



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Mieloma Múltiple

■ COORDINADORA

Dra. Fantl, Dorotea

■ AUTORES

Dra. Curutchet, María del Carmen

Dr. Kusminsky, Gustavo

Dr. Labanca, Valentín

Dr. Orlando, Sergio

Dr. Quiroga, Luis

Dr. Sánchez Avalos, Julio César

Dra. Slavutsky, Irma

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Dra. Dorotea Fantl *Comité Asesor: Novartis*

Dr. Julio Ávalos *Comité Asesor Novartis. Raffo*

Dr. Sergio Orlando *Comité Asesor Novartis*

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

Los desórdenes de células plasmáticas 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 células plasmáticas con secreción de una gamaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático” y finalmente al “mieloma múltiple sintomático” (MMS).

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

CLASIFICACIÓN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (MGUS)

Estas gammapatías se diagnostican habitualmente en pacientes asintomáticos, como hallazgos en el proteinograma de una “banda monoclonal”. Pueden aso-

TABLA 1. MGUS

1. Asociados a diferentes patologías

- Hematológicas
 - Síndromes Linfoproliferativos: LLC-B, Linfomas, LCV, etc.
 - SMD – NMP (MF, PV, LMC)
 - HPN – Aplasia de Células Rojas, etc.
- Autoinmunes o Inmunosupresión
 - LES, AR, Esclerodermia, Polimiositis, Tiroiditis, HIV, etc.
 - Trasplante de Riñón, Hígado, Corazón, CPH, etc.
- Dermatológicas: Esclerodermia, Pioderma gangrenoso, Xantogranuloma, etc.
- Hepáticas: HCA (virus C)
- Endocrinológicas: Hiperparatiroidismo
- Misceláneas: Hemosiderosis Pulmonar, Sarcoidosis, Neoplasias, etc.

2. Patogénesis de progresión a MM

- Mayores cambios genéticos, aumento angiogénesis en MO, citoquinas relacionadas a lesión ósea, agentes infecciosos
- Interacción de células plasmáticas clonales y microambiente de MO.

TABLA 2. MGUS

2. Asociados a proliferación linfoplasmocitaria

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

* MM "indolente"

* MM "activo" (difuso / focos múltiples)

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

TABLA 3. MGUS

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

TABLA 4. MGUS

- **Factores Predictivos de Progresión a MM**
 - Tipo y nivel de GM (IgA e IgM - > 2.5 g/dl, IgD, IgE)
 - Alteración de la relación Kappa / Lambda en suero
 - Porcentaje de CP en MO (>5%)
 - Disminución de otras Igs (inmunoparesia)
 - Inmunofenotipo aberrante en CP (C. de flujo)
 - Células plasmáticas con alteraciones genéticas en M.O.
 - Cadenas livianas en orina
 - Labeling Index de CP
 - Nivel de albúmina
- **Progresión a MM:** 1% por año
- **Conducta:**
 - No tratamiento
 - Los pacientes con evidencias y riesgo de progresión deben ser controlados al menos cada 3 meses

ciarse a diferentes patologías hematológicas, autoinmunes, hepatitis, etc. (Tabla 1) o a proliferación linfoplasmocitaria (Tabla 2), en cuyo caso las posibilidades de representar diferentes formas de "plasmocitosis" clonales y evolucionar a MM son mayores.

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

MIELOMA MÚLTIPLE INDOLENTE (SMOLDERING) O ASINTOMÁTICO

Esta entidad constituye una evolución MMS si bien un cierto porcentaje de pacientes puede tener una larga evolución antes de presentar lesión de órganos blancos que haga necesario iniciar tratamiento.

Los criterios diagnósticos y factores predictivos de progresión y porcentaje de evolución a MMS, figuran en las Tablas 5 y 6.

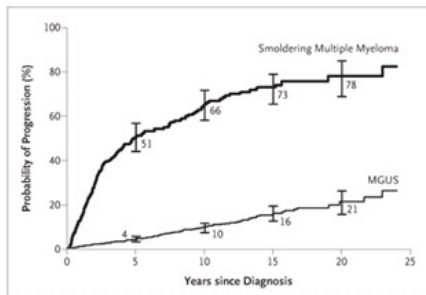
En el gráfico 1, se muestran las diferentes probabilidades de evolución del MGUS y el MM Indolente a MMS, que demuestran claramente la diferencia pronóstica evolutiva de ambas entidades:

TABLA 5. MM “indolente” (Smoldering)

- GM: > 3 g/dl
- MO: > 10% de Células Plasmáticas Clonales
- No lesión de “órganos blanco”
- **Factores Predictivos de Progresión a MMS**
 - Nivel de GM (> 4g/dl)
 - Porcentaje de CP en MO (>20%)
 - Tipo de infiltración de MO (difusa)
 - GM IgA, Disminución de otras Igs, Cadenas livianas en orina
 - Alteración la relación Kappa / Lambda en suero
 - Lesión ósea en RNM.

TABLA 6. Probabilidad de Progresión a MM “ sintomático”

- **Progresión a MMS**
 - 10 % por año en los primeros 5 años
 - 3 % por año durante los 5 -10 años siguientes
 - El 1% por año entre los 10 y 20 años del diagnóstico
- **Conducta: - No tratamiento**
 - Controles periódicos frecuentes (al menos cada 3 meses)
 - Tratamiento en Fase Experimental:
 - Bifosfonatos – Claritromicina
 - Talidomida – Lenalidomida + Dexametasona - Bortezomib



N. Engl. J. Med., 356: 2582-2590, 2007

MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO

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

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

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

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

Estos criterios diagnósticos se detallan en la Tabla 7.

TABLA 7. MMS

- Proteína monoclonal presente en suero u orina
- Cel. Plasmáticas monoclonales > 10% en MO o biopsia de plasmocitoma
- Disfunción orgánica relacionada al Mieloma:
 - Calcio elevado en suero (>10.5 mg/dl)
 - Insuficiencia Renal (Creatinina > 2 mg/dl)
 - Anemia (Hb < 10 gr/dl o <2 gr del Valor Normal)
 - Lesión ósea (**B**one) lítica u osteoporosis

Otras disfunciones: síndrome hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (más de 2 episodios en 12 meses)

Otras alternativas: en MIM no secretor o plasmocitoma solitario o solamente osteoporosis: Cel. Plasmáticas > 30 % en MO.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DEL MM SINTOMÁTICO

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

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

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

ALGUNAS FORMAS ATÍPICAS DE PRESENTACIÓN DEL MM

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (LCP)

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

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

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

Su tratamiento debe ser agresivo dado su grave pronóstico.

PLASMOCITOMA ÓSEO SOLITARIO

Criterios diagnósticos

1. Lesión osteolítica única, con infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia.
2. Gammapatía monoclonal sérica ausente o de baja concentración.

3. Biopsia de MO, sin evidencias de células plasmáticas clonales.
- * Además del estudio radiográfico óseo, es conveniente efectuar RNM y/o PET-TAC para excluir otras lesiones óseas u extra óseas, no evidenciadas por las radiografías.
- * Pueden evolucionar a MM.
- * Estudios de cadenas livianas en suero son de utilidad en su control evolutivo cuando no hay banda monoclonal.

PLASMOCITOMA EXTRAÓSEO (EXTRAMEDULAR)

Criterios diagnósticos

1. Lesión extra ósea con infiltración por Células Plasmáticas Clonales demostrado por biopsia.
2. Gammapatía monoclonal sérica y/o cadenas livianas en orina de baja concentración, ausentes o de baja concentración.
3. Biopsia de MO sin evidencias de Células Plasmáticas Clonales.
4. Ausencia de lesión de “órganos blancos” relacionados al MM.
- * Estas lesiones se localizan en tracto respiratorio superior (senos paranasales, nasofaríngeo, laringe) (80%), pero pueden aparecer también en tubo digestivo, SNC, mamas, tiroides, etc. debiendo en estos casos hacer el diagnóstico diferencial con Linfoma plasmoblástico.
- * Se identifican en estudios radiológicos, pero es conveniente efectuar 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 MÚLTIPLE OSTEOESCLERÓTICO (SÍNDROME POEMS)

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

Criterios Diagnósticos

1. Presencia de una proliferación clonal de células plasmáticas a nivel de lesión ósea esclerótica, demostrada por biopsia.
2. Lesión ósea esclerótica (única o múltiple) asociada a polineuropatía y una o más de otras manifestaciones como: organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia), endocrinopatías (ginecomastia, atrofia testicular, etc.), alteraciones en piel (hipertrichosis, hiperpigmentación, etc.), policitemia, trombocitosis, etc.

3. La gammapatía monoclonal puede ser IgG, A o M y en la mayoría de los casos con cadenas livianas lambda.
4. Las lesiones óseas también pueden ser líticas.

ESTUDIOS A EFECTUAR EN PACIENTES AL DIAGNÓSTICO O CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE MM

- Los estudios enumerados a continuación sirven para establecer el diagnóstico, tipo de gammapatía monoclonal, extensión de la enfermedad, de la masa tumoral, de lesión de "órganos blanco" y otros son útiles para establecer 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.
- Historia Clínica y Examen físico
- Laboratorio hematológico: -Hemograma completo
 - Eritrosedimentación
 - Hemostasia de orientación (T. Quick, APTT, T.T.)
- Estudio de MO: - Punción y 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.
 - Citogenético, FISH (13q14, 17p13, 14q32)
- Análisis Bioquímicos: - Urea, Creatinina, Glucemia, Electrolitos
 - Hepatograma
 - LDH y β 2-Microglobulina
 - Calcio sérico e iónico
 - Pro BNP, troponinas
 - Clearance 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, A y M séricos
 - Proteinograma electroforético de orina (en casos de proteinuria)
 - Nivel y relación de cadenas livianas libres en suero (Kappa/Lambda) Efectuarlos en MM no secretor y Amiloidosis.

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

- Estudios Complementarios:
 - Rx ósea (cráneo, columna, pelvis, fémures y húmeros)
Ante sospecha clínica de otras lesiones óseas, Rx de huesos comprometidos.
 - ECG y ecocardiograma para determinar función VI
 - En circunstancias especiales:
 - RNM (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, escapula.
 - TAC (sin contraste) o en sospecha de lesiones extra óseas 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.
 - Densitometría ósea en ausencia de imágenes líticas y si se utilizara como criterio de empleo de bifosfonatos.
 - Viscosidad sérica (con alta concentración de gammapatía monoclonal IgA o de sospecharse síndrome de hiperviscosidad).
 - De sospecharse Amiloidosis: investigar amiloide en BMO, punción de grasa abdominal o biopsia de recto si estas son negativas biopsiar órgano comprometido
 - De sospecharse Crioglobulinemia: investigarlas en suero.
 - Tipificación HLA del paciente y hermanos: en casos de probable alotrasplante de CPH en la evolución.

ESTADIFICACIÓN DEL MM (CRITERIOS DE DURIE Y SALMON)

Estadio I: Baja Masa Tumoral

Todos los siguientes criterios:

- Hemoglobina >10 gr/dl
- Calcio sérico normal o <10.5 mg/dl
- Radiología ósea normal (grado 0) o plasmocitoma solitario único
- Bajo nivel de producción de proteína monoclonal
 - IgG <5.000 mg/dl
 - IgA <3.000 mg/dl
 - Cadenas livianas en orina <4 gr/24 horas

Estadio II: Masa tumoral intermedia

No cumple criterios de estadio I y III

Estadios III: Alta masa tumoral

(uno o más de los siguientes criterios)

- Hemoglobina <8.5 gr/dl
- Calcio sérico >12 mg/dl
- Lesiones óseas avanzadas (grado 3)
- Alto nivel de producción de paraproteína monoclonal:
 - IgG >7.000 mg/dl
 - IgA >5.000 mg/dl
 - Cadenas livianas en orina >12 gr/24 hs.

Subclasificación

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

B. Creatinina sérica >2 mg/dl

Grados de afectación ósea

- **Grado 0:** Radiología ósea normal
- **Grado 1:** Osteoporosis generalizada
- **Grado 2:** < 4 regiones con lesiones óseas
- **Grado 3:** > 4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal

Índice Pronóstico Internacional (IMWG) – (ISS)

Estadio I: B2 M < 3.5 mg/l
ALB ≥ 3.5 g/dl

Estadio II: B2 M < 3.5 mg/l
ALB < 3.5 g/dl

o

B2 M 3.5 – 5.5 mg/l

Estadio III: B2 M > 5.5 mg/l

FACTORES PRONÓSTICOS

En relación con la carga tumoral

- Beta 2 microglobulina
- LDH
- Estadío de ISS

Intrínsecos del tumor

- Morfología de la célula plasmática: plasmablástico es desfavorable.
- Labeling index
- Citogenético / FISH

CARACTERÍSTICAS CITOGENÉTICAS

- *A nivel cromosómico* los pacientes pueden dividirse en dos grupos: los que presentan cariotipos **hiperdiploides**, con ganancia de cromosomas, considerados de buen pronóstico; y aquellos con cariotipos **no hiperdiploides**, con número modal variable (hipodiploide, pseudodiploide, pseudotri o tetraploides), asociados a peor evolución clínica. Dentro del primer grupo son más frecuentes las trisomías. El segundo grupo presenta traslocaciones recurrentes del gen de *IGH 2* @ (cadena pesada de las inmunoglobulinas), ubicado en 14q32, o en mucha menor medida, a uno de los genes de las cadenas livianas: lambda (22q11) o kappa (2p12), que translocan con diferentes oncogenes. En la Tabla 8 se detallan las anomalías, su frecuencia, los genes involucrados y las características clínicas asociadas.

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

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

Además de estas anomalías primarias, existen **alteraciones secundarias** asociadas a la progresión de la enfermedad: delección 13q o monosomía del cromosoma 13 (45% de los casos), delección de 17p13 (TP53) (8-10%) y alteraciones estructurales del cromosoma 1, particularmente ganancia de 1q y pérdida de 1p (45%), cifra que alcanza el 100% en leucemia de células plasmáticas.

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

Alto riesgo (20% de los pacientes)

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

Riesgo intermedio (15%)

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

Bajo riesgo (65%)

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

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICAS

- Estudio citogenético al diagnóstico.
- Análisis por FISH al diagnóstico: RB1 (13q14), TP53 (17p13), CCND1/IGH [t(11;14)(q13;q32), FGFR3-MMSET/IGH [t(4;14)(p16;q32).IGH/MAF t(14;16)(q32 q23,IGH/MAFB t(14;20) (q32q11).
- El panel podría expandirse a la detección de otras alteraciones como: amplificación de 1q y delección de 1p.

TRATAMIENTO

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

Para pacientes con mieloma asintomático no hay evidencias que el tratamiento temprano prolongue la sobrevida comparada con la iniciación del tratamiento en el momento de la aparición de los síntomas, aunque en los últimos años el Grupo Español desarrolló un ensayo para pacientes con alto riesgo de progresión a mieloma sintomático indicando tratamiento de inducción con Lenalidomida/ Dexametasona seguido de Lenalidomida y demostró que la progresión es más lenta, mejorando la supervivencia con buena tolerabilidad. Sin embargo, el panel de expertos al día de hoy no lo considera una práctica establecida aún.

El tratamiento inicial estará condicionado fundamentalmente por la edad, 65 / 70 años, las características clínico-evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y su preferencia. Es importante evitar fármacos como el Melfalán durante el tratamiento de inducción en aquellos pacientes que serán sometidos a un trasplante para no comprometer la recolección de células hematopoyéticas.

PACIENTES CON INDICACIÓN DE TRASPLANTE

Los pacientes son tratados habitualmente con 4 a 6 cursos de quimioterapia antes de la recolección de células hematopoyéticas, a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante y lograr la remisión completa. Los esquemas deben reevaluarse luego del 2do ciclo y los propuestos son:

- Bortezomib / Dexametasona **BD** (Nivel de evidencia 1)
- Bortezomib / Dexametasona / Doxorubicina **PAD** (Nivel de evidencia 1)
- Bortezomib / Dexametasona / Talidomida **VTD** (Nivel de evidencia 1)
- Lenalidomida / Dexametasona **RD** (Nivel de evidencia 1)
- Bortezomib / Dexametasona / Ciclofosfamida **CyBORD** (Nivel de evidencia 2A)

BD Bortezomib: 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (ciclo1-4) Dexametasona 40 mg día previo y posterior a la infusión de B.

PAD Bortezomib 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, y 11; Doxorubicín 9 mg/m²/día 1 al 4, Dexametasona 40 mg por día 1 - 4, 9 -12, y 17 - 20, cada 28 días

VTD Bortezomib: 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 por 6 ciclos, Talidomida 100 mg/día por 6 ciclos; Dexametasona 40 mg pre y post Bortezomib

RD Lenalidomida 25 mg/día oral, 1 al 21 en ciclos repetidos cada 28 días. Dexametasona 40 mg por vía oral, una vez al día, los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos, y en ciclos posteriores 40 mg, los días 1 al 4, cada 28 días.

CyBORD Bortezomib: 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (ciclo1-4) Dexametasona 40 mg el día previo y posterior a la infusión de B Ciclofosfamida: 300 mg/m² EV días 1, 8, 15.

El Bortezomib puede utilizarse por vía endovenosa o por vía subcutánea

PACIENTES SIN INDICACIÓN DE TRASPLANTE

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

- Melfalán / Prednisona / Talidomida **MPT** (Nivel de evidencia 1)
- Ciclofosfamida/ Talidomida / Dexametasona **CTD**
- Bortezomib / Melfalán / Prednisona **VMP** (Nivel de evidencia 1)
- Bortezomib / Talidomida / Prednisona **VTP** (Nivel de evidencia 1)
- Bortezomib / Lenalidomida / Dexametasona baja dosis **VRd** (Nivel de evidencia 1)
- Lenalidomida / Dexametasona baja dosis **Rd** (Nivel de evidencia 1)
- Melfalán /Prednisona / Lenalidomida **MPR** (Nivel de evidencia 1)
- Bortezomib / Ciclofosfamida / Dexametasona **CyBORD** (Nivel de evidencia 2A)
- Talidomida / Dexametasona **TD** (Nivel de evidencia 2B)

MPT Melfalán: 0.15 mg/kg oral 1-7 días, cada 4 semanas por 6 ciclos o 0.25 mg/kg d1-4 cada 6 semanas por 12 ciclos; Prednisona: 1.5 mg/kg oral 1-7 días cada 4 semanas por 6 ciclos o 2 mg/kg 1-4 día cada 6 semanas por 12 ciclos, talidomide: 100 mg/día oral hasta progresión o intolerancia.

CTD Ciclofosfamida: 500 mg/semanal 3 semanas 1 de descanso 4-6 ciclos Talidomida 100 mg/día aumentar a 200 mg/día 3 semanas 1 de descanso por 4-6 ciclos Dexametasona: 20 mg 1-4, 15-18 días descansando 3 semanas por 4-6 ciclos

VMP Bortezomib: 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (ciclo1-4), días 1, 8, 22,29 (ciclos 5-9) cada 6 semanas por 9 ciclos o 1.3 mg/m² días 1, 8, 15, 22 cada 5 semanas por 9 ciclos Melfalán: 9 mg/m² oral días 1-4 cada 5-6 semanas por 9 ciclos prednisona: 60 mg/m² oral días 1-4 cada 5-6 semanas por 9 ciclos.

VTP Bortezomib: 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (ciclo 1), cada 6 semanas por 6 ciclos: Talidomida: 100 mg/día por 6 ciclos; Prednisona: 60 mg/m² por 6 ciclos.

CyBORD Bortezomib: 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, 11 cada 4 semanas por 4-12 ciclos Ciclofosfamida: 300 mg/m² oral días 1, 8, 15, 22 cada 4 semanas por 4-12 ciclos Dexametasona: 40 mg/día 1-4, 9-12, 17-20 o días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 cada 4 semanas por 4-12 ciclos

VRd Bortezomib: 1.3 mg/m² bolo EV días 1, 4, 8, 11 cada 4 semanas por 8 ciclos; lenalidomida: 25 mg oral días 1-14 cada 4 s por 8 ciclos; dexametasona: 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 cada 4 semanas por 8 ciclos.

Rd Lenalidomida: 25 mg oral días 1-14 cada 4 s por 8 ciclos; dexametasona: 40 mg oral días 1, 8,15, 22 cada 4 semanas por 4 ciclos.

MPR Melfalán: 0.18 mg/kg oral días 1-4 cada 4 por 9 ciclos; Prednisona: 2 mg/kg oral días 1-4 cada 4 semanas por 9 ciclos; lenalidomida: 10 mg oral días 1-21 cada 4 semanas por 9 ciclos.

1. CRITERIOS DE RESPUESTA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

De acuerdo a European Bone Marrow Transplantation (EBMT)

- Remisión Completa (RC): se requieren todos los siguientes criterios.
 - A. Ausencia de la proteína monoclonal en suero y orina por inmunofijación, mantenida un mínimo de 6 semanas.
 - B. Menos de 5% de células plasmáticas en la médula ósea y en la biopsia ósea
 - C. El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.
 - D. Desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos.

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

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

Enfermedad Estable

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

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

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

2. CRITERIOS DE RESPUESTA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

(Internacional Myeloma Working Group Uniform Response Criteria)

- Respuesta Completa*
 - A. Inmunofijación negativa en suero y orina, y
 - B. Menos de 5% de células plasmáticas en medula ósea** y
 - C. Desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos.

- Respuesta Completa Restringida
Remisión completa como se definió en el párrafo anterior más:
 - A. Cadenas livianas libres normales en suero.
 - B. Ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

- Muy Buena Remisión Parcial
 - A. Proteína monoclonal detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no por electroforesis.
 - B. Reducción de $\geq 90\%$ del componente monoclonal en suero y de las cadenas livianas en orina (< 100 mg en 24 hs).

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

- Enfermedad Estable
(no es recomendable su uso como un indicador de respuesta, la estabilidad de la enfermedad se describe con mayor precisión indicando los estimados del tiempo a la progresión.)
 - A. No cumple con criterios de Remisión Completa, Muy Buena Remisión Parcial, Respuesta Parcial o Progresión.

* Todas las categorías de respuesta requieren 2 certificaciones realizadas en cualquier momento previo a instaurar un nuevo tratamiento.
La Remisión Completa, Parcial y Enfermedad Estable no deben evidenciar progresión o lesiones óseas nuevas si se realizan radiografías. Las radiografías no se requieren para certificar esta respuesta.

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

INDICACIONES DE TRASPLANTE

Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

La quimioterapia en altas dosis, basada en Melfalán 200 mg/m², seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) prolonga la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con MM que han recibido previamente quimioterapia de inducción, y sigue siendo considerado como terapia estándar para pacientes menores de 65 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 sobrevida) sería: inducción con esquemas de 3 drogas seguido de trasplante autólogo, y posterior consolidación y/o mantenimiento.

RECOMENDACIONES

Trasplante Autólogo

- Considerarlo como terapia estándar en primera remisión luego de inducción para pacientes clínicamente menores de 70 años con adecuado PS.

Recomendaciones para la 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 con colectas insuficientes.
- Si se utiliza Lenalidomida en primera línea (2012 aún no aprobada para esta indicación), el paciente no debe recibir más de cuatro ciclos y si lo recibe debe movilizarse con G-CSF + Ciclofosfamida y eventualmente Plerixafor.

Tratamiento de condicionamiento:

El esquema Melfalán 200 mg/m² en día -2 es el régimen de acondicionamiento estándar para MM. El agregado de otros agentes (Busulfán, Ciclofosfamida, Thiotepa, ac. monoclonales, radio-nucleídos) no ha mejorado los resultados, o ha aumentado la toxicidad. La adición de Bortezomib al Melfalán 200 podría mejorar los resultados sin aumentar toxicidad, pero debe corroborarse con estudios controlados. En caso de insuficiencia renal (creatinina >2mg/dl) debe ajustarse la dosis de Melfalán a 140mg/m².

Trasplante Alogénico de CPH

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

Consolidación post Trasplante es un tratamiento de corta duración que intenta mejorar y profundizar la respuesta.

Bortezomib/Talidomida /Dexametasona (VTD)

VTD: 2 ciclos de 35 días, iniciando 3 meses posteriores al trasplante con: Bortezomib 1.3 mg/m² los días 1, 8, 15, y 22, Talidomida 100 mg diarios y Dexametasona 40 mg días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23.

Mantenimiento post Trasplante

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)

Lenalidomida es efectiva pero tiene el riesgo de neoplasias hematológicas secundarias (nivel de evidencia Grado A/Ib)

Bortezomib puede ser una alternativa efectiva, con menor riesgo de polineuropatía si es indicado por vía subcutánea. (Nivel de evidencia Grado B/IIa)

Enfermedad - recaída

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

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

1. Recaída Bioquímica

- a. Evaluar si se trata de una recaída lenta, requiere un seguimiento muy estricto para evaluar el momento adecuado del tratamiento. Recaída rápida iniciar tratamiento

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

- a. *Tratamiento de rescate:* hay distintas opciones terapéuticas, que incluyen bortezomib en combinación con dexametasona o con doxorubicina liposomal (PAD), lenalidomida con dexametasona, talidomida como monoterapia o en combinación con dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido (DT-PACE), o con ciclofosfamida y dexametasona (CTD). La guías NCCN agregan ciclofosfamida y dexametasona, bortezomib o lenalidomida para pacientes recaídos y refractarios. Para aquellos pacientes recaídos a

Bortezomib o a un IMID's se puede utilizar carfilzomib o pomalidomida. Considerar en nuestro medio y en estos pacientes la posibilidad de melfalán oral ya que muchos no han recibido esta droga como primera línea o solo como parte del condicionamiento del trasplante.

- b. Considerar un segundo trasplante autólogo de acuerdo a sensibilidad a primer trasplante, (recaída luego de 2 años) y celularidad remanente criopreservada (evaluar cada caso). Actualmente se recomienda recolectar CPH en cantidad suficiente.
- c. En candidatos seleccionados considerar el trasplante alogénico con esquema de dosis no mieloablativas si se cuenta con un donante apropiado y el pronóstico por índice de co-morbilidades es adecuado
- d. De contar con un ensayo clínico disponible, evaluar la inclusión del paciente en dicho ensayo.
- e. Tratamiento paliativo

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

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

4. 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

5. 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

6. Esquemas de rescate reconocidos en las guías NCCN

- Repetir tratamiento de inducción
- Dexametasona
- Bendamustina
- Ciclofosfamida/ monoquimioterapia
- Bortezomib monoquimioterapia
- Bortezomib / dexametasona
- Bortezomib/dexametasona/doxorubicina liposomal
- Bortezomib /dexametasona/lenalidomida

- Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona
- Dexametasona/ciclofosfamida/etopósido/platino (DCEP)
- Dexametasona, talidomida, platino /doxorubicina / ciclofosfamida (DT-PACE)
- Talidomida/dexametasona
- Lenalidomida/dexametasona
- Lenalidomida/ciclofosfamida/dexametasona
- Melfalán /prednisona
- Bendamustine / Bortezomib/ dexametasona
- Bendamustine /Lenalidomida / dexamentasona
- Carfilzomib/Dexametasona
- Pomalidomida /dexametasona
- Inhibidores de Histona Deacetilasa

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 (OL).

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

Pamidronato: 90 mg EV en infusión no menor de 2 hs. para minimizar el riesgo de daño renal Se ha demostrado igual eficacia con Pamidronato 30mg EV.

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

Uso de pamidronato mejor que ácido zoledrónico.

Discontinuación del BF después de los 2 años, en pacientes respondedores, pero puede extenderse cuando persista enfermedad activa.

Reiniciar en las recidivas en caso de recurrencia de enfermedad ósea.

No tratar con BF a pacientes con gammapatía monoclonal asintomática (mieloma indolente y MGUS) ni con plasmocitoma solitario.

Evaluación dental y vigilancia mientras reciben BF

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

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

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

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

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

– *Fracturas patológicas*

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

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

– *Compresión de la médula espinal*

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

– *Hipercalcemia*

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

Insuficiencia renal

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

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

Causas de Insuficiencia renal

1. Mediada por la gammapatía monoclonal: generalmente por cadenas livianas nefrotóxicas, aunque no exclusivamente:
 - A. Nefropatía Túbulo-intersticial (riñón de mieloma): por excreción de cadenas livianas.
 - B. Nefropatía por disfunción tubular proximal (S.de Fanconi)

B. Enfermedades por depósito de Igs Monoclonales (MIDD=Monoclonal Igs Deposition Disease), en especial cadenas livianas κ ó λ (LCDD=Light Chain Deposition Disease) en los glomérulos.

Hay 2 tipos de glomerulopatía:

- a. depósitos de tipo fibrilar por AL-amiloidosis, de cadenas livianas generalmente λ ;
- b. b) depósitos no fibrilares (LCDD/MIDD), con gloméruloesclerosis nodular y glomerulonefritis membrano-proliferativa.

En contraste con AL-amiloidosis, en LCDD/MIDD predominan las cadenas κ y muestran rápida evolución a IRC.

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

TRATAMIENTO

1. Reducir la producción de las inmunoglobulinas patogénicas: Tratar el mieloma. Indicar precozmente un tratamiento antimieloma con Dexametasona alta dosis, para luego agregar un esquema que contenga Bortezomib,.

La plasmaféresis: es un procedimiento mecánico para remover cadenas livianas nefrotóxicas Después de muchos años de experiencia, el rol del recambio plasmático (plasmaféresis) aún es controvertido, ya que su potencial beneficio está más basado en la opinión de expertos que en ensayos prospectivos randomizados (HD)

Hemodiálisis: La tasa de respuesta a la QT de los pacientes en HD 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 HD. Por otro lado, la IR *per se* no tendría un impacto negativo en la tasa de respuesta a la QT y un tercio de los pacientes que superan los primeros meses de tto sobreviven más de 3 años. Por lo tanto la HDC está plenamente justificada como medida paliativa en pacientes con MM e IR irreversible

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

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

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. 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%
Entre 10 y 12 g% debe restringirse a casos especiales. Discontinuar su uso si no responde en 8 semanas (aumento de Hb <1-2g%, luego de 8 semanas). Regular la dosis de EPO para mantener Hb en 12g% Si Hb > 12g% : reducir dosis en 25% Si Hb > 14g%: discontinuar y esperar que baje a <12g%
Para pacientes con MM se recomienda Eritropoyetina recombinante humana: 40.000 u por semana, ó Darbepoetin: 300mcg cada 2 ó 3 semanas

Complicaciones neurológicas

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

Neuropatía Periférica

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

Talidomida produce PNP sensorial dosis-dependiente. 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 morbimortalidad en MM. Tanto la enfermedad como su tratamiento incrementan el riesgo de infecciones

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;17;364(11):1046-60
2. Tricot, G.- Multiple Myeloma- Hematology. Basic principles and practice. Ed. Hoffman, R., Benz, E. et al. Churchill-Livingstone, 2009, pp 1387
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2013 NCCN.org

4. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J., Gutierrez N, Stewart K, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BGM, Carrasco R, Orhan Sezer, Tony Reiman, Linda Pilarski and H Avet-Loiseau. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23: 1–12.
5. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Bladé J, Sezer O, Ludwig H, Dimopoulos MA, Attal M, Sonneveld P, Boccadoro M, Anderson KC, Richardson PG, Bensinger W, Johnsen HE, Kroeger N, Gahrton G, Bergsagel PL, Vesole DH, Einsele H, Jagannath S, Niesvizky R, Durie BG, San Miguel J, Lonial S; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6063-73. Epub 2011 Mar 29.
6. Berenson JR. Updates in the treatment of multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012 Oct;10(10):667-9
7. San-Miguel JF. Consolidation therapy in myeloma: a consolidated approach? *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):2-3
8. Cavo, M, Pantani L et al Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma *Blood* 2012 120:9-19
9. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, Morgan G, Sonneveld P, Spencer A, Andersen KC, Facon T, Stewart KA, Einsele H, Mateos MV, Wijermans P, Waage A, Beksac M, Richardson PG, Hulin C, Niesvizky R, Lokhorst H, Landgren O, Bergsagel PL, Orlowski R, Hinke A, Cavo M, Attal M; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3003-15. Epub 2012 Jan 23. Review.
10. Shah N, Lonial S. Evidence-based mini-review: treatment options for patients with relapsed/refractory myeloma previously treated with novel agents and high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:310-3.
11. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS, Ghobrial IM, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol*. 2012 Feb;5(1):51-66; quiz 67-8
12. Delforge M. Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma. *Hematology Education*: 2010; 4: 157-162.
13. Mateos MV. How to maintain patients on long-term therapy: understanding the profile and kinetics of adverse events *Leuk Res*. 2012 Nov;36 Suppl 1:S35-43.
14. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orlowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, Harousseau JL. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):947-59
15. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Davies F, de la Rubia J, Delimpasi S, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Hess U, Mellqvist UH, Moreau P, San-Miguel J, Sonneveld P, Sonneveld P, Udvardy M, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17(5):592-606.

