

Gammopatías monoclonales



COORDINADORA:

Fantl, Dorotea
dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar

AUTORES:

Corzo, Ariel
Duarte, Patricio
Kusminsky, Gustavo
Ochoa, Paola
Orlando, Sergio
Quiroga, Luis
Sánchez Ávalos, Julio
Shanley, Claudia
Schutz, Natalia
Slavutsky, Irma
Verri, Verónica

ÍNDICE

Mieloma múltiple.....	129
Síndrome de POEMS.....	148
Macroglobulinemia de Waldenström.....	152
Amiloidosis.....	162

Declaración de conflictos de interés:

Fantl, Dorotea: ha recibido honorarios en concepto de conferencias y actividades educativas: BMS, Janssen, Raffo, Tecnofarma, Varifarma. Comité asesor BMS, Janssen, Takeda, Varifarma Honorarios por Investigación: Glaxo, Janssen, Takeda, Roche. **Corzo, Ariel:** Ha recibido honorarios por parte de BMS y Raffo por asesorías científicas. **Duarte, Patricio:** ha recibido honorarios por parte de Raffo, Janssen, Everex, Roche y Sandoz por concepto de conferencias. Forma parte del grupo de oradores y del comité asesor de laboratorio Janssen. **Orlando, Sergio:** Ha recibido honorarios por consultoría por parte de Janssen y Cellgene. **Sánchez Ávalos, Julio:** ha recibido honorarios por parte de los laboratorios Raffo y Abbvie por actividades educativas en las que ha participado. **Schanley, Claudia:** Ha recibido honorarios por parte de Takeda en concepto de conferencias y asesorías. **Schutz, Natalia:** Ha recibido honorarios por parte de Varifarma y Raffo en concepto de conferencias y actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Mieloma múltiple



ÍNDICE

Introducción	131
Clasificación de gammapatías monoclonales y criterios diagnósticos	131
Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)	132
Mieloma múltiple indolente (smoldering) o asintomático (MMA)	132
Mieloma múltiple sintomático	133
Diagnósticos diferenciales del MM sintomático.....	133
Criterios diagnósticos.....	133
Algunas formas atípicas de presentación del MM.....	133
- Plasmocitoma óseo solitario	134
- Leucemia de células plasmáticas (LCP).....	134
- Plasmocitoma extraóseo (extramedular)	134
- Mieloma múltiple osteoesclerótico (síndrome POEMS).....	148
Estudios al diagnóstico	134
Estadificación del MM.....	134
Criterios ISS.....	135
Factores pronósticos.....	135
Características citogenéticas	135
Tratamiento	136
Pacientes con indicación de trasplante.....	136
Indicaciones de trasplante	139
Movilización	140
Esquema de acondicionamiento.....	140
Consolidación post trasplante	140
Mantenimiento post trasplante.....	140
Trasplante alogénico de CPH.....	140
Pacientes recaídos y /o refractarios.....	140
Complicaciones.....	143
Enfermedad ósea.....	143
Insuficiencia renal.....	144
Anemia.....	145
Complicaciones neurológicas	146
Complicaciones infecciosas.....	146
Síndrome de hiperviscosidad.....	146
Complicaciones trombóticas.....	147
Factores de riesgo individuales y/o relacionados con el MM.....	147

Introducción

Los desórdenes de células plasmáticas (CP) incluyen un amplio espectro evolutivo iniciando con una fase premaligna, denominada “gammapatía monoclonal de significado incierto” (MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de CP con secreción de una gammaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático (MMA)” y finalmente al “mieloma múltiple sintomático” (MM). En la **Tabla 1** se describe la clasificación y los criterios diagnósticos de las distintas gammapatías monoclonales.

El MM es una neoplasia de CP que se caracteriza por presentar una banda monoclonal (BM), infiltración de la médula ósea (MO) por CP clonales y daño de órgano blanco. Corresponde al 2% 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.

Tabla 1. Clasificación de gammapatías monoclonales y criterios diagnósticos

Entidad	Definición
MGUS No IgM	Componente monoclonal (no IgM) < 3g/dl Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas
MGUS IgM	Componente monoclonal IgM < 3g/dl Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia u otro daño de órgano blanco atribuibles a síndrome linfoproliferativo subyacente
MGUS CLL	Relación anormal de las CLL k/λ Aumento de la concentración de la CL involucrada Ausencia de BM (Ig) por inmunofijación
MM indolente o asintomático	Se deben cumplir los 2 criterios <ul style="list-style-type: none"> • componente monoclonal (IgA o IgG) > 3 g/dl o componente monoclonal urinario > 500 mg/24hs y/o infiltración plasmocitaria en MO 10%-60% • ausencia de eventos definidores de mieloma
MM	Infiltración plasmocitaria en MO \geq 10% o biopsia que pruebe plasmocitoma óseo o extramedular; y uno o más de los siguientes eventos definidores de mieloma: <ol style="list-style-type: none"> 1. Daño de órgano blanco atribuible a discrasia de células plasmáticas: <ul style="list-style-type: none"> • hipercalcemia: calcio sérico > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dl) por encima el valor máximo o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dl) • insuficiencia renal: depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica > 177 mmol/L (> 2 mg/dl) • anemia: hemoglobina < 2 gr/dl por debajo del rango normal o hemoglobina menor a 10 gr/dl • lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC o PET/TC o RMN 2. Biomarcadores de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> • infiltración plasmocitaria en MO \geq 60% • relación entre CLL involucrada y la no involucrada > 100 • > 1 lesión focal en RMN (cada lesión debe tener 5 mm o más)

MGUS= gammapatía monoclonal de significado indeterminado. **MO**= médula ósea.

MM= mieloma múltiple. **CLL**= cadenas livianas libres. **RMN**= resonancia nuclear magnética.

TC= tomografía computada. **PET/TC**= tomografía por emisión de positrones.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

Esta entidad puede asociarse tanto a proliferación linfoplasmocitaria como a otras patologías (ver **Tabla 2**). La tasa de progresión a MM es del 1% anual, y se señalan como factores predictivos de progresión los listados en la **Tabla 3**. La presencia de un componente bi o tri clonal no tiene valor predictivo.

Se puede diferir la realización de punción y/o biopsia de MO para estudio de GM en caso que se trate de una GM de bajo riesgo: de tipo IgG, baja cuantía (< 1.5 g/dl), y relación de cadenas livianas libres (CLL) kappa y lambda normales.

Tabla 2. Causas de MGUS

Asociados a diferentes patologías	<p>Hematológicas Síndromes linfoproliferativos: LLC-B, linfomas, LCV, etc SMD – NMP (MF, PV, LMC) HPN – aplasia células rojas, etc.</p> <p>Autoinmunes o inmunosupresión LES, AR, esclerodermia, polimiositis, tiroiditis, HIV, etc. Trasplante de riñón, hígado, corazón, CPH, etc.</p> <p>Dermatológicas Esclerodermia, pioderma gangrenoso, xantogranuloma, etc.</p> <p>Hepáticas HCA (virus C)</p> <p>Endocrinológicas Hiperparatiroidismo</p> <p>Misceláneas Hemosiderosis pulmonar, sarcoidosis, neoplasias, etc.</p>
Asociados a proliferación linfoplasmocitaria	<p>Amiloidosis (AL) Enfermedad de cadenas pesadas o livianas Macroglobulinemia / linfoma linfoplasmocítico Plasmocitoma o mieloma múltiple solitario extramedular osteoesclerótico (POEMS)</p>

Tabla 3. Factores predictivos de progresión en MGUS

<p>Tipo y nivel de GM (IgA e IgM -> 2.5 g/dl-, IgD, IgE) Alteración de la relación kappa/lambda en suero Porcentaje de CP en MO (> 5%) Disminución de otras Igs (inmunoparesia) Inmunofenotipo aberrante en ≥ 95% de CP (CMF) CP con alteraciones genéticas en MO Cadenas livianas en orina Labeling index de CP Nivel de albúmina</p>
--

MGUS= gammapatía monoclonal de significado indeterminado. GM= gammapatía monoclonal.

CP= células plasmáticas. MO= médula ósea. Igs= inmunoglobulinas. CMF= citometría de flujo

Conducta

- No tratamiento
- Los pacientes con evidencias y riesgo de progresión deben ser controlados cada 3-6 meses. Los pacientes sin factores de riesgo constituyen los MGUS de bajo riesgo y se recomienda controles anuales

Mieloma múltiple indolente (smoldering) o asintomático (MMA)

Los pacientes con MMA tienen un riesgo de evolución a MM que disminuye con los años de seguimiento (**Tabla 4**). Si bien un cierto porcentaje de pacientes puede tener una larga evolución antes de presentar lesión de órgano blanco, se han identificado pacientes con MMA con alto riesgo de evolución a MM a 2 años.

En la **Tabla 5** se listan factores señalados como indicadores de alto riesgo de progresión a MM, factores presentes en hasta un 15% de los MMA. Se define pacientes de alto riesgo a pacientes con los 3 criterios de Mayo Clinic o los 2 criterios del PETHEMA. Se recomienda incluir a estos pacientes en ensayos clínicos para su tratamiento temprano o estricto seguimiento cada 3 meses o más frecuentemente.

Tabla 4. Riesgo de progresión a MM del MMA

Porcentaje de progresión	Período de seguimiento
10% anual	Primeros 5 años
3% anual	5-10 años de seguimiento
1% anual	Entre 10 y 20 años de seguimiento

MM= mieloma multiple. MMA= Mieloma múltiple asintomático

Tabla 5. Factores indicadores de alto riesgo de progresión en MMA

Criterios Mayo Clinic	Criterios PETHEMA	Otros criterios
§ Infiltración plasmocitaria en MO $\geq 10\%$	§ $\geq 95\%$ CP aberrantes por CMF	§ Aumento de CP circulantes
§ BM ≥ 3 gr/dl	§ Inmunoparesia	§ BM > 4 g/dl
§ Relación CLL involucrada y no involucrada entre 8-100		§ Presencia de del(17p), t(4;14), gan (1p21) § MMA IgA § Patente evolutiva* § Componente M en orina > 500 mg/24 horas*

**Incremento del componente monoclonal en $\geq 10\%$ en cada una de 2 evaluaciones sucesivas en un período de 6 meses. MMA= mieloma múltiple asintomático. MO= médula ósea.*

BM= banda monoclonal. CLL= cadenas livianas libres. CP= células plasmáticas

Mieloma múltiple (sintomático)

Los criterios diagnósticos actualizados incluyen dentro de esta entidad a los pacientes con infiltración plasmocitaria en MO $\geq 10\%$ más la presencia de daño de órgano blanco atribuibles a discrasia de células plasmáticas o la presencia de al menos un biomarcador de malignidad (**Tabla 1**). 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 la **Tabla 6** se describen los criterios diagnósticos de formas de presentación atípica de MM. Se debe también hacer diagnóstico diferencial entre amiloidosis primaria (AL) y la asociada a MM: habitualmente pueden 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. La macroglobulinemia de Waldenström (MW)/linfoma linfoplasmocítico, caracterizados por una GM tipo IgM, debe ser distinguida de los casos raros de MM IgM. (4%). La existencia de esplenomegalia y adenopatías orientan al diagnóstico de MW.

Tabla 6. Formas atípicas de presentación del MM

Plasmocitoma solitario	Lesión ósea o extraósea de partes blandas, con infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia Ausencia de células plasmáticas clonales en MO RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria) Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas
------------------------	---

Plasmocitoma solitario con compromiso mínimo de MO	Lesión ósea o extra ósea de partes blandas, con infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia Infiltración plasmocitaria en MO < 10% RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria) Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas
Leucemia de células plasmáticas	Primaria (al diagnóstico) o secundaria (fase terminal del MM) Aumento de células plasmáticas clonales en sangre periférica: $\geq 2000/\mu\text{l}$ ó $\geq 20\%$ del recuento leucocitario Presencia de células plasmáticas clonales en MO Alteración proteica. Aumento de LDH y cadenas livianas. Pancitopenia Tratamiento: agresivo por mal pronóstico
Plasmocitoma extra medular	Lesión extra ósea de partes blandas, con infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia Gammapatía monoclonal sérica y/o cadenas livianas en orina de baja concentración, o ausentes. Punción o biopsia de MO sin evidencias de células plasmáticas clonales. Ausencia de lesión de “órganos blancos” relacionados al MM. Estas lesiones se localizan en tracto respiratorio superior senos paranasales, nasofaríngeo, laringe (80%), tubo digestivo, SNC, mamas, tiroides, etc. debiendo en hacer diagnóstico diferencial con linfoma plasmoblástico. RNM y/o PET-TAC para conocer mejor su extensión u otras localizaciones. Las cadenas livianas libres en suero son de utilidad en su control evolutivo.
Mieloma osteoesclerótico	Ver Guía de POEMS (página 148)

Estudios a efectuar en pacientes con sospecha diagnóstica de MM

En la **Tabla 7** se enumeran los estudios necesarios para establecer el diagnóstico, tipo de GM, extensión de la enfermedad, de la masa tumoral, de lesión de “órganos blanco”.

Otros son útiles para establecer el estadio de la enfermedad y criterios pronósticos. Varios de ellos son necesarios en el estudio basal para el seguimiento evolutivo y respuesta al tratamiento.

En la **Tabla 8** se compara la clasificación por estadios según el Sistema de estadificación internacional para mieloma o ISS (International Staging System), y los criterios “revisados” o R-ISS (Revised International Staging System). Estos últimos incluyen factores vinculados a la carga tumoral ($\beta 2$ microglobulina, LDH, estadio ISS) y factores intrínsecos del tumor (citogenética y FISH, ver **Tabla 9**).

Tabla 7. Estudios a efectuar en pacientes con sospecha diagnóstica de MM

Historia clínica y examen físico	ECG y ecocardiograma para determinar función VI
Laboratorio hematológico	Hemograma completo Eritrosedimentación Hemostasia de orientación (T. Quick, APTT, T.T.)
Estudio de la médula ósea	Punción aspiración de médula ósea (medulograma) y/o biopsia de MO Citología, histología inmunohistoquímica (CD38, CD138, K/ λ citoplasmática) Inmunofenotipo por citometría de flujo: K/ λ citoplasmática, CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20, CD117, CD27, CD28, CD81. Ploidía por citometría de flujo (optativo) Citogenético, FISH p53, alteraciones de IGH, t(4;14), t(14;16) t(14;20) y ganancia/amplificación de 1q y deleción 1p.

Análisis bioquímicos	Urea, creatinina, glucemia, electrolitos Hepatograma LDH y β2-microglobulina Calcio sérico e iónico. Pro BNP, troponinas Depuración de creatinina Orina completa y proteinuria de 24 hs
Estudios proteicos	Proteinograma electroforético sérico Inmunofijación de suero y orina (identificación de cadenas pesadas IgA, IgG o IgM y cadenas livianas). De ser negativa para A, G y M realizar inmunofijación para IgD e IgE. Dosaje de IgG, IgA e IgM séricas Proteinograma electroforético de orina Nivel y relación de cadenas livianas libres en suero (kappa/lambda)
Estudios por imágenes	Rx ósea (cráneo, columna, pelvis, fémures y húmeros). Ante sospecha de otras lesiones óseas, Rx de huesos comprometidos. RNM de columna y pelvis (lesión vertebral, compresión de canal medular, compromiso de SNC o meníngeo o con Rx óseas dudosas o sospechas de lesión en áreas especiales costilla, esternón escápula.) y en todos los pacientes con mieloma asintomático TAC/TAC baja dosis de cuerpo entero (sin contraste) o en sospecha de lesiones extraóseas o para guía de biopsia en lesiones que lo requieran. PET/TAC en sospecha de lesiones extra óseas, plasmocitomas solitarios y/o si se utilizará para evaluar respuesta al tratamiento. En casos que no fuera posible realizar RMN.
Circunstancias especiales. De sospechar	Amiloidosis: investigar amiloide en biopsia de médula ósea, punción de grasa abdominal o biopsia de recto. Si estas son negativos biopsiar el órgano comprometido Crioglobulinemia: investigarlas en suero Mieloma a cadenas livianas, mieloma no secretor o amiloidosis: realizar nivel y relación de cadenas livianas libres en suero.

Tabla 8. Sistemas de estadificación internacional en MM

	ISS (IMWG)	ISS-R (Palumbo y col)
I	β2 microglobulina < 3.5 mg/L albúmina > 3.5 mg/DL	β2 microglobulina < 3.5 mg/l albúmina > 3.5 mg/dl LDH normal Ausencia de citogenético de alto riesgo
II	No I o III	No I o III
III	β2 microglobulina > 5.5 mg/L	β2 microglobulina > 5.5 mg/l Citogenético de alto riesgo t(4;14), t(14;16) o del (17p) o LDH elevada

Tabla 9. Grupos de riesgo citogenético

Alto riesgo (15% 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 (10% de los pacientes)	t(4;14)(p16;q32) (FISH) Ganancia 1q (Grupo español alto riesgo)
Riesgo estandar (75% de los pacientes)	Hiperdiploidía t(11;14)(q13;q32) (FISH) t(6;14)(p21;q32) (FISH)

Tratamiento

El tratamiento inicial estará condicionado fundamentalmente por la edad, 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.

Son considerados elegibles para TAMO los pacientes menores de 65 años sin comorbilidades serias, y aquellos hasta 70-75 años en muy buena condición clínica y mínimas comorbilidades.

El esquema de inducción debe incluir la administración mensual endovenosa de pamidronato al menos un año para todos los pacientes, ya que ha demostrado no sólo disminuir los eventos óseos sino también un beneficio en SG. Se recomienda diferir su inicio en caso de insuficiencia renal aguda y depuración de creatinina < 30 ml/min (**Nivel de evidencia 1**).

Pacientes elegibles para realizar trasplante autólogo

Los pacientes deben ser tratados con 4 a 6 cursos de quimioterapia a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante y lograr remisión completa de la enfermedad.

Inducción: esquema con tres drogas que contenga inhibidor del proteosoma e inmunomoduladores, ya que han demostrado beneficio en SLP, SG (**Nivel de evidencia 1**).

Se recomienda el uso de dexametasona en dosis bajas (40 mg semanal) para minimizar toxicidad con beneficio en SG respecto a regímenes con dosis más altas (**Nivel de evidencia 1**).

Los esquemas más utilizados son VTD, CVD y VRD (ver **Tabla 10** de esquemas de quimioterapia).

El esquema VTD demostró ser superior a CVD en calidad de respuesta sin beneficios en SG (**Nivel de evidencia 1**).

En condiciones especiales que se necesite rápida reducción de la masa tumoral se recomienda dexametasona en dosis altas y bortezomib en aplicación 1-4-8-11 cada 21 días por al menos 2 ciclos (**Nivel de evidencia 2A**).

Se recomienda realizar colecta de progenitores hematopoyéticos de médula ósea luego de 3-4 ciclos y, de ser posible, con celularidad suficiente para realizar 2 trasplantes. De alcanzar al menos remisión parcial efectuar TAMO al fin de inducción (trasplante temprano).

Aquellos pacientes que presenten menos que remisión parcial también se beneficiarían con TAMO (según estudios retrospectivos) sin necesidad de recibir esquema de 2da línea al mismo. Se recomienda de todas formas intentar obtener remisión parcial o mejor previo al TAMO. En la **tabla 11** se listan estudios recomendados en el seguimiento durante el tratamiento y en la **tabla 12** se listan los criterios de respuesta propuestos por IMWG y actualizados a 2016 con los criterios de EMR.

Pacientes no elegibles para realizar TAMO

Los pacientes mayores de 75 años o que no alcanzan dicha edad y tienen importantes comorbilidades no son pasibles de un trasplante autólogo, pueden recibir un esquema de tratamiento que contenga alquilantes tipo VCD, VMP, MPT, VD, Rd. Estos esquemas se administran por un período limitado (9-18 meses) según respuesta y tolerancia.

En mayores de 65 años Rd en uso continuo demostró ser superior a MPT en SLP y SG. Los pacientes con fragilidad clínica intermedia o severa no obtuvieron el mismo beneficio en SG.

No se recomienda la administración simultánea de melfalán oral y lenalidomida, ya que se ha observado un aumento significativo de segundas neoplasias hematológicas con esta asociación.

Se recomienda realizar evaluación clínica de fragilidad previa a la selección del esquema quimioterápico. Los pacientes mayores de 80 años son considerados frágiles.

Los pacientes frágiles pueden no tolerar en forma adecuada un esquema con tres drogas. En ese caso se recomienda el uso de esquema con dos drogas (MP, RD, VD).

En el paciente frágil el tratamiento debe enfocarse en controlar los síntomas del CRAB, mantener un estado independiente y preservar la calidad de vida.

Tabla 10. Esquemas de quimioterapia utilizados en mieloma múltiple

Esquema		Dosis habituales
MP	Melfalán-prednisona	Melfalan 0.25mg/kg/día por 4 días Prednisona 60 mg oral días 1-7 Ciclos cada 6 semanas
TD	Talidomida-dexametasona	Talidomida 200 mg día oral días 1-28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
RD	Lenalidomida-dexametasona	Lenalidomida 25 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
MPT	Melfalán-prednisona-talidomida	Melfalán 0.25 mg/kg oral en días 1-4 (utilizar 0.20 mg/kg día en > 75 años) Talidomida 100-200 mg día oral días 1-28 (utilizar 100 mg en > 75 años) Prednisona 2 mg/kg días 1-4 Ciclos cada 6 semanas
VMP	Bortezomib-melfalán-prednisona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Melfalán 9 mg/m ² oral en días 1-4 Prednisona 60 mg/m ² días 1-4 Ciclos cada 5 semanas
VTD	Bortezomib-talidomida-dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Talidomida 100-200 mg día oral días 1-28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
VCD	Bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Ciclofosfamida 500 mg/m ² oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
CyBorD	Bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² endovenoso (o sc) días 1, 4, 8, 11 Ciclofosfamida 300mg/m ² oral en días 1-8-15-22 Dexametasona 40 mg oral días 1-4, 9-12, 17-20 Ciclos cada 4 semanas
RVD	Bortezomib-lenalidomida-dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15 Lenalidomida 25 mg día oral días 1-14 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 3 semanas
KD	Carfilzomib-dexametasona	Carfilzomib 27 ó 56 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 ó 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
KRD	Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Lenalidomida 25 mg día oral días 1-21 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 ó 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
KCD	Carfilzomib-ciclofosfamida-dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (días 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Ciclofosfamida 300mg/m ² oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
PD	Pomalidomida-dexametasona	Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
KPD	Carfilzomib-pomalidomida-dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (días 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas

Tabla 11. Estudios a efectuar durante el tratamiento

Durante la inducción	<p>Control clínico</p> <p>Hemograma completo luego de cada ciclo de tratamiento</p> <p>Análisis bioquímicos (especialmente las pruebas alteradas al diagnóstico) cada 1 ó 2 ciclos de tratamiento</p> <p>Evaluación proteica: cada 1 ó 2 ciclos de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Proteinograma Inmunofijación y dosaje del componente monoclonal Proteinuria de 24hs
----------------------	---

Tabla 12. Criterios de Respuesta*

Criterios EMR de IMWG (requiere RC como se define más abajo)	
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación o NGS, o los dos) y por imágenes como se define debajo, confirmado con al menos un año de diferencia
EMR negativa por CMF	Ausencia de células plasmáticas clonales en aspirado de médula ósea por CMF de nueva generación utilizando el procedimiento de detección de EMR de EuroFlow para mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ ó más células nucleadas
EMR por NGS	Ausencia de células plasmáticas clonales por NGS en aspirado de médula ósea, en cual la presencia del clon se define con la lectura de la menos dos secuencias idénticas de ADN utilizando la plataforma LymphoSIGHT (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ ó más células nucleada
EMR negativa de PET positivo	EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación o NGS) más la desaparición de las áreas con aumento del metabolismo de PET/TC basal o precedente, o disminución de la avidéz con menor captación comparado al pool vascular o captación menor a los tejidos blandos normales adyacente
Criterios de respuesta estándar de IMWG	
RCs	RC como se define abajo más una relación normal de CLL y ausencia de clonalidad en las células en médula ósea corroborado por inmunohistoquímica (relación $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para pacientes κ y λ , respectivamente, luego de contar ≥ 100 células plasmáticas)
RC	Inmunofijación negativa en plasma y orina, desaparición de plasmocitomas y < 5% de células plasmáticas en aspirado de médula ósea. En pacientes que no posean componente M medible la normalización de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada (0.26- 1.65)
MBRP	Componente M detectable por inmunofijación pero no por electroforesis O $\geq 90\%$ de reducción del nivel del componente M en plasma y nivel de componente M en orina < 100 mg/24 hs orina. En pacientes que no posean componente M medible $\geq 90\%$ de reducción relación entre CLL involucrada y la no involucrada (0.26- 1.65)
RP	Reducción de $\geq 50\%$ del componente M en plasma y reducción del componente M en orina de 24 hs del > 90 % o < 200 mg/24 hs orina. De no tener componente M medible, una reducción $\geq 50\%$ de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada. De no haber componente M medible ni relación alterada de CLL, reducción de $\geq 50\%$ del porcentaje de infiltración de médula ósea en caso de que el porcentaje basal de infiltración fuera $\geq 30\%$; En adición a los criterios anteriores $\geq 50\%$ reducción del tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Respuesta mínima	Reducción de $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del componente M en plasma y reducción del componente M en orina de 24 hs del 50-89%. En adición a los criterios anteriores $\geq 50\%$ reducción del tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Enfermedad estable	No cumple los criterios de RC, RP, MBRP o progresión de enfermedad

Enfermedad progresiva	<p>Requiere al menos uno de los siguientes: Incremento del 25% desde el menor valor confirmado de uno o más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente M en plasma (el incremento absoluto debe ser ≥ 0.5 gr/dl) • Incremento del componente M en suero ≥ 1 gr/dl, si el menor componente fue ≥ 5gr/dl • Componente M en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200mg/24h) • En pacientes que no posean componente M medible, la diferencia entre CLL involucrada y no involucrada (el incremento absoluto debe ser > 10 mg/dl) • En pacientes que no posean componente M medible, ni cadena involucrada medible, incremento de células plasmáticas en médula ósea independiente del valor basal (el incremento debe ser $\geq 10\%$ de infiltración) <p>Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o incremento $\geq 50\%$ del nadir de la suma de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles o $\geq 50\%$ de incremento en el diámetro mayor de una lesión previa > 1 cm en el eje corto; Incremento $\geq 50\%$ en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) si es la única forma de medir la enfermedad</p> <p>La positividad de la inmunofijación en un paciente que alcanzó remisión completa no debe considerarse enfermedad progresiva</p>
Recaída clínica	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión). • Aumento del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes $\geq 50\%$ y ≥ 1 cm en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles • Algunos de los siguientes parámetros atribuible al mieloma <ul style="list-style-type: none"> – Hipercalcemia – Anemia (caída de la Hb > 2 g/dL) no relacionada al tratamiento u otras condiciones no vinculadas a mieloma. – Aumento de las cifras de creatinina > 2 mg/dl o más, desde el inicio del tratamiento y atribuible al mieloma – Hiperviscosidad relacionada a paraproteína
Recaída desde remisión completa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaparece componente M en plasma o en orina por inmunofijación o electroforesis • Reaparecen $> 5\%$ células plasmáticas en MO • Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)
Recaída desde EMR negativa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del estado EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por CMF o NGS o positividad de estudio para recurrencia de mieloma) • Reaparece componente M en plasma o en orina, por inmunofijación o electroforesis • Reaparecen $> 5\%$ células plasmáticas en MO • Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)

IMWG= International Myeloma Working Group. EMR= enfermedad mínima residual. RC= remisión completa.

RCs= remisión completa estricta. MBRP= muy buena remisión parcial. RP= remisión parcial. CMF= citometría de flujo. NGS= next-generation sequencing (secuenciación de ADN de nueva generación). CLL= cadenas livianas libres.

**Todas las categorías de respuesta requieren 2 determinaciones consecutivas. Se recomienda realizar evaluación de EMR sólo si se sospecha remisión completa y no es necesario 2 determinaciones.*

Indicaciones de trasplante

La quimioterapia en altas dosis, basada en melfalán 200 mg/m², seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) prolonga la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con MM, que han recibido previamente quimioterapia de inducción y sigue siendo considerado como terapia estándar para pacientes menores de 70 años con un PS adecuado La información disponible de estudios clínicos sugiere que la mejor estrategia para conseguir altas tasas de RC y prolongar su duración (y supervivencia) sería: inducción con esquemas de 3 drogas seguido de trasplante autólogo y posterior consolidación y/o mantenimiento

Estudios a efectuar en el pre-trasplante de CPH

Repetir los estudios realizados al diagnóstico

Repetir la punción de medula ósea y/o biopsia ósea para evaluar el grado de respuesta de la enfermedad.

Recomendación trasplante autólogo

Considerarlo como terapia estándar en primera remisión luego de inducción para pacientes \leq de 70.

Recomendaciones para movilización

El uso de G-CSF y G-CSF + ciclofosfamida son las opciones de movilización estándar.

Plerixafor es una alternativa para pacientes excesivamente pre tratados o con colectas insuficientes.

Si se utiliza lenalidomida en primera línea, el paciente no debe recibir más de cuatro ciclos y si lo recibe debe mobilizarse con G-CSF, G-CSF + ciclofosfamida y eventualmente plerixafor.

Tratamiento de acondicionamiento:

El esquema Mel200 mg/m² en día -2 es el régimen de acondicionamiento estándar para MM.

En caso de insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl) debe ajustarse la dosis de melfalán a 140 mg/m².

Estudios a efectuar en el post trasplante de CPH**Realizarlos a 2-3 meses de efectuado el procedimiento**

Repetir los estudios realizados al diagnóstico

Repetir la punción de medula ósea y/o biopsia ósea para certificar el grado de remisión.

Consolidación post trasplante

Es un tratamiento de corta duración que intenta mejorar y profundizar la respuesta que se recomienda iniciar a los 100 días post trasplante. Se utiliza habitualmente el esquema de inducción u otra combinación con IP o IMiDs por 2 ó 3 ciclos.

Mantenimiento post trasplante

- Lenalidomida: 2 años o hasta progresión. Evaluar el aumento de incidencia de neoplasias secundarias. (nivel de evidencia Grado A/Ib)
- Talidomida: se puede considerar aunque su uso a largo plazo es limitado por el riesgo de la polineuropatía y no se aconseja en paciente con estudios de FISH de mal pronóstico (nivel de evidencia grado A/Ib)
- Bortezomib se aconseja en los pacientes de alto riesgo (alto riesgo citogenético) Una dosis cada 15 días. (nivel de evidencia Grado B/IIa). También recomendado en insuficiencia renal y compromiso óseo extenso.
- Existen estudios en fase III con daratumumab, elotuzumab e ixasomib.

Estudios a efectuar durante la consolidación/mantenimiento cada 2 meses:

Examen clínico

Hemograma completo

Bioquímica

Evaluación proteica

Trasplante Alogénico de CPH

Se puede considerar en pacientes muy jóvenes, la posibilidad de efectuar trasplante no mieloablativo si disponen de un donante histoiéntico

Enfermedad recaída

La enfermedad recaída en pacientes con MM reconoce distintas formas clínicas (**Tabla 13**), y debe ser certificada con diversos estudios.

Estudios a efectuar para demostrar recaída

Repetir los estudios realizados al diagnóstico. Repetir la punción de médula ósea y biopsia ósea y estudio citogenético con FISH.

Tabla 13. Recaída: formas clínicas

Tipos de recaída	• Recaída bioquímica
	• Recaídas luego de tratamiento previo que incluyó trasplante autólogo
	• Recaídas en pacientes con tratamiento previo que no recibieron trasplante autólogo y elegibles para trasplante
	• Recaídas en tratamiento de primera línea en pacientes no elegibles para trasplante
	• Recaídas en pacientes que recibieron un trasplante alogénico
	• Enfermedad refractaria o con resistencia primaria

Iniciar tratamiento ante una recaída bioquímica

Si se trata de una recaída lenta, requiere un seguimiento muy estricto para evaluar el momento adecuado del tratamiento. Recaída rápida, enfermedad agresiva al diagnóstico, o ante una recaída significativa (ver **Tabla 14**) iniciar tratamiento.

Tabla 14. Recaída bioquímica significativa

Duplicación del componente M*
Aumento del valor absoluto del componente M ≥ 1 g/d o del componente M urinario ≥ 500 mg/24 horas*
Aumento del valor absoluto de la CLL involucrada ≥ 200 mg/L (+ FLC ratio anormal)*
*2 determinaciones consecutivas en ≤ 2 meses

Recaída clínica

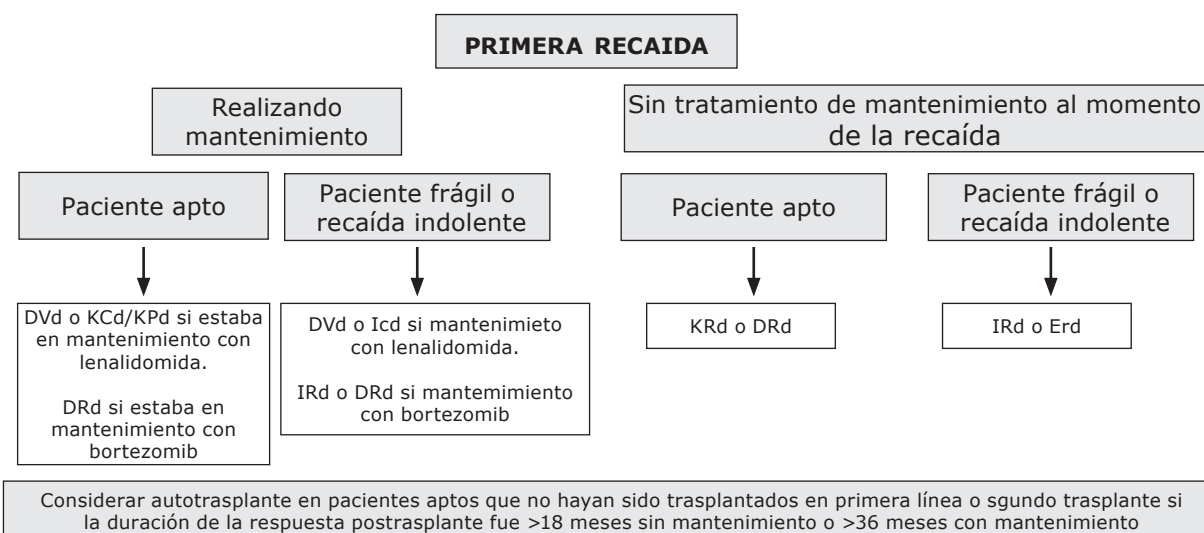
Iniciar tratamiento

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

a- Tratamiento de rescate:

Hay distintas opciones terapéuticas y debe considerarse para su elección:

1. el tratamiento previo
2. el tiempo de la remisión alcanzada con el esquema previo
3. toxicidades relacionada a los tratamientos
4. compromiso de órganos blanco



DvD: Daratumumab Bortezomib desametasona. **KPd:** Carfilzomib pomalidomida desametasona. **DRd:** Daratumumab lenalidomida dexametasona. **Icd:** Ixazomib ciclofosfamida dexametasona. **IRd:** Ixazomib lenalidomida dexametasona. **Erd:** Elotuzumab lenalidomida dexametasona.

En un futuro se aprobará el uso de anticuerpos monoclonales (elotuzumab/daratumumab) e inhibidor del proteasoma oral (ixazomib).

- b- considerar un segundo trasplante autólogo de acuerdo a la sensibilidad del primer trasplante, (recaída mínimo a 2.5 - 3 años del primer trasplante) y celularidad remanente criopreservada (evaluar cada caso). Actualmente se recomienda recolectar CPH en cantidad suficiente para 2 trasplantes.
- 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 comorbilidades 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 temprano 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

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 sólo como parte del condicionamiento del trasplante.

A continuación enumeramos las combinaciones posibles de acuerdo al momento de la recaída y a la refractariedad a las drogas utilizadas previamente

Bortezomib (categoría 1)

Bortezomib/dexametasona

Bortezomib/lenalidomida/dexametasona

Bortezomib/doxorubicina liposomal/dexametasona Bortezomib/talidomida/dexametasona

Carfilzomib/dexametasona

Carfilzomib/dexametasona/ con lenalidomida o melfalan o ciclo.

Ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona.

Ciclofosfamida/talidomida/dexametasona.

Ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona.

Dexametasona/ciclofosfamida/etopósido/cisplatino(DCEP).

Dexametasona/talidomida/cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamida/etopósido (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE).

Ciclofosfamida a dosis altas.

Lenalidomida/dexametasona.

Pomalidomida/dexametasona.

Talidomida/dexametasona.

Bendamustina.

Bortezomib/dexametasona/panobinostad.

Lenalidomida/bendamustina/dexametasona.

Bortezomib/bendamustina/dexametasona.

Aún en etapa experimental inhibidores de BCL-2 (venetoclax) e inhibidores de PD-1 o PD1-L.

Estudios a efectuar durante el tratamiento de recaída (2da línea o más)

Realizar luego de cada ciclo: control clínico, hemograma completo y análisis bioquímicos. Evaluación proteica luego de 2 ó 3 ciclos del tratamiento según evolución clínica.

Tratamiento de las complicaciones**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.

Se recomiendan iniciar los bisfosfonatos (BF) 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. Se ha demostrado igual eficacia con pamidronato 30 mg EV. Esta dosis se recomienda especialmente en casos de insuficiencia 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, pero con mayor riesgo de osteonecrosis de maxilar.

Se recomienda:

- Infusiones mensuales a 1 ó 2 años
- Salvo que hubieran contraindicaciones, los BF deben asociarse a calcio y vitamina D3.
- 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.
- Evaluación dental y vigilancia mientras reciben BF.

Las complicaciones serias por infusión de BF son: daño renal y osteonecrosis del maxilar. La toxicidad renal requiere suspender el BF hasta que se recupere la función renal pudiendo reiniciarse a menor dosis (zoledronato) o prolongando la infusión (pamidronato).

Osteonecrosis (ON) 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 tienen una vida media extremadamente larga en hueso, estimada en más de 10 años.

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

Control del dolor:

El dolor óseo por lesiones líticas generalmente se controla con analgésicos en combinación con quimioterapia.

La radioterapia puede ser útil como control del dolor cuando las lesiones líticas son refractarias a la terapia sistémica (20 a 30 Gy en 5-10 fracciones).

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 está indicada la vertebroplastia o cifoplastia.

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 casos de compresión medular por fractura vertebral o cuando no mejora el déficit neurológico con los tratamientos instituidos previamente, en cuyo caso la cirugía debe ser de urgencia

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 manifesta-

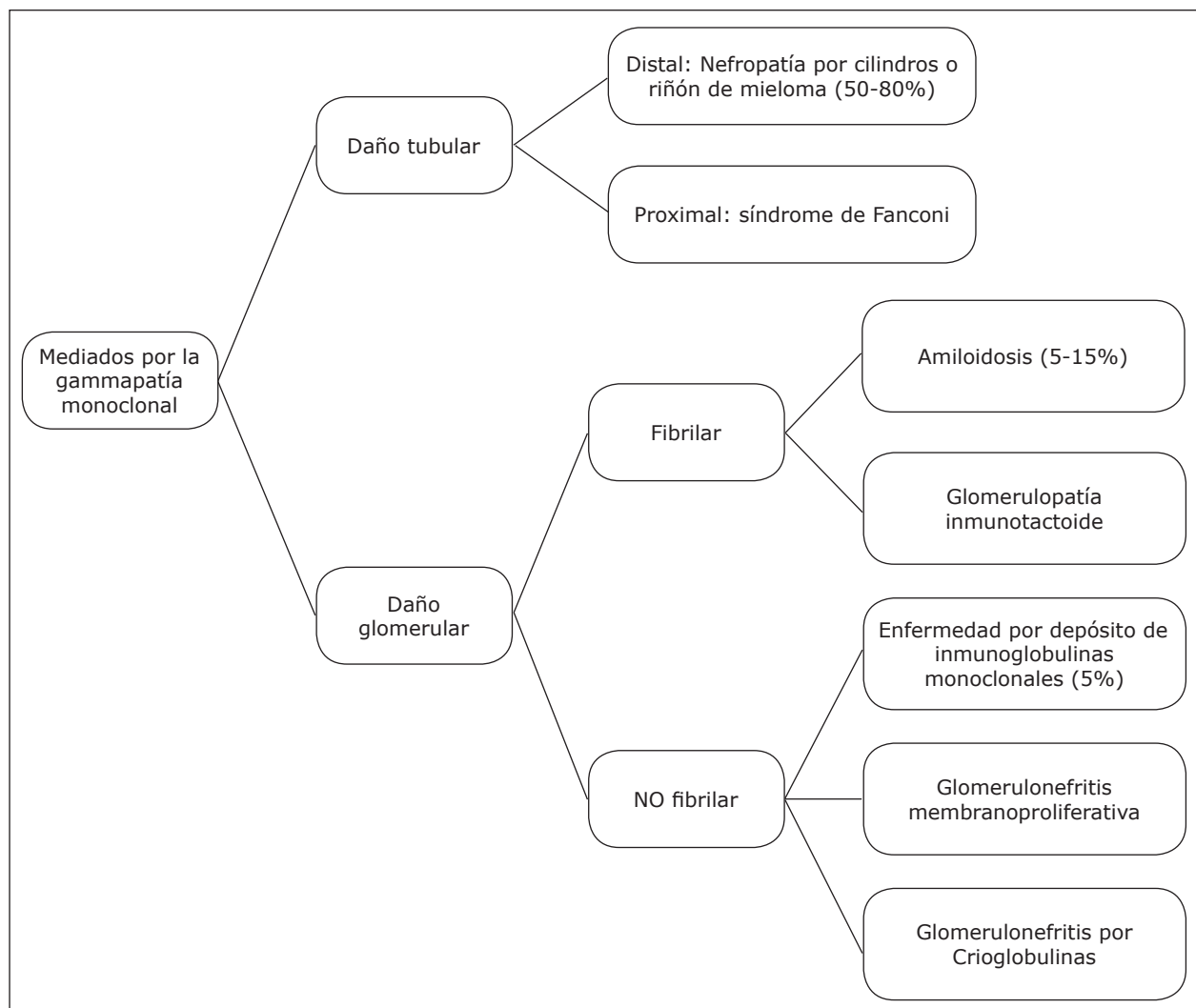
ciones neurológicas como confusión y coma. Insuficiencia renal por nefropatía intersticial es común. También debe considerarse emergencia médica. El manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoide, diuréticos de asa como la furosemida para hipercalcemia leve ($< 12\text{mg/dl}$). Para hipercalcemia moderada a severa ($< 18\text{mg/dl}$), se puede agregar bifosfonatos (pamidronato, ácido zoledrónico). Si los pacientes son refractarios a bifosfonatos y se necesita reducción rápida del calcio, se puede utilizar calcitonina. Hipercalcemias extremadamente severas ($> 18\text{mg/dl}$) pueden requerir además hemodiálisis.

Insuficiencia renal

La IR constituye un factor pronóstico desfavorable.

Incidencia: creatinina $> 2\text{ mg/dl}$ está presente en 20%, al diagnóstico y hasta 50% en la evolución. De ellos, un 10% requerirán diálisis. Se recomienda contar con una depuración de creatinina, y de una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) medida en ml/min/1.73 m^2 . Es muy frecuente encontrar valores de 50-60 ml/min , aún con niveles séricos de creatinina en rango normal en 50% o más de pacientes mayores de 65 años. La tasa de respuesta a la QT de los pacientes en hemodiálisis crónica oscila entre 40-60% y la reversibilidad del daño renal luego de la QT no llega al 10%, siendo muy rara después de 4 meses en hemodiálisis.

La lesión renal en el MM puede ser causada por la gammapatía monoclonal (ver **Cuadro 1**) o por otras circunstancias en las que no se encuentra involucrada la proteína monoclonal como: deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, medicamentos nefrotóxicos, infecciones, sustancias de contraste iodadas o infiltración mielomatosa.



Cuadro 1. Causas de insuficiencia renal mediadas por la gammapatía monoclonal

Tabla 15. de ajuste de dosis por IR

DROGA	CICr > 60 ml/min	CICr 30-60 ml/min	CICr 15-30 ml/min	CICr < 15 ml/min	Diálisis
Dexametasona	20-40mg	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis
Melfalán	Oral: 0,15-0,25 mg/kg/día por 4-7 días	Oral: 0,11-0,19 mg/kg/día por 4-7 días	Oral: 0,11-0,19 mg/kg/día por 4-7 días	Oral: 0,0175-0,125 mg/kg/día por 4-7 días	Oral: 0,0175-0,125 mg/kg/día por 4-7 días
Melfalan altas dosis (TMO)	200 mg EV	140 mg EV	140 mg EV	140 mg EV	140 mg EV
Ciclofosfamida	Acorde al esquema	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis
Doxorrubicina	Acorde al esquema	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis
Bortezomib	1,3 mg/m2 Día: 1, 4, 8, 11 o semanal	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis
Carfilzomib	20 mg/m2 Día 1 y 2 del ciclo 1. 27 mg/m2 días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1 y días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los demás ciclos.	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis
Talidomida	50-200 mg/día	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis
Lenalidomida	25 mg por día	10mg por día. Aumentar a 15 mg/día de no haber toxicidad.	15mg día por medio. Aumentar a 10 mg/día de no haber toxicidad.	5 mg por día	5 mg por día (el día que dializa a administrar postdiálisis).
Pomalidomida	4mg por día	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	3 mg por día

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.

La evaluación inicial de la anemia debe incluir una búsqueda de causas comunes de anemia en pacientes sin mieloma (déficit de hierro o de vitaminas). El tratamiento de la anemia asociada al mieloma dependerá de la severidad de la anemia, de la presencia de síntomas relacionados y si el paciente está recibiendo tratamiento quimioterápico activo. (luego continuaría con el algoritmo de EPO).

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:

Tratar con EPO pacientes con Hb < 10 g/dL y niveles de EPO sérica menores a 200 UI/ml. Entre 10 y 12 g/dL debe restringirse a casos especiales.

Discontinuar su uso si no responde en 8 semanas (aumento de Hb < 1-2 g/dL, luego de 8 semanas). Regular la dosis de EPO para mantener Hb en 12 g/dL. Si Hb > 12 g/dL: reducir dosis en 25 %. Si Hb > 14 g/dL: discontinuar y esperar que baje a < 12 g/dL.

Para pacientes con MM se recomienda eritropoyetina recombinante humana: 40.000 UI por semana o Darbepoetin: 300 mcg cada 2 ó 3 semanas.

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, síndrome de hiperviscosidad, plasmocitoma intracraneal y encefalopatía hiperamoniémica.

Neuropatía periférica

Su presencia al diagnóstico en MM se encuentra en un 10-15% de los pacientes. 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. Existe predisposición genética a desarrollar neuropatía con estos tratamientos.

Talidomida produce PNP sensorial dosis-dependiente. Usualmente es irreversible, por lo que cuando un paciente comienza con hipoestesia o parestesia se debe reducir la dosis o discontinuar la droga, además de hacer seguimiento neurológico cuidadoso.

Bortezomib también provoca PNP sensorial pero se agrega dolor neuropático y es generalmente reversible al bajar o discontinuar la droga. 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 o hacer su indicación por vía subcutánea.

Complicaciones infecciosas

Son una causa importante de morbi-mortalidad en MM, tanto la enfermedad como su tratamiento incrementan el riesgo de infecciones. Los factores que contribuyen a aumentar el riesgo infeccioso incluyen una función linfocítica alterada, inmunopresia, hipogammaglobulinemia y neutropenia inducida por quimioterapia. Los gérmenes más comúnmente involucrados en pacientes de reciente diagnóstico 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.

El riesgo de infección es particularmente alto en los 2 ó 3 primeros meses de comenzado el tratamiento, cuando está presente una gran carga tumoral, por ello se deben iniciar algunas medidas profilácticas en esa etapa. Así se recomienda el uso de antibióticos profilácticos como quinolonas, SMZ/TMP (en los que inician corticoides en dosis relativamente altas) y aciclovir (en especial en los que reciben ip y AC MO, 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, debe realizarse la inmunización con vacunas antineumocócica y antiinfluenza.

El uso profiláctico de inmunoglobulinas IV tiene indicación en aquellos pacientes que presentan infecciones a repetición con internación.

Síndrome de hiperviscosidad

Se puede presentar ocasionalmente. Se caracteriza por sangrado oronasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión y falla cardíaca. La medida de la viscosidad sérica no se correlaciona con los síntomas o con los

hallazgos clínicos. Si el paciente está sintomático, la plasmaféresis mejora rápidamente los síntomas y debe ser realizada independientemente del nivel de viscosidad en forma conjunta con el inicio de la quimioterapia.

Complicaciones trombóticas

El MM tiene riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y un mayor riesgo de trombosis arterial. Las causas son múltiples y no bien conocidas. Es preciso conocer los factores de riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente antes de iniciar el tratamiento, no siendo necesario realizar estudios de trombofilia como chequeo previo.

Aquéllos que son tratados con talidomida y lenalidomida en combinación con dexametasona a altas dosis o doxorubicina presentan un riesgo de trombosis del 25-30 %.

Factores de riesgo individuales y/o relacionados con el MM

- Mieloma de nuevo diagnóstico.
- Hiperviscosidad.
- Historia familiar o personal de fenómenos trombóticos.
- Obesidad.
- Comorbilidad: diabetes, cardiopatía, fallo renal, enfermedad inflamatoria crónica.
- Inmovilización.
- Trombofilia.
- Cirugía reciente (en las últimas 6 semanas).
- Fármacos: agentes estimuladores de la eritropoyesis, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno.

Factores de riesgo relacionados con el tratamiento del mieloma múltiple

- Doxorubicina
- Corticoides a altas dosis (más de 480 mg mensuales de dexametasona o equivalentes)
- Administración de poliquimioterapia

Como agentes profilácticos se han demostrado eficaces HBPM, AAS y warfarina a dosis plenas.

Recomendaciones

Administrar AAS a bajas dosis (81-100 mg) a pacientes de riesgo bajo o estándar (≤ 1 factor de riesgo).

Administrar HBPM a dosis profilácticas a pacientes de alto riesgo (≥ 2 factores de riesgo), al menos durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y, posteriormente, si el riesgo disminuye, cambiar a AAS durante el resto del tratamiento. Es necesario ajustar la dosis de HBPM en función de la depuración de creatinina para evitar sobredosificación y posibles complicaciones hemorrágicas.

Mantener la anticoagulación en pacientes que estuvieran anticoagulados por otro motivo, vigilando que estén en niveles adecuados.

Si el paciente presenta trombocitopenia, ($< 50 \times 10^9/L$ plaquetas), valorar el beneficio de la anticoagulación y el riesgo de sangrado para mantenerla junto con soporte transfusional, o bien, retirar la anticoagulación hasta la recuperación de plaquetas.

Bibliografía

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 14(12): e538-e458.
2. S. Vincent Rajkumar and Shaji Kumar. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(1):101-119.
3. Ghobrial IM and Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2014;124(23):3380-3388.
4. Larocca A and Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood.* 2015;126(19):2179-2185.

Síndrome de POEMS

(*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes*)

Introducción

El síndrome de POEMS se caracteriza por la presencia de una discrasia de células plasmáticas, neuropatía periférica y uno o más de las siguientes características: mieloma con lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, aumento de los niveles séricos de VEGF (vascular endothelial growth factor), organomegalia, endocrinopatía, edema, alteraciones en la piel y edema de papila.

Epidemiología

El síndrome de POEMS es muy poco frecuente. La mayoría de los pacientes se presentan en la 5ª y 6ª décadas de la vida.

Patofisiología

La causa del síndrome de POEMS es desconocida. Este síndrome se caracteriza por la sobreproducción crónica de citoquinas proinflamatorias (IL 1β, TNF alfa, IL 6) y otras citoquinas como el VEGF, lo cual podría tener un rol en las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas son variadas. Por definición, todos los pacientes deben tener neuropatía periférica y un trastorno clonal de las células plasmáticas. Casi siempre está implicada la cadena liviana lambda⁽¹⁾. En base a la frecuencia de presentación estas características se han clasificado en: obligatorias, mayores y menores.

Síndrome de POEMS – Manifestaciones clínicas		
Obligatorias	Mayores	Menores
<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno clonal de las células plasmáticas - Neuropatía 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones óseas osteoscleróticas - Aumento de los niveles de VEGF sérico - Enfermedad de Castleman 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones endócrinas - Alteraciones cutáneas - Organomegalia - Trombocitosis/policitemia - Sobrecarga de volumen (edemas) - Edema de papila

Todos los pacientes deben tener evidencia de un trastorno clonal de las células plasmáticas, ya sea mediante un inmunoelectroforesis en sangre u orina, inmunomarcación o citometría de flujo en médula ósea o ganglios en el caso de enfermedad de Castelman, presente en el 15% de los pacientes.

Neuropatía periférica. Suele comenzar como una neuropatía sensitiva e involucrar posteriormente la parte motora. Es distal, simétrica, invalidante y progresiva con un compromiso proximal gradual. Más de la mitad de los pacientes tienen debilidad. No son frecuentes las manifestaciones autonómicas.

Lesiones esclerosas óseas son detectables por radiografía convencional. Puede ser una lesión solitaria o múltiple y en el 50% de los casos hay también lesiones líticas. La tomografía y el centellograma óseo son más sensibles.

Los niveles de VEGF no siempre están accesibles en la práctica clínica. Se considera significativo un valor al menos cuatro veces por arriba del rango normal del laboratorio.

Alteraciones endócrinas al momento del diagnóstico: 66% de los pacientes, también pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad. Las más frecuentes son el hipogonadismo, hiperprolactinemia y ginecomastia, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus e hiperparatiroidismo. Dada la alta prevalencia del hipotiroidismo y la diabetes mellitus en la población general, estas dos manifestaciones no se consideran criterios menores para el diagnóstico de POEMS.

Alteraciones cutáneas: 66% de los pacientes. Las más comunes son la hiperpigmentación, hipertriosis, acrocianosis, plétora, los hemangiomas y las telangiectasias. También pueden verse lesiones esclerodérmicas, Raynaud y uñas blancas.

Organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias) (50%). Las biopsias de las adenopatías en estos pacientes suelen mostrar cambios reactivos o enfermedad de Castleman.

Diagnóstico

Es necesario un alto índice de sospecha clínica para diagnosticar este síndrome.

Se recomiendan los siguientes estudios:

- Historia clínica
- Examen físico completo con fondo de ojo
- Examen neurológico con evaluación de la neuropatía
- Hemograma con plaquetas
- Proteinograma
- Inmunolectroforesis en suero y orina
- Chequeo óseo radiográfico
- TAC ósea en caso de un examen radiográfico normal o indeterminado
- Biopsia de médula ósea
- Evaluación endocrinológica
- Examen funcional respiratorio y ecodoppler cardíaco si el paciente tiene síntomas respiratorios.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea muchas veces no es diagnóstica, mostrando una médula hiper celular de aspecto reactivo o normal. Menos del 15% de los pacientes tienen más de 10% de plasmocitos en la médula ósea. En la mayoría de los pacientes se puede demostrar por inmunohistoquímica la presencia de un proceso proliferativo clonal de plasmocitos con cadenas livianas lambda.

Estudio citogenético y FISH

Los pacientes presentan las mismas alteraciones citogenéticas y citomoleculares que las observadas en otros desórdenes a células plasmáticas (Bryce et al, 2008; Kang et al, 2013)

Tabla 1. Frecuencia de anomalías citogenéticas en POEMS

Anomalía	Frecuencia (%)
- t(11;14)(q13;q32)	10-25
- del13q	25-30
- ganancia 1q21	20
- hiperdiploidía	13
- t(4;14)(p16;q32)	15
- del17p	0

Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo

Los criterios de la Clínica Mayo para el diagnóstico de POEMS incluyen los dos criterios obligatorios, más al menos un criterio mayor, más al menos un criterio menor.

Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo		
2 criterios obligatorios	Al menos un criterio mayor	Al menos un criterio menor
- Trastorno clonal de las células plasmáticas - Neuropatía	- Lesión ósea esclerótica o lítica/esclerótica - Aumento de los niveles de VEGF sérico x 4 - Enfermedad de Castleman	- Alteraciones endócrinas (excluyendo DBT e hipotiroidismo) - Alteraciones cutáneas - Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o adenopatías) - Trombocitosis o policitemia - Sobrecarga de volumen (edema, ascitis, derrame pleural) - Edema de papila

Se han descrito casos atípicos de POEMS sin polineuropatía o sin una paraproteína monoclonal constatada. Se sugiere el control clínico de estos casos hasta el desarrollo de los síntomas característicos, excepto que el paciente esté muy sintomático.

Diagnósticos diferenciales

- Mieloma múltiple
- Plasmocitoma solitario
- MGUS
- Macroglobulinemia de Waldeström
- Amiloidosis primaria
- Crioglobulinemia
- CIDP

Tratamiento

Enfermedad ósea localizada (1-3 lesiones) sin evidencia de compromiso de MO: radioterapia (40-50 Gy en campo comprometido).

Progresión de la enfermedad: evaluar tratamiento sistémico incluyendo trasplante.

Enfermedad ósea diseminada, compromiso de médula ósea o neuropatía rápidamente progresiva: quimioterapia y eventual trasplante de médula ósea similar a los protocolos usados para mieloma múltiple.

Los esquemas utilizados en estos pacientes incluyen:

- Melfalan - dexametasona
- Melfalan - prednisona
- Tratamientos con lenalidomida
- Tratamientos con talidomida
- Tratamientos con bortezomib

Se recomienda el trasplante autólogo de médula ósea para los pacientes elegibles para trasplante con lesiones óseas diseminadas o neuropatía rápidamente progresiva. Prácticamente la totalidad de los pacientes presenta mejoría clínica con este tratamiento.

Evaluación de la respuesta

Los objetivos del tratamiento son:

- Estabilizar y revertir la disfunción orgánica
- Eliminar el clon de células plasmáticas malignas.

Evaluación de respuesta:

- Niveles de paraproteína sérica
- Niveles de VEGF (si están disponibles en el laboratorio)
- Estudios por imágenes
- Respuesta clínica

Si bien no hay criterios universales de respuesta para POEMS, desde el punto de vista hematológico se usan en general los mismos criterios de respuesta que para el mieloma múltiple.

Pronóstico

El síndrome de POEMS tiene una evolución crónica y la mayoría de los pacientes tienen sobrevividas más prolongadas que los pacientes con mieloma múltiple. La sobrevivida media es de aproximadamente 13 años, siendo significativamente menor en los pacientes con sobrecarga de volumen (2-7 años).

La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad de curso crónico con neuropatía progresiva invalidante y mueren de infecciones o complicaciones asociadas a la postración.

Bibliografía

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101:2496.
2. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*. 2011; 118:4663.
3. Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T et al. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. *Intern Med*. 2011; 50:1393.
4. D'Souza A, Lacy M, Gertz M et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*. 2012; 120:56.
5. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*. 2011; 117:6438.
6. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:836.
7. Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol*. 2013; 52:1349.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23:3.
9. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012; 119:5650.
10. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6:CD006828.
11. Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA et al. A novel report of *cig*-FISH and cytogenetics in POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2008; 83: 840-1.
12. Kang WY, Shen KN, Duan MH et al. 14q32 translocations and 13q14 deletions are common cytogenetic abnormalities in POEMS syndrome. *Eur J Haematol*. 2013; 91: 490-6.

Macroglobulinemia de Waldenström

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B de bajo grado caracterizado por la infiltración de médula ósea de células linfoplasmocíticas que secretan una proteína monoclonal IgM. Corresponde a la variante de linfoma linfoplasmocítico (LPL) de la clasificación de la OMS. La mayoría de los LPL son MW, siendo menos del 5% LPL secretores de IgG, IgA o no secretores.

La MW es una enfermedad infrecuente, 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de presentación de 63-68 años y un predominio masculino. La etiología de la MW es desconocida, pero se describe una elevada predisposición familiar: el 20% de los pacientes con MW presentan un familiar de primer grado con esta enfermedad o algún otro linfoproliferativo B. En ausencia de síntomas específicos no se recomienda el estudio sistemático en familiares. **(Grado 1B)**

Clínica

La morbilidad asociada a MW es causada por la concurrencia de dos componentes fundamentales: la infiltración de los tejidos por las células neoplásicas (**Tabla 1**) y, más frecuentemente, la mediada por las propiedades físico químicas de la IgM (**Tabla 2**).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas por infiltración

Síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso)	50%
Esplenomegalia, hepatomegalia, polidenopatias	20%
Síntomas B	25%
Síndrome de hiperviscosidad	20-30%
Infiltración pulmonar, con derrame pleural, sistema GI y SNC.	Poco frecuentes

Tabla 2. Manifestaciones clínicas vinculadas a propiedades físicoquímicas de la proteína monoclonal IgM

Propiedades de la IgM monoclonal	Condición diagnóstica	Manifestación clínica
Estructura pentamérica	Hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, hemorragias retinianas, calambres, mareos, hemorragia oronasal e intracraneal, secreción inadecuada de eritropoyetina, insuficiencia cardiaca
Precipitación en frío	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrocianosis, úlceras, púrpura, urticaria por frío
Actividad de autoanticuerpo anti MAG y GM1	Neuropatía periférica sensitivo motora	Inestabilidad, temblor y disfunción sensorial vibratoria prominente pero con poca participación motora, parestesias, disestesias, dolores lacerantes, ataxia y atrofia muscular en estadios avanzados.
Actividad de autoanticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuropatía sensitivo-motora
Actividad de autoanticuerpo anti GR (anti I/i)	Aglutininas frías	Anemia hemolítica, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis
Depósito de agregados amorfos de IgM	Disfunción orgánica	Piel: pápulas, enfermedad bullosa, rash (síndrome de Schnitzler). GI: diarrea, malabsorción, sangrados. Renal: proteinuria, fallo renal de lenta instalación (fallo renal agudo infrecuente)
Depósito de fibras amiloideas	Disfunción orgánica	Fatiga, pérdida de peso, edema, hepato y esplenomegalia, macroglosia, cardiomegalia, fallo renal y hepático, neuropatía sensitiva y disautonómica

Genética

La MW no presenta anomalías cromosómicas específicas. La alteración citogenética más frecuente es la deleción del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en el 40% de los pacientes. La misma determina la deleción monoalélica del gen TNFAIP3 (tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3) (6q23.3), regulador negativo de NFκB, determinando su activación constitutiva. Otras alteraciones incluyen: del(13)(q14) (10% de los casos), trisomía 4 (12%) y 18 (17%).

Estudios de secuenciación masiva de última generación permitieron detectar una mutación activante en el gen MYD88 (myeloid differentiation primary response 88) (3p22.2), que determina el cambio del aminoácido leucina por prolina en la posición 265 de la proteína (L265P). La misma se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes con MW y en el 10-50% de los MGUS IgM, dependiendo de la metodología empleada para su detección. Los MGUS IgM portadores de la mutación tienen mayor probabilidad de progresar a MW. MYD88^{L265P} induce la activación de las quinasas IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase) y BTK (Bruton's tyrosine kinase) llevando a la activación de NF-κB y al desarrollo neoplásico. Además de MYD88, el 27-29% de los casos con MW presentan mutaciones en el gen CXCR4 (G-protein coupled receptor), un receptor de quemoquina que promueve la supervivencia, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando CXCL12. Estas mutaciones ocurren en el carboxilo terminal citoplasmático (c-tail) determinando la pérdida de las serinas regulatorias y su activación prolongada. Prácticamente todos los pacientes que tienen mutación de CXCR4 también portan la mutación de MYD88, en tanto que los no mutados tampoco tienen mutación de MYD88. Estudios recientes muestran que ambas mutaciones son determinantes importantes de la presentación clínica e impactan en la supervivencia de los pacientes, observándose el peor pronóstico en los casos con MYD88^{L265P} y CXCR4^{wild type}.

Laboratorio

Determinaciones útiles en caso de diagnóstico sospechado o establecido de MW.

- Hemograma completo
- Urea, creatinina, LDH, hepatograma
- Serológica para hepatitis B y C
- β2 microglobulina
- Viscosidad sanguínea
- Proteinograma electroforético e inmunofijación en suero
- Cuantificación de IgM, IgG e IgA
- Aspirado y biopsia unilateral de médula ósea

Resulta fundamental que todas las determinaciones se realicen por el mismo método en el mismo laboratorio (**Grado 1A**). La cuantificación de cadenas livianas libres en suero no está indicada de rutina, ya que si bien el 80% de los pacientes con MW presentan aumento de la cadena involucrada, los niveles son bajos y no presenta valor predictivo en la progresión en pacientes con MW asintomática (**Grado 2C**).

Estudios complementarios

- Estudio de fondo de ojo para valorar signos de hiperviscosidad.
- Estudio de amiloide (tinción con rojo Congo) en la biopsia de la médula ósea, en la grasa abdominal o en la mucosa rectal.
- Prueba de Coombs para descartar la presencia de anemia hemolítica, y determinación de crioglobulinas séricas.
- Títulos de anticuerpos anti glicoproteína asociada a la mielina (anti MAG), anti gangliósido M1 (anti-GM1) y anti-sulfatide.
- Electromiograma con velocidad de conducción sensitiva y motora.
- Crioglobulinas (realizar todos los dosajes a 37°C).
- Ecografías y/o tomografía computada.

Criterios diagnósticos según WMIWG

- Gammapatía IgM de cualquier concentración.
- Infiltración de médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas.
- Patrón de infiltración difuso, intersticial o nodular.
- CD19 positivo, CD20 positivo, sIgM positivo; CD5, CD10 y CD23 pueden estar presentes en 10-20% de los casos y no invalidan el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Entidad	Características clínicas	Inmunofenotipo	Citogenético
Macroglobulinemia de Waldenström	Adenopatías y esplenomegalia <15%	CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD79a y CD79b, FMC7, IgMs (+) CD5 y CD23 se expresan en una minoría de los casos CD103 (-) Ciclina D1 (-)	50% del 6q Infrecuente traslocaciones que involucren gen IGH en 14q32 o del 17p. 90% mutación puntual L265P en gen MDY88
Linfoma marginal esplénico	Frecuente esplenomegalia	CD11c (++) CD25 (++) 40% CD103 (+)	Del 7q31-32
Linfoma del manto	Compromiso ganglionar y gastrointestinal frecuente	Ciclina D1 (+)	t(11;14)(q13;q32)
Mieloma múltiple IgM	Lesiones líticas Insuficiencia renal	Ausencia de infiltración linfoide. CP CD138 (+)	Frecuente traslocaciones que involucran IGH en 14q23
Leucemia linfática crónica	Linfocitosis poliadenopatías	CD19, CD20, CD5, CD23 (+) FMC7 (-) IgS débil (+) CD22, CD79b (+) débil	50% del 13q14.3 20% trisomía 12 Del 11q22-23 Del 17p13

Tratamiento

La MW es una enfermedad incurable y no hay un beneficio demostrado para iniciar tratamiento específico en los pacientes asintomáticos. Estos pacientes, que corresponden al 25% de los pacientes al diagnóstico, pueden controlarse en intervalos de 3-6 meses.

El riesgo de progresión de enfermedad es de 59% a 5 años de seguimiento. Se recomienda realizar la estratificación según el índice internacional de riesgo para MW (**Tabla 5**), sin embargo, no debe ser utilizado para definir el inicio de tratamiento (**Grado 1C**).

Tabla 5. Índice internacional pronóstico para macroglobulinemia de Waldenström*

Grupo de Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Puntaje SG a 5 años (%)	0-1 (excepto edad) 87	Edad ≥ 65 años ó 2 68	≥3 36
Factor de Riesgo	Puntaje		
Edad ≥ 65 años	1		
Hemoglobina ≤11.5 g/dl	1		
Plaquetas ≤100.000x10 ⁹ /l	1		
B-2 microglobulina >3 mg/dl	1		
IgM >3000 mg/dl	1		

*Adaptado de Morel et al. *International prognostic scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2009; 113: 4163-70.*

Existe un consenso generalizado de iniciar tratamiento solamente en los pacientes con síntomas relacionados con su enfermedad (**Tabla 6**). Los niveles elevados de IgM per se no son una indicación de inicio de tratamiento. La respuesta al tratamiento debe ser definida de acuerdo a criterios uniformes (**Grado 1A**) (**Tabla 7**).

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström
Indicaciones clínicas y de laboratorio para inicio de tratamiento

- **Relacionado al LLP**
 - Hb < 10 g/dL
 - Plt < 100.000x10⁹/l
 - Progresión de adenopatías
 - Organomegalias sintomáticas
 - Síntomas B
- **Relacionados a la BM**
 - Hiperviscosidad
 - Neuropatía
 - Crioglobulinemia sintomática
 - Anemia hemolítica
 - Amiloidosis
 - Disfunción orgánica

Tabla 7. Criterios de respuesta*

Categoría de respuesta	
Respuesta completa (RC)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de IgM monoclonal por inmunofijación. 2. Nivel sérico normal de IgM. 3. Resolución completa de visceromegalias y adenomegalias. 4. Médula ósea sin infiltración tumoral.
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $\geq 90\%$ de IgM respecto del nivel basal. 3. Resolución completa de visceromegalias y adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Respuesta parcial (PR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $\geq 50\%$ pero $< 90\%$ de IgM respecto del nivel basal. 3. Reducción de visceromegalias y adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Respuesta mínima (RM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $\geq 25\%$ pero $< 50\%$ de IgM respecto del nivel basal. 3. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Enfermedad estable (EE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $< 25\%$ o $< 25\%$ de incremento de IgM respecto del nivel basal. 3. No progresión de visceromegalias ni adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Progresión de enfermedad (PE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento $\geq 25\%$ de IgM respecto del nivel basal y/o signos/síntomas de progresión clínica de enfermedad.

*Consenso adaptado del Workshop Internacional de MW 2013.

Tratamiento de primera línea

Las recomendaciones de tratamiento suelen derivar de estudios fase 2 no aleatorizados, de escaso número de pacientes. No existe un tratamiento estándar para la MW. La elección del esquema terapéutico dependerá de la edad del paciente, estado funcional, comorbilidades y, en algunos casos, de la preferencia del paciente (**Tabla 8**).

Tabla 8. Recomendaciones para el inicio de tratamiento en base a las características clínicas del paciente

MW con citopenias y/o visceromegalias	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamustina - Rituximab / bortezomib
MW con neuropatía	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamustina - Rituximab monodroga - Rituximab / fludarabina
MW con hiperviscosidad sintomática o crioglobulinemia	- Rituximab / bendamustina - Rituximab / bortezomib / dexametasona - Rituximab / fludarabina / ciclofosfamida
MW en pacientes sin comorbilidades	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamustina - Rituximab / CHOP - ibrutinib
MW en pacientes con comorbilidades o estado funcional pobre	- Fludarabina oral - Clorambucilo - Rituximab monodroga - ibrutinib

Las opciones terapéuticas incluyen: agentes alquilantes, análogos de purinas, bortezomib, el anticuerpo monoclonal rituximab y al inhibidor de la tirosin-kinasa de Bruton ibrutinib (**Tabla 9**). Sin embargo las combinaciones basadas en rituximab serían las más efectivas (**Grado 1A**). El tratamiento con rituximab puede asociarse con un incremento “paradojal” de IgM en aproximadamente el 26% de los pacientes. Este fenómeno disminuye cuando se utiliza terapias combinadas.

Tabla 9. Esquemas de tratamiento

Esquema	Drogas
RCD	Rituximab 375 mg/m ² , dexametasona 40 mg IV en día 1, ciclofosfamida 100 mg/m ² cada 12 hs oral días 1 a 5, cada 21-28 días por 6 ciclos.
BR	Rituximab 375mg/m ² día 1, bendamustina 90 mg/m ² días 1 y 2, cada 28 días por 6 ciclos.
R-cladribine	Rituximab 375 mg/m ² día 1, cladribine 0,1 mg/kg/día, días 1 a 5, cada 28 días por 4 ciclos.
R-fludarabina	Rituximab 375mg/m ² semanal por 8 semanas, fludarabina 25 mg/m ² /día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.

FCR	Rituximab 375mg/m ² día 1, fludarabina 25 mg/m ² días 2 a 4, ciclofosfamida 250 mg/m ² días 2 a 4, cada 28 días por 6 ciclos.
BDR	Ciclo N°1: bortezomib 1,3 mg/m ² bisemanal por 2 semanas, seguido de 5 ciclos de rituximab 375 mg/m ² día 1 + dexametasona 40 mg día 1 a 4, bortezomib 1.6mg/m ² por semana, cada 28 días.
Ibrutinib	Ibrutinib 420 mg VO/ día hasta progresión o toxicidad inaceptable (Trean SP y col. N Engl J Med. 2015; 372:1430-1440).
Clorambucilo (monodroga)	Clorambucilo 8 mg/m ² /día VO (6 mg/m ² /día si >75 años) por 10 días, cada 28 días por máximo de 12 ciclos.
Fludarabina (monodroga)	40 mg/m ² /día VO (30 mg/m ² /día si >75 años) por 5 días, cada 28 días por 6 ciclos.
CzRD	Inducción: carfilzomib 20 mg/m ² (ciclo 1) y 36 mg/m ² (ciclos 2-6), con dexametasona 20 mg EV días 1, 2, 8 y 9 y rituximab 375 mg/m ² , días 2 y 9 (luego de carfilzomib y dexametasona) cada 21 días. Mantenimiento (inicia a las 8 semanas posteriores a inducción): carfilzomib 36 mg/m ² y dexametasona 20 mg EV días 1 y 2 y rituximab 375 mg/m ² en día 2, cada 8 semanas por 8 ciclos.

En los pacientes añosos o con comorbilidades se aconseja:

- Fludarabina oral.
- Clorambucilo con o sin rituximab.
- Rituximab monodroga.
- Ibrutinib oral.
- Estudios de rama única han demostrado que el mantenimiento con rituximab podría prolongar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

Tratamiento de la recaída

Los criterios para la reintroducción del tratamiento en la recaída son en general similares a los utilizados en la presentación. No se recomienda el re-tratamiento en función a los cambios en la concentración de la paraproteína exclusivamente (**Grado 1A**).

- No tratar a los pacientes asintomáticos.
- Plasmaféresis si presenta síndrome de hiperviscosidad.
- Recaída > 12 meses, podría utilizarse el esquema inicial.
- Recaída < 12 meses, considerar esquema alternativo con rituximab.
- Recaída < 12 meses con comportamiento agresivo, considerar :
- autotrasplante de CPH, alotrasplante de CPH (recaídos post auto TCPH) o un ensayo clínico.

Se recomienda el uso de:

- Bortezomib
- Bortezomib / rituximab (BR)
- Talidomida / rituximab
- Lenalidomida / rituximab
- Ibrutinib
- Ofatumumab

Obinutuzumab
 Everolimus
 Carfilzomib

El ibrutinib ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Waldenström en base a los resultados de un estudio fase 2 en pacientes recaídos. La tasa de respuesta global fue del 90.5%, obteniéndose mayores respuestas en aquellos pacientes con mutación en MYD88^{L265P}.

Los agentes alquilantes y los análogos de la purina agotan el número de células madre y por lo tanto se deben evitar en pacientes que son candidatos potenciales a TCPH autólogo.

El trasplante alogénico puede ser considerado en un paciente joven con recaída y curso clínico agresivo (**Grado 2B**), pero preferiblemente dentro de los ensayos clínicos.

Tratamiento para la transformación histológica

Pacientes WM con LDCGB demostrado por biopsia deben recibir los regímenes intensivos de quimioterapia utilizados en pacientes con LDCGB primario (Grado 1B). Los pacientes más jóvenes que logran una respuesta satisfactoria pueden ser candidatos para trasplante, ya sea autólogo o alogénico, y se debe discutir con un centro de trasplantes.

Síndrome de hiperviscosidad (SHV)

En los pacientes con SHV se recomienda la realización de plasmaféresis independientemente de la VS (**Grado 1A**), ya que rápidamente disminuye las concentraciones de IgM y revierte las manifestaciones clínicas.

Neuropatía periférica

El tratamiento conservador es a menudo adecuado cuando la neuropatía es sólo lentamente progresiva, pero el tratamiento anti-MW puede estar indicado para los pacientes con inhabilitación o síntomas rápidamente progresivos. En estos últimos puede ser de utilidad realizar un curso de plasmaféresis o inmunoglobulinas endovenosas.

En pacientes con neuropatía IgM se recomienda la utilización rituximab-fludarabina (RF), bendamustina / rituximab (BR) y RDC.

Enfermedad por hemaglutininas frías

No todos los pacientes requieren tratamiento, pero los que tienen síntomas y anemia dependiente de transfusión y/o presentan síntomas inhabilitantes causados por el frío deben ser considerados para intervención terapéutica.

Se puede utilizar:

- Rituximab como agente único (375 mg/m² semanal por 4 semanas) RG 50%.
- Fludarabina / rituximab RG 75%.

Crioglobulinemia

Rituximab (375 mg/m² x 4 semanas) y corticosteroides.

También puede ser adecuado el empleo de regímenes de inmuno-quimioterapia estándar como se detalla anteriormente.

Gráfico 1. Algoritmos de tratamiento en primera línea

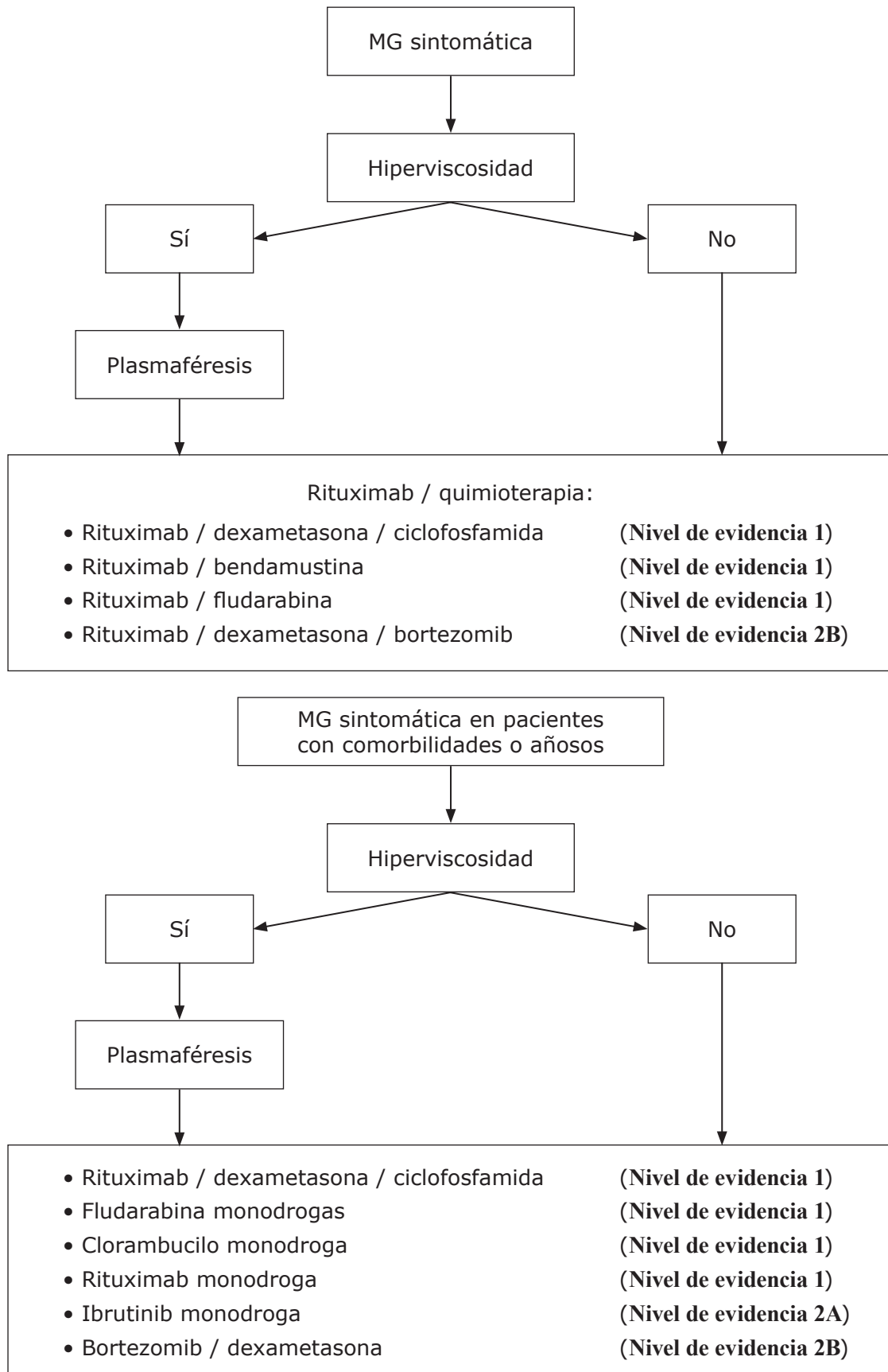
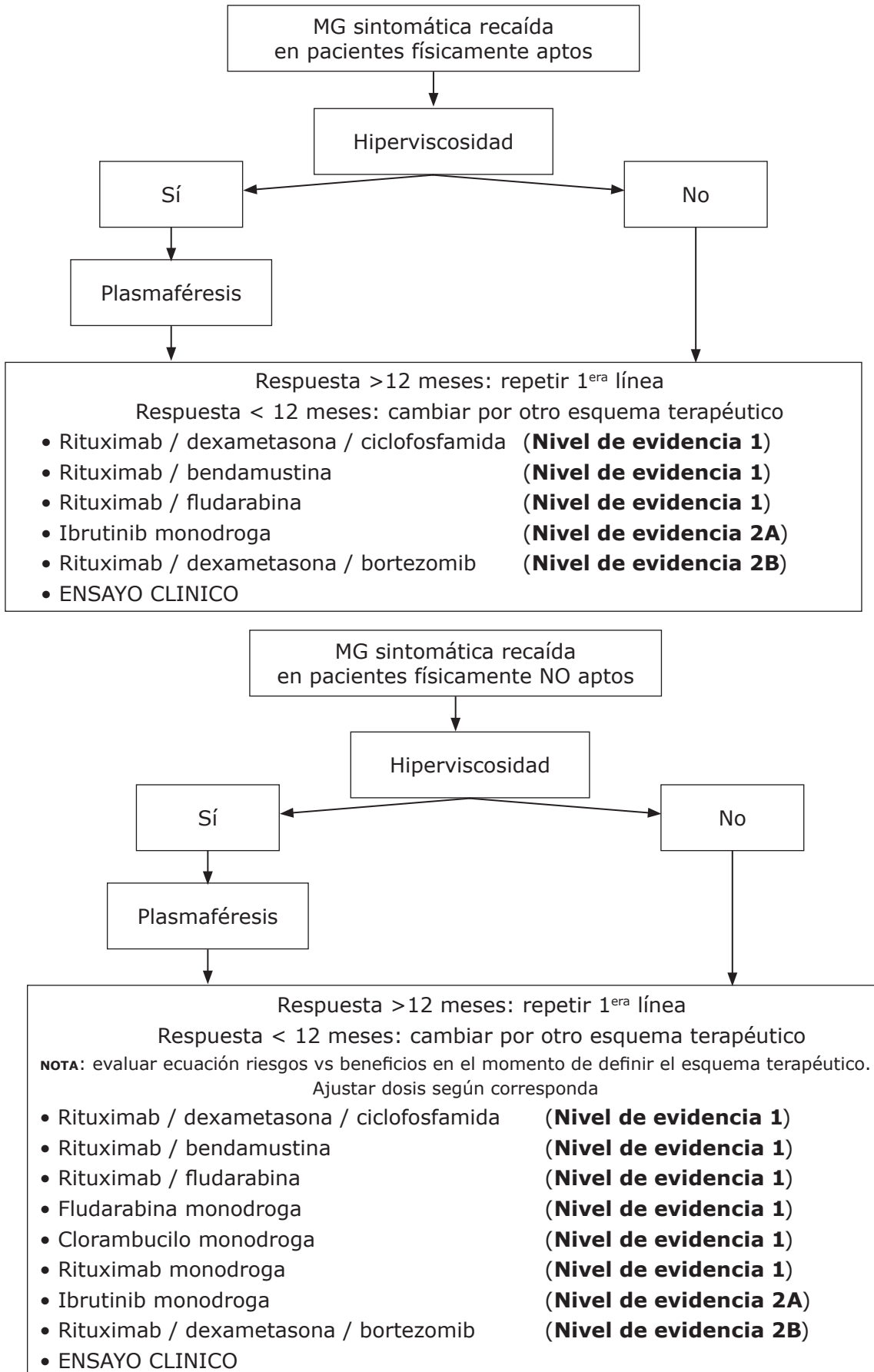


Gráfico 2. Algoritmos de tratamiento en la recaída. Pacientes asintomáticos se recomienda observación.



Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classifications of Tumors). World Health Organization. Lyon, 2008; 4th edition.
2. Owen R, Pratt G, Auer R et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia. *BJH*. (2014), 165, 316-333.
3. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M et al. Waldenström macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013 (6): vi155-vi159.
4. Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Consensus on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016;128:1321-1328.
5. Leblebjian H, Agarwal A, Ghobrial I. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma, Myeloma & leukemia*. 2013. Sept. s310-s316.
6. NCCN Guidelines Version 1.2016.
7. Treon SP, Tripsas C, Meid K y col. Ibrutinib in previously treated Waldenström Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1430-1440.
8. Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2014; 123: 2791-6.
9. Hunter ZR, Xu L, Yang G et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123: 1637-46.
10. Patkar N, Subramanian PG, Deshpande P et al. MYD88 mutant lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia has distinct clinical and pathological features as compared to its mutation negative counterpart. *Leuk Lymph*. 2015; 56: 420-5.

Amiloidosis AL

Introducción

La amiloidosis es una enfermedad heterogénea cuyo diagnóstico requiere la identificación de la proteína comprometida. La AL es la más común de las amiloidosis. La proteína amiloidogénica en la amiloidosis AL es una cadena liviana (CL) de inmunoglobulina o un fragmento de CL producido por una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea. La amiloidosis AL es una entidad poco común, silente, que evoluciona con daño orgánico.

Clasificación de la amiloidosis

Identificación de la proteína amiloidogénica

- A. Hereditaria.** Con sospecha clínica de FAP (polineuropatía amiloidótica familiar. Forma portuguesa). PCR para mutación de TTR Val30Met o, con mayor precisión, secuenciación del gen de TTR
- B. AL.** Identificación de la CL
- C. AA.** Investigación de marcadores inflamatorios, reactantes de fase aguda, estados de inmunodeficiencia. Confirmación: inmunohistoquímica positiva para proteína AA en el tejido amiloideo.
- D. A senil.** Cuadro clínico compatible, sin evidencias de amiloidosis AL.
- E. Otras amiloidosis:** diagnóstico muy complejo al día de hoy.

Diagnóstico

Sospecha clínica

- Letargia, disnea
- Pérdida de peso, tendencia al sangrado
- Edema periférico
- Insuficiencia cardíaca (hipertrofia concéntrica + ECG con bajo voltaje)
- Diarrea/constipación
- Neuropatía periférica/hipotensión ortostática
- Púrpura, macroglosia

Sospecha de laboratorio

- MGUS de riesgo intermedio-alto con una relación anormal de CL libres

Estudios al diagnóstico

- Historia clínica/examen físico (investigación de hipotensión ortostática)

Laboratorio

- Hemograma completo
- Eritrosedimentación
- Hemostasia de orientación (T. Quick, APTT, T.T., Factor X)

Análisis bioquímicos

- Urea, creatinina, glucemia, electrolitos
- Hepatograma (fosfatasa alcalina)
- LDH y β 2-microglobulina
- Calcio sérico e iónico.
- Pro-NP, troponinas
- Depuración de creatinina
- Orina completa y proteinuria de 24 hs.

Estudios proteicos

- Proteinograma electroforético sérico

- Inmunofijación de suero y orina (identificación de cadenas pesadas y livianas de la gammapatía monoclonal)
- Dosaje de IgG, IgA e IgM séricos
- Proteinograma electroforético de orina (en casos de proteinuria)
- Nivel y relación de cadenas livianas libres en suero (kappa/lambda)

Estudios complementarios

- Punción de médula ósea / biopsia ósea con IHQ para kappa y lambda y Rojo Congo
- Aspiración de grasa abdominal o biopsia de órgano comprometido
- Espectrometría de masa: estudio de la proteína aislada
- Microscopía electrónica con inmunohistoquímica electrónica

Genética

A nivel citogenético la amiloidosis presenta las mismas anomalías descritas para otras discrasias de células plasmáticas pero con una distribución diferente, siendo la t(11;14)(q13;q32) la anomalía más frecuente. La ganancia de 1q21 se asocia significativamente con progresión de la enfermedad. En la **Tabla 1** se detallan las alteraciones encontradas y su frecuencia de aparición.

Tabla 1. Frecuencia de anomalías citogenéticas en amiloidosis

Anomalia	Frecuencia (%)
t(11;14)(q13;q32)	38-55
del13q	21-42
ganancia 1 q21	19-21
hiperdiploid ía	4-11
t(4;14)(p16;q32)	3-4
t(14; 16)(q32;q23)	2-3
del17p	0-1

Estudios para diagnóstico de compromiso de órgano

Cardíaco

- NT-proBNP, troponinas
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma
- RNM con gadolinio.

Riñón

- Urea/creatinina
- Proteinuria de 24hs
- Uroproteinograma
- Inmunofijación de proteínas urinarias
- Relación kappa/lambda en orina

Gastrointestinal e hígado

- Estudio de vaciamiento gástrico (sospecha de gastroparesia)
- Ecografía abdominal (sospecha de compromiso hepático)
- CT abdominal (sospecha de compromiso hepático)
- Eventual VEDA con biopsia

Compromiso neurológico periférico

- Examen clínico neurológico
- Electromiograma y velocidad de conducción
- Biopsia de nervio

Otras localizaciones

- Tests endocrinológicos: TSH, cortisol
- Test pulmonares: examen funcional respiratorio
- Estudios de situaciones particulares

Diagnóstico de compromiso de órgano

Riñón	Proteinuria de 24hs > 0.5 g/d predominantemente albúmina
Corazón	Ecocardiograma: aumento del septum interventricular >12mm sin otra causa
Hígado	Aumento en 15 cm sin otra causa, o fosfatasa alcalina > 1.5 veces el valor normal superior
Nervio	Clínica; PN simétrica, sensitivo motora de miembros inferiores Disautonomía: retardo en el vaciamiento gástrico Seudo-obstrucción, disfunción en la evacuación no relacionada con la infiltración de órgano
GI	Paciente sintomático verificar con biopsia
Pulmón	Radiología: infiltrado intersticial Paciente sintomático verificar con biopsia
Tejido subcutáneo	Macroglosia Artropatía Claudicación por amiloidosis vascular Miopatía por biopsia o pseudohipertrofia muscular Síndrome del túnel carpiano

Pronóstico

Los determinantes pronósticos son las cadenas livianas libres y la severidad del compromiso cardíaco

- Diferencia entre CL comprometida y no comprometida $\geq 180\text{mg/l}$
- TnT $\geq 0.025\text{mcg/l}$
- Pro-BNP $\geq 1800\text{ng/l}$

Se identifican 4 grupos de riesgo (1 punto para cada ítem)

Respuesta al tratamiento**Respuesta hematológica y de órgano comprometido**

aRC	Relación CLL normal e inmunofijación (-) en suero y orina
MBRP	Diferencia CLL <40 mg/L
RP	Diferencia CLL disminuye > 50%
NR	Otros
Riñón	↓ del 50% de la proteinuria en 24hs en ausencia de empeoramiento de la depuración de creatinina en un $\geq 25\%$ o aumento de creatinina de $\geq 0.5\text{ g/dL}$

Cardíaco	↓ del grosor del septum interventricular en 2 mm (promedio), FEV mejora en 20%, mejoramiento en 2 categorías de NYHA sin ↑ de diuréticos, y sin ↑ del grosor de la pared y/o ↓ NT-ProBNP en ≥30% (mínimo 300 ng/L) en pacientes con depuración de creatinina de ≥45 mL/min 1.73 m ²
Hígado	↓ del 50% de la fosfatasa alcalina, ↓ del tamaño del hígado en por lo menos 2 cm medido por imágenes

El compromiso cardíaco es el mayor determinante de sobrevida

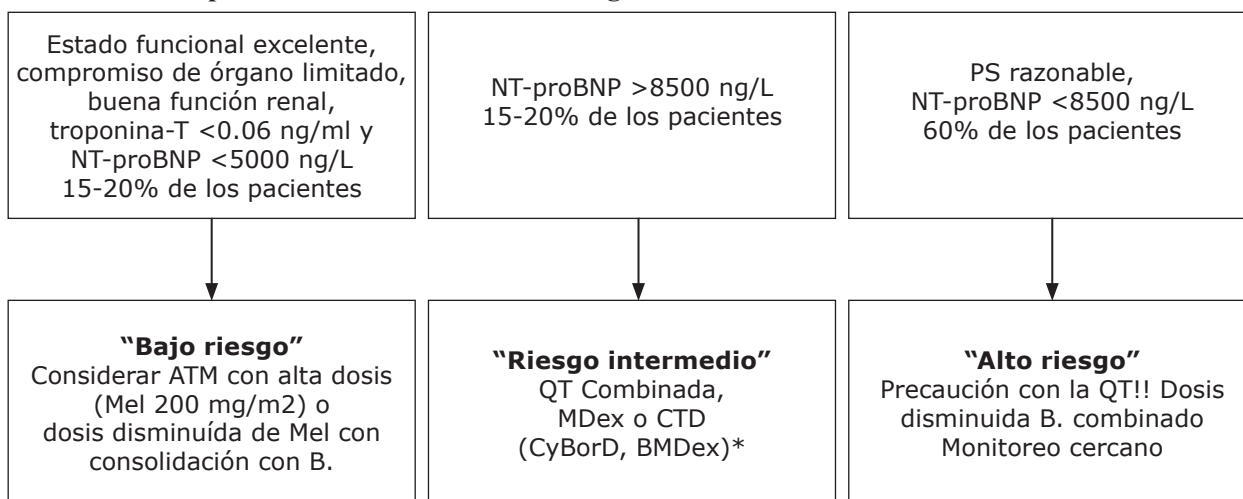
Tratamiento

La terapéutica debe ser individualizada y adaptada al riesgo basado en los marcadores cardíacos y en la respuesta.

Regímenes de tratamiento

- Bortezomib / ciclofosfamida / dexametasona
- Bortezomib ± dexametasona
- Bortezomib / melfalán / dexametasona
- Ciclofosfamida / talidomida / dexametasona
- Lenalidomida / ciclofosfamida / dexametasona
- Lenalidomida / dexametasona
- Melfalán / dexametasona
- Pomalidomida / dexametasona
- Talidomida / dexametasona
- Bendamustina / dexametasona
- Ixazomib / dexametasona (en investigación)
- Carfizomib / dexametasona
- Daratumumab / Dexametasona (en investigación)
- Mejor tratamiento de soporte

Tratamiento de primera línea de acuerdo al riesgo



El tratamiento debe iniciarse inmediatamente, mientras se espera el Tx

Indicación de trasplante renal

- < 65 años, sin compromiso cardíaco ni hepático
- Generalmente se requiere RC

Indicación de trasplante cardíaco

- < 65 años
- Alto riesgo de insuficiencia cardíaca
- Sin amiloidosis extracardíaca

Bibliografía

- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215-224.
- Gertz M, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Am. J. Haematol.* 2005; 79: 319-328.
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4541-9.
- Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V et al Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica.* 2014; 99(2), 209-221.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum FLC measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 30(9): 989-95.
- Seldin DC, Santhorawala V. Amyloidomics comes of age. *Blood.* 2012; 119: 1795-96.
- Bochtler T, Hegenbart U, Kurtz C et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amiloid.* 2014; 21: 9-17.
- Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C et al. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with t(11;14). *Blood.* 2011; 117: 3809-15.
- Merlini G, Seldin D et al. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *JCO.* 2011; 29: 1924-35.
- Merlini G, Wechalekar A et al. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood.* 2014; 123:305-307.