

# Gammapatías monoclonales



## Coordinadores:

Shanley, Claudia  
claudiashanley@gmail.com

Duarte, Patricio  
pduarte1@hotmail.com

## Autores:

Brulc, Erika  
Corzo, Ariel  
Courreges, Virginia  
Fantl, Dorotea  
Funes, María Eugenia  
Garate, Gonzalo  
Giannini, María Elvira  
Lopresti, Sergio  
Ochoa, Paola  
Quiroga, Luis  
Remaggi, Guillermina  
Schutz, Natalia  
Seehaus, Cristian  
Slavutsky, Irma  
Vallejo, Rodrigo

**Agradecimiento:** GAMM

## Declaración de conflictos de interés:

Claudia Shanley declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividad educativa y por parte de Abbvie, Janssen y Sanofi por asesorías. Patricio Duarte declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Sanofi, Abbvie y Elea por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Erika Brulc declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Amgen por concepto de conferencias, actividades educativas e investigación en las que ha participado. Ariel Corzo declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, BMS, Pfizer, Abbvie y Sanofi por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías. Virginia Courreges declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias. Dorotea Fantl declara haber recibido honorarios por parte de BMS, Takeda, Janssen, Tecnofarma, Amgen, Sanofi, Roche, Glaxo, Pfizer y Abbvie por concepto de conferencias, actividades educativas en las que ha participado. Sergio Lopresti declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias, por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte Sanofi por concepto de asesorías. María Elvira Giannini declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Sergio Lopresti declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias, por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte Sanofi por concepto de asesorías. Paola Ochoa declara haber recibido honorarios por parte Sanofi, Janssen, Takeda, Amgen, Biotoscana por concepto de asesorías y actividades educativas. Por parte de Glaxo, Pfizer Sanofi y Roche por concepto de investigaciones clínicas. Guillermina Remaggi declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Sanofi por concepto de conferencias, por parte de Janssen por actividad educativa y por parte de Pfizer, Janssen y Sanofi por asesorías. Natalia Schutz declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Pfizer y Sanofi por concepto de conferencias, asesorías y actividades educativas en las que ha participado. Cristian Seehaus declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Janssen, Takeda y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Rodrigo Vallejo declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

## Índice General

Introducción .....	169
Mieloma Múltiple .....	176
Síndrome de POEMS .....	197
Amiloidosis .....	200
Macroglobulinemia de Waldenström .....	209

## 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 proteína monoclonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático (MMA)” y finalmente al “mieloma múltiple” (MM). En la tabla 1 se describe la clasificación y los criterios diagnósticos de las distintas gammapatías monoclonales. Cabe consignar que, si bien la clasificación de la WHO (*World Health Organization*) (Alaggio et al, 2022) en su última actualización no efectuó ninguna modificación en el MM, la recientemente establecida Clasificación del Consenso Internacional subdivide al MM en 6 categorías que se detallan a continuación: NOS (*not otherwise specified*); con anomalías citogenéticas recurrentes; con translocaciones de la familia CCND; con translocaciones de la familia MAF; con translocación de MMSET (NSD2); con hiperdiploidía (Campo et al, 2022).

## Gammapatía monoclonal de significado incierto

La gammapatía monoclonal (GM) se define por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina. Se asocia frecuentemente a una proliferación linfoplasmocitaria, pero puede presentarse acompañando otras patologías (Tabla 2)

Se han identificado 3 variantes clínicas de MGUS, con distintas características biológicas y con distinta frecuencia y tipo de progresión (Tabla 1).

**Tabla 1.** Gammapatías monoclonales: Criterios diagnósticos

	Definición	Riesgo de progresión	Patrón de progresión
MGUS no IgM	Componente monoclonal (no IgM) < 3 g/dL Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de anemia, hipercalemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas	0.5- 1% anual	<b>MM,</b> Amiloidosis AL, SLP,
MGUS IgM	Componente monoclonal IgM Ausencia de infiltración de MO por linfoma linfoplasmocítico	1-1.5% anual	<b>MW,</b> Amiloidosis AL, SLP
MGUS CLL	Relación anormal de la CLL $\kappa / \lambda$ , Aumento de la concentración de la CL involucrada Ausencia de expresión de cadena pesada por inmunofijación Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de síntomas de AL o MM CM en orina menor a 500 mg/24 hs	0.3% anual	<b>MM de CL,</b> Amiloidosis AL
MM indolente	Se deben cumplir los 2 criterios <ul style="list-style-type: none"> <li>Componente monoclonal (IgA o IgG) &gt;3 g/dL o componente monoclonal urinario &gt;500 mg/24 hs y/o infiltración plasmocitaria MO &gt;10%- 60%</li> <li>Ausencia de eventos que definen mieloma</li> </ul>	10% anual (primeros 5 años) 3% anual (5-10 años seguimiento) 1% anual (más de 10 años seguimiento)	MM
MM	Infiltración plasmocitaria en MO $\geq 10\%$ , o biopsia que pruebe plasmocitoma óseo o extramedular; y uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma: <b>Daño de órgano blanco atribuible a discrasia de células plasmáticas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercalemia: calcio sérico &gt; 0.25 mmol/L (&gt;1 mg/dL) por encima del valor máximo o &gt; 2.75 mmol/L (&gt;11 mg/dL)</li> <li>Insuficiencia renal: depuración de creatinina &lt;40 ml/min o creatinina sérica &gt;177 mmol/L (&gt;2 mg/dL)</li> <li>Anemia: hemoglobina &lt;2 gr/dL por debajo del rango normal; o hemoglobina &lt; a 10 gr/dL</li> <li>Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC, RMN o PET/TC</li> </ul> <b>Biomarcadores de malignidad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltración plasmocitaria en MO <math>\geq 60\%</math>,</li> <li>Relación entre CLL involucrada y la no involucrada &gt; 100</li> <li>&gt;1 lesión focal en RMN (cada lesión debe tener 5 mm o más)</li> </ul>		

MGUS= gammapatía monoclonal de significado indeterminado. MO= médula ósea. MM= mieloma múltiple. MW= macroglobulinemia de Waldenstrom. CLL= cadenas livianas libres. RMN= resonancia nuclear magnética. TC= tomografía computada. PET/TC= tomografía por emisión de positrones. SLP= síndrome linfoproliferativo

**Tabla 2.** Causas de MGUS

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

*LLC-B: leucemia linfática crónica B, LCV: leucemia de células vellosas, SMD – NMP: síndrome mielodisplásico – neoplasia mieloproliferativa crónica, MF: mielofibrosis, PV: policitemia vera, LMC: leucemia mieloide crónica, HPN: hemoglobinuria paroxística crónica, AR; artritis reumatoidea, LES: lupus eritematoso sistémico.*

### Estudios en la GM

En pacientes clínicamente asintomáticos se recomienda diferir la realización de la punción de médula ósea (MO) y la evaluación por imágenes en GM de bajo riesgo: GM de tipo IgG, < 1.5 g/dL y relación de cadenas livianas libres (CLL) normales (ver tabla 3).

Para los pacientes con GM IgM asintomáticos se puede diferir la evaluación por imágenes, ya que habitualmente se asocia a macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Para todos los demás pacientes se recomienda la realización de la punción de médula ósea (MO) y/o biopsia de MO y evaluación por imágenes. En caso de estar disponible se recomienda la tomografía corporal total de baja dosis de radiación por sobre el espinograma por su mayor sensibilidad para detectar lesiones líticas.

Describir factores de riesgo

**Tabla 3.** Modelo de riesgo de progresión de MGUS de Mayo Clinic

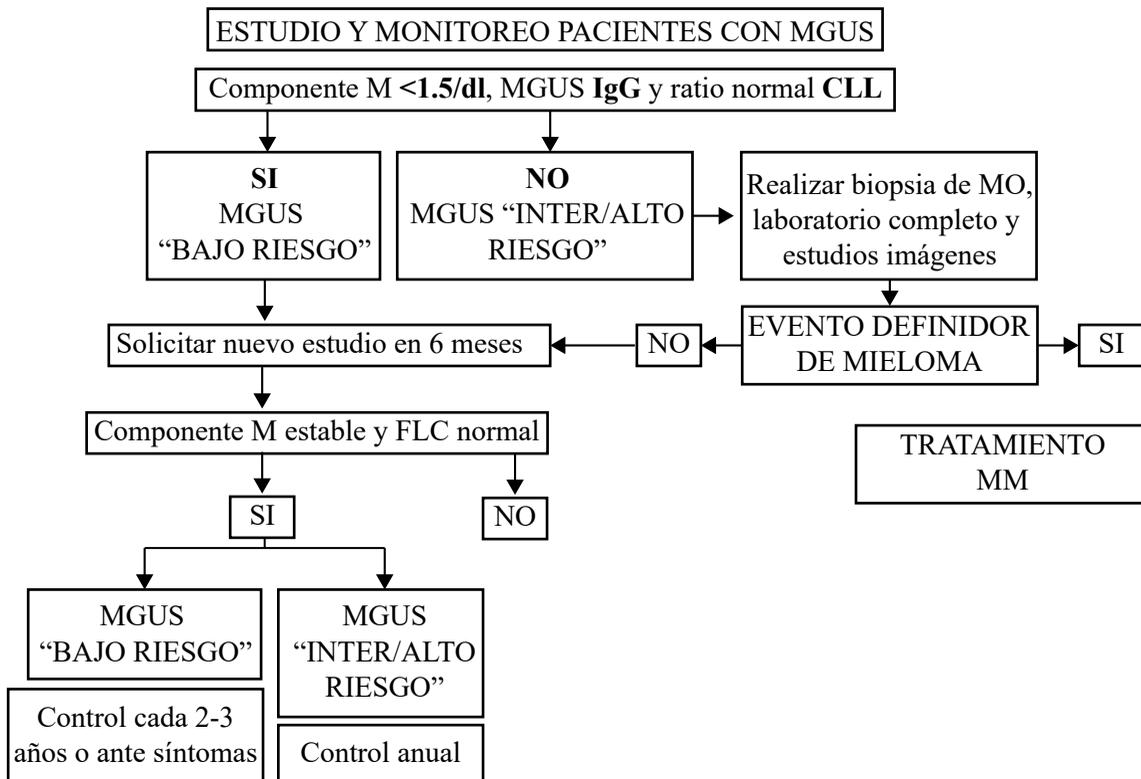
RIESGO DE PROGRESIÓN	Nº DE FACTORES ANORMALES*	RIESGO ABSOLUTO DE PROGRESIÓN A 20 AÑOS
Bajo	0	5%
Intermedio-Bajo	1	21%
Intermedio-Alto	2	37%
Alto	3	58%

*\*Factores: MGUS no-IgG, componente M > 1.5 g/dl, cadenas livianas libres relación anormal (según rango de laboratorio)*

### Seguimiento de GM

Se ha identificado como riesgo de progresión la presencia de inmunoparesia, la relación alterada de las CLL y la presencia de GM no IgG.

**Figura 1.** Recomendaciones de seguimiento de pacientes con MGUS



Autor: Leukemia (2010) 24, 1121–1127 Autor: Leukemia (2010) 24, 1121–1127

En la Tabla 4 se listan hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden sugerir progresión maligna.

**Tabla 4.** Hallazgos que puedan sugerir progresión maligna

Hallazgos de laboratorio	Hallazgos clínicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>Componente M sérico: IgG or IgA ≥3.0 g/dL</li> <li>Componente M en orina ≥500 mg en 24 hs</li> <li>CLL K o λ ≥100 mg/dL y relación de</li> <li>CLL involucrada/no involucrada &gt;100</li> <li>50% de incremento en la proteína monoclonal (incremento absoluto ≥0.5 g/dL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia</li> <li>Miocardiopatía restrictiva</li> <li>Diarrea</li> <li>Fracturas</li> <li>Hepatomegalia</li> <li>Hiperviscosidad</li> <li>Hipercalcemia</li> <li>Pseudo-obstrucción intestinal</li> <li>Macroglosia</li> <li>Síndrome nefrótico</li> <li>Neuropatía</li> <li>Púrpura</li> <li>Insuficiencia renal</li> </ul>

**Gammapatia monoclonal de significado clínico (GMSC)**

Gammapatia monoclonal de significado clínico (GMSC) identifica a un grupo de pacientes en los cuales la gammapatía monoclonal podía generar síntomas relacionados con la inmunoglobulina o con el clon linfocitario subyacente, pero por mecanismos distintos a los vinculados a una alta carga tumoral.

Los mecanismos de lesión se deben frecuentemente al depósito de la Ig (completa o parte de ella), a actividad autoinmune y/o a depósito de inmunocomplejos. En la tabla 5a se enumeran las GMSC más frecuentemente descriptas y los posibles mecanismos involucrados.

Las GMSC constituyen el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que se presente con una GM y síntomas inexplicados, fundamentalmente a nivel de piel, sistema nervioso periférico y renal. En la tabla 5b se enumeran los criterios diagnósticos de algunos de los síndromes clínicos asociados a GM.

**Tabla 5a.** Características clínicas de las gammopatías monoclonales de significado clínico

Órgano involucrado	Presentación clínica	Rol de la paraproteína/fisiopatología
<b>Piel</b> Inhibidor de C1q adquirido  Xantogranuloma necrobiótico  Síndrome Schnitzer  Pioderma gangrenoso	Angioedema recurrente sin prurito ni urticaria. Acrosianosis, púrpura, úlceras cutáneas, neuropatía periférica, artralgias, glomerulonefritis. Pápulas o placas amarillo/naranjas con ulceraciones frecuentes (puede haber propotosis) y compromiso cardiovascular. MGUS IgG $\lambda$ Urticaria crónica, fiebre, dolor óseo, MGUS IgM. Úlcera con necrosis central. MGUS IgA	Ac. anti inhibidor C1q estearasa. Precipitación de Ag-Ac causando hiper-viscosidad o vasculitis.  Poco claro  Poco claro. IL1B juega un rol crítico en la enfermedad.
Cutis laxo	Elastosis de la piel que genera envejecimiento prematuro, en ocasiones asociada a glomerulopatía fibrilar o compromiso pulmonar o cardíaco. IgG- $\lambda$	Depósito de la Ig en la unión dermo-epidérmica, perianexial y perivascular. En riñon depósito fibrilar.
<b>Endócrino</b> Síndrome de insulina autoinmune	Episodio de confusión, diaforesis, mareos, letargia, palpitaciones, convulsiones.	Ac. anti-insulina causando su inactivación
<b>Hematológico</b> Síndrome de von Willebrand adquirido  Enfermedad de aglutininas-frías TEMPI	Sangrado de encías al cepillado; puede haber sangrado en partes blandas por disminución del F VIII Acrocianosis, AHA por C3+, rouleax, más frecuentemente por MGUS IgG Telangiectasis, eritrocitosis, niveles elevados de EPO, MGUS, colecciones perinéfricas, shunt intrapulmonar.	Ac. anti-F vW causando su eliminación o interferencia con la unión a plaquetas o colágeno. Ac. anti Ag I eritrocitario causando aglutinación y hemólisis.  Poco claro.
<b>Reumatológico</b> Escleromixedema	Pápulas o placas de cera, artralgia, enfermedad pulmonar restrictiva, convulsiones.	Poco claro. Depósitos mucinos en piel de IgG $\lambda$
<b>Neurológico</b> CANOMAD  POEMS  DADS-M ( <i>distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M protein</i> )  Neuropatía nemalínica esporádica de comienzo tardío	Neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, MGUS IgM, aglutinina fría, anticuerpos disialosil. Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, MGUS $\lambda$ , cambios en la piel (ver capítulos POEMS). Neuropatía adquirida simétrica, distal, desmielinizante. Ataxia sensorial. MGUS IgM. Acs anti MAG+ en algunos Desmielinizantes, MGUS-IgM. Debilidad muscular y atrofia. Insuficiencia respiratoria	Anticuerpos anti gangliósido disialosil.  Poco claro.  Poco claro. Depósitos de IgM en laminilla de mielina. La reducción del título de anti MAG no se correlaciona con mejoría clínica.  Poco claro.

<b>Nefrológico</b> Enfermedad anti-membrana basal glomerular Glomerulonefritis por C3	Hematuria, proteinuria.  Hematuria, proteinuria.	Ac anti-membrana basal glomerular.  Ac anti C3 convertasa o factores de complemento B, H o I, causando depósito de C3 en el glomérulo.
Enfermedad por depósitos densos	Hematuria, proteinuria.	Ac anti C3 convertasa o factores de complemento B, H o I, causando depósito de C3 en el glomérulo.
Glomerulonefritis fibrilar	Hematuria, proteinuria, fallo renal, más fc MGUS IgG.	Depósito fibrilar de Ig en glomérulo.
Glomerulonefritis inmunotactoide	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUS IgG.	Depósito microtubular de Igs en glomérulo
Tubulopatía proximal de cadenas livianas	Aminoaciduria, hiperfosfaturia, proteinuria, IR, glicosuria, uricosuria, MGUSk.	Toxicidad directa de túbulo proximal por depósito de CLL en forma de cristales.
Nefropatía membranosa	MGUS IgG3k	Anticuerpo anti Rc fosfolipasa A2
Enfermedad por depósito de Igs monoclonal	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUSk.	Depósito granular de Ig en glomérulo
Glomerulonefritis progresiva con depósito de Igs monoclonal	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUS IgG3k	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUS IgG3k

**Tabla 5a.** Características clínicas de las gammopatías monoclonales de significado clínico

<b>Síndrome asociado a gammapatía</b>	<b>Síndrome de Schnitzler</b>	<b>Xantogranuloma necrobiótico</b>	<b>Escleromixedema</b>	<b>Síndrome de Tempí</b>	<b>Síndrome de Clarkson</b>
<p>Crterios diagnósticos</p>	<p><b>Crterios obligatorios</b></p> <p>1- Rash (urticaria crónica)</p> <p>2- Gammapatia monoclonal IgM o IgG</p> <p><b>Crterios menores</b></p> <p>3- Fiebre recurrente que acompaña el rash</p> <p>4- hallazgos objetivos de remodelación ósea anormal (con o sin dolor)</p> <p>5- infiltrados neutrofilicos en biopsia de piel</p> <p>6- Leucocitosis y/0 PCR elevada</p>	<p><b>Crterios mayores</b></p> <p>1- Pápulas, placas y/o nódulos cutáneos de color amarillo o anaranjados</p> <p>2- Histopatología con granuloma en empalizada con infiltrado linfoplasmocitario y zonas de necrosis</p> <p><b>Crterios menores</b></p> <p>3- Distribución periorbitaria de las lesiones.</p> <p>4- Gammapatia monoclonal (más fc IgGλ), discrasia de células plasmáticas u otro linfoproliferativo asociado</p>	<p><b>Crterios de Rongioletti y Reborá</b></p> <p>1- Pápulas generalizadas y erupción esclerodermoide</p> <p>2- Gammapatia monoclonal</p> <p>3- Presencia de la triada en biopsia de piel: depósito de mucina, proliferación de fibroblastos y fibrosis</p> <p>4- Ausencia de enfermedad tiroidea</p>	<p><b>Crterios Mayores</b></p> <p>1-Telangiectasias</p> <p>2- Gammapatía monoclonal</p> <p>3-EPO elevada y eritrocitosis</p> <p>4- Edema peri-renal</p> <p><b>Crterios Menores</b></p> <p>5- Shunt intrapulmonar</p> <p>Otros</p> <p>6-Trombosis venosas</p>	<p>Estado de hiper-permeabilidad capilar caracterizado por la triada de las “3 H”:</p> <p>-Hipotensión</p> <p>- Hemoconcentración</p> <p>-Hipoalbuminemia</p> <p>(60% en adultos se asocia a gammapatía IgG- κ)</p>

Requerido para el diagnóstico	<p><b>Diagnóstico definitivo:</b> En caso de MGUS IgM: Los dos criterios obligatorios y dos criterios menores.</p> <p>Si MGUS IgG los dos criterios obligatorios y tres menores.</p> <p><b>Diagnóstico pre-suntivo:</b> En caso de MGUS IgM: Los dos criterios obligatorios y un criterio menor.</p> <p>Si MGUS IgG los dos criterios obligatorios y dos menores.</p>	Los dos criterios mayores y al menos uno menor (descartando la presencia de cuerpo extraño, infección u otra causa identificable)	Tres o más criterios de Rongioletty y Reborra	Para el diagnóstico se requiere identificar las características descriptas y descartar otras patologías (POEMS, Amiloidosis, etc)	Diagnóstico diferencial con sepsis, anafilaxis y angioedema hereditario.
-------------------------------	---	---	---	---	--

### 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 1). Se han propuesto distintos modelos de estratificación del riesgo que permite identificar a los pacientes con un 50 % de riesgo de progresión dentro de los 2 años.

Los criterios de mayo 2018 (criterios 20-2-20) simplifican la identificación de pacientes con SMM de alto riesgo utilizando tres variables: índice de CLLs > 20, nivel de proteína M en suero > 2 g/dl, clonalidad de médula ósea CP > 20%. El modelo de riesgo del IMWG valida los criterios de *Mayo Clinic*. Incluye los mismos 3 parámetros de *Mayo Clinic*, agrega las anomalías citogenéticas y proporciona un sistema de puntuación más preciso del pronóstico (tabla 6).

Otra variable pronóstica importante es el cambio en uno o más de los parámetros anteriores a lo largo del tiempo, ya que el cambio evolutivo en la proteína monoclonal (0,5 g/dl de aumento en la proteína M) junto con un cambio evolutivo en la hemoglobina (0,5 g/dl de disminución de la hemoglobina) durante un período de 12 meses se asoció con un alto riesgo de progresión.

Los estudios de imágenes utilizados para excluir la presencia de MM activo permiten identificar los pacientes que tienen un mayor riesgo de progresión. Se recomienda realizar una RMN corporal total al diagnóstico y luego anualmente los primeros 5 años. Aquéllos con una lesión focal no osteolítica o con anomalías difusas (no focales) en la RM tienen un riesgo mayor de progresión a MM y requieren un seguimiento más estrecho y repetir las imágenes en 3 a 6 meses. De manera similar, el aumento de la captación en PET-CT sin destrucción ósea es indicativo de un mayor riesgo de progresión (58% de progresión a 2 años). En la tabla 7 se listan otras variables asociadas a mayor progresión a MM activo.

**Tabla 6.** Modelos de riesgo de progresión de MMA a MM

Modelo de riesgo de progresión en MMA	Factores de riesgo	Grupos de riesgo	Resultados
PETHEMA (Cherry et al. Leuk lymphoma. 2013; 54:2215-2218)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 95\%</math> CP aberrantes por CMF</li> <li>• inmunoparesia</li> </ul>	0, bajo riesgo 1, intermedio 2, alto riesgo	SLP a 5 años Bajo riesgo, 4% Riesgo intermedio, 46% Alto riesgo 72%
Mayo Clinic 2018 (Lakshman et al. Blood Cancer J. 2018; 8:59)	1. CP en MO $>20\%$ 2. CM $> 2$ gr/dl 3. relac CLLs $<0.05$ o $>20$	0, bajo riesgo 1, riesgo intermedio 2/3, alto riesgo	Mediana de tiempo a la progresión: Bajo riesgo 110 m Riesgo intermedio 68 meses Alto riesgo 29 meses
IMWG (Mateos MV et al, Blood Cancer J 2020;10:102.)	1.Relac CLLs: 0-10, 0 puntos 11-25, 2 puntos 26-40, 3 puntos >40, 5 puntos 2. CM (g/dl) 0-1.5, 0 puntos 1.5-3, 3 puntos >3, 4 puntos 3. CP en MO (%) 0-15, 0 puntos 16-20, 2 puntos 21-30, 3 puntos 31-40, 5 puntos >40, 6 puntos 4. alteraciones en el FISH* No, 0 puntos Sí, 2 puntos	0-4 puntos, bajo riesgo 5-8 puntos, riesgo intermedio bajo 9-12, riesgo intermedio alto >12 puntos, alto riesgo	Riesgo de progresión a 2 años: Bajo riesgo, 3.8% Riesgo intermedio bajo, 26% Riesgo intermedio alto, 51% Riesgo alto, 73%
CP: células plasmáticas, CMF: citometría de flujo, SLP: supervivencia libre de progresión, CM: componente monoclonal, MO: médula ósea, CLLs: cadenas livianas libres en suero. FISH: Hibridación fluorescente in situ. * Alteraciones por FISH (del 17p, t(4;14), ganancia 1q, or del 13).			

**Tabla 7.** Otras variables que señalan riesgo de progresión a MM

Factor de riesgo	Resultados	Referencia
MM IgA (vs IgG)	mTTP 27 meses vs 75 meses	Kyle et al NEJM 2007
Patente evolutiva del componente monoclonal*	mTTP 1.1 años progresión a 3 años 71%	Larrea et al. Leuk 2018
Aumento de CP circulantes ( $\geq 0.02\%$ )	mTTP 11 meses	Garces, Pavia et al, blood 2021
Lesión focal en PET-TC con incremento de la captación sin lesión lítica	progresión a 2 años 58% en PET+ vs 33% en PET- P=0.0001	Zamagni et al, Leuk 2016
Presencia de una lesión focal en la RMN, el incremento de una lesión previa o el patrón de infiltración difuso	Impacto de lesiones focales en SG HR 1.8 (95%CI 1.32-2.46, p< 0.001) y SLP HR 2.3 (95% CI 1.65- 3.2, p< 0.001). Impacto de patrón DIFUSO en SG HR 1.7 (95%CI 1.30-2.21, p< 0.001) y SLP HR 1.74 (95% CI 1.07- 2.85, p= 0.03)	Lee et al, Eur Radiol 2017
*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. CP= células plasmáticas. mTTP= mediana de tiempo a la progresión. PET: tomografía por emisión de positrones. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión.		

Hasta momento, el “*standard of care*” independientemente del riesgo de progresión de los pacientes con MMA ha sido observación.

El valor de la intervención temprana en este grupo de pacientes fue evaluado inicialmente por el grupo español (PETHEMA) en el estudio QuiRedex. En ese estudio lenalidomida más dexametasona mostró beneficio en tiempo a la progresión y sobrevida global comparado con observación. A pesar de los resultados, lenalidomida en MMA no fue autorizada por los entes regulatorios, ya que hubo críticas respecto al sistema de estadificación de riesgo y a una evaluación inadecuada por imágenes basal ya que el estudio se realizó antes de la actualización diagnóstica de MM que incluye los nuevos biomarcadores.

El estudio de fase 3 E3A06 conducido por ECOG con una mediana de seguimiento de 35 meses demostró que la monoterapia con lenalidomida demora significativamente la evolución a MM y el daño de órgano respecto a observación en MMA de alto riesgo.

El estudio de fase II CENTAURUS, que explora daratumumab en monoterapia en distintos esquemas de administración, intenso, intermedio o corto, se tradujo en una SLP a 2 años de 89.9%, 82% y 75.3% respectivamente a cada rama.

El estudio de fase II ASCENT (NCT03289299) que evalúa daratumumab + KRD en un tratamiento de 24 ciclos demostró tasas altas de respuesta con MDR negativa sostenida y una SLP del 90% a 3 años.

Se aguardan resultados de estudios randomizados fase 3 lenalidomida +/- daratumumab en MM de alto riesgo (DETER-SMM, NCT 03937635).

Algunos expertos recomiendan iniciar tratamiento en los pacientes identificados de alto riesgo con lenalidomida en caso de no tener acceso a estudios clínicos. Recomiendan que sea limitado a 2 años y aconsejan realizar colecta CPH luego de 4 ciclos. Otros expertos señalan que al usar lenalidomida o daratumumab como agente único (tratamientos con objetivo de retraso de progresión de enfermedad) potencialmente se estaría sub-tratando el MM activo, ya que los dobletes son inferiores a los triplete y el TAMO sigue siendo una parte integral de la terapia para pacientes con MM elegibles para trasplante, y que por lo tanto, antes de recomendar la terapia en esta población heterogénea de pacientes se deben esperar más datos para seleccionar uniformemente a los pacientes que podrían beneficiarse de la intervención, y los modelos deben incluir parámetros dinámicos.

Se recomienda establecer el riesgo de progresión de todo paciente con diagnóstico de MMA para determinar la pauta de seguimiento.

Se recomienda re evaluar en cada visita el riesgo de progresión, considerando los parámetros de progresión del componente monoclonal y el cambio evolutivo de la hemoglobina. En los pacientes de alto riesgo se recomienda realizar estudios por imágenes anuales los primeros 5 años (RMN corporal total sin contraste de elección) de estar disponible.

El inicio de tratamiento en el MMA de alto riesgo, ya sea con intención curativa (esquemas con 3 o 4 drogas y trasplante) o con intención de evitar progresión de enfermedad (lenalidomida +/- dexametasona) se debe considerar en base a la evidencia disponible, las características clínicas y el deseo del paciente.

### Mieloma múltiple (MM)

Los criterios diagnósticos: ver Tabla 1. En pacientes con “lesiones focales múltiples” sin infiltración difusa de MO y en plasmocitomas extraóseos es necesaria la biopsia de una lesión para establecer el diagnóstico. La tabla 8 describe los criterios diagnósticos de formas atípicas de MM.

**Tabla 8.** Formas atípicas de presentación del MM

Plasmocitoma solitario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión ósea o extra ósea de partes blandas, con infiltración por CP clonales, demostrado por biopsia</li> <li>• Ausencia de CP clonales en MO</li> <li>• RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria)</li> <li>• Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de CP</li> </ul>
------------------------	---

Plasmocitoma solitario con compromiso mínimo de MO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión ósea o extra ósea de partes blandas, con infiltración por CP clonales, demostrado por biopsia</li> <li>• Infiltración plasmocitaria en MO &lt; 10%</li> <li>• RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria)</li> <li>• Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de CP</li> </ul>
Leucemia de células plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primaria o secundaria (fase terminal del MM)</li> <li>• Aumento de células plasmáticas clonales en sangre periférica: &gt; 2000/ul o ≥ 20% del recuento leucocitario.</li> <li>• Presencia de células plasmáticas clonales en MO.</li> </ul>
Mieloma osteoesclerótico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ver Guia de POEMS</li> </ul>

### Diagnósticos diferenciales del MM

Amiloidosis primaria (AL): tiene menor nivel de GM y porcentaje de infiltración plasmática de MO, raramente lesiones óseas.

MW/Linfoma linfoplasmocítico: presenta GM IgM, tipo IgM, hepato-esplenomegalia y adenopatías.

La tabla 9 describe las características inmunofenotípicas que diferencian la CP normal, de la patológica del MM y de la MW.

**Tabla 9.** Inmunofenotipo de CP en MW y MM

Antígeno	CP normal	CP MM	CP MW
CD19	+	(-)	+
CD38	++	+	++
CD138	+	++	+
CD56	(-)	+	(-)
CD117	(-)	+	(-)
Cadena liviana	Policlonal	Monoclonales	Monoclonales
CD45	+	(-)	+

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

Historia clínica y examen físico	ECG y ecocardiograma para determinar función VI
Laboratorio hematológico	Hemograma completo Eritrosedimentación Hemostasia (T. Quick, APTT, TT.)
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 del(17p), alteraciones de IGH, t(4;14), t(14;16), t(14:20) ganancia/amplificación de 1q y delección 1p. y t(11;14) Debe realizarse en CP separadas

Análisis bioquímicos	Urea, creatinina, glucemia, electrolitos. Hepatograma LDH y $\beta$ 2-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 y livianas de la GM) Dosaje de IgG, A y M séricos Proteinograma electroforético de orina Nivel y relación de CLL en suero (Involucrada/No involucrada)
Estudios por imágenes	<b>TC de baja dosis de cuerpo entero</b> sin contraste ev para búsqueda de lesiones óseas. <i>De preferencia.</i> <b>RNM</b> en pacientes con mieloma asintomático (MMA). Evaluación para el compromiso de MO, lesión vertebral, compresión de canal medular, compromiso de SNC o meníngeo y en caso de Rx óseas dudosas o sospechosas de lesión costal. <b>PET/TC con FDG</b> sin contraste ev en sospecha de lesiones extra óseas, plasmocitomas solitarios y/o si se utilizará para evaluar respuesta al tratamiento. <b>TC de cuerpo entero sin contraste, en caso de no contar con los anteriores.</b>
Circunstancias especiales. De sospechar	Amiloidosis: investigar amiloide en BMO, punción de grasa abdominal o biopsia de recto si estas son negativas biopsiar órgano comprometido Crioglobulinemia: investigarlas en suero Mieloma no secretor o amiloidosis realizar dosaje y relación de CLL

La tabla 10 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*).

**Tabla 10.** Sistemas de estadificación internacional en MM

	Índice Pronóstico Internacional (IMWG) - (ISS)	ISS Revisado (Palumbo y col) – ISS-R
I	$\beta$ 2 microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL	$\beta$ 2 microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL LDH normal Citogenético bajo riesgo
II	No I o III*	No I o III*
III	$\beta$ 2 microglobulina > 5.5 mg/L	$\beta$ 2 microglobulina > 5.5 mg/l Citogenético de alto riesgo t(4;14), t(14;16) o del (17p) o LDH elevada

**Tabla 11.** Estratificación por grupos de riesgo citogenético

Riesgo alto (25% de los pacientes)	t(14;16)(q32;q23)(FISH) t(14;20)(q32;q11)(FISH) t(4;14)(p16;q32)(FISH) del(17)(p13)(FISH) Ganancia 1q (Citogenética o FISH) Cariotipo complejo Doble hit
Riesgo estándar (75% de los pacientes)	Hiperdiploidía t(11;14)(q13;q32) (FISH) t(6;14)(p21;q32)(FISH)

Rajkumar SV. Am J Hematol,2020; 95:548-67.

**Mieloma doble hit**

Corresponden a ~6% del total de casos con MM e incluyen pacientes de alto riesgo con enfermedad muy agresiva, con características biológicas y clínicas específicas y muy corta sobrevida libre de progresión y global. Presentan: a) inactivación bialélica de TP53 (deleción en un alelo y mutación en el otro) o b) estadio clínico ISS III con amplificación del gen *CKS1B* (1q21) ( $\geq 4$  copias), siendo de importancia efectuar su detección. (Walker et al, 2019).

**Translocación t(4;14)(p16;q32)**

Presenta comportamiento heterogéneo. Puede subdividirse en dos subgrupos: uno asociado a trisomía 21 o del 1p32 con peor pronóstico y el otro con trisomía 5 con mejor respuesta al tratamiento (Corre et al, 2021)

**Tratamiento**

El tratamiento inicial está condicionado por la edad, las características clínico evolutivas del MM, la condición general del paciente, los factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y la preferencia del paciente.

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.

**1- Pacientes elegibles para realizar trasplante autólogo**

Se recomienda realizar trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en pacientes menores a 65 años o 70 años en buenas condiciones clínicas. Los pacientes entre 70 y 75 años podrían ser candidatos luego de una evaluación geriátrica que demuestre su aptitud y según la experiencia del centro de trasplante en este grupo de pacientes.

Los pacientes deben ser tratados con un cuadruple esquema de inducción (evidencia 1) que incluya un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador (IMiDs), esteroides, y un anticuerpo monoclonar anti CD 38, con el fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante. Si el paciente no pudiera recibir el anticuerpo monoclonal anti CD38, debería recibir al menos un triplete. Los tratamientos de elección en base a la evidencia disponible son RVD [II, B] y Dara-VTD [I, A]. De no estar disponibles, se puede utilizar VTD [I, A] o VCD [II, B]. El número de ciclos recomendados es de 4 a 6, en base a la respuesta y tolerancia del paciente.

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). Con el fin de disminuir los eventos adversos se sugiere administrar el bortezomib en forma subcutánea y semanal. En condiciones especiales que se necesite reducción rápida 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 posterior a 3 a 4 ciclos. Es de suma utilidad contactar tempranamente a los pacientes con los centros de trasplante. De alcanzar al menos respuesta parcial (RP) efectuar TAMO al final de la inducción como parte de tratamiento de primera línea (trasplante temprano). No se recomienda demorar el trasplante hasta una futura recaída (trasplante

diferido), excepto en casos seleccionados o por decisión del paciente. En pacientes que no alcancen al menos respuesta parcial al tratamiento de inducción se recomienda utilizar una segunda línea de rescate previa para profundizar la respuesta previa al TAMO.

En la tabla 12 se listan los estudios recomendados para el seguimiento durante el tratamiento y en la tabla 13 se listan los criterios de respuesta propuestos por IMWG 2016.

Aquellos pacientes con enfermedad extramedular agresiva o leucemia de células plasmáticas, se pueden beneficiar con tratamiento de inducción con poliquimioterapia como VTD-PACE o VRD-PACE, seguido de trasplante en tándem y terapia de mantenimiento posterior (que incluya idealmente un inhibidor de proteasoma y un inmunomodulador).

En todos los pacientes sería de importancia intentar alcanzar la EMR negativa.

## 2- Pacientes no elegibles para realizar trasplante autólogo

La elección del tratamiento en los pacientes con MM no elegibles a trasplante supone un desafío, ya que se trata de un grupo muy heterogéneo tanto por su edad como por la presencia de múltiples comorbilidades. Se recomienda realizar una evaluación geriátrica para determinar la intensidad del tratamiento a recibir, el índice de comorbilidad de mieloma revisado R-MCI o la escala GAH (Tabla 14).

De esta forma podemos diferenciar tres grupos: pacientes *fit*, *unfit* y frágiles. Se recomienda realizar un tratamiento estándar en los pacientes *fit* y adaptar el tratamiento en los pacientes *unfit* y frágiles.

Para los pacientes no candidatos a trasplante las recomendaciones de tratamiento son: Dara-Rd [I, A], Dara-VMP [I, A] y RVD [I, A]. Cuando Dara-Rd y Dara-VMP no estén disponibles, RVD es la opción preferida en pacientes *fit*; RD y VMP o VCD pueden considerarse para pacientes que no puedan recibir los otros tratamientos mencionados [I, A]. Para los pacientes *unfit*, una opción es el esquema RVD lite con dosis ajustadas de bortezomib y lenalidomida.

El tratamiento debe ser planeado como continuo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los esquemas basados en anticuerpos monoclonales o lenalidomida están diseñados para ser administrados en forma continua, mientras que los esquemas RVD, RVD lite, VMP o VCD deben ser administrados por 8 a 9 ciclos y posterior mantenimiento. Considerar reducir o suspender la dexametasona luego de 9 ciclos de tratamiento.

En los pacientes con criterios de fragilidad el tratamiento debe enfocarse en controlar los síntomas, mantener un estado independiente y preservar la calidad de vida. Se recomienda considerar el ajuste de la dosis de los tratamientos basándose en la presencia de fragilidad, con el fin de minimizar las toxicidades, asegurarse la adecuada adherencia al tratamiento e intentar alcanzar los mejores resultados. Una opción es iniciar tratamiento con dosis ajustadas con ascenso progresivo según tolerancia. La tabla 15 ejemplifica las recomendaciones para el tratamiento de pacientes no candidatos a TAMO basándose en la fragilidad. La tabla 16 ejemplifica el ajuste de dosis de las drogas según fragilidad.

**Tabla 12.** Estudios a efectuar durante el tratamiento cada 1 o 2 ciclos

Durante la inducción	<p>Control clínico</p> <p>Hemograma completo</p> <p>Análisis bioquímicos (especialmente las pruebas alteradas al diagnóstico)</p> <p>Evaluación proteica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Electroforesis de proteínas en sangre y orina con cuantificación del CM- inmunofijación en caso de ausencia de CM –</li> <li>- CLL en caso de enfermedad no medible por electroforesis en suero y orina</li> <li>- Proteinuria de 24hs</li> </ul>
----------------------	--

Tabla 13. Criterios de respuesta

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, <u>confirmado con al menos un año de diferencia</u>
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 <sup>5</sup> o 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 <sup>5</sup> o más células nucleadas
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 captación menor comparado al <i>pool</i> 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 $\kappa$ y $\lambda$ , respectivamente, luego de contar $\geq 100$ células plasmáticas)
RC	Inmunofijación negativa en suero 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 (ratio) 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 suero y nivel de componente M en orina $< 100$ mg/24 hs orina. En pacientes que no posean componente M medible $\geq 90\%$ de reducción del diferencial entre CLL involucrada y la no involucrada (CLL afectada – CLL no afectada).
RP	Reducción de $\geq 50\%$ del componente M en suero 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 $\geq 50\%$ del diferencial 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 que el porcentaje basal de infiltración fuera $\geq 30\%$ ; En adición a los criterios anteriores $\geq 50\%$ reducción el tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Respuesta mínima	Reducción de $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del componente M en suero y reducción del componente M en orina de 24 hs del 50-89%. En adición a los anteriores criterios $\geq 50\%$ reducción el 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"> <li>• Componente M en suero (el incremento absoluto debe ser <math>\geq 0.5</math> gr/dL)</li> <li>• Incremento del componente M en suero <math>\geq 1</math> gr/dL, si el menor componente fue <math>\geq 5</math> gr/dL;</li> <li>• Componente M en orina (el incremento absoluto debe ser <math>\geq 200</math> mg/24);</li> <li>• En pacientes que no posean componente M medible, la diferencia entre CLL involucrada y no involucrada (el incremento absoluto debe ser <math>&gt;10</math> mg/dL o 100 mg/L)</li> <li>• 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 <math>\geq 10\%</math> de infiltración)</li> </ul> <p>Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o incremento <math>\geq 50\%</math> del nadir de la suma de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles; o <math>\geq 50\%</math> de incremento en el diámetro mayor de una lesión previa <math>&gt; 1</math> cm en el eje corto; Incremento <math>\geq 50\%</math> en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por <math>\mu\text{L}</math>) si es la única forma de medir la enfermedad <u>La positividad de la inmunofijación en un paciente que alcanzó remisión completa no debe considerarse enfermedad progresiva</u></p>
Recaída clínica	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión).</li> <li>• Aumento del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes <math>\geq 50\%</math> y <math>\geq 1</math> cm en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles</li> <li>• Algunos de los siguientes atribuible al mieloma <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipercalcemia</li> <li>– Anemia (caída de la Hb <math>&gt;2</math> g/dL) no relacionada al tratamiento u otras condiciones no vinculadas a mieloma.</li> <li>– Aumento de las cifras de creatinina <math>&gt; 2</math> mg/g o más, desde el inicio del tratamiento y atribuible al mieloma</li> <li>– Hiperviscosidad relacionada a paraproteína</li> </ul> </li> </ul>
Recaída desde remisión completa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaparece componente M en suero o en orina por inmunofijación o electroforesis</li> <li>• Reaparecen <math>&gt;5\%</math> células plasmáticas en MO</li> <li>• Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)</li> </ul>
Recaída desde EMR negativa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida del estado EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por CMF o NGS, o positividad de estudio para recurrencia de mieloma)</li> <li>• Reaparece componente M en suero o en orina, por inmunofijación o electroforesis</li> <li>• Reaparecen <math>&gt;5\%</math> células plasmáticas en MO</li> <li>• Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)</li> </ul>

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 dos determinaciones consecutivas. Se recomienda realizar evaluación de EMR sólo si se sospecha remisión completa; y no es necesario 2 determinaciones.

**Tabla 14.** Principales escalas de evaluación de fragilidad.

	IMWG		R-MCI		GAH	
	Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos
Edad (años)	76-80	1	60-69	1	-	
	>80	2	≥70	2		
Estado funcional	Dependiente AVD	1	Escala Karnofsky 80%-90%	2	Velocidad de marcha ≤ 0,8 m/s	1
	Dependiente AIVD	1	Escala Karnofsky <70%	3	Dependiente AVD	1
Comorbilidades	Índice de Charlson ≥ 2	1	FGe <60	1	Diabetes mellitus IMC>25 kg/m <sup>2</sup> o cancer*, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca o tabaquismo	1
			Enfermedad pulmonar moderada/severa	1		
Polimedica-ción	-			≥ 5 fármacos concomitantes	1	
Nutrición	-			Pérdida de peso ≥ 3 Kg	1	
Cognitivo	-			≥ 3 errores de MMSE		
Psicosocial	-			Durante la última semana se sintió deprimido por > 3 días	1	
Otros	-		Fenotipo de fragilidad moderado/severo	1	Estado subjetivo de salud (regular, malo)	1
Citogenética	-		Desfavorable	1	-	
Puntuación total	FIT	0	FIT	0-3	Rango	0,8**
	UNFIT	1	UNFIT	4-6		
	FRÁGIL	2	FRÁGIL	7-9		

\* Se excluyen las neoplasias hematológicas y el carcinoma basocelular.

\*\*Cada parámetro se multiplica por un coeficiente de ponderación determinado, dando una puntuación final posible de 0-94. Una cifra inferior a los 42 puntos señala una población de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, mientras que la puntuación igual o mayor a los 42 puntos sugiere un mayor riesgo de desarrollo de toxicidades, por lo que se recomienda una menor intensidad de dosis inicial para minimizar la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento.

AVD: actividades de la vida diaria; FGe: filtración glomerular estimada; GAH: *Geriatric Assesment Hematology*; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; IMWG: *International Myeloma Working Group*; IMC: Índice de masa corporal; MMSE: *Mini Mental State Examination*; R-MCI: *Revised Myeloma Comorbidity Index*.

**Tabla 15.** Ajuste de los tratamientos de acuerdo a fragilidad

<i>Fit</i>	<i>Unfit</i>	<b>Fragil</b>
Dara-Rd Dara-VMP RVD* Otras opciones: VCD* VMP * Rd	Dara-Rd Dara-VMP RVD* RVD lite*/** VCD* VMP* Rd	En este grupo se debe valorar cuidadosamente la indicación e intensidad para determinar el objetivo del tratamiento. Evaluar RD, VD, CD, MP, tratamiento paliativo. Los regímenes con Ac. monoclonales podrían usarse, pero se debe evaluar el costo-beneficio.
Se recomienda dosis plenas	Se recomienda ajustar dosis	Se recomienda ajustar dosis

Observaciones: \*Continuar con R de mantenimiento tras los 8-9 primeros ciclos de inducción

\*\*Utiliza dosis semanal de bortezomib y lenalidomida 15 mg, en ciclos de 35 días

En todas las opciones basadas en lenalidomida como tratamiento continuo es posible reducir la dosis a 10-15 mg y eliminar la dexametasona una vez se ha conseguido la respuesta óptima para mantener la respuesta sin aumentar la toxicidad. Evaluar individualmente.

**Tabla 16.** Ajuste de dosis de acuerdo a fragilidad

DROGA	<i>Fit</i> Dosis nivel 0 (dosis plenas)	<i>Unfit</i> Dosis nivel -1 (dosis reducidas)	Frágil Dosis nivel -2 (dosis aún más reducidas)
Dexametasona	40 mg/sem	20 mg/sem	10 mg/sem
Prednisona	2 mg/kg x 4 días c/4-6 sem	1 mg/kg x 4 días c/4-6 sem	0.5 mg/kg x 4 días c/4-6 sem
Meprednisona	2 mg/kg o 60 mg/m <sup>2</sup>	1 mg/kg o 30 mg/m <sup>2</sup>	0,3-0,5 mg/kg o 10-15 mg/m <sup>2</sup>
Melfalan	0.25 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 9 mg/m <sup>2</sup>	0.18 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 7,5 mg/m <sup>2</sup>	0.13 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 5 mg/m <sup>2</sup>
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup> semanal o bisemanal	1 mg/m <sup>2</sup> semanal	0.7 mg/m <sup>2</sup> semanal
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup> semanal	50 mg/día	50 mg cada 2 días
Ixazomib	4 mg/sem x 3 c/28 días	3 mg x 3 c/28 días	2.3 mg x 3 c/28 días
Carfilzomib*	27 mg/m <sup>2</sup> bisemanal x 3 semanas c/28 días	27 mg/m <sup>2</sup> semanal x 3 semanas c/28 días	20 mg/m <sup>2</sup> semanal x 3 semanas c/28 días
Talidomida	100-200 mg/día	50-100 mg/día	50 mg/día o cada 2 días
Lenalidomida	25 mg/d 1-21 c/28 días	15 mg/d 1-21 c/28 días	10 mg/d 1-21 c/28 días
Pomalidomida	4 mg/d 1-21 c/28 días	3 mg/d 1-21 c/28 días	2 mg/d 1-21 c/28 días
Anti CD 38	No requiere ajuste dosis		

\*Carfilzomib: inicia día 1 y 2 primer ciclo a dosis de 20mg/m<sup>2</sup>. Otros esquemas que incluyen dosis de 56 mg/m<sup>2</sup> bisemanal o 70 mg/m<sup>2</sup> semanal, deben ser evaluados individualmente.

### Indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea

Ver sección de trasplante de médula ósea

### Consolidación post trasplante

Es un tratamiento de corta duración que intenta mejorar y profundizar la respuesta. Se utiliza habitualmente el esquema de inducción u otra combinación con IP o IMiDs por 2 a 4 ciclos como máximo. Los esquemas con Ac. monoclonales incluyen consolidación post trasplante. Se recomienda en pacientes que no hayan logrado una RC o en aquellos que recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento de inducción. También considerar en aquellos pacientes de alto riesgo genético o que tengan una respuesta subóptima (EMR positiva en el día +100 tras TAMO) o que no hayan recibido IMiDs en la inducción.

### Mantenimiento post trasplante

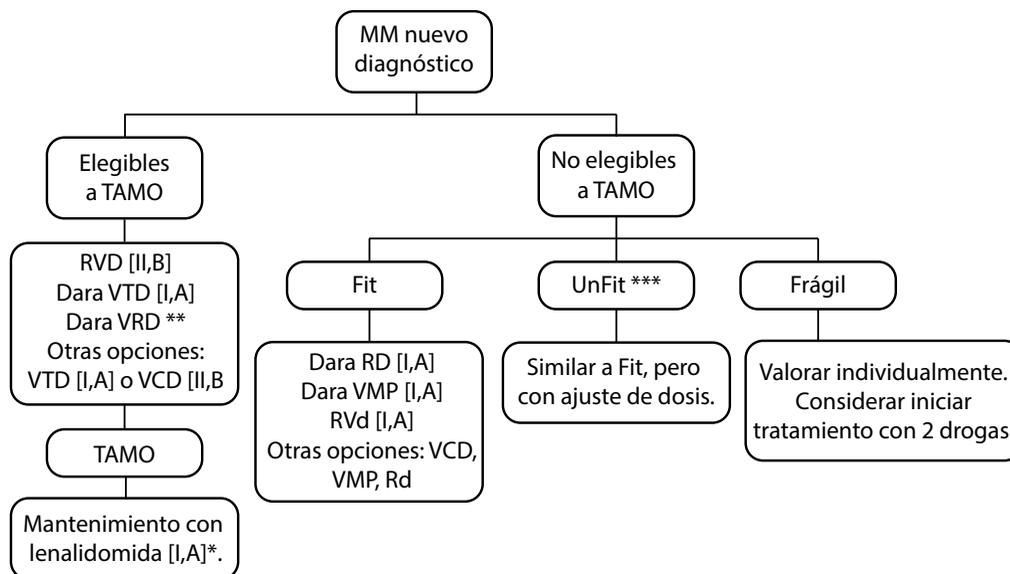
El mantenimiento se considera estándar de tratamiento y debe iniciarse tras el TAMO en pacientes sin evidencia de progresión, después de una recuperación hematológica adecuada aproximadamente a los 100 días postrasplante o al finalizar la consolidación. Se debe mantener hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los tratamientos de mantenimiento recomendados son:

- Lenalidomida: es el estándar de tratamiento. La dosis recomendada de inicio es de 10 mg/d por vía oral en forma continua hasta progresión o intolerancia/toxicidad. Tras 3-4 ciclos la dosis puede escalar a 15 mg/d. Existen grupos que recomiendan la administración durante 21 días en ciclos de 28 días para facilitar la tolerancia y evitar la discontinuación del tratamiento. Si bien hay estudios que evalúan suspender el tratamiento luego de 2 o 3 años, por el momento se considera experimental. Respecto al riesgo de segundas neoplasias malignas primarias, si bien se observó en algunos estudios un riesgo mayor para la rama con lenalidomida el beneficio en términos de SLP y de SG es superior al mismo.
- Bortezomib: con dosis recomendadas de 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo. Los esquemas de mantenimiento son variables entre los estudios, siendo los más frecuentes: un ciclo de cuatro dosis cada 3 meses durante 2 años o una dosis bortezomib cada 15 días durante 3 años. Se sugiere considerar este tipo de mantenimiento en los pacientes con insuficiencia renal, compromiso óseo extenso o intolerancia a la lenalidomida. En ausencia de efectos adversos, valorar su empleo hasta progresión o intolerancia/toxicidad.
- Bortezomib con lenalidomida o RVD: Se recomienda el mantenimiento con inhibidores de proteasoma y lenalidomida para los pacientes de alto riesgo citogenético, enfermedad extramedular o leucemia de células plasmáticas.

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

- Examen clínico
- Hemograma completo
- Bioquímica
- Evaluación proteica

Algoritmo de tratamiento de primera línea



\* En pacientes de alto riesgo considerar combinación de lenalidomida mas bortezomib.

\*\* of label

\*\*\* Ver tabla “Ajuste de tratamiento según la fragilidad”

**Tabla 17.** Esquemas de quimioterapia utilizados en mieloma múltiple

Esquema	Dosis
<b>MP</b> Melfalán-prednisona	Melfalán 8-10 mg oral días 1-7 Prednisona 60 mg oral días 1-7 Ciclos cada 6 semanas
<b>TD</b> Talidomida Dexametasona	Talidomida 200 mg día oral días 1-28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
<b>RD</b> Lenalidomida Dexametasona	Lenalidomida 25 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
<b>MPT</b> 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
<b>VMP</b> Bortezomib Melfalán Prednisona	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Melfalán 9 mg/m <sup>2</sup> oral en días 1-4 Prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> días 1-4 Ciclos cada 5 semanas
<b>VTD</b> Bortezomib Talidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> 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
<b>VCD</b> Bortezomib Ciclofosfamida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas

<b>CyBorD</b> Bortezomib Ciclofosfamida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> (o sc) días 1, 4, 8, 11 Ciclofosfamida 300 mg/m <sup>2</sup> oral en días 1-8-15-22 Dexametasona 40 mg oral días 1-4, 9-12, 17-20 Ciclos cada 4 semanas
<b>KD</b> Carfilzomib Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m <sup>2</sup> endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> ) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 18 ciclos de combinación triple con RD hasta intolerancia/progresión.
<b>KRD</b> Carfilzomib Lenalidomida Dexametasona	Carfilzomib 70 mg/m <sup>2</sup> endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> ) Lenalidomida 25 mg día oral días 1-21 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
<b>KCD</b> Carfilzomib Ciclofosfamida Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m <sup>2</sup> endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida 300 mg/m <sup>2</sup> oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
<b>PD</b> Pomalidomida Dexametasona	Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas Se puede añadir ciclofosfamida 50 mg día 1-21 (PCd) o bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> día 1,4,8,11 ciclo 1-8 (PVD)
<b>KPD</b> Carfilzomib Pomalidomida Dexametasona (sin aprobación por ANMAT)	Carfilzomib 27 mg/m <sup>2</sup> endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> ) Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
<b>Dara-Rd</b> Daratumumab Lenalidomida Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso días 1, 8, 15, 22 por 8 semanas (ciclos 1 y 2), cada 2 semanas días 1 y 15 por 16 semanas (ciclos 3 a 6), luego cada 4 semanas Lenalidomida 25 mg días 1-21 cada 28 días Dexametasona 40 mg semanal
<b>Dara-Vd</b> Daratumumab Bortezomib Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso días 1, 8 y 15 ciclos 1-3, una vez cada 3 semanas (día 1) durante ciclos 4-8 y una vez cada 4 semanas del ciclo 9 en adelante Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutáneo días 1, 4, 8 y 11 en los ciclos 1-8 (ciclos de 21 días) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Para pacientes ≥ 75 años dexametasona 20 mg una vez por semana
<b>Dara-VMP</b> Daratumumab Bortezomib Melfalán Prednisona	Daratumumab 16 mg/kg ev o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso una vez por semana en ciclo 1, cada 3 semanas en ciclos 2-9 y cada 4 semanas del ciclo 10 en adelante hasta progresión o toxicidad Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutáneo 2 veces por semana en semanas 1, 2, 4 y 5 del ciclo 1, y una vez por semana en semanas 1, 2, 4 y 5 de los ciclos 2-9 (ciclos de 42 días) Melfalán 9 mg/m <sup>2</sup> / día en días 1-4 de cada ciclo Prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> / día en días 1-4 de cada ciclo
<b>Dara-Pd</b> Daratumumab Pomalidomida Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso semanal en ciclos 1 y 2, luego cada 2 semanas en ciclos 3 a 6 y cada 4 semanas del 7 ciclo en adelante Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 28 días
<b>Dara</b> Daratumumab	Daratumumab 16 mg/kg ev o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso semanal en semanas 1 a 8, cada 2 semanas en semanas 9 a 24 y luego cada 4 semanas de semana 25 en adelante hasta progresión de enfermedad

<b>Dara-Kd</b> Daratumumab Carfilzomib Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso semanal en ciclos 1 y 2, luego cada 2 semanas en ciclos 3 a 6 y cada 4 semanas del 7 ciclo en adelante Carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 8, 9, 15, 16 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m <sup>2</sup> ) Dexametasona 40 mg (20 mg en > 75 años) semanal. Ciclos de 4 semanas. La dosis de carfilzomib podría ser 70 mg/m <sup>2</sup> día 1, 8, 15 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m <sup>2</sup> ) a criterio del médico.
<b>Isa-Kd</b> Isatuximab Carfilzomib Dexametasona	Isatuximab 10 mg/kg Ev Ciclo 1º: días 1, 8, 15, 22. A partir C2 2 día 1 y 15. Carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 8, 9, 15, 16 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m <sup>2</sup> ) Dexametasona 40 mg (20 mg en > 75 años) semanal. Ciclos de 4 semanas. La dosis de carfilzomib podría ser 70 mg/m <sup>2</sup> día 1, 8, 15 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m <sup>2</sup> ) a criterio del médico.
<b>Isa-Pd</b> Isatuximab Pomalidomida Dexametasona	Isatuximab 10 mg/kg Ev Ciclo 1º: días 1, 8, 15, 22. A partir C2 día 1 y 15. Pomalidomida 4 mg día 1-21 Dexametasona 40 mg (20 mg en > 75 años) semanal.
<b>RVD</b> Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Opción 1: Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutáneo días 1, 8, 15 o 1,4, 8, 11 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 Opción 2: Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Lenalidomida 25 mg día oral días 1-21 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15,16, 22 y 23 o 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
<b>RVD lite</b> Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutáneo días 1, 8, 15 y 22 Lenalidomida 15 mg oral días 1-21 Dexametasona 20 mg oral días 1-2, 8-9, 15-16, 22-23 para pacientes < 75 años y días 1, 8, 15, 22 para ≥ 75 años Ciclos cada 35 días
<b>DT-PACE</b> Dexametasona Talidomida Platino Doxorrubicina Ciclofosfamida Etopósido	Dexametasona 40 mg oral días 1-4 Infusión continua de 24 hs días 1-4 de cisplatino 10 mg/m <sup>2</sup> /día, doxorrubicina 10 mg/m <sup>2</sup> /día, ciclofosfamida 400 mg/m <sup>2</sup> /día y etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> /día administrados cada 4-6 semanas Talidomida 200 mg oral por día (rango 50-200 mg)
<b>VDT-PACE</b> Idem + Bortezomib	Al esquema DT-PACE se agrega Bortezomib 1.0 mg/ m <sup>2</sup> ev días 1, 4, 8, 11
<b>VRD-PACE</b>	Idem VTD-PACE pero se rota la talidomida por lenalidomida
<b>DCEP</b> Dexametasona Ciclofosfamida Etopósido Platino	Infusión continua de 24 hs días 1-4 de ciclofosfamida 400 mg/m <sup>2</sup> /día, etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> /día, cisplatino 15 mg/m <sup>2</sup> /día Dexametasona 40 mg ev en bolo lento días 1-4
<b>IRD</b> Ixazomib Lenalidomida Dexametasona	Ixazomib 4 mg oral Dias 1,8,15 Lenalidomida 25mg oral Dia 1-21 Dexametasona 40mg Dias 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 28 días

### Enfermedad recaída

La enfermedad recaída en pacientes con MM se presenta de diferentes maneras (Tabla 18), y debe ser confirmada con diversos estudios.

### Estudios a efectuar para demostrar recaída:

Hemograma, creatinina, calcio, LDH, albúmina y β2 microglobulina

Proteinograma, electroforesis en sangre y orina y cadenas livianas libres especialmente en oligo o no secretores.

Médula ósea: del(17)(p13), ganancia/amplificación 1q, deleción 1p y t(11,14) (no repetir FISH que fueron positivos al diagnóstico)

Imágenes: TC total de baja dosis, PET-TC o RNM

**Tabla 18.** Tipos de recaída – situaciones

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recaídas luego de una o más líneas de tratamiento</li> <li>• Recaídas luego de tratamiento previo que incluyó TCPH</li> <li>• Recaídas dentro del año post trasplante</li> <li>• Recaídas en pacientes con tratamiento previo que no recibieron TAMO y son para trasplante</li> <li>• Recaídas en tratamiento de primera línea en pacientes no elegibles para trasplante</li> <li>• Recaídas en pacientes que recibieron un trasplante alogénico</li> <li>• Enfermedad refractaria o con resistencia primaria</li> </ul> |
|---|

### Cuando iniciar tratamiento

Ante la presencia de síntomas se debe instaurar tratamiento siempre.

Si la recaída es bioquímica (reaparición de la paraproteína o progresión de la misma), evaluar si se trata de una recaída lenta y realizar un seguimiento muy estricto para decidir el momento adecuado del tratamiento.

Las recaídas bioquímicas deben tratarse inmediatamente si:

- el paciente tiene un FISH de alto riesgo
- enfermedad clínicamente agresiva al diagnóstico
- recaída bioquímica significativa (Tabla 19)
- recaída precoz dentro del año post trasplante

**Tabla 19.** Recaída bioquímica significativa

Duplicación del CM *
Aumento absoluto del CM en suero $\geq 1$ gr/dL o en orina $\geq 500$ mg/24 hs *
Aumento absoluto del valor de la CLL involucrada $\geq 200$ mg/L (+ FLCr anormal) o incremento del 25% *
*por 2 determinaciones consecutivas en 2 meses

### 1- Primera recaída

Considerar:

- El estado general del paciente, incluyendo la toxicidad de tratamientos previos y el compromiso actual de órganos blanco.
- La naturaleza de la recaída (agresiva versus indolente) y el tiempo de duración de la remisión con la primera línea
- Los agentes usados previamente y la calidad de la respuesta a los mismos
- Los datos obtenidos del FISH

Los pacientes pueden presentar la recaída bajo tratamiento (ya sea como parte del mantenimiento post trasplante o en forma de terapia continua en los pacientes no elegibles) o sin recibirlo. Lo más importante es determinar si el paciente es refractario o no a lenalidomida. Por definición del IMWG, se considera refractario a aquel paciente que recae y/o progresa bajo tratamiento con lenalidomida (independientemente de la dosis) o dentro de los 60 días de haberlo suspendido. La progresión de aquéllos que recibieron lenalidomida por tiempo prolongando tiene más probabilidad de responder a otro IMiD que los que lo recibieron por corto tiempo y progresaron.

Dada la superioridad de la combinación de tres agentes en la primera recaída se recomienda la terapia con tripletes, que se define como un régimen con 2 agentes nuevos (IP, IMiDs o anticuerpos) y dexametasona, considerando la tolerancia del paciente y la toxicidad. En casos de comorbilidades significativas pueden usarse combinaciones de dos drogas como Rd, Pd, Vd o Kd. La duración de la terapia debe ser continua o hasta progresión o intolerancia. En este sentido resulta fundamental ajustar las dosis de los diferentes fármacos a cada paciente en base a su edad y situación clínica.

**Tratamiento primera recaída**

Segunda línea luego de VRD		
Sensibles a lenalidomida	Resistentes a lenalidomida	Refractarios a lenalidomida y bortezomib
Dara-Rd Dara-Kd Isa-Kd Ixa-Rd	Dara-Kd Isa-Kd Dara-Pd Pom-Vd* Dara-Vd Kd	Dara-Kd Isa-Kd KPd*

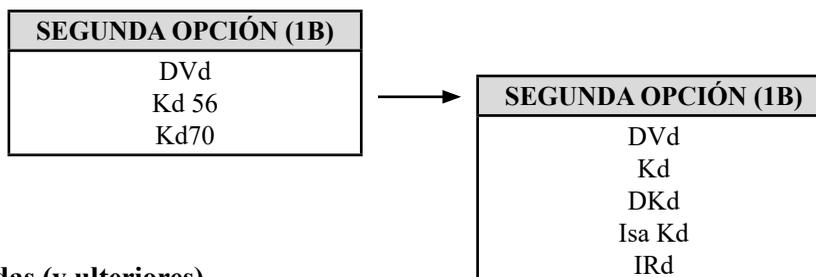
Segunda línea luego de Dara-Rd	
Sensibles a lenalidomida	Resistentes a lenalidomida
KRd Kd PomVd* IxaRd	KCd* Kd PomVd* KPd*

Segunda línea luego de Dara-VMP o Dara-VTD	
Sensibles a bortezomib	Refractarios a bortezomib
VRd KRd Kd Ixa Rd	KRd KCd* Kd KPd*

\*: Esquemas terapéuticos sugeridos, aunque no aprobados por agencia regulatoria.

\*\*Se puede considerar el TAMO en pacientes que no lo hayan efectuado como parte de la primera línea o no hayan realizado mantenimiento post trasplante si la duración de la respuesta post trasplante fue > 24 meses o >36 meses con mantenimiento.

**DRd:** daratumumab, lenalidomida dexametasona **IRd:** ixazomib, lenalidomida, dexametasona **DKd:** daratumumab, carfilzomib, dexametasona. **IsaKd:** isatuximab, carfilzomib, dexametasona **DPd:** daratumumab, pomalidomida, dexametasona. **PomVd:** pomalidomida, bortezomib, dexametasona. **DVd:** daratumumab, bortezomib, dexametasona. **Kd:** carfilzomib, dexametasona **KPd:** carfilzomib, pomalidomida, dexametasona. **KRd:** carfilzomib, lenalidomida, dexametasona. **KCd:** carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona **VRd:** bortezomib, lenalidomida, dexametasona.



**2- Segundas recaídas (y ulteriores)**

La decisión del tratamiento se vuelve más compleja no sólo por las características que puede adoptar el mieloma, con plasmocitomas extramedulares o leucemia secundaria de CP, sino por la acumulación de toxicidades de tratamientos previos y la aparición de comorbilidades en el paciente.

**Segunda recaída y subsiguientes**

Refractarios a lenalidomida y bortezomib	Refractarios a lenalidomida y sensibles a IP	Opciones Alternativas (menos preferidas)	“Triple clase refractarios” (IMiD + IP + anti CD38)	Ensayos clínicos
DaraKd Isa-Kd DaraPd Isa-PD	Dara-Kd Isa-Kd Dara-Pd Isa-Pd Dara-Vd	PCd Daratumumab	Quimioterapia convencional.	Siempre que estén disponibles

**DKd:** daratumumab, carfilzomib, dexametasona **IsaKd:** isatuximab, carfilzomib, dexametasona **DPd:** daratumumab, pomalidomida, dexametasona **Isa PD:** isatuximab, pomalidomida, dexametasona **DVd:** daratumumab, bortezomib, dexametasona. **PCd:** pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona

**DKd:** daratumumab, carfilzomib, dexametasona. **DPd:** daratumumab, pomalidomida, dexametasona. **EPd:** elotuzumab, pomalidomida, dexametasona. **IsaPd:** isatuximab, pomalidomida, dexametasona. **KPd:** carfilzomib, pomalidomida, dexametasona. **PCd:** pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona. **Pd:** pomalidomida, dexametasona. **DPCd:** daratumumab, pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona. **DPd:** daratumumab, pomalidomida, dexametasona. **DRd:** daratumumab, lenalidomida, dexametasona. **DVd:** daratumumab, bortezomib, dexametasona. **KPd:** carfilzomib, pomalidomida, dexametasona. **KRd:** carfilzomib, lenalidomida, dexametasona.

La combinación con elotuzumab y pomalidomida, si bien está autorizada en el país, no se encuentra disponible. Existen combinaciones fuera de prospecto que incluyen ixazomib como ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona e ixazomib, pomalidomida, dexametasona.

Nuevas perspectivas terapéuticas en desarrollo aun no disponibles:

Existen nuevos fármacos aún no disponibles como selinexor, venetoclax, melflufen, iberdomida, y mezigdomida que ya han demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos de pacientes recaídos y refractarios con mieloma.

Terapias novedosas como anticuerpos biespecíficos (BiTEs), y la inmunoterapia adoptiva en la que los linfocitos T están diseñados con receptores sintéticos conocidos como receptores de antígeno quimérico (CAR) CAR-T, son herramientas prometedoras que en un futuro cercano ayudarán al manejo de los pacientes con MM, tanto al diagnóstico como a la recaída.

### 3- Recaída como leucemia de células plasmáticas o con enfermedad extramedular.

Requieren el uso de quimioterapia: C-VAD o DK/DV/DVT-PACE o DCEP. De contar con células progenitoras puede consolidarse con un trasplante y deben seguir luego con mantenimiento.

### 4- El paciente primariamente refractario.

Puede beneficiarse del uso de quimioterapia

### 5- Consideraciones sobre el trasplante alogénico.

No representa una alternativa terapéutica curativa y no está definido su rol en el tratamiento del mieloma recaído. Eventualmente podrían ser elegibles pacientes jóvenes, con donante, con enfermedad de mal pronóstico por FISH o leucemia de células plasmáticas, que ya hayan recibido un trasplante autólogo y que hayan logrado una remisión completa con la terapia de rescate.

### 6- Protocolos de investigación clínica.

Toda vez que se encuentre disponible debe ofrecerse al paciente su participación en ensayos clínicos.

## Tratamiento de las complicaciones

### Enfermedad ósea

El uso de bifosfonatos demostró reducir los eventos óseos en comparación con placebo

Iniciar los bifosfonatos (BF) en pacientes con MM sintomático independientemente de la presencia de lesiones óseas.

Pamidronato: 90 mg EV en infusión no menor de 2-4 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, no debiendo administrarse con depuración de creatinina menor a 30 ml/min. Ácido zoledrónico: 4 mg EV en infusión de 15-30 min. En pacientes con falla renal está indicado el uso denosumab.

Se recomienda:

- Infusiones mensuales por 2 años. Algunos expertos suspenderían la terapia después de 2 años para pacientes con RC, MBRP, RP, o EE sin enfermedad ósea activa. También hay trabajos que están evaluando su uso cada 3 meses.
- Salvo contraindicaciones, los BF deben asociarse a calcio y vitamina D3.
- Reiniciar en las recidivas en caso de recurrencia de enfermedad ósea.
- En los casos de osteoporosis o fracturas vertebrales que no se deben al mieloma, se deben administrar en dosis para la osteoporosis
- Evaluación odontológica y vigilancia mientras reciben BF.

### Control del dolor:

El dolor óseo por lesiones líticas generalmente se controla con analgésicos en combinación con quimioterapia. Tener precaución con el uso de AINEs.

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 osteolíticas 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.

### Hipercalemia

Se observa en 15% a 20% de los pacientes con MM al inicio. El diagnóstico de hipercalemia se basa en el aumento del calcio iónico. También debe considerarse emergencia médica. El manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoides (dexametasona), diuréticos de asa como la furosemida para hipercalemia leve (< 12 mg/dL). Para hipercalemia moderada a severa (>12 y < 18 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. Hipercalemias extremadamente severas (> 18 mg/dL) pueden requerir, además hemodiálisis. Considerar denosumab en casos de insuficiencia renal.

### Insuficiencia renal

La IR constituye un factor pronóstico desfavorable.

Se recomienda contar con una depuración de creatinina, y de una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) medida en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Se sugiere en todos los pacientes con MM tomar medidas que minimicen el daño renal. Evitar nefrotóxicos (como aminoglucósidos y AINEs) e indicar una buena hidratación para mantener diuresis 3 lts/día.

La insuficiencia renal debido a nefropatía por cadenas livianas puede impactar en la elección del tratamiento inicial, es una urgencia que debe tratarse con dexametasona en altas dosis por cuatro días e iniciar un triplete que contenga un IP como el CyBorD. El ajuste de dosis de los principales fármacos utilizados, se encuentra resumido en la tabla 20.

**Tabla 20.** Ajuste de drogas con falla renal

<b>Tabla. Modificaciones de dosis en mieloma múltiple con insuficiencia renal.</b>					
Droga	Dep de creat >60 mL/min	Dep de creat 30-59 mL/min	Dep de creat 15-29 mL/min	Dep de creat <15 mL/min	En diálisis
Dexametasona	20-40 mg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Melfalán	Oral 0.15-0.20 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 200mg/m <sup>2</sup>	Oral 0.11-0.19 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m <sup>2</sup>	Oral 0.11-0.19 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m <sup>2</sup>	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m <sup>2</sup>	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m <sup>2</sup>
Ciclofosfamida	Acorde al esquema	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Doxorrubicina	Acorde al esquema	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Bortezomib	1.3mg/m <sup>2</sup> días 1-4-8 y 11 o semanal	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Carfilzomib	20mg/m <sup>2</sup> días 1 y 2 de ciclo 1 y luego 27 o 56 mg/m <sup>2</sup> 8-9-15 y 16	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Ixazomib	4 mg días 1-8-15	4mg	3mg	3mg	3mg
Talidomida	50-200 mg día	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Lenalidomida	25 mg día	10 mg día. Puede aumentar a 15 mg día de no haber toxicidad	15 mg día por medio. Puede aumentar a 10 mg día de no haber toxicidad	5 mg día	5 mg día (el día que dializa tomarlo luego de la diálisis)
Pomalidomida	4 mg día	4 mg día	4 mg día	4 mg día	4 mg día
Daratumumab	16 mg/kg 1800 mg sc	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Elotuzumab	10 mg/kg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis

### Anemia

La evaluación inicial de la anemia debe incluir una búsqueda de causas comunes de anemia en pacientes sin mieloma (déficit de hierro o vitamínico). 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.

Se debe iniciar tratamiento con EPO en pacientes sintomáticos con Hb <10 g/dL, y los niveles de Hb no deben ser > a 12 g/dL.

Discontinuar su uso si no responde en 8 semanas (aumento de Hb < 1-2 g/dL, luego de 8 semanas)

Se recomienda eritropoyetina recombinante humana: 40.000 UI por semana o darbepoetin: 300 mcg cada 2 o 3 semanas.

**Tabla 21** Ajuste de dosis por toxicidad hematológica

Droga	PMN <1000/mm <sup>3</sup>	PMN <500/mm <sup>3</sup>	Plaquetas <30.000/mm <sup>3</sup>
Lenalidomida tratamiento	Si fuera única toxicidad, suspender hasta PMN >1000. Con otra toxicidad realizar reducción dosis. Si nuevo recuento <1000, suspender hasta valor >1000 y reducir dosis.		Suspender tratamiento hasta recuento >30.000. Reiniciar dosis con menor. Ante nuevo descenso, descender a nivel inferior. No se debería indicar dosis < a 2.5 mg/día.
Lenalidomida mantenimiento		Suspender tratamiento hasta PMN>500. Reiniciar dosis con reducción. Si ya hubo reducción y la dosis es de 5 mg, recibir días 1-21 de ciclo 28 días.	Suspender tratamiento hasta recuento >30.000. Reiniciar dosis con reducción. Si ya hubo reducción y la dosis es de 5 mg, recibir días 1-21 de ciclo 28 días.
Pomalidomida	Asociado a fiebre suspender. Reiniciar con dosis más bajas (3 mg).	Suspender tratamiento Reiniciar con >1000, con dosis más bajas (3 mg). En caso de nuevo descenso, reanudar con >1000, con dosis 1 mg menos de la dosis previa.	Suspender tratamiento. Reiniciar con >50.000 con dosis más bajas (3 mg). En caso de nuevo descenso, reanudar con >50000, con dosis 1 mg menos de la dosis previa.
Bortezomib	Si en una dosis diaria el recuento es ≤ 750 (otro día diferente al día 1), el tratamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la administración bisemanal o ≥ 2 dosis administración semanal), se debe reducir la dosis en 1 nivel		Aguardar tratamiento > 30.000 para inicio ciclo. Si en una dosis diaria el recuento es ≤ 30000 (otro día diferente al día 1), interrumpir el tratamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la administración bisemanal o ≥ 2 dosis administración semanal), se debe reducir la dosis en 1 nivel
Carfilzomib		Suspender tratamiento, continuar con misma dosis al recuperar ≥500. Ante niveles posteriores <500 suspender y considerar reducir al nivel inferior de dosis	Suspender tratamiento si <10,000 o sangrado con trombocitopenia. Continuar con misma dosis si ≥10,000. Ante nuevo descenso, considerar reducir al nivel inferior
Ixazomib		Suspender IRD hasta recuento >500. Considerar G-CSF. Considerar reanudar misma dosis y ajustar lenalidomida. Ante nuevo descenso recuento <500, suspender y realizar ajuste de ixazomib.	Suspender IRD hasta recuento >30.000. Considerar reanudar misma dosis y ajustar lenalidomida. Ante nuevo descenso recuento <30.000, suspender y realizar ajuste de ixazomib.

**Bortezomib**, dosis inicial: 1.3 mg/m<sup>2</sup>. Nivel-1: 1 mg/m<sup>2</sup>. Nivel-2: 0.7 mg/m<sup>2</sup>. Previo al inicio de un ciclo el recuento de plaquetas debe ser ≥ 70.000/mm<sup>3</sup> y PMN ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>.

**Carfilzomib**, dosis inicial es de de 20 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2; 27 mg/m<sup>2</sup> días 8, 9, 15 y 16 en el ciclo 1. A partir del ciclo 2, 27mg/m<sup>2</sup>, días 1 ,2, 8, 9, 15 y 16. Esta dosis puede ser reemplazada por una dosis semanal de 56-70mg/m<sup>2</sup>, días 1, 8 y 15.

En caso de toxicidad se pueden reducir las dosis: Nivel -1: 20 mg/m<sup>2</sup>. Nivel -2: 15 mg/m<sup>2</sup>. Si la toxicidad persiste suspenda carfilzomib.

**Ixazomib**, dosis inicial 4 mg. Nivel -1: 3 mg. Nivel -2: 2.3 mg. Si no se tolera 2.3 mg, discontinuar tratamiento. Para inicio de tratamiento PMN ≥ 1.000/mm<sup>3</sup> y recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000/mm<sup>3</sup>

**Lenalidomida**, dosis inicial 25 mg. Nivel-1: 15 mg. Nivel-2: 10 mg. Nivel-3: 5 mg. Dosis tratamiento, no se debe iniciar ciclo si PMN <1.000/mm<sup>3</sup> o si recuento de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>.

**Lenalidomida**, dosis de mantenimiento. El tratamiento se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el TAMO en pacientes sin evidencia de progresión. No se debe iniciar si PMN  $<1.000/\text{mm}^3$  o si recuento plaquetas  $<75.000/\text{mm}^3$ .

**Pomalidomida**, dosis inicial 4 mg. Nivel -1: 3 mg. Nivel -2: 2 mg. Iniciar ciclo con PMN  $>1000/\text{mm}^3$  y plaquetas  $>50.000/\text{mm}^3$ .

### Cardiotoxicidad

Los IP, en especial el carfilzomib, están asociados a un incremento de los efectos adversos cardíacos.

Para un manejo adecuado de los IP se recomienda:

- Evaluación cardiológica antes del comienzo del régimen terapéutico.
- Posible beneficio del uso de un ecocardiograma y biomarcadores cardíacos, como pro-BNP y troponina ultrasensible para el monitoreo de toxicidad.
- Control clínico de los pacientes en búsqueda de signos y/o síntomas de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica.
- Suspender el IP en caso de toxicidad grado 3-4 hasta su recuperación.
- Considerar reiniciarlos con reducción de un nivel luego de una adecuada evaluación del perfil de riesgo beneficio.
- Ajuste de líquidos/hidratación de acuerdo al riesgo de falla cardíaca.

### Tener en cuenta:

- Antes de iniciar la infusión con carfilzomib se debe controlar la presión arterial. No administrar si la PA es  $>140/80$ .
- Aun sin anomalías medibles cardio-pulmonares, el 25% de los pacientes pueden manifestar disnea leve-moderada autolimitada después de la infusión de carfilzomib.
- Hay un incrementado riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca leve y en los  $>75$  años.

### Complicaciones neurológicas

Compresión de la médula espinal: evaluar descompresión quirúrgica e indicar dexametasona alta dosis. Pueden tener compresión de raíces nerviosas, plasmocitoma intracraneal, leptomeningitis, neuropatía periférica y alteración del nivel de conciencia. Ésta última puede estar causada por hipercalcemia, uremia, síndrome de hiperviscosidad, plasmocitoma intracraneal y encefalopatía hiperamoniémica.

### Neuropatía periférica

Puede ser secundaria a la propia enfermedad o relacionada al tratamiento. Cerca de un 20% presenta al momento del diagnóstico y hasta un 75% puede presentarla durante el tratamiento, principalmente con talidomida y bortezomib.

La neuropatía asociada con MM es principalmente sensitiva o sensitivo-motora, y los síntomas son predominantemente simétricos, incluyendo parestesia, entumecimiento, sensación de ardor y debilidad, habitualmente leve, pero en raras ocasiones pueden ser graves.

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. Puede haber también presentaciones atípicas, como proximales o motoras. 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/m<sup>2</sup>. Para dolor neuropático grado 2 o PNP grado 3 se debe interrumpir la droga hasta que todo revierta a grado 1 o menos y entonces retomar con dosis de 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Para PNP grado 4, discontinuar el agente.

Otra variante de estas recomendaciones consiste en espaciar las dosis de bortezomib (aplicaciones semanales). La vía de aplicación subcutánea logró disminuir su frecuencia.

### Complicaciones infecciosas

Son una causa importante de morbi-mortalidad. Se sugiere realizar serologías virales al momento del diagnóstico previo al tratamiento (HIV, HCV, HBV)

Las causas más frecuentes de infección en pacientes con MM son *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*, bacilos gramnegativos y virus (influenza y herpes zoster), produciéndose principalmente cuadros infecciosos respiratorios y urinarios.

El riesgo de infección es particularmente alto en los 2 o 3 primeros meses de comenzado el tratamiento, por ello se deben iniciar algunas medidas profilácticas en esa etapa. Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos como quinolonas (según política de cada centro), SMZ/TMP (en los que inician corticoides en dosis altas) y aciclovir (en especial en los que reciben IP y Ac monoclonales, ya que la reactivación de varicela zoster es una complicación frecuente en estos pacientes. Dosis 400 – 800 mg/día, adecuado a función renal.

Debe realizarse la inmunización con vacunas antineumocócica y antiinfluenza. El uso profiláctico de inmunoglobulinas IV tiene indicación en aquellos pacientes que presentan infecciones severas a repetición asociada con hipogammaglobulinemia. Los pacientes neutropénicos post quimioterapia pueden recibir G-CSF.

### 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 propio mieloma, las terapias anti-mieloma, infecciones, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), inmovilidad, obesidad, paraplejia, tratamiento con EPO, comorbilidades, deshidratación e insuficiencia renal son factores importantes para el desarrollo del ETV.

La incidencia de ETV durante primera línea de tratamiento es del 1% al 2% con terapias convencionales y se duplica con el uso de doxorubicina u otros agentes quimioterapéuticos, mientras que el uso de IMiDs en combinación con dexametasona y/o eritropoyetina produce un riesgo de ETV de hasta el 70% en ausencia de anticoagulación. No hay datos basados en evidencia para el uso de DOAC en mieloma. Como agentes profilácticos se han demostrado eficaces HBPM, AAS y warfarina/acenocumarol a dosis plenas.

### Recomendaciones

Administrar AAS a bajas dosis (81-100 mg) a pacientes de riesgo bajo o estándar (sin o con sólo 1 factor de riesgo como hiperviscosidad, antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$ ), comorbilidades: cardíaca, diabetes, IR, crónica enfermedad inflamatoria, inmovilidad, trombofilias, presencia concomitante de trastornos mieloproliferativos, hemoglobinopatías, cirugía reciente (dentro de 6 semanas), fármacos: EPO, terapia de remplazo hormonal, tamoxifeno / estilbestrol, doxorubicina, esteroides a altas dosis ( $\geq 480$  mg de dexametasona / mes)).

Administrar HBPM a dosis profilácticas a pacientes de alto riesgo ( $\geq 2$  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

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720-48.
- Berensen JR. Updates in the treatment of multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012; 10:667-9
- Bianchi G, Richardson PG, Anderson KC. Best treatment strategies in high risk multiple myeloma: Navigating a grey rea. *J Clin Oncol* 2014;32: 2125-32.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022; 140: 1229–53.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al; International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117:6063-73.
- Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood*. 2021; 137: 16-19.
- Dimopoulos et al. Multiple Myeloma: EHA - ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322.
- Dimopoulos MA, P Moreau, E Terpos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3.
- Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: Guidelines from the Mayo Stratification for Myeloma and risk-adapted therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 578-98.
- Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014; 99: 232-42.
- Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018; 131: 301-10.
- Fernand Jean Paul, Frank Bridoux, Angela Dispenzieri, et al; Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-85.
- Gertz M, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 2014; 124: 882-90.
- Kumar S, Callander N, Adekola K. NCCN guidelines versión 7.2021. Multiple myeloma.
- Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012; 17: 592-606.
- Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 119: 3003-15.
- Mateos MV. How to maintain patients on long-term therapy: understanding the profile and kinetics of adverse events. *Leuk Res*. 2012; 36 Suppl 1: S35-43.
- Moreau P, Richardson PG, Cavo M, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2012; 120: 947-59.
- Moreau P, Cavo M, Sonneveld P. Combination of International Scoring System 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2173-80.
- Moreau P, Kumar S, San Miguel J y col. Treatment of relapsed and refractory multiple mieloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021 Mar; 22(3):e105-e118.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364: 1046-60.
- Palumbo, A, Rajkumar, SV, San Miguel JF et al. International Myeloma Working Group Consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 587-600.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am JHematol*. 2020; 95; 548-567.
- Ronald S. Go and S. Vincent Rajkumar. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined signi-

- ficance. *Blood*. 2018;131(2):163-73.
- San-Miguel JF. Consolidation therapy in myeloma: a consolidated approach? *Blood*. 2012; 120: 2-3.
  - 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.
  - Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127: 2955-62.
  - Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017: 508-17.
  - Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019; 33: 159-70.
  - Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A; EHA SWG on 'Aging and Hematology'. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol*. 2017 Sep;29(5):315-321.

## 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.

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

Las manifestaciones clínicas son variadas. Por definición, todos los pacientes deben tener dos criterios obligatorios más al menos un criterio mayor, y más al menos un criterio menor. Casi siempre está implicada la cadena liviana lambda. 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"> <li>• Trastorno clonal de las células plasmáticas</li> <li>• Neuropatías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones óseas osteoscleróticas</li> <li>• Aumento de los niveles de VEGF sérico</li> <li>• Enfermedad de Castleman</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones endócrinas</li> <li>• Alteraciones cutáneas</li> <li>• Organomegalia</li> <li>• Trombocitosis/policitemia</li> <li>• Sobrecarga de volumen (edemas)</li> <li>• Edema de papilas</li> </ul>

**Todos los pacientes deben tener evidencia de un trastorno clonal de las células plasmáticas**, ya sea mediante una inmunoelectroforesis en sangre u orina, inmunomarcación o citometría de flujo en médula ósea o ganglios en el caso de enfermedad de Castleman, 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, hipertrichosis, 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
- Inmunoelectroforesis 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
- del 13q	25-30
- ganancia 1q21	20
- hiperdiploidía	13
- t(4;14)(p16;q32)	15
- del 17p	0

### Diagnósticos diferenciales

- Mieloma múltiple

- Plasmocitoma solitario
- MGUS
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidosis primaria
- Crioglobulinemia
- CIDP

### Tratamiento

Se sugiere el control clínico de estos casos hasta el desarrollo de los síntomas características, excepto pacientes muy sintomáticos.

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:

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

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

- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101:2496.
- 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.
- Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T et al. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. *Intern Med*. 2011; 50:1393.
- 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.

- 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.
- Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:836.
- Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol*. 2013; 52:1349.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23:3.
- Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012; 119:5650.
- 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.
- 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.
- 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.

### Amiloidosis - AL

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el plegamiento incorrecto y la agregación de proteínas autólogas que se depositan en los tejidos en forma de fibrillas amiloides.

El depósito de amiloide puede ser sistémico o localizado. La amiloidosis de cadena liviana localizada, que afecta principalmente a las vías respiratorias, la piel o el tracto urinario y generalmente requiere solo terapia local. La amiloidosis de la cadena liviana (AL), representa la forma más común de amiloidosis sistémica, es causada por un clon de células plasmáticas generalmente pequeño (aproximadamente en el 50% de los casos la infiltración de la médula ósea es menor al 10%), pero también puede ser causado por la asociación con macroglobulinemia de Waldenström (cadena IgM) y en mucha menor medida por LLC. La supervivencia (SV) está determinada principalmente por la severidad de la afectación cardíaca (la afección cardiológica marca el pronóstico de esta enfermedad).

El diagnóstico requiere de tecnología adecuada, disponible en los centros de referencia, para la tipificación del tipo de amiloide.

La disponibilidad de biomarcadores de daño de órgano blanco presintomático puede ayudar a identificar pacientes con MGUS y relación de cadenas livianas libres alterada, que son potenciales candidatos a desarrollar amiloidosis AL antes de que se conviertan en sintomáticos; y así reducir demoras en el diagnóstico y mejorar la sobrevida.

Las formas más comunes de amiloidosis sistémica se enumeran en la (Tabla 1).

**Tabla 1.** Formas de amiloidosis

#### Tipos más comunes de amiloidosis

Subtipo de amiloidosis	Proteína precursora	Hereditaria/adquirida	
AL	Cadenas livianas libres proteína monoclonal	Adquirida	78%
ATTRm	Transtiretina mutada	Hereditaria	7%
ATTRwt (previo amiloidosis senil)	Transtiretina no mutada	Adquirida	6%
AA	Apolipoproteína SAA	Adquirida	3%
AApoAL	Apolipoproteína AL mutada	Hereditaria	3%
ALECT2	Factor quimiotáctico 2 de leucocitos	Desconocida	3%

### Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AL son habitualmente poco específicas y dependen del número y extensión de los órganos comprometidos. En el 80% de los casos la cadena liviana involucrada es

lambda, y la enfermedad puede comprometer cualquier órgano vital a excepción del cerebro. Los síntomas más comunes asociados a la enfermedad son: pérdida de peso, fatiga, edema y disnea de esfuerzo.

La pérdida de peso, puede presentarse independientemente de la diarrea o vómitos, aunque puede ser el resultado de la falla cardíaca progresiva. Los mareos y el síncope ortostático son frecuentes y pueden ser el resultado de la reducción del volumen intravascular debido a la hipoalbuminemia, el uso de diuréticos y la falla autonómica.

Los órganos afectados con mayor frecuencia son: corazón (75%), riñón (proteinuria y probable evolución a insuficiencia renal, 65%), tejidos blandos (15%), hígado (15%), sistema nervioso periférico y / o autónomo (10%), tracto gastrointestinal (5%).

**Compromiso cardíaco:** es el factor pronóstico más importante y ocurre en el 75% de los pacientes. Se presenta con fatiga, disnea de esfuerzo, edemas periféricos, ingurgitación yugular y derrame pleural. También pueden presentarse con arritmias, que potencialmente pueden provocar muerte súbita o síncope, y muy raramente con infarto de miocardio debido al depósito de amiloide en las arteriolas coronarias. El ecocardiograma puede demostrar engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo y del septum interventricular. Estos hallazgos reflejan que la amiloidosis cardíaca es predominantemente una enfermedad diastólica, que se manifiesta como una miocardiopatía restrictiva con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada.

El patrón oro para diagnosticar el compromiso cardíaco es la biopsia endomiocárdica, aunque técnicas por imagen no invasivas pueden remplazarla. En la resonancia magnética cardíaca el realce tardío de gadolinio ha demostrado ser altamente sensible (80-100%) con un valor predictivo negativo de 85-100%, mientras que la especificidad y el valor predictivo positivo son 80-94% y 81-92% respectivamente. Como así también es de utilidad la realización del *Eco Strain*.

El centellograma con Tc-99m con pirofosfato es negativo en el 95% de los casos de AL con afectación cardíaca, esta técnica, es de mucha utilidad en la práctica diaria, ya que ayuda a diferenciar en un paciente con MGUS si la afectación cardíaca es por amiloidosis AL o puede corresponder a una amiloidosis TTRwt.

**Compromiso renal:** ocurre en el 58% de los pacientes y habitualmente se presenta con proteinuria no selectiva o síndrome nefrótico; edemas periféricos, anasarca, orina espumosa o síntomas de uremia. Las pruebas de laboratorio pueden evidenciar niveles elevados de lípidos, hipoalbuminemia y proteinuria de tipo no selectiva. La ecografía o tomografía computada por lo general muestran riñones aumentados de tamaño.

**Compromiso gastrointestinal:** puede manifestarse a través de constipación, diarrea, saciedad precoz, sangrado gastrointestinal, acidez, náuseas o vómitos, debido a gastroparesia, y pérdida de peso. Las técnicas por imágenes pueden demostrar esófago dilatado y signos de decremento de la peristalsis, así como engrosamiento parietal del estómago e intestino delgado.

**Compromiso nervioso:** la neuropatía periférica mixta sensitivo-motora (20%) y la neuropatía autonómica (15%) son características prominentes de la amiloidosis AL. Los síntomas frecuentes son entumecimiento, parestesias y dolor, resultado del compromiso de nervios periféricos, especialmente del nervio mediano en el túnel del carpo. Síntomas de disfunción intestinal o vesical e hipotensión ortostática son producto del daño del sistema nervioso autonómico. Los pacientes con síntomas neurológicos deben ser evaluados con electromiograma, teniendo en cuenta que el estudio puede resultar normal debido a que la neuropatía es más frecuentemente por un daño de fibras nerviosas pequeñas no mielinizadas.

**Compromiso de tejidos blandos:** pueden presentarse con macroglosia, ronquera, disartria, apnea obstructiva del sueño, púrpura periorbitaria que habitualmente sucede luego de un trauma menor o esfuerzo físico, agrandamiento de glándulas submaxilares, xerostomía y compromiso periarticular que causa el signo de la hombrera (agrandamiento de la porción anterior del hombro debido a acumulación de líquido en la articulación glenohumeral o a infiltración amiloide de la membrana sinovial y estructuras que la rodean).

La claudicación mandibular (dolor durante la masticación) refleja el depósito de amiloide vascular. El síndrome del túnel carpiano puede preceder al diagnóstico de amiloidosis AL por años (rango de 1 mes a 9.3

años) y ser bilateral.

**Anomalías en la coagulación:** la amiloidosis AL puede asociarse a diátesis hemorrágica. En un estudio retrospectivo de 337 pacientes se reportó sangrado anormal y pruebas anormales de coagulación en el 28 y 51% respectivamente. Se encontró valores subnormales de actividad del factor X. Los mecanismos propuestos incluyen deficiencia del factor X debido a unión a fibrillas de amiloide, menor síntesis de factores de la coagulación por enfermedad hepática avanzada y enfermedad de von Willebrand adquirida. Sin embargo, algunos pacientes con sangrado anormal no presentaron alteración en las pruebas de coagulación, en dichos casos debe sospecharse infiltración amiloide de los vasos sanguíneos.

En un 5-7% de los pacientes, la amiloidosis AL se asocia a un linfoma linfoplasmocítico subyacente secretor de IgM con mutación de MYD88.

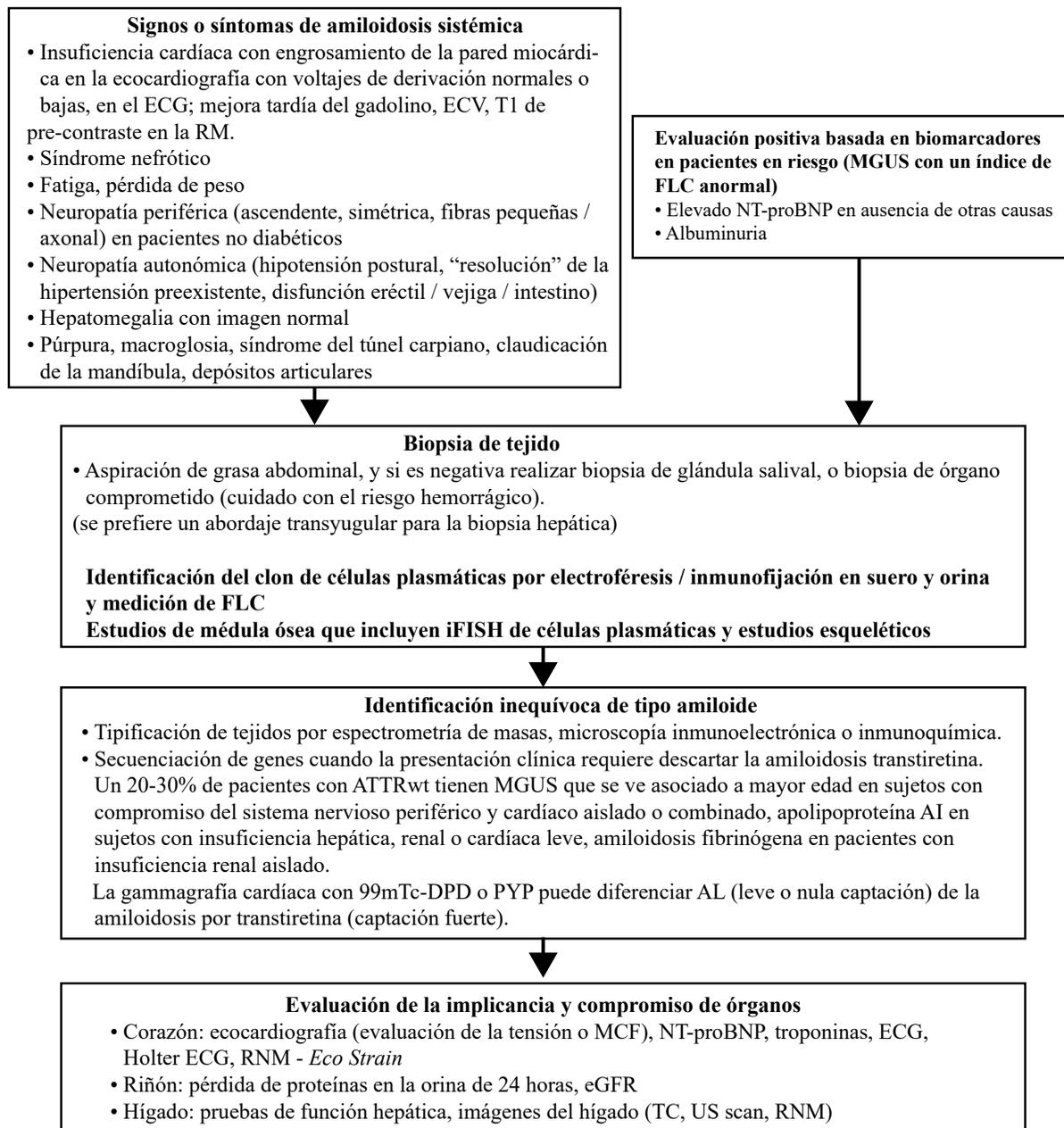
### Diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis AL es habitualmente tardío, en el 40% de los pacientes se realiza más de un año después del comienzo de los síntomas. Como consecuencia una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 25%) se presentan con daño cardíaco avanzado e irreversible y fallecen dentro de los 12 meses de realizado el diagnóstico. (Cuadro 1).

El diagnóstico de amiloidosis AL de acuerdo al *International Society of Amyloidosis (ISA)* requiere de la presencia de los siguientes cuatro criterios:

1. Presencia de un síndrome sistémico vinculado a amiloide.
2. Presencia de amiloide en algún tejido demostrado a través de la tinción de rojo Congo.
3. Evidencia de que el amiloide es vinculable a cadenas livianas, establecido por evaluación directa del mismo, utilizando análisis proteómico basado en espectrometría de masa o microscopía inmunoelectrónica.
4. Evidencia de un desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas (proteína monoclonal sérica o urinaria, relación de cadenas livianas libres anormal, o células plasmáticas anormales en la médula ósea).

**Cuadro 1**



**Anomalías cromosómicas**

El FISH es pronóstico en amiloidosis AL sin tratamiento y debe guiar decisiones terapéuticas. Las anomalías genéticas más frecuentes en amiloidosis AL son: t(11;14) (50%); monosomía 13/del13q (36%); y trisomías (26%). (Tabla 2). Los pacientes con t(11;14) tienen menor tasa de respuesta y menor supervivencia global cuando se tratan con bortezomib, y deben ser considerados candidatos a TAMO con dosis estándar de melfalán. En la actualidad, este grupo de pacientes podrían también beneficiarse con el uso de venetoclax. Las trisomías se asocian a menor supervivencia global, alcanzando significancia estadística sólo en pacientes tratados con melfalán. Las t(4;14) y t(14;16), representan el 3 y 4% de los casos respectivamente. La frecuencia de la del(17p) es del 3%. Estas tres alteraciones genéticas que son de alto riesgo en mieloma múltiple, no confieren pronóstico adverso en pacientes tratados con bortezomib. Las ganancias de 1q21 se encuentran en el 20% de los pacientes, no confieren mal pronóstico en pacientes tratados con bortezomib.

**Tabla 2.** Anomalías cromosómicas.

Anomalia	Frecuencia (%)
t(11;14)(q13;q32)	38-55
del13q	21-42
ganancia 1 q21	19-21
hiperdiploidía	4-11
t(4;14)(p16;q32)	3-4
t(14;16)(Q32;Q23)	2-3
del 17p	0-1

**Estratificación pronóstica y evaluación de riesgos**

La sobrevida depende de dos factores principales: la extensión del daño cardíaco y la carga/biología de las células plasmáticas. (Tabla 3)

Las concentraciones séricas de NT-proBNP se ven influenciadas por la función renal, por lo que deben utilizarse los niveles de BNP séricos en pacientes con bajo filtrado glomerular (<30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>). Los sistemas de estadificación validados actuales para la amiloidosis AL se muestran en la (Tabla 4). Recientemente se ha validado un sistema de estadificación para la afectación renal, basado en la tasa de filtración glomerular estimado (eGFR) y proteinuria, que puede predecir el riesgo de diálisis.

Un sistema de estadificación específico que combina la afectación hepática y la neuropatía se han diseñado para la amiloidosis AL causada por clones que producen IgM, una entidad clínica distinta caracterizada por una afectación cardíaca menos frecuente y una afectación del sistema nervioso periférico más frecuente.

**Tabla 3**

El pronóstico en función de la afectación de órganos y la carga de células plasmáticas / biología	
Daño del órgano	Carga de células plasmáticas/biología
NT-proBNP, troponina	Inmunoglobulina sérica FLC
PS, clase NYHA, síncope por esfuerzo	Carga de células plasmáticas
Presión arterial sistólica <100 mmHg	Citogenética
Fosfatasa alcalina, bilirrubina, malabsorción	Respuesta hematológica profunda
Creatinina, proteína de la orina	

*FLC= cadena ligera libre; NT-proBNP= péptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA= Asociación de Corazón de Nueva York; PS= estado de rendimiento.*

**Tabla 4**

Sistemas de estadificación	Marcadores y umbrales	Estadios
Mayo Clinic estándar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT-proBNP &gt;332 ng/L</li> <li>• cTnT &gt; 0.035 ng/mL (o cTn- I &gt;0.01ng/mL)</li> </ul>	I. No hay marcadores por encima del corte II. Un marcador por encima del corte III. Ambos marcadores por encima del corte
Estadificación Europea de Compromiso Cardíaco Avanzado	Mayo Clinic Standard Stage III plus <ul style="list-style-type: none"> <li>• BP sistólica &lt;100 mmHg</li> <li>• NT-proBNP &gt;8500ng/L</li> </ul>	a. No hay factores de alto riesgo b. Un factor de alto riesgo c. Dos factores de alto riesgo

Mayo Clinic Revisado / Actualizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT-proBNP&gt;1800 ng/L</li> <li>• cTnT&gt;0.25 ng/mL</li> <li>• dFLC&gt;180 mg/L*</li> </ul>	I. No hay marcadores por encima del corte II. Un marcador por encima del corte III. Dos marcadores por encima del corte IV. Tres marcadores por encima del corte
Renal	eGFR<50ml/min por 1,73 m <sup>2</sup> Proteinuria>5 g/24h	I. Tanto eGFR arriba como proteinuria debajo de los puntos de corte II. eGFR por debajo o proteinuria por encima de los puntos de corte III. Tanto eGFR por debajo como proteinuria por encima de los puntos de corte

*cTn, troponina cardíaca; dFLC, diferencia entre cadena ligera libre circulante implicada (amiloidogénica) y no involucrada; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; NT-proBNP, N terminal péptido pro-natriurético tipo B.*

### Impacto pronóstico de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en suero y de la carga de células plasmáticas y su biología

Las cadenas ligeras libres (FLC) de inmunoglobulina sérica son pronósticas y se incorporaron al sistema de estadificación de la amiloidosis AL de mayo 2012 (Tabla 5).

El tratamiento de la amiloidosis AL requiere una reducción de las cadenas ligeras libres involucradas a menos de 4 mg/dL como objetivo deseado de la terapia, y el fracaso para alcanzar este nivel puede provocar un cambio de terapia en algunos pacientes. Esto también se agrega a la valoración de la respuesta del órgano comprometido (Tabla 6)

Recientemente, se demostró que los pacientes con más de 10% de plasmocitosis en médula ósea, independientemente del CRAB (C - calcio elevado, R - disfunción renal, A - anemia o B - lesiones óseas) obtienen resultados inferiores en comparación con pacientes con 10% o menos. Se ha demostrado que el punto de corte del 10% afecta notablemente el pronóstico, independiente de la cadena liviana libre de inmunoglobulina sérica y los biomarcadores cardíacos. A pesar de la irregularidad de la infiltración, el uso de la estimación de la plasmocitosis de la médula ósea parece ser un marcador pronóstico valioso y se puede usar para seleccionar pacientes que necesitan terapia de inducción antes del trasplante autólogo de células madre (TAMO). También se ha demostrado que otras características de las células plasmáticas, como la tasa de proliferación y FISH, son pronósticas, especialmente la translocación t(11; 14), que se asocia con una supervivencia inferior.

### Impacto pronóstico de la respuesta cardíaca y respuesta hematológica

Aunque las respuestas cardíacas pueden documentarse mediante ecocardiografía, estas respuestas son lentas y relativamente poco frecuentes.

Las respuestas de los órganos pueden ocurrir con una respuesta hematológica parcial hasta en un 30% a 56% de los pacientes, y la supervivencia mejora notablemente en los pacientes que logran una respuesta parcial comparada con ninguna respuesta hematológica.

El consenso es conseguir al menos a una VGPR (diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas séricas involucradas y no involucradas [dFLC], < 4 mg / dL) o al menos una reducción del 90% en la dFLC. En la actualidad, el pilar del tratamiento es la destrucción del clon de células plasmáticas subyacente, que, a su vez, reduce o elimina la cadena ligera de inmunoglobulina clonal amiloidogénica.

**Tabla 5**

Estadios	Clasificación más utilizadas en la actualidad	Supervivencia	Pacientes
<b>Bajo Riesgo</b>	- Mayo I - Mayo actualizado I - CPMMO<10%	26-94 meses	10-15%

<b>Riesgo Intermedio</b>	- Mayo II y - Mayo actualizado II-III (NT proBNP<8500 pg/L) - CPMMO<10%	14-40 meses	25-30%
<b>Riesgo Alto</b>	- Mayo III y - Mayo actualizado III-IV (NT proBNP<8500 pg/L) - CPMMO>10% sin criterios de MM	9-20 meses	25-30%
<b>Muy Alto Riesgo</b>	- Mayo III y - Mayo actualizado IV (NT proBNP<8500 pg/L) - CPMMO>10% y criterios de MM	3-6 meses	10-15%

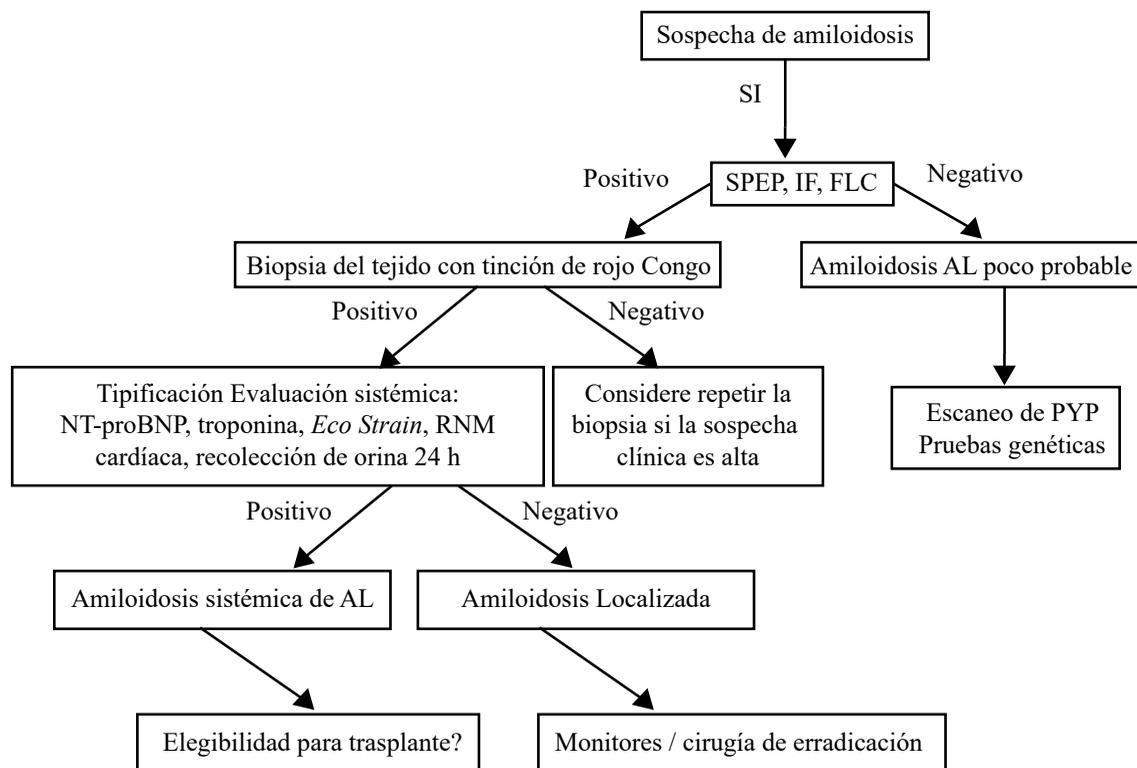
**Tabla 6**

Criterios validados para valoración de la respuesta temprana en la amiloidosis AL

<b>Criterios de respuesta</b>	<b>Definición</b>
<b>Respuesta hematológica</b> • Respuesta completa • Muy buena respuesta parcial • Respuesta parcial • Ninguna respuesta	• Inmunofijación negativa en suero y orina y cociente FLC normal • dFLC < 40 mg/L • Disminución de FLC > 50% en comparación con el basal • Todos los demás pacientes
<b>Respuesta cardíaca</b>	• Disminución de NT-proBNP en >30% y 300 ng/L (si la línea de base NT-proBNP >650 ng/L), o una disminución de al menos 2 puntos de la clase de la NYHA (si el basal de NYHA es III o IV)
<b>Respuesta renal</b>	• Al menos 30% de disminución en la proteinuria o caída por debajo de 0,5 g/24 horas, en ausencia de progresión renal definida como >25% de disminución en la eGFR
<b>Respuesta hepática</b>	50% de disminución en el valor anormal de la fosfatasa alcalina o disminución del tamaño del hígado radiográfico en 2 cm

La sospecha clínica y la metodología del diagnóstico y la evaluación inicial de la amiloidosis AL, se resumen en el siguiente gráfico (**Cuadro 2**).

### Cuadro 2



**Tratamiento**

El objetivo del tratamiento (si hay compromiso cardíaco) debe ser una reducción del 30% en NT-proBNP o mejor. Nivel de evidencia. III - Grado de recomendación B

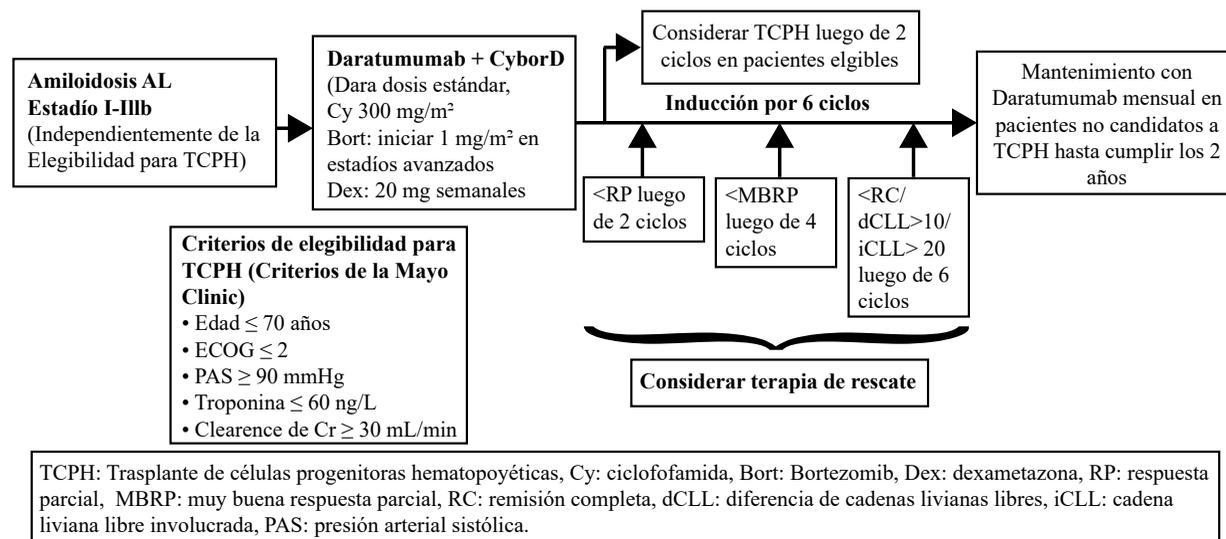
El objetivo del tratamiento debe ser una respuesta hematológica de muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor. Nivel de evidencia. III - Grado de recomendación B.

Debe tenerse en cuenta que el régimen de condicionamiento pre TAMO idealmente será con melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> ya que dosis menores han demostrado menor supervivencia (169 vs 54 meses respectivamente).

**Pacientes con baja carga tumoral, pueden acceder directamente a trasplante autólogo (1A)**

El esquema daratumumab SC + CyBorD (1A) demostró mejores resultados en comparación con CyBord; profundizando la respuesta hematológica y duplicando las tasas de respuestas cardíacas y renales. (Tabla 7). Melfalan-Dex podría utilizarse como esquema terapéutico en paciente NO candidatos a TAMO con neuropatía severa.

**Tabla 7.**



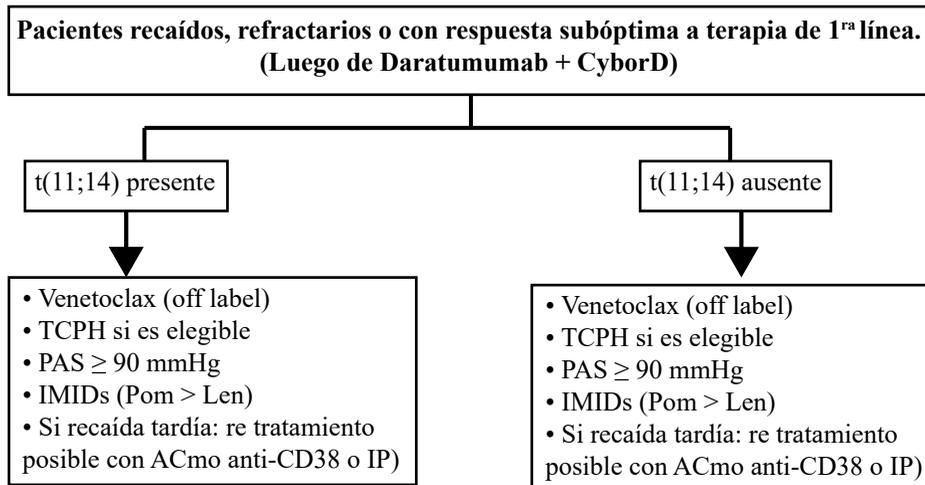
**Tratamiento de pacientes recaídos/refractarios**

Se recomienda considerar un nuevo tratamiento con elevación de cadenas livianas libres (aumento del cociente dFLC), antes de la aparición de daño de órgano blanco (elevación del NT-proBNP).

Si el paciente no pudo realizar en primera línea con daratumumab, esta droga sería la principal a tener en cuenta ante una recaída y/o progresión.

Teniendo en cuenta que siempre debe considerarse la participación en ensayos clínicos, a continuación, se detallan algunos esquemas con resultados muy alentadores.

**Tabla 8.**



### Bibliografía

- Giovanni Palladini, Paolo Milani, and Giampaolo Merlini, Management of AL amyloidosis in 2020. (Blood. 2020;136(23):2620-2627)
- Giovanni Palladini, Efstathios Kastiris, Giampaolo Merlini, and Raymond L. Comenzo Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood 2 July 2020 | Volume 136, Number 1
- Joseph NS, Kaufman JL. Novel Approaches for the Management of AL Amyloidosis. Curr Hematol Malig Rep. 2018 Jun;13(3):212-219.
- Merlini Giampaolo. AL amyloidosis: from molecular mechanism to targeted therapies. Ham-Wasserman Lecture. American Society of Hematology. Educational Program. 2017.
- Milani Paolo et al. Pomalidomide and Dexamethasone Grant Rapid Hematologic Responses in Patients with Relapsed and Refractory AL Amyloidosis: A European Retrospective Series of 150 Patients. Blood. 2018 132:3264.
- Vaxman Iuliana, Gertz Morie. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. Acta Hematologica. 2019 January; 141:93-106.
- Dispenzieri Angela, Buadi Francis, Kumar Shaji et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. Mayo Clinic Proc. 2015 August; 90(8):1054-1081.
- Palladini Giovanni, Merlini Giampaolo. What is new in diagnosis and treatment of light chain amyloidosis? Blood. 2016 July.
- Palladini G et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. Haematologica. 2014 Feb;99(2):209-21.

## Macroglobulinemia de Waldenström (Guía realizada en colaboración con la Subcomisión de Linfomas de la SAH)

### 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, polidenoopatías	20%
Síntomas B	25%
Síndrome de hiperviscosidad	20-30%
Infiltración pulmonar, con derrame pleural, sistema GI y SNC (Síndrome de Bing-Neel)	Poco frecuentes

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas vinculadas a propiedades fisicoquímicas 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 cardíaca.
Precipitación del frío	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrosianosis, 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 anticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuropatía sensitivo-motora
Actividad de anticuerpo anti GR (anti I/i)	Agglutininas frías	Anemias hemolíticas, 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 delección de parte del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en 30-50% de los pacientes con MW y en el 4-6% de los MGUS IgM, relacionada a la transición de MGUS IgM a MW. La misma involucra una mínima región de delección ubicada entre 6q14.1-6q27 y determina la pérdida de numerosos genes con importante función reguladora (Guerrera et al, 2018). Esta anomalía se encuentra asociada a anemia, hipogammaglobulinemia, altos niveles de B2M, IgM y LDH, bajo recuento de plaquetas y aumento de infiltración de la MO, así como corta sobrevida libre de tratamiento y global (García-Sanz et al, 2021; Krzisch et al, 2021). Pueden observarse otras alteraciones como: del13q (11-15% de los casos), trisomía 18 (15-20%), del17p (7-20%), trisomía 4 (8-12%), trisomía 12 (5-8%) y del11q (5-7%), encontrándose una asociación significativa entre las trisomías 4 y 18 (Nguyen-Khac et al, 2013; Krzisch et al, 2021). El 15% de los casos presenta cariotipo complejo. Las alteraciones de TP53 y los cariotipos complejos se encuentran asociados a corta sobrevida libre de progresión y global, en tanto que los pacientes con trisomía 4 presentan bajos niveles de hemoglobina y plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/L, con aumento de infiltración de la MO.

Estudios de secuenciación masiva de última generación (NGS) 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 el 95-97% de los pacientes con MW y en el 40-60% 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<sup>L265P</sup>* induce la activación de NK-kB y el desarrollo neoplásico. Se han identificado otras variantes que incluyen S219C, M232T y S243N, observadas en muy baja frecuencia (1-2%) (Krzisch et al, 2021). La ausencia de mutación (*MYD88<sup>WT</sup>*) se asocia a mayor edad, menor infiltración de la MO y compromiso extramedular, un curso clínico más agresivo con menor SV, mayor riesgo de muerte y de transformación a linfoma B difuso de células grandes que los casos portadores de *MYD88<sup>L265P</sup>* (Varettoni et al, 2017; Treon et al, 2018). Alrededor del 7% de los pacientes *MYD88<sup>WT</sup>* presentan mutaciones de otros genes como *ARID1A*, *MLL2*, *CD79A/CD79B* o *TNFAIP3*. Asimismo, se ha encontrado asociación entre *MYD88<sup>L265P</sup>* y la del6q, sugiriendo roles compartidos de ambos eventos genómicos, siendo muy rara la presencia de esta alteración en los casos *MYD88<sup>WT</sup>*.

El 30-40% de los casos con MW y el 4-20% de los MGUS IgM presentan mutaciones en el gen *CXCR4* (*G-protein coupled receptor*) (2q22), un receptor de quemokina que promueve la SV, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando *CXCL12* (Xu et al, 2016; Gertz, 2019). Prácticamente todos los pacientes que tienen mutación de *CXCR4* también portan la mutación de *MYD88*, no obstante, pueden observarse casos con *MYD88<sup>WT</sup>* y *CXCR4* mutado (5%) (Castillo et al, 2019a). Las mutaciones de *CXCR4* se asocian con cariotipo complejo (particularmente de alto riesgo) y alteraciones de TP53. Las variantes de *CXCR4* son mayoritariamente *nonsense* (NS) (sin sentido) (56%) o *frameshift* (FS) (corrimiento del marco de lectura) (35%), siendo la variante NS más común S338X (50% del total). La misma genera un codón stop y una proteína truncada, y se asocia a formas agresivas de la enfermedad. Los pacientes con *MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/NS</sup>* tienen mayor compromiso de la MO y altos niveles séricos de IgM, más riesgo de hiperviscosidad, mayor requerimiento de tratamiento, y son más propensos a padecer enfermedad de von Willebrand adquirida. Los casos con *MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/FS</sup>* o *MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup>* presentan compromiso de la MO y niveles séricos de IgM intermedios, mientras que aquellos con *MYD88<sup>WT</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup>* (5-10% de los pacientes) tienen el peor pronóstico con baja infiltración de la MO y corta SLP y global (Hunter et al, 2014; Treon et al, 2014; Gertz, 2019; Stanganelli et al, 2021). Los casos con *MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/NS</sup>* o FS tienen menor compromiso ganglionar y menores niveles séricos de β2M respecto de aquéllos con *MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup>* (Treon et al, 2014). En cuanto a la relación de estas mutaciones con los diferentes esquemas de tratamiento, distintos estudios muestran la eficacia de ibrutinib en los pacientes sintomáticos con *MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup>*, en tanto que se observa menor tasa de respuesta en los casos con mutaciones de *CXCR4*, particularmente en aquéllos con *CXCR4<sup>WHIM/NS</sup>*, obteniéndose mejores resultados con zanobrutinib, mientras que los pacientes con *CXCR4<sup>WHIM/FS</sup>* no presentan diferencias respecto de los casos con *CXCR4<sup>WHIM/WT</sup>* (Treon et al, 2018; Castillo et al, 2019).

## Laboratorio

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

- Hemograma completo
- Urea, creatinina, LDH, hepatograma
- Serológica para hepatitis B y C
- $\beta_2$  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.
- El valor del estudio de PET-TC como método diagnóstico y/o pronóstico no se encuentra establecido en MW (a diferencia del MM o otras enf. linfoproliferativas).

### 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.

**Tabla 4.** Diagnóstico diferencial

Entidad	Características clínicas	Inmunofenotipo	Citogenético
Macroglobulemia de Waldenström	Adenopatías y esplenomegalia <15%	CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD79a y CD79b, FMC7, IgMs (+) CD5 y CD23 se expresa 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 linfocítica. 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 $\geq 65$ años ó 2 68	$\geq 3$ 36
Factor de Riesgo	Puntaje		
Edad $\geq 65$ años	1		
Hemoglobina $\leq 11.5$ g/dl	1		
Plaquetas $\leq 100.000 \times 10^9/l$	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 LPL
- Hb  $< 10$  g/dL
- Plt  $< 100.000 \times 10^9/l$
- 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\*

	IgM sérica monoclonal	Valor IgM sérica	Médula ósea	Enf. extramedular
Respuesta completa. (RC)	Ausencia de IgM monoclonal por electroforesis e IF	Normal	Morfología normal sin evidencia LPL	Ausente <sup>1</sup>
Muy buena respuesta parcial. (MBRP)		Reducción $\geq 90\%$ de IgM sérica. Rango normal IgM		
Respuesta parcial. (RP)		Reducción $\geq 50\%$ , pero $<90\%$ en niveles de IgM		
Respuesta menor. (RM)		Reducción $\geq 25\%$ pero $<50\%$ en niveles de IgM		
Enf estable. (EE)		Reducción $<25\%$ de IgM Aumento $< 25\%$ de IgM		
Enf progresiva <sup>2</sup> . (EP)		$\geq 25\%$ aumento IgM. Debe ser reconfirmada de manera secuencial.		Cualquier nueva lesión $> 1.5$ cm Aumento $> 50\%$ en sitios de lesión extramedular previa. Cualquier lesión nueva compatible con transformación

\*Adaptado de Consenso de criterio de respuestas IWWM-11. (Treon S et al. Seminars in Hematol.2023) 1- En caso de enfermedad extramedular presente al diagnóstico, se considerará resolución completa o disminución del tamaño de los ganglios  $< 1,5$  cm o disminución del tamaño del bazo  $< 15$  cm, o resolución completa de cualquier masa. 2- La enfermedad progresiva debe confirmarse si se utiliza el valor de IgM. Se requiere aumento  $\geq 25\%$  del nivel de IgM sérica con un aumento mínimo de 500 mg/dl desde el mínimo valor alcanzado en 2 mediciones continuas. En caso de que una medición cumpla con el criterio de EP y la consecutiva no, el paciente NO habrá cumplido con el criterio hasta que DOS mediciones consecutivas muestren EP.

### 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 / dexametazona - 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 <sup>2</sup> , dexametasona 40 mg IV en día 1, ciclofosfamida 100 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs oral días 1 a 5, cada 21-28 días por 6 ciclos.
BR	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1, bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 2, cada 28 días por 6 ciclos.
R-cladribine	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1, cladribine 0,1 mg/kg/día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
R-fludarabina	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> semanal por 8 semanas, fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
FCR	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1, fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> días 2 a 4, ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> días 2 a 4, cada 28 días por 6 ciclos.
BDR	Ciclo N° 1: bortezomib 1,3mg/m <sup>2</sup> bisemanal por 2 semanas, seguido de 5 ciclos de rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1 + dexametasona 40 mg día 1 a 4, bortezomib 1.6mg/m <sup>2</sup> por semana cada 28 días.
Ibrutinib	Ibrutinib 420 mg VO/día hasta progresión o toxicidad inaceptable (Treon SP y col. N Engl J Med. 2015; 372:1430-1440)
Clorambucilo (monodroga)	Clorambucilo 8 mg/m <sup>2</sup> /día VO (6 mg/m <sup>2</sup> /día si > 75 años) por 10 días, cada 28 días por máximo de 12 ciclos.
Fludarabina (monodroga)	40 mg/m <sup>2</sup> /día VO (30 mg/m <sup>2</sup> /día si > 75 años) por 5 días, cada 28 días por 6 ciclos.
CzRD	Inducción: carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> (ciclo 1) y 36 mg/m <sup>2</sup> (ciclos 2-6), con dexametasona 20 mg EV días 1, 2, 8 y 9 y rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> y dexametasona 20 mg EV días 1 y 2 y rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> en día 2, cada 8 semanas por 8 ciclos.

*\*indicación no aprobada aún por agencias regulatorias (BDR y CzRD)*

En nuestro medio los esquemas más utilizados son RCD y BR. Un estudio reciente comparativo, demostró tasas de respuesta similares entre ambos esquemas, con una tendencia a mejor SLP para el grupo BR. Las toxicidades grado 3 o más fueron similares para ambos esquemas.

#### En los pacientes añosos o con comorbilidades se aconseja:

- Fludarabina oral.
- Clorambucilo con o sin rituximab.
- Rituximab monodroga.
- Ibrutinib oral.
- Zanubrutinib oral.

#### Tratamiento mantenimiento

No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de mantenimiento en estos pacientes. 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
- Inhibidores de BTK covalentes\*
- Ibrutinib
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Everolimus
- Carfilzomib

\* hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El ibrutinib fue 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 MYD88L265P.

Inhibidores de BTK de 2da generación: zanubrutinib (aprobado por ANMAT en Julio 2023) y acalabrutinib (no aprobado por ANMAT al momento de la redacción de esta guía), presentan un perfil de toxicidad más favorable. El estudio ASPEN (fase 3) comparó zanubrutinib e ibrutinib tanto en 1L como ulteriores. Con más de 4 años de seguimiento se demostró que zanubrutinib alcanza una mejor calidad de la respuesta (más cantidad de VGPR, aún en pacientes con CXCR4 mutado), y más sostenida (aún en pacientes con MYD88 WT) y menor tasa de fabricación auricular, sangrado mayor y discontinuación por eventos adversos. Por el contrario, zanubrutinib presenta más tasas de neutropenia no asociada a mayor cantidad de infecciones, predominantemente en los primeros meses de tratamiento.

Ibrutinib: dosis 420 mg/día vía oral

Zanubrutinib: dosis 320 mg/día o 160 mg c/12 hs vía oral. (aprobado por FDA y EMA)

Acalabrutinib: dosis 100 mg c/12 hs vía oral. (aprobado por FDA)

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.

#### Trasplante hematopoyético en MW

No se recomienda el uso de TCPH autólogo o alogénico en primera línea. El TCPH autólogo podría considerarse como consolidación en pacientes con recaídas tempranas (menor a 12 meses) o refractarios, físicamente aptos. El TCPH alogénico es considerado todavía una terapia experimental, pero podría valorarse en pacientes seleccionados.

#### 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.

### Compromiso del sistema nervioso central (síndrome de Bing-Neel)

Las opciones terapéuticas deben incluir agentes que penetren la barrera hemato-encefálica. Esquemas recomendados incluyen bendamustina, fludarabina y cladribina. Ibrutinib demostró ser efectivo en pacientes con síndrome de Bing-Neel, incluso en formas tumorales, con adecuada tolerancia clínica. Debido a su elevada morbimortalidad se sugiere reservar metotrexato y citarabina en dosis altas para pacientes recaídos y clínicamente aptos.

### 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:

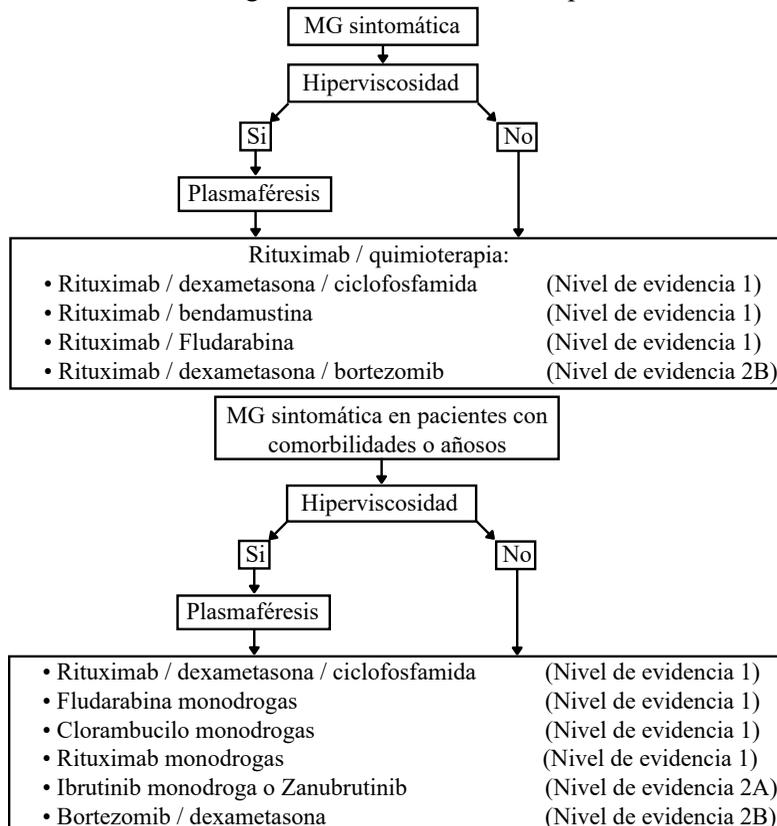
- Rituximab como agente único (375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas) RG 50%.
- Fludarabina / rituximab RG 75%.

### Crioglobulinemia

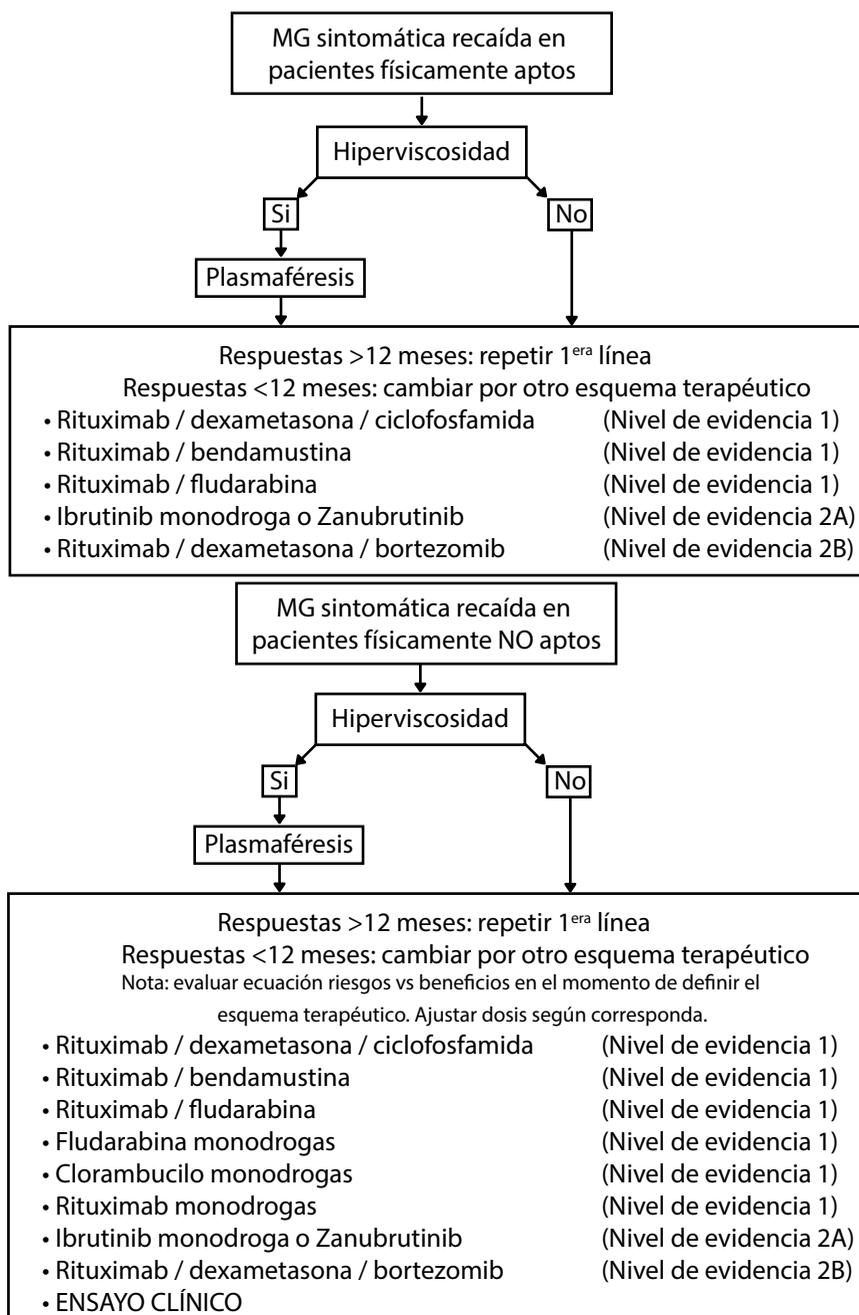
Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 semanas) y corticosteroides.

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 de la recaída. Pacientes asintomáticos se recomienda observación.



### Bibliografía

- Castillo JJ, Advani R, Branagan A et al. Consensus treatment recommendations from the Tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Lancet Oncol.* 2020, 7: 827-37.
- Castillo JJ, Moreno D, Arbelaez M, Hunter Z, Treon S. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2019a; 12: 1-9.
- Castillo JJ, Xu L, Gustine J, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol.* 2019b; 187:356-3.
- García-Sanz R, Jimenez C, González de la Calle V et al. A safety profile of medication used to treat Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17:609-21.
- Gertz M. Waldenstrom macroglobulinemia: 2023 up date on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98: 348-58.
- Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. *Br J Haematol.* 2019 Nov;187(3):277-285. doi: 10.1111/bjh.16167. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430829.
- 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.
- Krzisch D, Guedes N, Boccon-Gibod C, et al. Cytogenetic and molecular abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia patients: Correlations and prognostic impact. *Am J Hematol.* 2021; 96: 1569-79.
- Treon SP, Gustine J, Xu L y col: MYD88 wild-type Waldenstrom macroglobulinaemia: Differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol.* 2018; 180: 374-80.
- Paludo J, Abeykoon J, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab vs dexametasone, rituximab, and cyclophosphamide in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann of Hematol.* 2018;97:1417-25.
- 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.
- Simon L, Baron M, Leblond B. How we manage patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2018;181:737-51.
- Stanganelli C, Cabrera J, Slavutsky I. Macroglobulinemia de Waldeström. Estudios citogenéticos y moleculares. *Hematologia.* 2021; 25: 21-23.
- Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival Macroglobulinemia. *Blood.* 2014; 123: 2791-6.
- Treon SP, Tripsas C, Meid K et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;372:1430-40.
- Treon SP, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol* 2020. 38:1198-1208.
- Tam CS, García Sanz R, Opat S, et al. The ASPEN Study. Presented at the 2022 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 3-7, 2022; Chicago, IL.
- Castillo J, Buske Ch, Trotman J et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors in the management of Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2022; 1-10.