esquemas de rescate reconocidos en las guías NCCN

- ✓ Repetir tratamiento de inducción.
- ✓ Dexametasona.
- ✓ Bendamustina.⁽⁴⁷⁾
- ✓ Bortezomib monoquimioterapia.
- ✓ Bortezomib / dexametasona.
- ✓ Bortezomib/dexametasona/doxorubicina liposomal.
- ✓ Bortezomib /dexametasona /lenalidomida.
- ✓ Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona.
- ✓ Dexametasona/ciclofosfamida/etopósido/platino (DCEP).
- ✓ Dexametasona, talidomida, platino /doxorubicina / ciclofosfamida (DT-PACE).
- ✓ Ciclofosfamida/ monoquimioterapia.
- ✓ Talidomida/dexametasona.
- ✓ Lenalidomida/Dexametasona.
- ✓ Lenalidomida/ciclofosfamida/dexametasona.
- ✓ Melfalán /prednisona.

Tratamiento de las complicaciones

1. Enfermedad ósea

El 80% de los pacientes presentan lesión ósea en algún momento de la enfermedad. A lo largo de la evolución el 60% desarrollarán fracturas patológicas y el 20% se presentarán con osteopenia severa, sin lesiones osteolíticas (OL).

Los Bisfosfonatos (BF) son actualmente la principal terapéutica de la enfermedad ósea y se recomienda iniciar tan pronto como se identifique la presencia de lesiones óseas o de osteoporosis.

✓ Pamidronato: 90 mg EV en infusión no menor de 2 hs. para minimizar el riesgo de daño renal.

✓ Zoledronato: 5 mg EV en infusión de 15 min.

En ensayos de fase III zoledronato resultó ser tan eficaz como pamidronato, con la ventaja de la rapidez de infusión⁽⁴⁸⁾ pero con mayor riesgo de osteonecrosis de maxilar.

Se recomienda:

- Infusiones mensuales a 1 ó 2 años
- Uso de pamidronato mejor que ácido zoledrónico.
- Discontinuación del BF después de los 2 años, en pacientes respondedores, pero puede extenderse cuando persista enfermedad activa.
- Reiniciar en las recidivas en caso de recurrencia de enfermedad ósea.
- No tratar con BF a pacientes con gammapatía monoclonal asintomática (mieloma indolente y MGUS) ni con plasmocitoma solitario.
- Evaluación dental y vigilancia mientras reciben BF. ^(9, 50, 51,52)

Las complicaciones serias por infusión de BF son: **daño renal y osteonecrosis del maxilar.**

La **toxicidad renal** usualmente requiere suspender el BF hasta que se recupere la función renal pudiendo reiniciarse a menor dosis (zoledronato) o prolongando la infusión (pamidronato).

Osteonecrosis del maxilar: Factores de riesgo: mala higiene dental, cirugía de maxilar o extracción dentaria, edad, duración del MM, tiempo de uso del BF, y uso de ácido zoledrónico.

Una vez que ocurre, la recomendación es suspender el BF, aunque no es seguro que esto modifique la evolución de la ON ya que los BF's tienen una vida media extremadamente larga en hueso, estimada en más de 10 años.^(52,53)

Las complicaciones óseas del MM incluyen: dolor óseo, lesiones OL, fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión de la medula espinal.

Tratamiento de las complicaciones

✓ Fracturas patológicas

Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de radioterapia.

Grandes lesiones OL con riesgo de fractura: debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica. En colapsos vertebrales y dolor severo, esta indicada la vertebroplastia o cifoplastia.⁽⁵⁴⁾

✓ Compresión de la médula espinal

Debe considerarse una emergencia médica, el tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides EV y radioterapia. La cirugía descompresiva y estabilizadora se reserva para los muy raros casos de compresión medular por fractura vertebral.

✓ Hipercalcemia

Se observa en 15% a 20% de los pacientes con MM al inicio. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en el aumento del calcio iónico. Se asocia con polidipsia, poliuria, deshidratación, constipación y manifestaciones neurológicas como confusión y coma. Insuficiencia renal por nefropatía intersticial es común. También debe considerarse emergencia médica. El manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoide, diuréticos de asa como la furosemida y bisfosfonatos.

2. Insuficiencia renal

La IR es una importante comorbilidad en MM y constituye un factor pronóstico desfavorable ya que se asocia con aumento de la mortalidad temprana, pero esto puede estar relacionado a la alta asociación de IR con Estadio III.

Incidencia: creatinina > 2 mg/dl está presente en 20%, al diagnóstico y hasta 50% en la evolución. 10% requerirán diálisis.

Causas de Insuficiencia renal

Mediada por la gammapatía monoclonal: generalmente por cadenas livianas nefrotóxicas, aunque no exclusivamente:

- 1- Nefropatía Túbulo-intersticial (riñón de mieloma): por excreción de cadenas livianas.
- 2- Nefropatía por disfunción tubular proximal (S.de Fanconi)
- 3- Enfermedades por depósito de Igs Monoclonales (MIDD=Monoclonal Igs Deposition Disease), en especial cadenas livianas κ ó λ (LCDD=Light Chain Deposition Disease) en los glomérulos.

Hay 2 tipos de glomerulopatías: depósitos de tipo fibrilar por AL-amiloidosis, de cadenas livianas generalmente λ ; y depósitos no fibrilares (LCDD/MIDD), con gloméruloesclerosis nodular y glomerulonefritis membrano-proliferativa. En contraste con AL-amiloidosis, en LCDD/MIDD predominan las cadenas κ y muestran rápida evolución a IRC.

Mediada por otras causas: Hipercalcemia. Hiperuricemia. Deshidratación. Sustancias de contraste. AINES y ATB nefrotóxicos. Infiltración renal por células plasmáticas. Infecciones.

Tratamiento de las complicaciones

1. Reducir la producción de las inmunoglobulinas patogénicas: Tratar el mieloma.

La elección del esquema adecuado es crítica en pacientes con MM e IR dada la importancia de instalar un pronto y altamente eficaz tratamiento antimieloma. Bortezomib, talidomida y dexametasona son de uso creciente en 1ª línea y pueden iniciarse sin reducción de dosis. Además, el uso combinado de bortezomib y dexametasona es un enfoque atractivo no sólo en 1ª línea, (donde puede revertir la IR leve y la de reciente comienzo en el 50% de los casos) sino también en pacientes con MM recaído/refractario con IR severa y en hemodiálisis, en quienes se han reportado altas tasas de respuesta.⁽⁵⁵⁾ La mayor eficacia de bortezomib en IR se ha atribuido no sólo al rápido descenso de las cadenas livianas sino también a un probable efecto antiinflamatorio en riñón por inhibición del NFκB^(56,57). Por el contrario, el uso de lenalidomida en pacientes con daño renal requiere ajustar la dosis inicial ya que se elimina por vía renal.⁽⁵⁶⁾

Plasmaféresis: Además del tratamiento antimieloma, existen procedimientos mecánicos para remover cadenas livianas nefrotóxicas que han sido evaluados. Después de muchos años de experiencia, el rol del recambio plasmático (plasmaféresis) aún es controvertido, ya que su potencial beneficio está más basado en la opinión de expertos que en ensayos prospectivos randomizados.^(58,59)

Hemodiálisis: La tasa de respuesta a la QT de los pacientes en HD Crónica oscila entre 40-60%^(59,60) y la reversibilidad del daño renal luego de la QT no llega al 10%, siendo muy rara después de 4 meses en HD. Por otro lado, la IR *per se* no tendría un impacto negativo en la tasa de respuesta a la QT y un tercio de los pacientes que superan los primeros meses de tratamiento sobreviven más de 3 años. Por lo tanto la HDC está plenamente justificada como medida paliativa en pacientes con MM e IR irreversible.⁽⁵²⁾

Recientemente, se han desarrollado y comercializado membranas especiales de hemodiálisis para remover cadenas livianas circulantes (“high cutoff membranes”). Ensayos en curso están evaluando el aparente beneficio adicional de asociar estas membranas a esquemas de 1º línea con bortezomib en pacientes con riñón mielomatoso (“cast nephropathy”).^(52,61,62)

2. Tratamiento preventivo de la IR: evitar y corregir los factores desencadenantes de la nefropatía tubulointersticial: deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, uso inapropiado de analgésicos y antibióticos nefrotóxicos, sustancias de contraste iodado, difosfonatos.

3. Anemia:

Es la complicación más frecuente (73%) en la presentación del MM, y se vuelve aún más común con la enfermedad recaída o refractaria. Está asociada a deterioro de la calidad de vida y es factor pronóstico desfavorable.

Si bien la causa puede ser multifactorial, generalmente es normocrómica y normocítica y está relacionada con el mieloma en sí, por lo que mejora con el tratamiento de la enfermedad cuando es eficaz. Si a pesar de responder al tratamiento el paciente continúa con anemia otros factores deben considerarse: déficit funcional de hierro, producción insuficiente de EPO, insuficiencia renal, depresión medular por quimioterapia o radioterapia y mielodisplasia secundaria.

EL algoritmo de tratamiento con EPO basado en evidencias, para el uso de EPO recombinante humana en pacientes con cáncer de la ASCO/ ASH recomienda:⁽⁶³⁾

- Tratar con EPO pacientes con Hb < 10 g%
- Entre 10 y 12 g% debe restringirse a casos especiales.
- Discontinuar su uso si no responde en 8 semanas (aumento de Hb <1-2g%, luego de 8 semanas).
- Regular la dosis de EPO para mantener Hb en 12g%
- Si Hb > 12g% : reducir dosis en 25%
- Si Hb > 14g%: discontinuar y esperar que baje a <12g%

Para pacientes con MM se recomienda:

- Eritropoyetina recombinante humana: 40.000 u por semana, ó Darbepoetin: 300mcg cada 2 ó 3 semanas.⁽⁶⁴⁾

4. Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas más comunes en pacientes con MM son la compresión de la médula espinal, compresión de raíces nerviosas, plasmocitoma intracraneal, leptomeningitis, neuropatía periférica y cuadros de alteración del nivel de conciencia. Ésta última puede estar causada por hipercalcemia; uremia; S. de hiperviscosidad; plasmocitoma intracraneal y encefalopatía hiperamoniémica.

▪ Neuropatía periférica

Es rara su presencia al diagnóstico en MM. Comparativamente es más común en MW y en MGUS-IgM, ya que la Polineuropatía periférica (PNP) se asocia preferentemente a proteína monoclonal IgM y es rara con IgA/IgG. Sin embargo la aparición de PNP en el curso de la enfermedad se relaciona generalmente con el uso de los nuevos agentes con conocida neurotoxicidad: bortezomib y/o talidomida.

Talidomida produce PNP sensorial dosis-dependiente, en la mayoría de los pacientes que son expuestos a la droga por largo tiempo. Usualmente es irreversible, por lo que cuando un paciente comienza con hipoestesia o parestesia se debe reducir la dosis además de hacer seguimiento neurológico cuidadoso. A pesar de la reducción de dosis, la neuropatía suele progresar y según Bladé y col, habría que discontinuar la droga más precozmente.⁽⁵¹⁾

Bortezomib también provoca PNP sensorial pero se agrega dolor neuropático. La incidencia aproximada de esta complicación es del 35%, y si bien es, al igual que con talidomida, acumulativa y dosis dependiente, la PNP por bortezomib es generalmente reversible al bajar o discontinuar la droga. Es importante destacar que cuando la PNP es grado 3 ó 4, la recuperación requiere un tiempo medio de 3 meses. También debe tenerse en cuenta que para la PNP irreversible secundaria a estos agentes, no hay medicación realmente eficaz para aliviar los síntomas neuropáticos. Por ello conviene seguir las siguientes recomendaciones:

- PNP por talidomida: para PNP grado 1, no se requieren ajustes de dosis. Para grado 2, reducir dosis en 50%. Para grado 3, interrumpir la droga hasta que la PNP revierta a por lo menos, grado 1.
- PNP por bortezomib: para dolor neuropático grado 1 y para PNP sensorial grado 2, reducir dosis a 1,0 mg/m². Para dolor neuropático grado 2 ó PNP grado 3 se debe interrumpir la droga hasta que todo revierta a grado 1 ó menos y entonces retomar con dosis de 0,7 mg/m². Para PNP grado 4, discontinuar el agente.

Otra variante de estas recomendaciones consiste en espaciar las dosis de bortezomib, de 2 por semana a 1 dosis semanal, por 4 dosis/ciclo. Y según el grado de la PNP y la respuesta, bajar la escala de dosis de 1,3 a 1,0 y a 0,7 mg/m². Para grado 4 discontinuar bortezomib.^(51,56,65)

Mieloma osteosclerótico (POEMS) y amiloidosis son otras causas más raras de neuropatía en MM al diagnóstico o en el curso de la enfermedad.

5. Complicaciones Infecciosas

Son una causa importante de morbimortalidad en MM. Tanto la enfermedad como su tratamiento incrementan el riesgo de infecciones.

Los gérmenes más comúnmente involucrados en pacientes nuevos que se presentan con un cuadro infeccioso son: *S. Pneumoniae*, *S.Aureus*, y *Haemophilus Influenzae*, para las infecciones del tracto respiratorio, mientras que para las infecciones urinarias se detecta preferencialmente, *E.Coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter* y *Klebsiella*.

En el paciente no tratado *S.Pneumoniae* es el germen de mayor frecuencia.

La profilaxis de infecciones en MM es un tema de controversias.

El riesgo de infección es particularmente alto en los 2 ó 3 primeros meses de comenzado el tratamiento, cuando una gran carga tumoral está presente. Por ello parece razonable iniciar algunas medidas profilácticas en esa etapa. Así se recomienda el uso de atb profilácticos como quinolonas, SMZ/TMP (en los que inician corticoides en dosis relativamente altas) y aciclovir (en especial en los que reciben bortezomib, ya que la reactivación de varicela zoster es una complicación frecuente en estos pacientes).

A pesar del hecho de que pacientes con MM pueden presentar respuesta de anticuerpos subóptima, la inmunización con vacunas antineumocócica y anttiinfluenza debe ser realizada, según opinión de la mayoría de los expertos.

El uso profiláctico de Ig's IV es más controvertido, teniendo indicación en aquellos pacientes que presentan infecciones a repetición con internación.⁽⁶⁵⁾

6. Prevención de Tromboembolismo Venoso (TV) ⁶⁶

Los pacientes con MM tiene riesgo de desarrollar TV . Aquellos que son tratados con talidomida y lenalidomida en combinación con dexametasona o doxorubicina presentan un riesgo de trombosis del 25-30 %.

Otros factores de riesgo trombótico incluyen :

- Uso de eritropoyetina.
- Antecedente de tromboembolismo previo.
- Obesidad.
- Enfermedad renal o cardíaca concomitante, diabetes, infección aguda.
- Cirugía reciente.
- Catéter venoso central.
- Inmovilización.
- Hiperviscosidad.
- Trombofilia hereditaria.

Recomendaciones del IMWG :

0-1 factor de riesgo :

- * 81 – 325 mg de aspirina/día.

≥ 2 factores de riesgo, o combinación con altas dosis de DEX, doxorubicina o con poliquimioterapia.

* HBPM (equivalente a enoxaparina de 40 mg/día) o anticoagulación con dicumarínicos (RIN 2-3).

Todos los pacientes deberían al menos recibir aspirina si están en el grupo de bajo riesgo.

En caso de diagnóstico de TV, realizar tratamiento con HBPM o dicumarínicos a dosis anticoagulantes.

MGUS

Estudios recientes sugieren un seguimiento de estos pacientes de acuerdo a su estratificación en alto o bajo riesgo evaluando la presencia de 3 factores establecidos: presencia de proteína No-IgG , concentración elevada del componente monoclonal, y cadena liviana libre anormal

Los pacientes de bajo riesgo deben ser reevaluados a los seis meses, y luego una vez cada dos años o cuando aparecen los síntomas que evidencien progresión.⁽⁶⁷⁾

La recomendación es un el seguimiento para evitar complicaciones renales y esqueléticas serias, y no para mejorar la supervivencia global

Mieloma indolente

Los pacientes con MM asintomático requieren un seguimiento más cercano y se recomienda cada 2 a 3 meses después del diagnóstico inicial.⁽⁶⁸⁾

Conclusiones

El Mieloma Múltiple es una proliferación neoplásica de las células plasmáticas en la médula ósea, que se caracteriza por presentar una proteína monoclonal en sangre y /u orina, anemia, infecciones, afectación renal y compromiso óseo. Su pico de incidencia es entre los 50 y 70 años.

Es precedido por una MGUS en la mayoría de los casos. Es una enfermedad heterogénea; hay pacientes que permanecen asintomáticos durante mucho tiempo, que no necesitan tratamiento(Mieloma indolente)y otros que necesitan tratamiento de inmediato.

Una vez efectuado el diagnóstico se deben considerar la edad, el estado general, y los factores de riesgo citogenéticos dado que van a incidir en la elección de la estrategia terapéutica.

La consolidación con quimioterapia en altas dosis con rescate con células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica sigue siendo el "gold standart" en el tratamiento de los pacientes < de 65 años, sin comórbidas asociadas.

En los pacientes con riesgo alto (alteraciones citogenéticas de mal pronóstico) y / o compromiso renal es aconsejable iniciar tratamiento con un inhibidor del proteosoma (Bortezomid), asociado a Dexametasona ,con o sin Talidomida para tratar de sobrepasar el riesgo de la alteración citogenética durante 4 ciclos y luego efectuar el trasplante.

En los pacientes con riesgo bajo o standart,sin alteración de la función renal se puede iniciar tratamiento con Dexametasona y Talidomida durante 4 ciclos y luego efectuar el trasplante. La profundidad de la respuesta es importante para lograr la remisión completa prolongada. El mantenimiento con un inmunomodulador luego del trasplante es aconsejable.

En los pacientes no candidatos a trasplante el tratamiento con con Melfalán-Prednisona-Talidomida,es el tratamiento de elección. El Bortezomid se reserva para los pacientes de alto riesgo y/o insuficiencia renal.

El trasplante alogénico se considerará sólo para casos puntuales en recaídas post TAMO, dada su alta mortalidad y debería efectuarse en el contexto de un ensayo clínico.

1. Weiss, B., Kuehl, W., *Advances in understanding monoclonal gammopathy of undetermined significance as a precursor of multiple myeloma*, Expert Rev. Hematol., 2010, 3: 165-174.
2. Basak, G.W., Carrieri, E., *The search for multiple myeloma stem cells: the long and winding road*, Biol. Blood Marrow Transplant, 2010, 16: 587-594.
3. Tricot, G., *Multiple Myeloma- Hematology. Basic principles and practice*, Ed. Hoffman, R., Benz, E., et al., Churchill-Livingstone, 2009, p.p 1387.
4. Kyle, R., Rajkumar, S.V., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*, Ed. K.C. Anderson, I. M. Ghobrial, Informa Health Care, N. York, 2008, pp. 95.
5. Kyle, R., Rajkumar, S.V., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression*, Brit. J. Haematol., 2007, 139: 730-743.
6. Podar, K., Chauhan, D., Anderson, K., *Bone marrow microenvironment and the identification of new target for myeloma therapy*, Leukemia, 2009, 23: 10-24.
7. Kyle, R., Remstein, E., Therneau, T. et al., *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*, N. Engl. J. Med., 2007, 356: 2582-2590.
8. Rajkumar, S. V., Kyle, R., *Multiple Myeloma: diagnosis and treatment*, Mayo Clin. Proc., 2005, 80: 1371-1382.
9. *Multiple Myeloma: Guidelines in Oncology. NCCN. V.3.2010*
10. Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Kyle, R., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment*, Mayo Clin. Proc., 2006, 81: 693-703.
11. Rajkumar, S.V., *Plasma cell leukemia*, 2009, Up to Date.
12. Rajkumar, S.V., *POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma)*, 2009, Up to Date.
13. Durie, B.G., Salmon, S.E., *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival*, Cancer, 1975, 36: 842-854.
14. Greipp, P., San Miguel, J., Durie, B.G. et al., *International staging system for multiple myeloma*, J. Clin. Oncol, 2005, 23: 3412-3420.
15. Wiktor, A., Van Dyke, D.L., *Combined cytogenetic testing and fluorescence in situ hybridization analysis in the study of chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma*, Cancer Genet Cytogenet, 2004, 153: 73-76.

16. Dewald, G.W., Therneau, T., Larson, D., Lee, Y.K., Fink, S., Smoley, S., Paternoster, S., Adeyinka, A., Ketterling, R., Van Dyke, D.L., Fonseca, R., Kyle, R., *Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma*, Blood, 2005; 106: 3553-5538.

17. Fonseca, R., Bergsagel, P.L., Drach, J., Shaughnessy, J., Gutiérrez, N., Stewart, K., Morgan, G., Van Ness, B., Chesi, M., Minvielle, S., Neri, A., Barlogie, B., Kuehl, W.M., Liebisch, P., Davies, F., Chen-Kiang, S., Durie, B.G.M., Carrasco, R., Sezer, O., Reiman, T., Pilarski, L., and Avet-Loiseau, H., *International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review*, Leukemia, 2009, 23: 1–12.

18. Kuehl, W.M., Bergsagel, P.L., *Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma*, Hematology, Am Soc Hematol Educ Program, 2005; 346-352.

19. Hanamura, I., Stewart, J.P., Huang, Y., Zhan, F., Santra, M., et al., *Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation*, Blood, 2006, 108: 1724-1732.

20. San-Miguel, J.F., Mateos, M.V., *How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma*, Hematology, Am Soc Hematol Educ Program, 2009,555-65.

21. Van de Velde, H.J.K., Liu, X., Chen, G., Cakana, A., Draedt, W., Bayssas, M., *Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma*, Haematologica, 2007, 92:1399–1406.

22. Lokhorst, H.M., Schmidt-Wolf, I., Sonneveld, P, et al., *Dutch-Belgian HOVON; German GMMG Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma*, Haematologica, 2008, 93:124-7.

23. Rajkumar, S.V., Blood, E., Vesole, D., Fonseca, R., Greipp, P.R., *Eastern Cooperative Oncology Group 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, 24:431-6.

24. Harousseau, J.L., Mathiot, C., Attal, M. et al., *VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 ASCO Meeting Abstract*, 2008, 26:abst 850.

25. Cavo, M., Tacchetti, P., Patriarca, F., Petrucci, M.T., Pantani, L., Galli, M., Di Raimondo, F., Crippa, C., Bringhen, S., Offidani, M., Narni, F., Montefusco, V., Zamagni, E. et al., *A Phase III Study of Double Autotransplantation Incorporating Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) or Thalidomide-Dexamethasone (TD) for Multiple Myeloma: Superior Clinical Outcomes with VTD Compared to TD*. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2009, 114: 351.

26. Kaufman, J.L., Nooka, A., Vrana, M., Gleason, C., Heffner, L.T., Lonial, S., *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study*, Cancer, 2010, 116:3143-51.

27. Sonneveld, P., Van der Holt, B., Schmidt-Wolf, I., *First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with multiple myeloma (MM)*, Haematologica, 2009, Abstract 191.
28. Reeder, C.B., Reece, D.E., Kukreti, V., Chen, C., Trudel, S., Hentz, J., Noble, B., Pirooz, N.A., Spong, J.E., Piza, J.G., Zepeda, V.H., Mikhael, J.R., Leis, J.F., Bergsagel, P.L., Fonseca, R., Stewart, A.K., *Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial*, Leukemia, 2009, 23:1337-41.
29. Kumar, S., Flinn, I., Hari, P., Callander, N., Noga, S., Stewart, A.K., Glass, J., Raje, N., Rifkin, R., Shi, H., Webb, I., Richardson, P.G., Rajkumar, S.V., *Novel Three- and Four-Drug Combinations of Bortezomib, Dexamethasone, Cyclophosphamide, and Lenalidomide, for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Encouraging Results From the Multi-Center, Randomized, Phase 2 EVOLUTION Study*. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009, 114: 127.
30. Einsele, H., Liebisch, P., Langer, C., Kopf, M., Wand, H., Jung, W., Kröger, N., Engelhardt, M., Ostermann, H., Mügge, L., Wolf, H.H. et al., *Velcade, Intravenous Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Induction for Previously Untreated Multiple Myeloma (German DSMM XIa Trial)*, Blood, (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009, 114: 131.
31. Wijermans, P., Schaafsma, M., Termorshuizen, F., Ammerlaan, R., Wittebol, S., Sinnige, H., Zweegman, S., van Marwijk Kooy, M., van der Griend, R., Lokhorst, H., Sonneveld, P., *Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study*, J. Clin. Oncol., 2010, 28: 3160-6.
32. Hulin, C., Facon, T., Rodon, P., Pegourie, B., Benboubker, L., Doyen, C., Dib, M., Guillermin, G., Salles, B., Eschard, J.P., Lenain, P., Casassus, P., Azaïs, I., Decaux, O., Garderet, L., Mathiot, C., Fontan, J., Lafon, I., Virion, J.M., Moreau, P., *Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial*, J. Clin. Oncol., 2009, 27:3664-70.
33. San Miguel, J.F., Schlag, R., Khuageva, N.K., Dimopoulos, M.A., Shpilberg, O., Kropff, M., Spicka, I., Petrucci, M.T., Palumbo, A., Samoilova, O.S., Dmoszynska, A., Abdulkadyrov, K.M., Schots, R., Jiang, B., Mateos, M.V., Anderson, K.C., Esseltine, D.L., Liu, K., Cakana, A., van de Velde, H., Richardson, P.G., *VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*, N Engl J Med, 2008, 359:906-17.
34. Mateos, M.V., Richardson, P.G., Schlag, R., Khuageva, N.K., Dimopoulos, M.A., Shpilberg, O., Kropff, M., Spicka, I., Petrucci, M.T., Palumbo, A., Samoilova, O.S., Dmoszynska, A., Abdulkadyrov, K.M., Schots, R., Jiang, B., Esseltine, D.L., Liu, K., Cakana, A., van de Velde, H., San Miguel, J.F., *Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial*, J. Clin. Oncol., 2010, 28: 2259-66.
35. Bladé, J., Samson, D., Reece, D., Apperley, J., Björkstrand, B., Gahrton, G., Gertz, M., Giral, S., Jagannath, S., Vesole, 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 Transplant, Br J Haematol, 1998, 102:1115-23.

36. Durie, B.G., Harousseau, J.L., Miguel, J.S., Bladé, J., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M., Dimopoulos, M., Westin, J., Sonneveld, P., Ludwig, H., Gahrton, G., Beksac, M., Crowley, J., Belch, A., Boccadaro, M., Cavo, M., Turesson, I., Joshua, D., Vesole, D., Kyle, R., Alexanian, R., Tricot, G., Attal, M., Merlini, G., Powles, R., Richardson, P., Shimizu, K., Tosi, P., Morgan, G., Rajkumar, S.V., *International Myeloma Working Group International uniform response criteria for multiple myeloma*, *Leukemia*, 2006, 20:1467-73. Erratum in: *Leukemia*, 2007, 21:1134. *Leukemia*, 2006, 20:2220.
37. Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M., Irwin, D., Stadtmauer, E., Facon, T., Harousseau, J.L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., Miguel, J.S., Bladé, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Alsina, M., Rajkumar, S.V., Lacy, M., Jakubowiak, A., Dalton, W., Boral, A., Esseltine, D.L., Schenkein, D., Anderson, K.C., *Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial*, *Blood*, 2007, 110:3557-60.
38. Shah, J.J., Orłowski, R.Z., Thomas, S.K., *Role of combination bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the management of relapsed and/or refractory multiple myeloma*, *Ther Clin Risk Manag*, 2009, 5:151-9.
39. Lee, C.K., Barlogie, B., Munshi, N., Zangari, M., Fassas, A., Jacobson, J., van Rhee, F., Cottler-Fox, M., Muwalla, F., *Tricot G DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma*, *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21:2732-9.
40. Morgan, G.J., Schey, S.A., Wu, P., Srikanth, M., Phekoo, K.J., Jenner, M., Davies, F.E., *Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients*, *Br J Haematol*, 2007, 137:268-9.
41. Reece, D.E., Rodríguez, G.P., Chen, C., Trudel, S., Kukreti, V., Mikhael, J., Pantoja, M., Xu, W., Stewart, A.K., *Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma*, *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26:4777-83.
42. Michael, M., Bruns, I., Bölke, E., Zohren, F., Czibere, A., Safaian, N.N., Neumann, F., Haas, R., Kobbe, G., Fenk, R., *Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*, *Eur J Med Res.*, 2010, 15:13-9.
43. Barlogie, B., Tricot, G., Anaissie, E. et al., *Thalidomide and hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma*, *N Engl J Med.*, 2006, 354:1021-30.
44. Attal, M., Harousseau, J.L., Leyvraz, S. et al., *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma*, *Blood*, 2006, 15:3289-94 .
45. McCarthy, P.I., Owzar, K., Stadtmauer, E.A. et al., *Phase III intergroup study of lenalidomide (CC-5013) versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma (CALGB 100104): initial report of patient accrual and adverse events*, *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009, 114: 3416.
46. Palumbo, A., Gay, F., Falco, P., Crippa, C., Montefusco, V., Patriarca, F., Rossini, F., Caltagirone, S., Benevolo, G., Pescosta, N., Guglielmelli, T., Bringhen, S., Offidani, M., Giuliani, N., Petrucci, M.T., Musto, P., Liberati, A.M., Rossi, G., Corradini, P., Boccadoro, M., *Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients*, *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28:800-7.
47. Attal, M., Cristini, C., Marit, G. et al., *Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma* *ASCO Meeting Abstracts*, 2010, 28:abstract 8018.

48. Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M. et al., *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.
49. Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Gertz, M.A. et al., *Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*, *Mayo Clin Proc.*, 2006,81:1047-1053.
50. Kyle, R.A., Yee, G.C., Somerfield, M.R. et al., *American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma*, *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25: 2464-2472.
51. *National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology: multiple myeloma (v.3.2010)*. Available at <http://www.nccn.org>. Accessed June 22, 2010.
52. Blade, J., Rosiñol, L., *Complications of Multiple Myeloma*, *Hematol Oncol Clin N Am.*, 2007, 21: 1231-1236.
53. Roodman, G.D., *Diagnosis and treatment of myeloma bone disease. Treatment of multiple myeloma and related disorders*, Rajkumar, S.V., Kyle, R.A., editors., Cambridge University Press, United Kingdom; 2009.
54. Hussein, M.A., Vrionis, F.D., Allison, R. y col., *The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: INWG Consensus Statement*, *Leukemia*, 2008, 22: 1479-1484.
55. Chanan-Khan, A.A., Kaufman, J.L., Metha, J. et al., *Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study*, *Blood*, 2007,109:2604–6.
56. Gay, F., Palumbo, A., *Management of disease-and treatment related complications in patients with Multiple Myeloma*, *Med Oncol*, 2010, 27:S43-S52.
57. Mezzano, S.A. et al., *Tubular NF-kappa B and AP-1 activation in human proteinuric renal disease*, *Kidney Int.*, 2001, 60:1366–77.
58. Johnson, W.J., Kyle, R.A., Pineda, A.A. et al., *Treatment of renal failure associated to multiple myeloma*, *Arch Intern Med*, 1990, 150: 863–9.
59. Torra, R., Blade, J., Cases, A. et al., *Patients with multiple myeloma and renal failure requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases*, *Br J Haematol*, 1995, 91: 854–9.
60. Iggo, N., Palmer, A.B., Severn, A. et al., *Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure: a worthwhile treatment*, *Q J Med*, 1989, 270:903–10.
61. Hutchison, C.A., Bradwell, A.R., Cook, M. et al., *Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cutoff haemodialysis*, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4:745-54.
62. Hutchison, C.A., Cook, M. et al., *European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomized control trial*, *Trials*, 2008, 9:55.
63. Rizzo, J.D., Somerfield, M.R., Hagerty, K.L., Seidenfeld, J., Bohlius, J., Bennett, C.L., Cella, D.F., Djulbegovic, B., Goode, M.J., Jakubowski, A.A., Rarick, M.U., Regan, D.H., Lichtin, A.E., *Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients With Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology-American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update*, *JCO*, 2008 ,132-149.
64. Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., *Multiple Myeloma*, *N Eng J Med*, 2004, 351:1860.

65. Delforge, M., *Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma*, Hematology Education, 2010, 4: 157-162.
66. Palumbo, A., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., San Miguel, J., Barlogie, B., Harousseau, J., Zonder, J.A., Cavo, M., Zangari, M., Attal, M., Belch, A., Knop, S., Joshua, D., Sezer, O., Ludwig, H., Vesole, D., Bladé, J., Kyle, R., Westin, J., Weber, D., Bringhen, S., Niesvizky, R., Waage, A., von Lilienfeld-Toal, M., Lonial, S., Morgan, G.J., Orłowski, R.Z., Shimizu, K., Anderson, K.C., Boccadoro, M., Durie, B.G., Sonneveld, P., Hussein, M.A., *International Myeloma Working Group Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma*, Leukemia, 2008 Feb, 22(2):414-23.
67. Bianchi, G., Kyle, R., Colby, C., Larson, D., Kumar, S., Katzmann, J., Dispenzieri, A., Therneau, T., Cerhan, J., Melton, L., Rajkumar, V., *Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications*, Blood, 2010, 116: 2019 – 2025.
68. Kyle, R.A., Remstein, E.D., Therneau, T.M., Dispenzieri, A., Kurtin, P.J., Hodnefield, J.M., Larson, D.R., Plevak, M.F., Jelinek, D.F., Fonseca, R., Melton, L.J., 3rd. Rajkumar SV. *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*, N Engl J Med, 2007, 356(25):2582-90. 52. Blade, J., Rosiñol, L., *Complications of Multiple Myeloma*, Hematol Oncol Clin N Am., 2007, 21: 1231-1236.

Glosario de abreviaturas

AL : amiloidosis primaria
ALB : albúmina
AR : artritis reumatoidea
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ASH : American Society of Hematology
AINES: antiinflamatorios no esteroideos
ATB : antibióticos
B2M : beta 2 microglobulina
C. de flujo : citometría de flujo
CCND : ciclina D
CP : células plasmáticas
CPH : células progenitoras hematopoyéticas
Cr : cromosoma
del : deleción
DXM : dexametasona
EMR : enfermedad mínima residual
EPO : eritropoyetina
EV : endovenoso
FGFR3 : receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3
FLC : cadenas livianas libres
G-CSF : factor estimulante de colonias granulocítico
gan : ganancia
GM : gammapatía monoclonal
Hb : hemoglobina
HCA : hepatitis
HD : hemodiálisis
HDC : hemodiálisis crónica
HIV : virus de la inmunodeficiencia humana
HLA : antígeno leucocitario humano
HPN : hemoglobinuria paroxística nocturna
IFM : Intergroupe Francophone Du Myelome
Ig : inmunoglobulina
IGH : cadena pesada de la inmunoglobulina
IMWG : International Myeloma Working Group
IR : insuficiencia renal
IRC : insuficiencia renal crónica
IRF4 : factor reglamentario del interferón 4
ISS : sistema de estadificación internacional
IV : intravenoso
LCDD : enfermedad por depósito de cadenas livianas
LCP : leucemia de células plasmáticas

LCV : leucemia de células vellosas
LDH : láctico deshidrogenasa
LES : lupus sistémico eritematoso
LLC-B : leucemia linfática crónica B
LMC : leucemia mieloide crónica
MAF : fibrosarcoma musculoaponeurótico (oncogén)
MAG : Myeloma Autographe Group
MBRC: muy buena remisión completa
MF : mielofibrosis
MGUS : gammapatía monoclonal de significado incierto
MIDD : enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales
MM : mieloma múltiple
MMSET : gen del dominio SET del mieloma múltiple
MO : médula ósea
MRC : Medical Research Council
MW : Macroglobulinemia de Waldenström
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NMP : neoplasias mieloproliferativas
OL : osteolítica
ON : osteonecrosis
R : reacción de cadena en polimerasa
PETHEMA : Programa para Estudio de la Terapéutica de las Hemopatías Malignas
PET-TAC : tomografía por emisión de positrones – tomografía axial computada
PNP : polineuropatía periférica
PTTK : tiempo de tromboplastina parcial activada
PV : Policitemia Vera
QT : quimioterapia
RB : retinoblastoma
RNM : resonancia nuclear magnética
S. de Falconi : síndrome de Falconi
SDF-1 : factor derivado estromal-1
SLP : síndrome linfoproliferativo
SMD : síndrome mielodisplásico
SMZ/TMP : sulfametoxazol/trimetoprima
SNC : sistema nervioso central
SWOG : Southwest Oncology Group
Tc - MIBI : tecnecio - metoxi isobutil isonitrilo
T. de Quick : tiempo de Quick
T.T. : tiempo de trombina
TV: tromboembolismo venoso

Algoritmo

