

Guía Andaluza
para el Diagnóstico y Tratamiento
del **Mieloma Múltiple (MM)**
y otras Gammopatías

© 2024, **Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH)**

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte del documento puede reproducirse, almacenarse bajo un sistema de recuperación o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, sin permiso por escrito del titular del copyright.



C/San Juan de Dios N°32, 5°B
18001 Granada
Teléfono +34 954574240
www.aa-hh.org/

Edita:

 **medicine**

www.krmedicine.com

ISBN: 978-84-947553-8-5

D.L.: B 18335-2024

PREFACIO

Desde la presidencia de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH), es para mí un auténtico placer y orgullo presentar la actualización 2024 de la Guía Andaluza para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) y otras Gammopatías, por múltiples y variados motivos.

En primer lugar y el más importante, por ser el magnífico resultado de un grupo de profesionales de nuestra comunidad autónoma que han compartido muchas horas de su tiempo personal, conocimientos y experiencia para plasmar esta edición que, indudablemente, será de gran utilidad para todos los hematólogos que atienden a pacientes afectados de MM en Andalucía. Estos 33 profesionales pertenecientes al Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple (GAMM), coordinados para esta tarea por la Dra. María Casanova Espinosa, el Dr. Francisco Javier Capote, el Dr. Miguel Ángel Álvarez y la Dra. Ricarda García, engloban referentes en MM de todas las provincias andaluzas y que participan activamente en grupos cooperativos nacionales e internacionales. A todos ellos, muchas gracias por su esfuerzo y hacer del GAMM un grupo de gran actividad científica, desarrollando estudios biológicos y numerosos ensayos clínicos, dentro de nuestra AAHH.

En segundo lugar, no cabe duda de que estamos siendo testigos de un momento de “cambio paradigmático” en el manejo de las hemopatías malignas, y por supuesto en el MM. Los datos biológicos al diagnóstico están integrando técnicas de “siguiente generación” genéticas e inmunofenotípicas para la correcta asignación de riesgo, tratamiento y valoración de respuesta. Es importante asegurar, por todos los medios disponibles, que todos los centros que atienden a pacientes con MM tengan acceso a toda esta información.

Y el cambio paradigmático no solo hace referencia a las metodologías de laboratorio, sino también, de forma notable, a las modernas modalidades terapéuticas combinadas que incluyen anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma, etc., dejando ya atrás la antigua quimioterapia inespecífica. Más aún, la reciente aprobación de financiación de terapia celular CAR-T en MM abre un nuevo horizonte en el manejo de los pacientes que han fracasado a las terapias dirigidas previas.

Es muy importante destacar que el presente documento está basado en la evidencia científica más actual y la acumulada experiencia de sus autores y pretende ser una guía de consenso para homogeneizar el tratamiento en todos los centros de nuestra comunidad autónoma. Para ello trabajaremos desde el GAMM-Grupo Andaluz de Neoplasias

Linfoides (GRANEL) y la AAHH, de forma coordinada y cooperativa, con todos los actores necesarios: Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria, Servicios Centrales y Dirección de Suministros Farmacéuticos del Servicio Andaluz de Salud (SAS) y Comisión Autonómica para el Uso Racional de los Medicamentos, para que esta guía revisada se traslade a un protocolo homogéneo de tratamiento del MM en Andalucía que permita la equidad de acceso a todos los andaluces, desde una eficiente gestión de recursos en el ámbito del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Prof. Dr. Joaquín Sánchez García

**Presidente de la Asociación Andaluza
de Hematología y Hemoterapia**

PRÓLOGO

Gratamente, comprobamos que ve la luz una nueva edición, la cuarta, de la Guía Andaluza sobre Mieloma Múltiple (MM).

Y, gratamente también, vemos que lo hace con el liderazgo de la Dra. María Casanova y la participación entusiasta de la Dra. Ricarda García y el Dr. Miguel Ángel Álvarez, así como de los demás miembros del Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple integrado en GRANEL-GAMM.

En esta edición, además de actualizarse criterios de diagnóstico y recomendaciones de tratamientos ya en uso con anterioridad, se incluyen fármacos (anticuerpos biespecíficos y CAR-T) que van a significar un cambio de paradigma del tratamiento del MM en los próximos años.

También se incluyen apartados sobre otras gammopatías que ocupan parte de nuestro trabajo diario.

Esperamos que, al igual que las ediciones anteriores, sirva para mejorar la atención a nuestros pacientes, facilite el quehacer diario de los profesionales y contribuya a disminuir la variabilidad entre los centros de nuestra comunidad.

Dr. Francisco Javier Capote Huelva

Coordinador de GRANEL

AUTORES

REVISORES:

Dr. Miguel Ángel Álvarez Rivas

Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba

Dr. Francisco Javier Capote Huelva

Hospital Universitario Puerta del Mar.
Cádiz

Dra. María Casanova Espinosa

Hospital Universitario Costa del Sol.
Marbella

Dra. Ricarda García Sánchez

Hospital Universitario Virgen
de la Victoria. Málaga

AUTORES:

Dra. Magdalena Alcalá Peña

Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga

Dr. Miguel Ángel Álvarez Rivas

Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba

Dra. María Magdalena Anguita Arance

Hospital General de Jaén. Jaén

Dr. Javier Capote García

Hospital Quirón Campo de Gibraltar.
Cádiz

Dr. Francisco Javier Capote Huelva

Hospital Universitario Puerta del Mar.
Cádiz

Dra. Estrella Carrillo Cruz

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Dra. María Casanova Espinosa

Hospital Universitario Costa del Sol.
Marbella

Dra. María Esther Clavero Sánchez

Hospital Virgen de Las Nieves. Granada

Dr. Juan Francisco Domínguez Rodríguez

Hospital Universitario Juan Ramón
Jiménez. Huelva

Dra. Rocío Fé Bitaube

Hospital Universitario de Jerez. Cádiz

Dra. María del Carmen Galán Fernández

Hospital Comarcal De Antequera.
Málaga

Dra. Isabel María García Cabrera

Hospital Universitario San Cecilio.
Granada

Dra. Ricarda García Sánchez

Hospital Universitario Virgen
de la Victoria. Málaga

Dr. Sebastián Garzón López

Hospital Universitario de Jerez. Cádiz

Dra. Karoll G. Gómez Correcha

Hospital Universitario Juan Ramón
Jiménez. Huelva

Dra. Teresa de Jesús López Márquez

Hospital General de Jaén. Jaén

Dr. Eusebio Martín Chacón

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

Dra. Elena Morales Muñoz.

Hospital Vithas Xanit Internacional.
Benalmádena, Málaga.

Dra. Ruth María Moya Rodríguez

Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla

Dra. Marta Reinoso Segura

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

Dr. Juan Luis Reguera Ortega

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

Dra. Beatriz Robredo Rodríguez

Hospital Punta de Europa. Algeciras

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez

Hospital Universitario Juan Ramón
Jiménez. Huelva

Dr. Miguel Sánchez Rey

Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón.
Sevilla

Dra. Isabel Vázquez Pastor

Hospital Infanta Elena. Huelva

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. METODOLOGÍA	3
3. DIAGNÓSTICO	5
3.1. Sospecha de mieloma múltiple.....	5
3.2. Criterios diagnósticos.....	6
3.3. Pruebas complementarias.....	7
3.4. Estudios de médula ósea.....	10
4. CRITERIOS DE RESPUESTA	13
4.1. Introducción.....	13
4.2. Criterios de respuesta.....	14
4.3. Enfermedad residual medible.....	15
5. CRITERIOS DE RECAÍDA Y PROGRESIÓN	17
5.1. Criterios de recaída.....	17
5.2. Criterios de enfermedad en progresión.....	18
5.3. Criterios de tratamiento a la recaída/progresión.....	18
5.4. Conceptos de MM en recaída, recaída/refractario y primario refractario.....	19
6. PRONÓSTICO	21
6.1. Índice pronóstico internacional: International Staging System (ISS).....	21
6.2. ISS revisado (ISS-R).....	21
6.3. ISS revisado-2 (ISS-R2).....	22
6.4. Factores pronósticos. Recomendaciones basadas en la evidencia.....	23
6.5. Mieloma múltiple de alto riesgo. Más allá del ISS-R y la citogenética.....	24
7. TRATAMIENTO	27
7.1. Indicación de tratamiento.....	27
7.2. Tratamiento de primera línea.....	27
7.3. Primera línea en pacientes candidatos a trasplante.....	29
7.4. Trasplante alogénico en el mieloma múltiple.....	33
7.5. Tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante.....	33

8. TRATAMIENTO DE RECAÍDA	39
8.1. Tratamiento de primera recaída.....	39
8.2. Tratamiento de segunda recaída o subsiguientes.....	45
9. INMUNOTERAPIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE	53
9.1. Tipos de inmunoterapia.....	53
9.2. Anticuerpos conjugados.....	53
9.3. Anticuerpos biespecíficos.....	53
9.4. CAR-T.....	56
10. TRATAMIENTO DE SOPORTE	59
10.1. Enfermedad ósea. Hipercalcemia.....	59
10.2. Manejo del dolor.....	61
10.3. Insuficiencia renal.....	62
10.4. Enfermedad tromboembólica.....	63
10.5. Anemia.....	66
10.6. Neuropatía.....	67
10.7. Infecciones.....	68
11. MANEJO DE TOXICIDADES MEDICAMENTOSAS	71
12. PLASMOCITOMA SOLITARIO	81
13. LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS	83
14. OTRAS GAMMAPATÍAS	85
14.1. Gammapatía monoclonal de significado incierto.....	85
14.2. Gammapatía monoclonal de significado renal.....	88
14.3. Gammapatía monoclonal de significado clínico.....	92
14.4. Mieloma múltiple quiescente o smoldering.....	96
15. ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO	99
15.1. GMSI.....	99
15.2. MM quiescente o smoldering.....	100
15.3. Mieloma múltiple.....	101
16. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	103
GLOSARIO	115
BIBLIOGRAFÍA	117

1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad desconocida para la mayoría de la población. Los pacientes con MM son un grupo muy heterogéneo, con una mediana de edad en torno a los 69 años y hasta un tercio mayores de 75 años. Por lo tanto, el abordaje terapéutico dependerá de factores que tienen que ver con las características del paciente y con el tipo de mieloma.

Para los hematólogos que nos dedicamos a tratar el mieloma, el manejo de estos pacientes es todo un RETO. Un conocimiento más profundo de la fisiopatología del MM ha llevado a la aprobación de nuevos fármacos que, en combinación, han aumentado la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de nuestros pacientes. A pesar de esto, el MM sigue siendo una enfermedad incurable. Nuestro objetivo es conseguir, por supuesto, la total curación de la enfermedad. Mientras tanto, nos esforzamos por lograr un aumento de la supervivencia de nuestros pacientes manteniendo una buena calidad de vida.

Los pacientes con MM aprenden a vivir con la enfermedad, aunque inicialmente no les resulta fácil entender el tipo de cáncer que tienen, porque no es bien conocido. Conforme van entendiendo más su enfermedad, son más conscientes de las dificultades y de los interrogantes que a todos nos preocupan. La relación médico-paciente es continua, porque las consultas son muy frecuentes y el seguimiento es estrecho.

Consideramos que el hematólogo dedicado a tratar a los pacientes con MM debe de estar al día de las nuevas técnicas diagnósticas disponibles y de los nuevos tratamientos para poder ofrecer una asistencia basada en la excelencia.

El Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple (GAMM) considera de gran relevancia la actualización de la Guía y que el resultado de la misma se base en el trabajo en equipo de los hematólogos especializados en esta patología en nuestra comunidad.

Los objetivos de esta nueva actualización son:

- Facilitar una elección adecuada de las mejores opciones de tratamiento según el perfil del paciente.
- Establecer un diagnóstico correcto de la enfermedad de acuerdo con los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG).

- Homogeneizar el manejo de los pacientes con MM (tratamiento, efectos adversos) para garantizar la equidad en el acceso de los nuevos fármacos en la mayoría de los centros hospitalarios.

Los aspectos más destacados en la presente Guía son los siguientes:

- La correcta identificación de los factores pronósticos que ayuden a diferenciar las características del paciente y del propio tumor.
- La relevancia clínica de las variables más importantes según los resultados alcanzados por los nuevos tratamientos, incluyendo la importancia de la enfermedad mínima residual negativa mantenida en el tiempo.
- Una evaluación de respuesta actualizada para los nuevos fármacos.
- El posicionamiento de las nuevas moléculas en los algoritmos de tratamiento para garantizar un adecuado uso y maximizar su beneficio.

Esta Guía surge de un gran trabajo en equipo, dada la complejidad de la patología a la que nos dedicamos. Nuestro objetivo es mejorar la práctica asistencial buscando la equidad y facilitar la labor a otros compañeros menos familiarizados con la patología. Queremos ser los mejores médicos que se dediquen al enfermo con su mieloma.

Esta Guía está dedicada a nuestros pacientes con mieloma y a los cuidadores, que son los protagonistas de nuestro día a día.

Dra. María Casanova Espinosa

2. METODOLOGÍA

De acuerdo con el Nivel de evidencia y Grado de recomendación (adaptado de la Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System).

NIVEL DE EVIDENCIA:

- **I:** Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado de gran tamaño y de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad.
- **II:** Ensayos aleatorizados pequeños o ensayos aleatorizados de gran tamaño con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metaanálisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
- **III:** Estudios de cohortes prospectivos.
- **IV:** Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
- **V:** Estudios sin grupo de control, casos clínicos, opiniones de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIONES:

- **A:** Evidencia sólida de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
- **B:** Evidencia sólida o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
- **C:** Insuficiente evidencia de eficacia o bien el beneficio no supera los riesgos o desventajas (efectos adversos, costes, etc.), beneficio opcional, generalmente recomendado.
- **D:** Evidencia moderada contra eficacia o de efectos adversos, generalmente no recomendado.
- **E:** Evidencia sólida contra su eficacia o por efectos adversos, nunca recomendado.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. SOSPECHA DE MIELOMA MÚLTIPLE

- **Dolor óseo** (aproximadamente el 75% de los pacientes). Más frecuente en la columna dorsolumbar. En técnicas de imagen, lo más frecuente es la aparición de lesiones osteolíticas ("en sacabocados"), especialmente en cráneo, costillas o pelvis, así como osteoporosis con aplastamientos vertebrales. Hay que prestar especial atención ante una fractura patológica no osteoporótica.
- **Debilidad y astenia** condicionadas sobre todo por la presencia de anemia, pérdida de peso y, rara vez, síndrome febril.
- **Síntomas de patología renal** (sed, poliuria, edemas). En el momento del diagnóstico hay afectación renal en el 25-30% de los pacientes, la mayoría de los cuales muestran proteinuria de cadenas ligeras (Bence-Jones).
- **Infecciones bacterianas de repetición** (13%): pulmonares (principalmente neumonía neumocócica) o urinarias (por gramnegativos).
- **Alteraciones neurológicas**: compresión medular o de raíces nerviosas.
- **Clínica relacionada con alteraciones metabólicas**: hipercalcemia (poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, astenia, estreñimiento, taquiarritmias, cefalea, irritabilidad e, incluso, coma) e hiperuricemia.
- **Síndrome de hiperviscosidad**: cansancio, cefalea, vértigo, somnolencia, diplopía y otras alteraciones de la visión, fenómenos de Raynaud, episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, fenómenos hemorrágicos.
- **Alteraciones hemorrágicas mucocutáneas** (5%) por interferencia del componente monoclonal con las plaquetas o factores de la coagulación.
- **Síntomas de insuficiencia cardíaca.**
- **Hallazgo de alteraciones analíticas**:
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada.
 - Anemia normocítica con reticulocitos bajos (65%).
 - Elevación de creatinina sérica y descenso del filtrado glomerular (FG).
 - Hipercalcemia y/o hiperuricemia.

3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

Se requieren los tres siguientes supuestos:

- Componente monoclonal [CM] en suero < 3 g/dl.
- Células plasmáticas [CP] en médula ósea [MO] < 10%.
- No evidencia de daño orgánico relacionado con el mieloma.

Mieloma múltiple indolente (asintomático/quiescente/smoldering)

Se deben cumplir cualquiera de los siguientes dos criterios:

- CM (IgG o IgA) en sangre ≥ 3 g/dl y/o CM en orina ≥ 500 mg/24 h y/o CP en MO entre 10% y 60%.
- Ausencia de signos CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones de hueso; ver a continuación) o de amiloidosis

Mieloma múltiple (con indicación de inicio de tratamiento)

CP clonales* en MO $\geq 10\%$ o biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o extramedular y cualquiera de los siguientes eventos:

- Daño orgánico atribuible al mieloma (criterios CRAB):
 - Hipercalcemia: Ca sérico $\geq 0,25$ mmol/l (≥ 1 mg/dl) del límite superior de la normalidad o $\geq 2,75$ mmol/l (≥ 11 mg/dl).
 - Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina (ClCr) < 40 ml/min o creatinina sérica ≥ 177 μ mol/l (≥ 2 mg/dl).
 - Anemia: descenso de hemoglobina (Hb) > 20 g/l por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb < 100 g/l.
 - Lesiones óseas: ≥ 1 lesiones osteolíticas por radiografía [Rx] convencional, tomografía computarizada [TC] o tomografía por emisión de positrones [PET]-TC**.
- Uno o más de estos eventos definitorios de mieloma (criterios SLiM; incluso en ausencia de CRAB):
 - $\geq 60\%$ de CP clonales en MO.
 - Cadenas ligeras libres [CLL; en inglés *Free Light Chains* [FLC]]; ratio cadenas afectadas/cadenas no afectadas ≥ 100 [además, la concentración de cadenas afectadas debe ser ≥ 100 mg/l].
- Estudio de resonancia magnética [RM] con > 1 lesión focal***.

* Clonalidad: se establecerá por la restricción de cadenas ligeras kappa/lambda por componente monoclonal fijado (CMF), inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. Se recomienda estimar la infiltración (en porcentaje) de CP por biopsia de MO. En caso de disparidad entre aspirado y biopsia, de debe emplear el resultado de mayor valor

** Estas lesiones deben medir ≥ 5 mm. Si la MO tiene > 1% de CP clonales, se requiere > 1 lesión ósea para diferenciar del plasmocitoma con mínima infiltración medular.

*** Cada una de las lesiones debe medir ≥ 5 mm.

3.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Historia y exploración física completa

- **Historia clínica detallada**, insistiendo en alergias medicamentosas, antecedentes previos de enfermedades e intervenciones quirúrgicas, principales comorbilidades (cardíacas, pulmonares, renales y/o hepáticas) y factores de riesgo cardiovascular. Indagar sobre síntomas óseos, datos de neuropatía, clínica de disautonomía. Revisión de medicación habitual del paciente.
- **Exploración física habitual**, con especial énfasis en la búsqueda de signos/síntomas que indiquen posibles plasmocitomas.

Pruebas de laboratorio

- **Hemograma y examen de frotis de sangre periférica:** determinación del porcentaje de CP circulantes, para descartar leucemia de CP; en este caso, puede realizarse inmunofenotipo de sangre periférica para la comprobación de la clonalidad de las mismas.
- **Estudio de coagulación.**
- **Bioquímica sérica:** creatinina, urea, calcio y fósforo, proteínas totales, albúmina, beta2-microglobulina sérica, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva (PCR). Marcadores cardíacos: troponina y NT-proBNP, principalmente en casos con sospecha de amiloidosis. En caso de hipercalcemia mantenida no justificada, solicitar hormona paratiroidea (PTH).
- **Metabolismo del hierro:** factores madurativos, fundamentalmente en pacientes con anemia, para descartar causa secundaria de la misma.
- **Estudio de proteínas en suero:**
 - Cuantificación de la proteína monoclonal por electroforesis (EF) sérica.
 - Inmunofijación (IF): obligada para confirmar monoclonalidad, establecer isotipo del CM y evaluar la enfermedad mínima.
 - Cuantificación de inmunoglobulinas séricas [Igs].
 - CLL en suero: concentración de CLL kappa y CLL lambda y ratio de CLL kappa/lambda. La cuantificación de CLL en suero se debe realizar **SIEMPRE**.
- **Estudio de proteínas en orina:**
 - Determinación de proteinuria total, albuminuria y cuantificación de Bence-Jones [BJ].
 - EF urinaria y cuantificación del CM.
 - IF para confirmar el tipo de cadena ligera
No se debe realizar la técnica de CLL en orina.
- **Otras técnicas para estudio de proteínas séricas:** el estudio de cadenas pesadas/cadenas ligeras [*Heavy/Light Chain* [HLC]] y la espectrometría de masas son técnicas emergentes que aportan mayor sensibilidad y van a ocupar un lugar destacado tanto en diagnóstico como para monitorización, pero aún no disponibles en la mayoría de laboratorios o fuera de ensayo clínico.

- **Fenotipo eritrocitario extendido:**
 - Preferiblemente al diagnóstico, siendo recomendable antes de transfundir al paciente.
 - Imprescindible antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38.
- **Serologías virales:** mínimo virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).

Técnicas de imagen

Disponemos de cuatro técnicas de imagen que deben ser utilizadas de forma adecuada según disponibilidad y situación de la enfermedad.

- **Serie ósea:** debe ser desechada, pues presenta una sensibilidad significativamente inferior al resto de las técnicas en la detección de la enfermedad ósea (se precisa una pérdida del 50-70% de hueso para que las lesiones puedan ser visibles). Únicamente debe ser usada en caso de imposibilidad de cualquiera de las otras.
- **TC de cuerpo entero de baja dosis:** técnica de elección para la medición de la enfermedad ósea. Más del 25% de las pacientes con mapa óseo negativo muestran lesiones líticas en la TC de baja dosis, especialmente en columna y pelvis. Puede detectar infiltración nodular o difusa de los huesos largos y puede permitir, con limitaciones, detección de enfermedad extramedular.
- **RM de cuerpo entero:** técnica recomendada en algunas situaciones. Puede ser sustituida por la RM de columna y pelvis si no existe disponibilidad de la de cuerpo entero. La RM sin contraste es suficiente.
- **PET/TC:** puede sustituir a la TC de baja dosis si la TC realizada durante la PET/TC es interpretada por un radiólogo. Es la técnica de elección para valorar enfermedad extramedular y la respuesta al tratamiento.

Las técnicas de imagen deben servirnos para valorar dos aspectos:

- Afectación de la estructura ósea: destrucción, osteopenia, lesiones líticas, fracturas. Para ello, la técnica de elección es el TC de baja dosis.
- Afectación de la MO: la RM y la PET/TC son las técnicas de elección para ello, ya que pueden distinguir áreas de infiltración DIFUSA frente a FOCAL y proporcionan una nueva dimensión de la carga tumoral y de la respuesta al tratamiento.

La elección de la técnica de imagen a emplear en el momento del diagnóstico puede variar según la situación:

- **GMSI:** solo se recomienda TC de cuerpo entero de baja dosis en GMSI de riesgo intermedio o alto.

- **Plasmocitoma solitario:** el principal objetivo es la detección de otras lesiones osteolíticas o masas extramedulares para descartar MM.
 - **Plasmocitomas óseos:** la RM de cuerpo entero o, en su defecto, de columna y pelvis es la técnica de elección, ya que permite descartar otras lesiones y la posible detección de infiltración difusa de la MO, que, aunque no es un evento definitorio de MM, tiene implicaciones de interés.
 - **Plasmocitomas extramedulares:** la técnica preferida es la PET/TC, por su mayor capacidad para descartar otras lesiones.
- **MM quiescente:** dada la baja carga tumoral, es necesario el empleo de técnicas de alta sensibilidad, por lo que la Rx convencional no es de utilidad. La detección de lesiones líticas mediante TC de baja dosis de cuerpo entero o de > 1 lesión focal en MO por RM constituyen eventos definitorios de MM, que deben ser descartados no solo al diagnóstico, sino periódicamente según se describe en las estrategias de seguimiento.
 - La TC de cuerpo entero de baja dosis es la técnica de elección y la primera que debe ser realizada, para descartar lesiones líticas.
 - Si resulta negativa o inconclusa, debe realizarse una RM de cuerpo entero o de columna y pelvis para despistaje de lesiones focales. En caso de detectar > 1 lesión focal (> 5 mm), debe catalogarse como MM ACTIVO.
- **MM activo:** las nuevas técnicas de imagen dan una visión global de la carga tumoral total, la enfermedad extramedular y potenciales daños del esqueleto y órganos. Una cuidadosa evaluación de la extensión de la destrucción ósea es trascendental.
 - La TC de cuerpo entero de baja dosis es la primera técnica a emplear.
 - Si la TC no detecta ninguna lesión ni signos de osteoporosis y no existen otros elementos definitorios de MM, debe realizarse una RM de cuerpo entero o de columna y pelvis.
 - La PET/TC puede sustituir a la TC siempre que la parte TC de la PET/TC sea interpretada por un radiólogo experto. En ensayos clínicos, suele ser la opción preferida como medición basal para posterior valoración de la respuesta.

Otros estudios

- **Rx de tórax.**
- **Ecocardiograma:** se debe conocer la fracción de eyección basal y el grosor del tabique interventricular.
- **Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal:** en caso de sospecha de amiloidosis.
- **Revisión odontológica:** imprescindible antes del uso de bifosfonatos.

3.4. ESTUDIOS DE MÉDULA ÓSEA

Requisito fundamental en el diagnóstico del mieloma múltiple

- El aspirado de MO permite determinar el porcentaje de CP y su morfología.
- La evaluación de la MO debe incluir un estudio inmunofenotípico de las CP mediante citometría de flujo que permita identificar y enumerar tanto las fenotípicamente normales como las patológicas.
- La evaluación de la MO debe incluir estudios citogenéticos.
- La realización de biopsia de MO es útil y está especialmente indicada en casos de aspirado seco, si la infiltración por CP en el aspirado de MO es escasa (grumo escaso), si existen citopenias, ante sospecha de amiloidosis, en el estudio de gammapatía monoclonal de tipo IgM y/o si se plantean dudas diagnósticas (entre MM quiescente/MM sintomático).

Papel en el seguimiento de los pacientes

- **Confirmación** de respuesta completa [RC], definida morfológicamente con presencia de < 5% de CP.
 - En casos de RC/muy buena respuesta parcial [MBRP], determinar la respuesta mínima residual [EMR] por citometría de flujo o por secuenciación de nueva generación [Next-Generation-Sequencing [NGS]]
 - Estudio de citopenias no explicables.
 - Evaluación de respuesta en pacientes con mieloma oligosecretor/no secretor.
- **Ante sospecha de progresión** en caso de MM oligosecretor/no secretor y de forma general en cualquier mieloma, especialmente en pacientes de riesgo estándar, para evaluación de cambio de riesgo citogenético o para estudios genómicos si se encuentran disponibles.

Citogenética

- Aunque el MM se ha considerado como una entidad patológica única, la presentación clínica, la respuesta al tratamiento y los resultados de supervivencia de los pacientes son bastante heterogéneos dependiendo en gran medida de un conjunto de anomalías cromosómicas, que incluyen anomalías citogenéticas primarias, como translocaciones que afectan al cromosoma 14q y trisomías de cromosomas, y anomalías citogenéticas secundarias, como la delección del cromosoma 17p, la amplificación del cromosoma 1q, la delección de 1q, la delección de 13q y la traslocación MYC. Aunque la citogenética convencional resulta útil para la detección de anomalías numéricas, su valor en la estratificación de riesgo inicial es limitado.
- El método que en la actualidad se considera de uso obligado es la hibridación fluorescente *in situ* [Fluorescent In Situ Hybridization [FISH]], que debe llevarse a cabo en CP seleccionadas.

- También va adquiriendo importancia la determinación del perfil de expresión genética [*Gene Expression Profiling* (GEP)]; la firma SKY92 está validada para la identificación de pacientes de alto riesgo.
- El cariotipo molecular realizado por NGS puede identificar variaciones de nucleótidos simples [*Single Nucleotide Variant* (SNV)], variaciones del número de copias [*Copy Number Variation* (CNV)], reordenamientos clonales del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas [*IgH*] y pequeñas inserciones y deleciones (indel) de genes relevantes para el manejo del MM.
- La realización del estudio citogenético es recomendable no solo en el momento del diagnóstico inicial, sino también en las recidivas.

- Las anomalías más importantes consideradas como de riesgo estándar son: t(11;14) (q13;q32), t(6;14) (p21;q32) y las trisomías. Las presentan el 75% de los pacientes de nuevo diagnóstico.
- Las anomalías más importantes consideradas como de alto riesgo son: t(4;14) (p16;q32), t(14;16) (q32;q23), t(14;20) (q32;q11), gain/amp(1q21)*, del(17p), mut-p53 y del(1p). Las presentan el 25% de los pacientes de nuevo diagnóstico.

*La ganancia se define como la adquisición de una única copia adicional de la región 1q21, mientras que la amplificación es la adquisición de dos o más copias de esta región.

- Se ha propuesto un concepto similar al de los linfomas de alto grado, definiendo como mieloma “doble hit” los que tienen dos anomalías de las consideradas como de alto riesgo y mieloma “triple hit” los que tienen tres o más anomalías de las consideradas de alto riesgo.

4. CRITERIOS DE RESPUESTA

4.1. INTRODUCCIÓN

Para evaluar los criterios de respuesta al tratamiento en MM deben tenerse presente las siguientes consideraciones:

- Se recomienda evaluar la respuesta en sangre y orina de forma mensual mientras los pacientes reciben tratamiento y cada 2-4 meses en pacientes sin tratamiento.
- El seguimiento se hará mediante EF sérica (e IF cuando no se demuestre CM), CLL en suero, proteinuria y CM BJ en orina.
- Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas, realizadas en cualquier momento antes de la instauración de cualquier nueva terapia.
- Todas las categorías requieren, además, que no haya evidencia de nuevas lesiones óseas o progresión de las antiguas si se realizan estudios radiográficos, aunque no es obligado realizar estos estudios para evaluar la respuesta.
- La RC y la MBRP requieren estudios séricos y urinarios independientemente de si al diagnóstico había enfermedad sérica, urinaria o ninguna.
- La presencia o ausencia de células clonales se basa en la ratio kappa/lambda por inmunohistoquímica o citometría. Una ratio kappa/lambda anormal requiere un mínimo de 100 CP para el análisis. Una ratio kappa/lambda anormal que reflejaría la presencia de un clon anormal es $> 4:1$ o $< 1:2$.
- El valor de la inmunohistoquímica, de la inmunofluorescencia y de la prueba de CLL para la categoría de RC/respuesta completa estricta (RCs) está siendo objeto de reevaluación, ya que actualmente se dispone de métodos diagnósticos de precisión y sensibilidad.
- Los criterios de respuesta son aplicables a los MM con enfermedad medible (excepto en el caso de RCs). La enfermedad medible se define por al menos una de estas tres medidas:
 - Proteína M sérica ≥ 1 g/dl.
 - Proteína M urinaria ≥ 200 mg/24 h.
 - CLL: concentración de CLL afectada ≥ 10 mg/dl, suponiendo que la ratio de CLL es anormal.
- Si un paciente alcanza IF negativa con o sin normalización de CLL, hay que hacer una evaluación medular para confirmar la RC ($< 5\%$ de CP por morfología) y para evaluar la EMR.

4.2. CRITERIOS DE RESPUESTA

Actualmente, los criterios empleados para valorar la respuesta siguen siendo los reflejados en la última revisión publicada por el IMWG en 2016, correspondientes a una actualización y corrección de los criterios del European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)/International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR)/Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR), que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de respuesta IMWG 2016

Definición	Criterio
Respuesta completa (RC)	<p>Inmunofijación negativa en suero y orina</p> <p>Desaparición de plasmocitoma de tejidos blandos y < 5% de células plasmáticas en aspirado de médula ósea</p>
Respuesta completa estricta (RCs)	<p>Respuesta completa con ratio de cadenas ligeras libres en suero normal</p> <p>Ausencia de células plasmáticas clonales por inmunohistoquímica en biopsia</p> <p>*Requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis.</p> <p>Ratio kappa/lambda normal < 4:1 o > 1:2 para pacientes kappa o lambda, respectivamente</p>
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	<p>Proteína monoclonal en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis</p> <p>Reducción $\geq 90\%$ en componente monoclonal en suero</p> <p>Reducción nivel de componente monoclonal en orina < 100 mg/24 h</p> <p>*En pacientes cuya enfermedad solo sea medible por cadenas ligeras libres: disminución $\geq 90\%$ en la diferencia entre cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas con ratio persistentemente normal</p>
Respuesta parcial (RP)	<p>$\geq 50\%$ de reducción de componente monoclonal en suero</p> <p>$\geq 90\%$ de reducción de componente monoclonal en orina o < 200 mg/24 h</p> <p>*Si no se pueden medir los niveles de componente monoclonal en suero u orina, se requiere una disminución $\geq 50\%$ de la diferencia entre los valores de cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas</p> <p>*Si los niveles séricos y urinarios de componente monoclonal y los valores séricos de cadenas ligeras libres no se pueden medir, se requiere una disminución de células plasmáticas en médula ósea $\geq 50\%$ si los valores basales eran $\geq 30\%$</p> <p>Además de estos criterios, si existían plasmocitomas de tejidos blandos al diagnóstico se requiere una disminución de tamaño $\geq 50\%$</p>

(Continúa)

Tabla 1. Criterios de respuesta IMWG 2016 (Continuación)

Definición	Criterio
Respuesta mínima (RM)	<p>≥ 25% pero ≤ 49% de reducción de componente monoclonal en suero</p> <p>Reducción 50-89% de componente monoclonal en orina de 24 h</p> <p>Además de estos criterios, si existían plasmocitomas de tejidos blandos al diagnóstico se requiere una disminución de tamaño del 25-49% (diámetros perpendiculares más largos)</p>
Enfermedad estable (EE)	No cumple con los criterios de RC, MBRP, RP, RM o enfermedad en progresión

4.3. ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE

- Los criterios de respuesta han sido mejorados con la introducción del criterio de EMR negativa tanto en MO, ya sea por NGS o bien por flujo de nueva generación (*Next-Generation Flow* [NGF]), como de forma extramedular mediante el uso de PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG)/TC.
- El método usado como patrón de referencia estándar para detección de EMR mediante NGF es el EuroFlow:
 - Identificación de CP fenotípicamente aberrantes mediante la combinación de dos tubos de ocho colores para la detección de marcadores de superficie y la confirmación de clonalidad mediante la expresión citoplasmática de kappa y lambda. La expresión de CD38, CD138 y CD45 identifica las CP. Además, la expresión de CD19, CD56, CD117, CD20, CD28, CD27 y CD81, junto con la restricción de cadena ligera citoplasmática, permite discriminar entre normal/reactiva frente a CP clonales.
 - Incluye técnica de lisis en bloque (*bulk lysis*, que consiste en una lisis masiva de hematies), lo que permite el análisis de células nucleadas, aumentando notablemente la sensibilidad del estudio. Con esta técnica se alcanzan unos límites de detección y cuantificación del 0,0002% y el 0,0005%, respectivamente.
- La EMR negativa en MO en pacientes que alcanzan RC se correlaciona con supervivencia libre de progresión (SLP) y con supervivencia global (SG) tanto en pacientes tratados en primera línea como en los tratados en líneas posteriores.
- En caso de alcanzar una RC con EMR negativa inmunofenotípica o molecular, es necesario repetir estudios de imagen para excluir la persistencia de lesiones óseas o de partes blandas metabólicamente activas, ya que pueden ser responsables de futuras recaídas. Para ello, la técnica de elección es la ¹⁸F-FDG-PET/TC.

Tabla 2. Criterios de respuesta de enfermedad mínima residual

<p>EMR negativa por citometría</p>	<p>Ausencia de células plasmáticas clonales fenotípicamente aberrantes por flujo de nueva generación (<i>Next-Generation Flow</i>) en aspirado de médula ósea utilizando los procedimientos normalizados del método Euroflow</p>
<p>EMR negativa por secuenciación</p>	<p>Ausencia de células plasmáticas clonales por secuenciación de nueva generación (<i>Next-Generation Sequencing</i>) en aspirado de médula ósea, en la que la presencia de un clon se define como al menos dos lecturas de secuenciación idénticas utilizando una plataforma LymphoSIGHT o método equivalente validado para la detección de EMR con una sensibilidad mínima de 10^{-5}</p>
<p>EMR e imagen negativa <i>[Imaging Plus MRD-Negative]</i></p>	<p>EMR negativa por flujo de nueva generación o secuenciación de nueva generación más desaparición de cada área de aumento en la captación PET/TC al diagnóstico o un valor estandarizado de captación [SUV] inferior respecto al mediastino o tejido normal circundante</p>
<p>EMR negativa mantenida <i>[Sustained MRD-Negative]</i></p>	<p>EMR negativa en médula ósea y mediante prueba de imagen confirmada con un año de diferencia. Las evaluaciones consecutivas deberán especificar la duración de la negatividad</p>

5. CRITERIOS DE RECAÍDA Y PROGRESIÓN

Todas las categorías de recaída requieren dos evaluaciones consecutivas antes de poder clasificarse como recaída o progresión de la enfermedad y/o iniciar cualquier terapia nueva.

5.1. CRITERIOS DE RECAÍDA

Recaída clínica: se requiere al menos uno de los siguientes indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o fallo orgánico [criterios CRAB]:

- Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas (fracturas osteoporóticas no constituyen recaída).
- Aumento comprobado de plasmocitomas o lesiones óseas existentes. Un aumento cierto se define como $> 50\%$ [y al menos 1 cm] medido consecutivamente en la suma de los productos de los diámetros de las lesiones medibles.
- Hipercalcemia [Ca sérico corregido $> 11,5$ mg/dl, tras exclusión de otro origen].
- Disminución de Hb ≥ 2 g/l o a menos de 10 g/dl.
- Incremento de creatinina ≥ 2 mg/dl o descenso del FG [según ecuación Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]] $\leq 35\%$ o caída ≥ 50 ml/min.
- Hiperviscosidad relacionada con la paraproteína sérica.

Existen dos criterios específicos de recaída que solo se usan para el cálculo de la variable "enfermedad libre de progresión":

Recaída desde remisión completa: se requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Reaparición de la proteína M en suero u orina por IF o EF.
- Aparición de $\geq 5\%$ de CP en la MO.

- Aparición de cualquier dato de progresión, por ejemplo, desarrollo de lesiones óseas líticas nuevas o de plasmocitomas de tejidos blandos o aumento definitivo en el tamaño de lesiones óseas residuales (sin incluir las fracturas por compresión) o hipercalcemia.

Recaída desde ERM negativa: evidencia de CP clonales en NGF o NGS, o estudio de imagen compatible con la recurrencia del mieloma.

5.2. CRITERIOS DE ENFERMEDAD EN PROGRESIÓN

Según los criterios del IMGW, se considera que un paciente está en progresión cuando cumple uno o más de los siguientes criterios:

- Aumento $\geq 25\%$ respecto al mejor nivel de respuesta alcanzado en ≥ 1 de los siguientes:
 - CM en suero [incremento absoluto $\geq 0,5$ g/dl o ≥ 1 g/dl si el CM más bajo fue ≥ 5 g/dl] y/o
 - CM en orina de 24 h [incremento absoluto ≥ 200 mg/dl] y/o
- Solo en pacientes que no tienen CM en suero u orina medible: diferencia entre los valores de CLL afectadas y no afectadas [incremento absoluto ≥ 10 mg/dl].
- Solo en pacientes que no tienen CM en suero u orina medible y sin enfermedad medible por los niveles de CLL: porcentaje de CP en MO [incremento absoluto $\geq 10\%$].
- Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos, o incremento en el tamaño de los preexistentes $\geq 50\%$ desde el nadir en la suma de los productos del diámetro perpendicular máximo de la lesión.
- Incremento $\geq 50\%$ en CP circulantes [mínimo 200 c/ μ l].
- Hipercalcemia no atribuible a otras causas [Ca sérico corregido $> 11,5$ mg/dl].
- Se requieren dos determinaciones consecutivas antes de la clasificación definitiva de recaída/progresión y/o el inicio de cualquier nueva terapia.

5.3. CRITERIOS DE TRATAMIENTO A LA RECAÍDA/PROGRESIÓN

Recaída o progresión clínica o sintomática: requiere tratamiento en todos los casos. Incluye los clásicos criterios CRAB, así como el aumento de lesiones líticas o plasmocitomas o aparición de nuevos, sintomatología constitucional, fenómenos paraneoplásicos asociados...

Recaída o progresión biológica: solo se recomienda el tratamiento en situación de **“recaída significativa de la paraproteína”** [requiere dos determinaciones consecutivas con un intervalo de tiempo ≤ 2 meses]:

- Duplicación del CM en suero (incremento mínimo $\geq 0,5$ g/dl).
- Aumento absoluto 1 g/dl en suero o 500 mg/24 h en orina.
- Incremento de la cadena ligera afectada > 20 mg/dl (con ratio de CLL anormal).

En aquellos pacientes con enfermedad progresiva y cualquiera de los criterios de recaída clínica estaría indicado iniciar tratamiento. En pacientes con enfermedad progresiva y recaída significativa de la paraproteína sería aconsejable el inicio de tratamiento. En los criterios del IMWG, los pacientes con RC también deben cumplir los criterios de enfermedad progresiva para ser clasificados como tal a efectos del cálculo del tiempo hasta la progresión y la SLP.

Las definiciones de recaída significativa de la paraproteína, recaída clínica y recaída de la RC no deben utilizarse para calcular el tiempo hasta la progresión o la SLP.

5.4. CONCEPTOS DE MM EN RECAÍDA, RECAÍDA/REFRACTARIO Y PRIMARIO REFRACTARIO

Mieloma múltiple en recaída: tras haber alcanzado una respuesta mínima cumple criterios de progresión.

Mieloma múltiple en recaída y refractario: aquel que no responde al tratamiento de rescate o progresa en los primeros 60 días tras finalizar el mismo después de haber alcanzado una respuesta mínima.

Mieloma múltiple primario (primariamente) refractario: aquel que nunca ha alcanzado al menos una respuesta mínima a ningún tratamiento.

6. PRONÓSTICO

6.1. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL: INTERNATIONAL STAGING SYSTEM (ISS)

- **Estadio I:**
 - Beta2-microglobulina < 3,5 mg/l
y
 - Albúmina sérica \geq 3,5 g/dl.
- **Estadio II:** no cumple criterios ISS I ni ISS III. Hay dos posibilidades:
 - Beta2-microglobulina < 3,5 mg/l, pero albúmina sérica < 3,5 g/dl
o
 - Beta2-microglobulina 3,5-5,5 mg/l independientemente de la albúmina sérica.
- **Estadio III:**
 - Beta2-microglobulina \geq 5,5 mg/l.

6.2. ISS REVISADO (ISS-R)

- **Estadio ISS.**
 - **Riesgo citogenético por FISH** en CP purificadas:
 - Alto riesgo [AR]: del(17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16).
 - Riesgo estándar [RS]: no cumple criterios de alto riesgo.
 - **LDH:** normal frente a elevada [LDH > límite superior de la normalidad].
- **ISS-R I:** ISS I y RS-Citogenética y LDH normal → **supervivencia 80%.**
- **ISS-R II:** no cumple criterios ISS-R I ni ISS-R III → **supervivencia 62%.**
- **ISS-R III:** ISS III y [AR-Citogenética o LDH elevada] → **supervivencia 40%.**

6.3. ISS REVISADO-2 (ISS-R2)

El European Myeloma Network, dentro del proyecto HARMONY, recogió los datos de 10.843 pacientes con MM de nuevo diagnóstico de 16 ensayos clínicos para el desarrollo del nuevo índice pronóstico (Tabla 3).

Tabla 3. ISS revisado-2

Factores de riesgo		Puntuación
ISS II		1
ISS III		1,5
del(17p)		1
LDH alta		1
t(4;14)		1
1q+		0,5

Grupo de riesgo ISS-R2	No [%]	Puntuación total
Bajo (I)	19,2	0
Bajo-intermedio (II)	30,8	0,5-1
Intermedio-alto (III)	41,2	1,5-2,5
Alto (IV)	8,8	3-5

Grupo de riesgo	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)
ISS-R2 I	68	NA
ISS-R2 II	45,5	109,2
ISS-R2 III	30,2	68,5
ISS-R2 IV	19,9	37,9

1q+: ganancia/amplificación 1q;del: delección; ISS: International Staging System; LDH: lactato deshidrogenasa; t; traslocación. Evolución de la supervivencia en pacientes con mieloma múltiple estratificados según el ISS-R2

Fuente: tablas de creación propia, basadas en el artículo.

6.4. FACTORES PRONÓSTICOS. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- Todos los pacientes deberán tener calculado el estadio ISS en el momento del diagnóstico (recomendación de Grado A, Nivel de evidencia 1b).
 - Se recomienda realizar el estadiaje según el ISS-R (y se está implementando el ISS-R2) en todos los pacientes, excepto en los que únicamente vayan a recibir tratamiento de soporte y/o paliativo.
- En el momento actual, no hay evidencia de que el uso de factores pronósticos y sistemas de estadiaje permitan elegir la estrategia terapéutica en un paciente determinado. Sin embargo, en los enfermos con citogenética adversa, los tratamientos basados en combinaciones que incluyan AcMo, inhibidores del proteasoma (IP) e inmunomoduladores (IMid) mejoran el pronóstico.

Características del enfermo:

- Edad > 60 años: la edad es un factor de riesgo asociado a peor pronóstico.
- Puntuación en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) \geq 3: la fragilidad se asocia a peor pronóstico.
- Disfunción renal.

Características del clon tumoral:

Citogenética: jerarquía pronóstica según resultados del FISH. Estratificación del riesgo según Clínica Mayo (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy [mSMART]):

- **Alto riesgo (supervivencia media de 25 meses):** presencia detectada por FISH: del(17p), t(14;16), t(14;20) y alteraciones del cromosoma 1.
- **Riesgo intermedio (supervivencia media de 42 meses):** -13q14 o hipodiploidía por citogenética y t(4;14) cuando se asocia a beta2-microglobulina < 4 mg/l y Hb \geq 10 g/dl.
- **Riesgo estándar (mediana de supervivencia 6-7 años):** hiperdiploidía, t(11;14), t(6;14), trisomías. La t(11;14) aislada suele ser MM con morfología linfoplasmocitoide y expresión de CD20, aunque también es la alteración más descrita en la amiloidosis AL, MM no secretor y MM tipo IgM.

Con respecto a los factores que definen a un paciente de alto riesgo con MM, destacan la presencia de leucemia de CP, la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, la enfermedad extramedular y un estadio ISS-R III. Actualmente se encuentran en revisión por el IMWG los criterios de alto riesgo.

6.5. MIELOMA MÚLTIPLE DE ALTO RIESGO. MÁS ALLÁ DEL ISS-R Y LA CITOGENÉTICA

Además de los sistemas pronóstico previamente revisados y de la citogenética, en la siguiente tabla se especifican nuevos factores que se van incorporando, aunque algunos de ellos precisan más estudios para su consolidación. No hay que olvidar que el hecho de conseguir respuesta a la terapia inicial y alcanzar una remisión profunda y mantenida en el tiempo [concepto de EMR negativa mantenida] puede ser uno de los factores pronóstico más importantes en el paciente de nuevo diagnóstico.

Tabla 4. Nuevos factores pronóstico

	Alto riesgo	Potencial de alto riesgo [se requieren más datos]
Sistema de estadiaje actuales	ISS-R: III IMGW: alto riesgo mSMART: alto riesgo	
Alto riesgo citogenético	t(14;16) t(4;14) Translocación IgL-MYC Amplificación +1q [≥ 4 copias]: 20% CLL 1p Del(17p): 55-60% CLL	t(14;20) t(8;14) y otras MYC Ganancia de 1q [3 copias] Del13q/-13
Perfil de expresión genética	EMC92/SYK92 [MM perfil: alto riesgo] UAMS GEP70 [Myers]: alto riesgo	
Mutaciones: genoma total/secuenciación exoma	Deleción de TP53 LOH y APOEBEC Amplificación CKS1 B Clúster genómico de alto riesgo	TRAF3 TGD5 PRDM1 DNAH11 FAT1 NRAS SP140 IGLL5

[Continúa]

Tabla 4. Nuevos factores pronóstico *(Continuación)*

	Alto riesgo	Potencial de alto riesgo (se requieren más datos)
Características de enfermedad y masa tumoral	Alto índice de células plasmáticas circulantes Enfermedad extramedular Focal: 3 lesiones focales con un producto perpendicular de los diámetros > 5 cm ² Fragilidad medida con escala geriátrica	Estatus socioeconómico

Adaptado de Hagen P y colaboradores. Blood Cancer J 2022;12(5):83.

7. TRATAMIENTO

7.1. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

- Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa, que se define por la presencia de uno de los criterios del IMWG [daño orgánico atribuible al mieloma [CRAB] o al menos uno de los marcadores definitorios de enfermedad activa [criterios SLiM] en ausencia de CRAB].
- No se recomienda el tratamiento en pacientes con MM asintomático.
- Se recomienda realizar ensayos clínicos para el MM smoldering de alto riesgo. Este grupo se puede beneficiar de un tratamiento precoz, aunque no cumpla los criterios de mieloma sintomático/activo.

7.2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Las siguientes recomendaciones están basadas en la evidencia científica disponible y la aprobación por parte de las autoridades regulatorias, así como en la opinión consensuada de los miembros del Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple [GRANEL-GAMM].

El riesgo de desarrollar MM aumenta con la edad y, aunque en las dos últimas décadas la introducción de nuevos fármacos ha logrado incrementar el tiempo hasta progresión, el porcentaje de RC, la SLP y la SG, esta enfermedad sigue siendo incurable. En pacientes en primera línea, especialmente, la duración de la respuesta al tratamiento tiene un papel muy importante. El objetivo terapéutico es lograr la máxima respuesta posible desde el inicio, intentando obtener una EMR negativa.

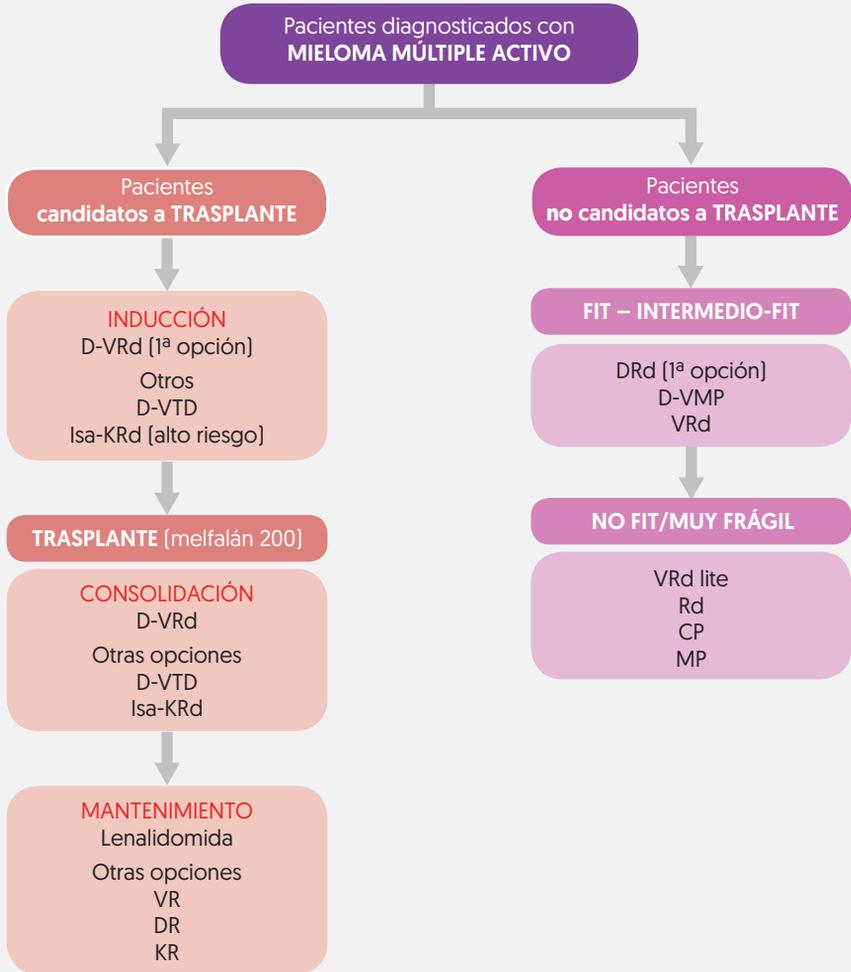
Por todo ello, es imprescindible disponer de toda esta información antes de establecer cualquier indicación terapéutica.

Es recomendable individualizar el tratamiento en función de:

- **Características del paciente:**
 - Fragilidad.
 - Edad.
 - Comorbilidades.
 - Reserva medular.



Figura 1. Algoritmo de tratamiento de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple activo.



CP: ciclofosfamida + prednisona; DR: daratumumab + lenalidomida; DRd: daratumumab + lenalidomida + dexametasona; D-VMP: daratumumab + bortezomib + melfalán + prednisona; D-VRd: daratumumab + bortezomib + lenalidomida + dexametasona; D-VTD: daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona; Isa-KRd: isatuzumab + carfilzomib + lenalidomida + dexametasona; KR: carfilzomib + lenalidomida; MP: melfalán + prednisona; Rd: lenalidomida + dexametasona; VR: bortezomib + lenalidomida; VRd: bortezomib + lenalidomida + dexametasona.

- **Otras consideraciones:**

- Accesibilidad a fármacos.
- Facilidad de acceso al hospital.
- Comodidad de administración.
- Valoración de inclusión del paciente en ensayo clínico si está disponible.

7.3. PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE

El paciente debe ser valorado globalmente [utilizar escala de fragilidad] para decir si es candidato o no a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos [TAPH]. Los pacientes de hasta 65-70 años, con buen estado general y sin comorbilidades deben ser considerados candidatos. Siempre que sea posible, se debe ofrecer la posibilidad de entrar en un ensayo clínico.

En pacientes candidatos a trasplante, el objetivo del tratamiento debe ser conseguir una respuesta profunda y duradera y, como consecuencia, el control de la enfermedad a largo plazo. Para conseguir dicho objetivo, se recomienda una terapia de inducción que contenga nuevos agentes, cuidando de no afectar la recolección de células progenitoras hematopoyéticas, consolidación con altas dosis de melfalán y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos seguido de una terapia de consolidación y mantenimiento.

Inducción

El tratamiento inicial del MM debe cumplir los siguientes objetivos:

- Alcanzar un control rápido de la enfermedad y de las complicaciones relacionadas con la misma.
- Lograr una buena tolerancia con toxicidad mínima y manejable.
- Reducir el riesgo de muerte temprana.
- Permitir una adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento de referencia consiste en una inducción de 4-6 ciclos con nuevos agentes en combinación seguida de un TAPH. Se recomienda realizar la recolección de progenitores hematopoyéticos entre el 3^{er} y 4^o ciclo de inducción, especialmente si el esquema incluye lenalidomida.

El GMM recomienda esquemas de cuadrupletes, es decir, combinaciones de cuatro fármacos que incluyen un inhibidor del proteasoma (IP), un inmunomodulador (IMiD), un anticuerpo monoclonal [AcMo] anti-CD38 y dexametasona.

- **Dara-VTd (daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona)** [Categoría 1, Nivel de evidencia 1a]. Este esquema demostró superiores tasas de respuestas [TR], SLP y tendencia a mejor SG en comparación con VTD. Los resultados se basan en el ensayo fase 3 CASSIOPEIA, con 1.085 pacientes, en el que se comparó la inducción y consolidación frente al estándar VTd. Los resultados de Dara-VTd tras la

fase de inducción fueron MBRP en el 51% y RC/RCs en el 14,4%, mientras que con VTd fueron MBRP en el 47% y RC/RCs en el 8,7%. Estos resultados mejoran considerablemente tras el TAPH y la consolidación con dos ciclos más de este esquema.

- **Dara-VRd (daratumumab + bortezomib + lenalidomida + dexametasona)** (Categoría 1, Nivel de evidencia 1a). Los resultados del ensayo fase 3 PERSEUS han mostrado que daratumumab (vía subcutánea [SC]) en combinación con VRd en inducción y consolidación, seguido de mantenimiento con daratumumab-lenalidomida tras el TAPH, es superior a VRd en todos los criterios de valoración analizados. Con un seguimiento de 47,5 meses, la SLP a 48 meses es del 84,3% con Dara-VRd vs. 67,7% con VRd. Dara-VRd mejora significativamente la profundidad de respuesta respecto a VRd:
 - \geq RC: 87,9% vs. 70,1%.
 - Tasa de EMR negativa [10^{-5}]: 75,2% vs. 47,5%.
 - EMR negativa [10^{-5}] mantenida (\geq 12 meses): 64,8% vs. 29,7%. El 64% de los pacientes en el brazo de D-R pudieron parar daratumumab y continuar solo con lenalidomida después de dos años.
 - El perfil de seguridad fue consistente con el conocido en los ensayos previos. Este ensayo fase 3 aleatorizado apoya el uso de Dara-VRd como nuevo estándar de tratamiento de inducción en el paciente candidato a trasplante. Este ensayo confirma los resultados obtenidos en el ensayo fase 2 GRIFFIN.

- **Isa-KRd (isatuximab en combinación con carfilzomib-lenalidomida y dexametasona)**
 - Ensayo IsKia EMN24 [Categoría 1, Nivel de evidencia 1a]. Este ensayo fase 3 compara Isa-KRd \times 4 ciclos como inducción y otros 4 ciclos como consolidación tras TAPH frente a KRd. Posteriormente, los pacientes continúan con una fase de “consolidación light” (dosis reducidas de los fármacos) de 12 ciclos. Los resultados presentados son hasta finalizar la primera consolidación tras TAPH. Con un seguimiento de 21 meses, el ensayo demuestra que Isa-KRd es superior en conseguir mayor profundidad de respuesta que KRd. Lo interesante del ensayo es que esta superioridad se mantiene en todos los subgrupos analizados, incluyendo a los pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo citogenético (\geq 2 alteraciones citogenéticas). Posconsolidación, la tasa de EMR negativa [10^{-5}] fue del 77% vs. 67% [odds ratio [OR]: 1,67, $p = 0,049$]; la tasa de EMR negativa [10^{-6}] fue del 67% vs. 48% [OR: 2,29, $p < 0,001$].
 - El ensayo fase 2 GMMG-CONCEPT ha utilizado esta combinación [Isa-KRd] en pacientes candidatos y no candidatos a trasplante pero todos con alto riesgo citogenético. Se consideraron pacientes de alto riesgo los que presentaban la combinación de un estadio ISS II o III y al menos una alteración de las siguientes: del17p, t(4;14), t(14;16) o amplificación de 1q21. Los pacientes recibieron una inducción/consolidación con Isa-KRd y también Isa-KRd como mantenimiento. Los pacientes candidatos a trasplante recibieron altas dosis de melfalán y los no candidatos recibieron dos ciclos adicionales de Isa-KRd postinducción. El objetivo primario fue la profundidad de respuesta y el secundario la SLP. Isa-KRd induce altas tasas de EMR mantenida independientemente del estatus de trasplante. La SLP no se ha alcanzado aún con un seguimiento de 44/33 meses en pacientes candidatos y no candidatos, respectivamente.

Trasplante

En la era de los nuevos fármacos, el papel del trasplante ha sido cuestionado. Muchos estudios han demostrado que el TAPH mejora la SLP, pero no la SG. El ensayo clínico aleatorizado fase 2 IFM/DFCI 2009 (Dana-Farber Cancer Institute) ha demostrado recientemente un incremento de SLP en los pacientes que reciben un trasplante precoz después de VRd como inducción comparados con los pacientes que reciben trasplante posteriormente tras la recaída.

Por lo tanto, debemos continuar considerando el trasplante después de 4-6 ciclos de inducción [preferible la recolección tras 3-4 ciclos, sobre todo si se utiliza lenalidomida dentro de la combinación] [Categoría 1, Nivel de evidencia 1a].

Respecto al trasplante en tándem, datos del ensayo fase 3 STaMINA demuestran una mayor SLP a seis años [43,6% vs. 26%, respectivamente; $p = 0,03$] en los pacientes de alto riesgo citogenético después de tándem frente a único trasplante. El papel del tándem sigue en debate y no se recomienda de forma rutinaria [Categoría 1, Nivel de evidencia 1a]. Hasta la fecha actual se ha considerado en pacientes de alto riesgo citogenético: t(4;14); t(14;16) o del17p.

Acondicionamiento

El acondicionamiento sigue siendo melfalán 200 mg/m² [Categoría 1, Nivel de evidencia 1a], aunque se han estudiado en ensayos clínicos otros regímenes de acondicionamiento [BUMEL/GEM2012MENOS65].

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal [normalmente dosis de 140 mg/m²].

Consolidación

La terapia de consolidación tiene como objetivo incrementar las respuestas profundas después del TAPH. Este tratamiento consiste en un número limitado de ciclos [2-4] y por lo general se administran los mismos esquemas que en la inducción. No se considera estándar de tratamiento. Los esquemas Dara-VTd [CASSIOPEIA] y Dara-VRd [PERSEUS] incluyen dos ciclos de consolidación tras cuatro ciclos de inducción y después del trasplante. Está especialmente recomendado en los pacientes que no alcanzan una EMR negativa [10⁻⁵] tras el trasplante.

- **Dara-VTd (daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona):** se administraron dos ciclos de este esquema tras el trasplante y las tasas de RC o mejores se incrementaron considerablemente hasta el 39% con Dara-VTd vs. 26% con VTd. Se analizó la tasa de EMR negativa en todos los pacientes del estudio, que en aquellos que alcanzaron RC o mejor fue del 34% con Dara-VTd vs. 20% con VTd. Además, con Dara-VTd hay una reducción de progresión o muerte significativa, del 53% [hazard ratio [HR]: 0,47; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,33-0,67; $p < 0,0001$].

- **Dara-VRd (daratumumab + bortezomib + lenalidomida + dexametasona):** se administran dos ciclos de consolidación a la misma dosis que la inducción (PERSEUS). La tasa de EMR negativa a 10^{-5} al final de la consolidación fue del 57,5% y la tasa de RC o mejor fue del 56,3%.

Mantenimiento

La terapia de mantenimiento consiste en administrar un agente con baja toxicidad para evitar la progresión de la enfermedad. Este tratamiento se suele administrar por un período prolongado de tiempo, no menos de 12 meses, pero a menudo dos años, tres años o hasta la progresión de la enfermedad.

- **Lenalidomida: a dosis bajas, en el mantenimiento tras un trasplante autólogo.** Se considera el estándar [Categoría I, Nivel de evidencia Ia]:
 - El beneficio de este tratamiento es mayor en pacientes con citogenética de bajo riesgo y/o con estadios ISS I o II.
 - En los pacientes con ISS III y/o citogenética de alto riesgo no se observó aumento significativo de la SG, por lo que en estos pacientes se debe individualizar esta indicación [Categoría C; Nivel de evidencia III].
 - El mantenimiento se debe continuar hasta progresión de la enfermedad o intolerancia al tratamiento. Se está generando cada vez más evidencia para poder discontinuar los tratamientos, pero hasta la fecha actual no hay la suficiente evidencia y la discontinuación se debe valorar en casos seleccionados.
- **Esquema con bortezomib: Vd (bortezomib + dexametasona):** puede ser útil en pacientes de alto riesgo citogenético con del[17p] y t [4;14]. Los estudios en mantenimiento utilizaban una cadencia quincenal [HOVON; pacientes tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica [TASPE]] o un pulso de cuatro dosis en pauta habitual cada tres meses [GEM2005MAS65; pacientes no candidatos a TASPE]. La duración del mantenimiento con bortezomib se desconoce [HOVON: 24 meses; GEM: 12 pulsos en tres años] [Categoría II, Nivel de evidencia IIb].
- **Bortezomib-lenalidomida:** opción que se puede considerar en pacientes de alto riesgo citogenético.
- **Daratumumab-lenalidomida:** según el ensayo PERSEUS, se administra daratumumab cada 28 días junto a lenalidomida 10 mg/día, 21 días en ciclos de 28 días. Tras dos años de mantenimiento, los pacientes en EMR negativa (10^{-5}) mantenida al menos durante un año suspendían daratumumab y continuaban con lenalidomida hasta progresión o toxicidad inaceptable. En este grupo se hizo un seguimiento estrecho y se permitía la reintroducción de daratumumab si los pacientes positivizaban la EMR o presentaban recaída biológica. En este estudio, el 64% de los pacientes pudieron suspender el daratumumab. Los datos presentados en congreso de la American Society of Clinical Oncology [ASCO] de 2024, con un seguimiento de 47,5 meses, apoyan el uso de daratumumab y lenalidomida [D-R] como nuevo estándar de mantenimiento. Durante el mantenimiento con D-R: la tasa de EMR negativa (10^{-6}) se incrementó en un 30% vs. 15% con lenalidomida solamente; el 31% de

los pacientes en EMR positiva consiguen EMR negativa (10^{-6}) vs. 10% con R solamente; la tasa de EMR mantenida (10^{-6}) fue 2,5 veces superior para el cuadruplete seguido de mantenimiento con D-R frente al triplete seguido de R.

7.4. TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Existe un subgrupo de pacientes triple-refractarios a la terapia de primera línea, con MM primario refractario, o bien que presentan recaídas precoces a terapia de primera o de segunda línea, incluido el autotrasplante (TAPH), con recaídas agresivas funcionales, que presentan unos resultados sombríos a los tratamientos subsiguientes, frecuentemente asociados a una supervivencia acortada.

El alotrasplante de progenitores hematopoyéticos podría desempeñar un papel en este tipo de pacientes, aunque su elevada morbilidad y las altas tasas de recaídas postrasplante hacen controvertido su uso.

Pese a ello, el uso de este recurso terapéutico se ha mantenido e incluso aumentado en Europa, especialmente en indicaciones fuera de la primera línea, lo que probablemente refleje la gran necesidad médica insatisfecha de nuevas opciones de tratamiento en MM en recaída/refractario.

La adaptación de los regímenes de acondicionamiento con un cambio del acondicionamiento mieloablativo [*Myeloablative Conditioning* (MAC)] al acondicionamiento de intensidad reducida [*Reduced-Intensity Conditioning* (RIC)] ha dado como resultado una mortalidad sin recaída significativamente menor pero una tasa de recaída más alta.

Indicaciones potenciales de trasplante alogénico en el contexto terapéutico actual

Dado que no existe evidencia científica para su uso generalizado, el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos no puede ser recomendado, de modo que siempre debería de hacerse de forma individualizada y en el contexto de ensayos clínicos.

Bajo estas circunstancias, podrían ser candidatos potenciales:

- Pacientes con recaídas precoces postTAPH (< 12 meses).
- Pacientes triple-refractarios y con enfermedad de mal pronóstico.

7.5. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Según datos epidemiológicos, el MM es una patología que muestra una incidencia superior en la sexta o la séptima décadas de la vida, por lo que en el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes no van a cumplir los criterios requeridos para poder



ESCALA G8
(Screening para valorar necesidad de VGI)

Item	Aspecto a evaluar	Puntos
1	¿Ha disminuido la ingesta durante los últimos 3 meses por pérdida de apetito, problemas digestivos, deglutorios o en la masticación?	0: severa disminución de la ingesta 1: moderada disminución de la ingesta 2: no disminución de la ingesta
2	¿Pérdida de peso durante los últimos 3 meses?	0: pérdida de peso >3kg 1: no lo sabe 2: pérdida de peso de 1 a 3kg 3: no pérdida de peso
3	¿Movilidad?	0: vida cama-sillón 1: se mueve por la casa, pero no sale a la calle 2: sale a la calle
4	¿Problemas neuropsicológicos?	0: demencia severa o depresión 1: demencia leve 2: no problemas neuropsicológicos
5	IMC (peso en kg/altura en metros)	0: IMC < 19 1: IMC 19 a < 21 2: IMC 21 a < 23 3: IMC ≥ 23
6	¿Toma más de tres pastillas al día?	0: sí 1: no
7	En comparación con otra gente de su edad, ¿cómo se ve usted?	0: no tan bien 0.5: no lo sabe 1: igual de bien 2: mejor
8	Edad	0: > 85 años 1: 80 - 85 años 2: < 80 años
Puntuación Total:		

someterse a un TAPH. Generalmente, para este procedimiento la edad límite se establece en 65-70 años, aunque habrá que tener en cuenta las comorbilidades del paciente en cada caso, que podrán hacer cambiar la idoneidad de dicho tratamiento independientemente de la edad.

El primer aspecto a valorar ante un paciente diagnosticado de MM es su estado funcional. Si no es candidato a TAPH, se tomará una decisión terapéutica en función de la situación clínica basal y de su fragilidad, para lo cual se utilizan escalas objetivas como son:

- **Escala ECOG.**

- **Escala G8:** test de ocho preguntas desarrollado específicamente para pacientes ancianos con cáncer que requiere menos de cinco minutos para su realización. Su sensibilidad oscila entre el 65% y el 92% y la especificidad se sitúa por encima del 60% en la mayoría de los estudios. Presenta alta sensibilidad para detectar deterioro funcional, toxicidad posquimioterapia y supervivencia. Una puntuación ≤ 14 se considera anormal, y en este caso estaría indicado hacer una valoración geriátrica integral.

Dentro de las escalas específicas más utilizadas en pacientes con MM están las siguientes:

- **Myeloma Frailty Score Calculator** [<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/>]. Escala de fragilidad desarrollada por el IMWG basada en la edad, comorbilidades, valoración del autocuidado y capacidad de realizar tareas domésticas (índice Katz) y de realizar actividades instrumentales (índice Lawton). En base a la valoración inicial realizada, se podrá clasificar al paciente en tres grupos:
 - Paciente con buen estado general (fit), frente a
 - Paciente vulnerable (intermedio-fit), frente a
 - Paciente frágil (frail).
- **Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI, https://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html)**. Índice de comorbilidad del mieloma revisado que permite calcular una puntuación para la estimación del pronóstico y los posibles riesgos asociados al tratamiento para los pacientes con MM. Se determinan tres grupos de riesgo pronóstico: riesgo bajo, intermedio y alto. Los factores pronósticos incluidos en el R-MCI son el deterioro de la función pulmonar y renal, el estado funcional de Karnofsky, la fragilidad, la edad y la citogenética desfavorable.

En base a la valoración individual, con estas escalas se pretende diferenciar a los pacientes con buen estado general (fit), que pueden beneficiarse de un tratamiento estándar, de los vulnerables (intermedio-fit), que se beneficiarían de un tratamiento adaptado, y de los pacientes frágiles (frail), candidatos a recibir un tratamiento de baja intensidad o con fines paliativos.

Pacientes fit – intermedio-fit

En este grupo de pacientes, el tratamiento recomendado sería un esquema basado en daratumumab, según los resultados de eficacia y seguridad de los estudios MAIA y ALCYONE.

Tabla 5. Datos comparativos de ensayos en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

Ensayo clínico	TRG \geq RC %	EMR [10-5] %	SLP (meses)	SG (meses)
MAIA <i>n</i> = 737	92,9 vs. 81,6 [51,1 vs. 30,1]	32,1 vs. 11,1	61,9 vs. 34,4 [HR: 0,55, <i>p</i> < 0,0001]	90,3 vs. 64,1 [HR: 0,67, <i>p</i> < 0,0001] Seguimiento 89,3 meses
ALCYONE <i>n</i> = 706	90,9 vs. 73,9 [46 vs. 25]	28 vs. 7	36,4 vs. [HR: 0,42, <i>p</i> < 0,0001]	82,7 vs. 53,6 [HR: 0,63, <i>p</i> < 0,0001] Seguimiento 74,7 meses
SWOG <i>n</i> = 460	90,2 vs. 78,8 [24,2 vs. 12,1]	NE	41 vs. 29 [HR: 0,74, <i>p</i> = 0,003]	75 vs. 64 [HR: 0,73, <i>p</i> = 0,014] Seguimiento 55 meses

EMR: respuesta mínima residual; HR: *hazard ratio*; NE: no evaluado; TRG: tasa de respuesta global; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

- **DRd (daratumumab, lenalidomida y dexametasona)** (recomendación de Grado A, Nivel de evidencia I). En el estudio MAIA, ensayo fase 3, abierto, aleatorizado y con control activo, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso en dosis de 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas [DRd] con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas [Rd] en pacientes con MM de nuevo diagnóstico. Con una mediana de SLP muy superior al resto de esquemas y beneficio en SG, sería la primera opción recomendada de tratamiento en este grupo de pacientes.
- **Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan y prednisona)** (recomendación de Grado A, Nivel de evidencia I). En el ensayo ALCYONE, un estudio fase 3 en el que se incluyeron 706 pacientes con diagnóstico reciente de MM no candidatos a trasplante, se comparó el tratamiento según esquema VMP [bortezomib, melfalán y prednisona] asociado a daratumumab [D] frente a VMP. Este esquema de tratamiento sería una alternativa al esquema DRd. A valorar el Dara-VMP optimizado, que consiste en añadir al mantenimiento con daratumumab mensual una dosis de bortezomib cada 15 días.

Otras recomendaciones son:

- **VRd/Rd (bortezomib, lenalidomida y dexametasona)** (recomendación de Grado A, Nivel de evidencia I). En el estudio SWOG S0777 se evaluó VRD frente a Rd como tratamiento inicial, seguido de Rd de forma continua hasta la progresión de la enfermedad, en pacientes con MM no tratado. Este tratamiento se recomienda solo en pacientes fit, en caso de no estuvieran disponibles esquemas basados en daratumumab [DRd y D-VMP].

Pacientes unfit

En este grupo de pacientes habrá que valorar un conjunto de circunstancias independientemente del estado de la enfermedad y la fragilidad del paciente, como la movilidad, el apoyo familiar y las preferencias del paciente.

Las opciones recomendadas en este grupo de pacientes serían:

- **VRD lite (bortezomib, lenalidomida y dexametasona)** con dosis atenuadas de los diferentes fármacos.
- **Rd (lenalidomida + dexametasona)** (recomendación de Grado A, Nivel de evidencia I), esquema de elección en los pacientes frágiles con dificultad para acudir a un centro hospitalario para la administración de fármacos.
- **CP (ciclofosfamida-prednisona)**, tratamiento paliativo con ciclofosfamida 50 mg cada 48 h y prednisona 50 mg cada 48 h por vía oral de manera continua.
- **MP (melfalán-prednisona)**, alternativa como tratamiento paliativo con melfalán $6-7 \text{ mg/m}^2 \times 4$ días y prednisona $60 \text{ mg/m}^2 \times 4$ días cada 4-6 semanas por un total de 12 ciclos.

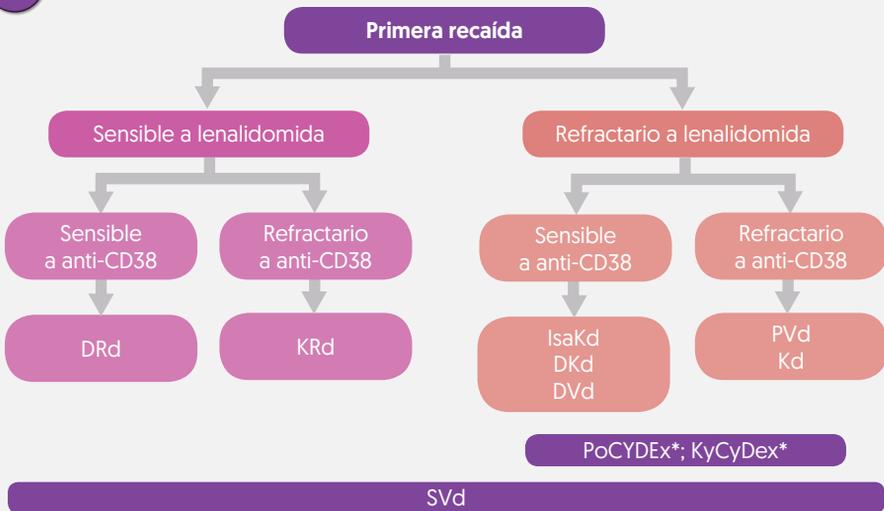
En este grupo de pacientes frágiles, además, se podrían valorar esquemas basados en daratumumab, Dara-Rd o Dara-VMP, teniendo en cuenta los resultados del análisis de los subgrupos de fragilidad de los estudios MAIA y ALCYONE, respectivamente, donde se observó un beneficio clínico de Dara-Rd o Dara-VMP en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no aptos para el trasplante, independientemente del estado de fragilidad.

8. TRATAMIENTO DE RECAÍDA

8.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA RECAÍDA

Debe iniciarse tratamiento en los pacientes con progresión clínica y es recomendable en aquellos en situación de recaída significativa de la paraproteína [ver apartado 5.3]. Los pacientes en recaída biológica pueden continuar en abstención terapéutica con un seguimiento estrecho, pero podrían beneficiarse de un tratamiento precoz si hay antecedentes de enfermedad agresiva al diagnóstico.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de paciente con primera recaída.



DKd: daratumumab-carfilzomib-dexametadona; DRd: daramumab-lenalidomida-dexametadona; DVd: daramumab-bortezomab-dexametadona; IsaKd: isatuximab-carfilzomib-dexametadona; Kd: carfilzomib-dexametadona; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametadona; KyCyDex: carfilzomib-ciclofosfamida-dexametadona; PoCydex: pomalidomida-ciclofosfamida-dexametadona; PVd: pomalidomida-bortezomib-dexametadona; SVd: selinexor-bortezomib-dexametadona; * sin indicación en ficha técnica.

Uno de los factores más importantes en la elección del tratamiento en la recaída sería la respuesta a las terapias previas, así como lo es la refractariedad/sensibilidad a los fármacos o familia de fármacos que se hayan empleado anteriormente.

Siempre se debe individualizar la mejor opción terapéutica teniendo en cuenta, además, los siguientes factores:

- **Factores relacionados con los tratamientos:**
 - Terapias previas.
 - Duración y profundidad de la respuesta.
 - Toxicidades.
- **Factores relacionados con el paciente:**
 - Edad y estado general.
 - Comorbilidades.
 - Reserva medular.
 - Preferencias.
- **Otros factores:**
 - Accesibilidad a fármacos.
 - Agresividad del MM.
 - Disponibilidad de ensayos clínicos.

Es preferible optar por combinaciones triples, que incluyan al menos dos fármacos activos contra el MM que no sean esteroides y con al menos un fármaco al que el paciente no haya estado expuesto. Si se emplean fármacos de la misma clase, se preferirá emplear un fármaco distinto al previamente usado.

Preferiblemente se debería evaluar la disponibilidad e inclusión en ensayos clínicos.

8.1.1. Pacientes no refractarios a lenalidomida

- Sensibles a anti-CD38:

- **DRd (daratumumab + lenalidomida + dexametasona)**

Ensayo clínico	% Expuestos a bortezomib	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
POLLUX DRd vs. Rd	86	93 vs. 76 [43 vs. 19] ($p < 0,001$)	45,8 vs. 17,5 [HR: 0,43, $p < 0,0001$] Seguimiento 54,8 meses	67,6 vs. 51,8 [HR: 0,73, $p = 0,004$] Seguimiento 79,7 meses
		Refractarios a bortezomib	–	28,4 vs. 12,2

- o Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes en comparación con el brazo de Rd fueron: neutropenia [57,6% vs. 41,6%], anemia [19,8% vs. 22,4%], neumonía [17,3% vs. 11,0%], trombocitopenia [15,5% vs. 15,7%] y diarrea [10,2% vs. 3,9%].
- o Nivel de evidencia IA.

- **Otros:** DVd, KRd, SVd, Kd, Rd.

- Refractarios a anti-CD38:

- **KRd (carfilzomib + lenalidomida + dexametasona)**

Ensayo clínico	% Expuestos a bortezomib	TRG \geq RC %	SLP (meses)	SG (meses)
ASPIRE KRd vs. Rd	66	87 vs. 67 [32 vs. 9] ($p < 0,001$)	26,3 vs. 17,6 [HR: 0,69, $p < 0,0001$] Seguimiento 48 meses	48,3 vs. 40,4 [HR: 0,79, $p = 0,04$] Seguimiento 67,1 meses

- o Los eventos adversos grado 3-4 fueron similares en ambas ramas salvo trombocitopenia [17% vs. 12%] y los eventos cardiovasculares fueron más frecuentes en la rama de KRd, tanto hipertensión arterial [4,3% vs. 1,8%], como insuficiencia cardíaca congestiva [3,8% vs. 1,8%] o síndrome coronario agudo [3,3% vs. 2,1%].
- o Nivel de evidencia IA.

- **Rd**

Ensayo clínico	% Expuestos a bortezomib	TRG \geq RC %	SLP (meses)	SG (meses)
MM009	10,7	61 vs. 19 [14,1 vs. 0,6]	11,1 vs. 4,7	29,6 vs. 20,2 [HR: 0,44, $p = 0,0001$] Seguimiento 17,6 meses
MM010 RD vs. D	4,5	60 vs. 24 [15,8 vs. 3,4]	11,3 vs. 4,7	NR vs. 20,6 [HR: 0,66, $p = 0,03$] Seguimiento 16,4 meses

- **Otros:** Kd, SVd.

8.1.2. Pacientes refractarios a lenalidomida

- Sensibles a anti-CD38:

● IsaKd (isatuximab + carfilzomib + dexametasona)

Ensayo clínico	% Refractarios a lenalidomida	TRG [\geq RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
IKEMA IsaKd vs. Kd	32 vs. 34	87 vs. 84 [44 vs. 39] ($p = 0,19$)	35,7 vs. 19,2 [HR: 0,58] Seguimiento 44 meses	NA vs. NA [HR: 0,78] Seguimiento 44 meses
	Refractarios a lenalidomida	88 vs. 71 [39 vs. 12]	NA vs. 15,7	–

- La tasa de eventos adversos grado 3-4 relacionados con infección por virus respiratorio sincitial/neumonía fue mayor en la rama de IsaKd [22% vs. 14%], así como la tasa de neutropenia [20,4% vs. 7,4%] y la de trombocitopenia [30% vs. 23,8%].
- Nivel de evidencia IA.

● DKd (daratumumab + carfilzomib + dexametasona)

Ensayo clínico	% Refractarios a lenalidomida	TRG [\geq RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
CANDOR DKd vs. Kd	32 vs. 36	84 vs. 73 [33 vs. 13]	28,4 vs. 15,2 [HR: 0,64, $p < 0,0001$] Seguimiento 29 meses	50,8 vs. 43,6 [HR: 0,78, $p = 0,04$] Seguimiento 51 meses
	Refractarios a lenalidomida	90 vs. 67 [32 vs. 0]	28,1 vs. 11,1	–

- Eventos adversos grado 3-4 en el 87% vs. 76% de los pacientes en el grupo DKd y el grupo Kd, respectivamente. Las toxicidades más frecuentes fueron trombocitopenia [25% vs. 16%], hipertensión arterial [21% vs. 15%], neumonía [18% vs. 9%] y anemia [17% vs. 15%].
- Nivel de evidencia IA.

● **DVd (daratumumab + bortezomib + dexametasona)**

Ensayo clínico	% Refractarios a lenalidomida	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
CASTOR DVd vs. a Vd	24 vs. 33	83 vs. 63 [19 vs. 9]	16,7 vs. 7,1 (HR: 0,31, $p < 0,0001$) Seguimiento 40 meses	49,6 vs. 38,5 (HR: 0,74, $p = 0,007$) Seguimiento 73 meses
	Refractarios a lenalidomida	–	7,8 vs. 4,9	–

- Las toxicidades más frecuentes grado 3-4 con DVd en comparación a Vd fueron trombocitopenia [45,3% vs. 32,9%], anemia [14,4% vs. 16,0%] y neutropenia [12,8% vs. 4,2%].
- Nivel de evidencia IA.

● **Otros:** SVd.

- **Refractarios a anti-CD38:**

● **PVd (pomalidomida + bortezomib + dexametasona)**

Ensayo clínico	% Refractarios a lenalidomida	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
OPTIMISM PVd vs. Vd	71 vs. 69	82 vs. 50 [16 vs. 4] ($p < 0,0001$)	11,7 vs. 6,9 (HR: 0,56, $p < 0,0001$) Seguimiento 65 meses	35,6 vs. 31,6 (HR: 0,94, $p = 0,571$) Seguimiento 65 meses
	Refractarios a lenalidomida	–	9,5 vs. 5,6	–
	Refractarios a lenalidomida 1^oR	86 vs. 51 [13 vs. 8]	17,8 vs. 9,5	–

- Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia [42% vs. a 23%], trombocitopenia [27% vs. a 29%], infecciones [31% vs. a 18%], polineuropatía sensitiva [9% vs. a 4%] y fenómenos trombóticos [4% vs. 1%].
- Nivel de evidencia IA.

● **Kd (carfilzomib + dexametasona)**

Ensayo clínico	% Refractarios a lenalidomida	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
ENDEAVOR Kd vs. Vd	24 vs. 26	77 vs. 63 [13 vs. 6]	18,7 vs. 9,4 (HR: 0,53, $p < 0,0001$) Seguimiento 12 meses	47,6 vs. 40 (HR: 0,79, $p = 0,01$) Seguimiento 44 meses
	Refractarios a lenalidomida	–	8,6 vs. 6,6	–

- Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron anemia [14% vs. 10%], hipertensión arterial [9% vs. 3%], trombocitopenia [8% vs. 9%] y neumonía [7% vs. 8%].
- Nivel de evidencia IA.

● **Otros:** KCyd, PoCydex, Pd; SVd.

- **Otros**

● **SVd (selinexor + bortezomib + dexametasona)**

Ensayo clínico	% Refractarios a lenalidomida	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
BOSTON SVd vs. Vd	27 vs. 26	77 vs. 63 [17 vs. 10] [$p < 0,0012$]	13,2 vs. 9,5 (HR: 0,71, $p < 0,0054$) Seguimiento 22 meses	36,7 vs. 31,8 (HR: 0,88, $p = NS$) Seguimiento 29 meses
	Refractarios a lenalidomida	68 vs. 47	10,2 vs. 7,1	26,7 vs. 18,6
	1ª Recaída	81 vs. 67	21 vs. 11	–

- Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron trombocitopenia [39% vs. 35%], fatiga [13% vs. 1%], anemia [16% vs. 10%] y neumonía [11% vs. 11%]. La polineuropatía sensitiva ≥ grado 2 ocurrió en el 21% vs. 34%, respectivamente.
- Nivel de evidencia IA.

8.1.3. Segundo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y trasplante alogénico

Existen dos situaciones en que se podría realizar un TAPH tras la recaída: en los pacientes en que se difiere la realización del mismo tras la primera línea y en aquellos que progresan durante el mantenimiento.

Antes del uso sistemático del mantenimiento con lenalidomida se recomendaba el segundo TAPH si la respuesta inicial era superior a 18 meses. Sin embargo, los datos del Center for International Blood and Marrow Transplant Research [CIBMTR] muestran que solo aquellos pacientes con una remisión ≥ 36 meses se benefician de dicha estrategia, especialmente si presentan un riesgo estándar.

Si la duración de respuesta postTAPH es < 12 meses, se podría valorar un trasplante alogénico siempre que se haya obtenido al menos una MBRP. Esta estrategia debe ser individualizada, siempre y cuando no existan otras alternativas terapéuticas disponibles, incluyendo ensayos clínicos.

En aquellos pacientes con respuestas más prolongadas [12-36 meses], la opción de trasplante alogénico estaría limitada a pacientes triple-expuestos y con enfermedad de mal pronóstico.

8.2. TRATAMIENTO DE SEGUNDA RECAÍDA O SUBSIGUIENTES

El tratamiento del MM en recaída supone un reto a día de hoy, puesto que nos enfrentamos a pacientes que han recibido en las líneas previas combinaciones de 3-4 fármacos, con la subsiguiente refractariedad a todos o algunos de ellos. La estrategia de tratamiento que utilicemos puede incluir algún fármaco ya empleado previamente, siempre y cuando no exista refractariedad al mismo. Es preciso valorar a cada paciente de forma individual. La elaboración de un algoritmo terapéutico que simplifique la elección del mejor esquema de tratamiento a partir de dos o más líneas es un proceso muy complejo.

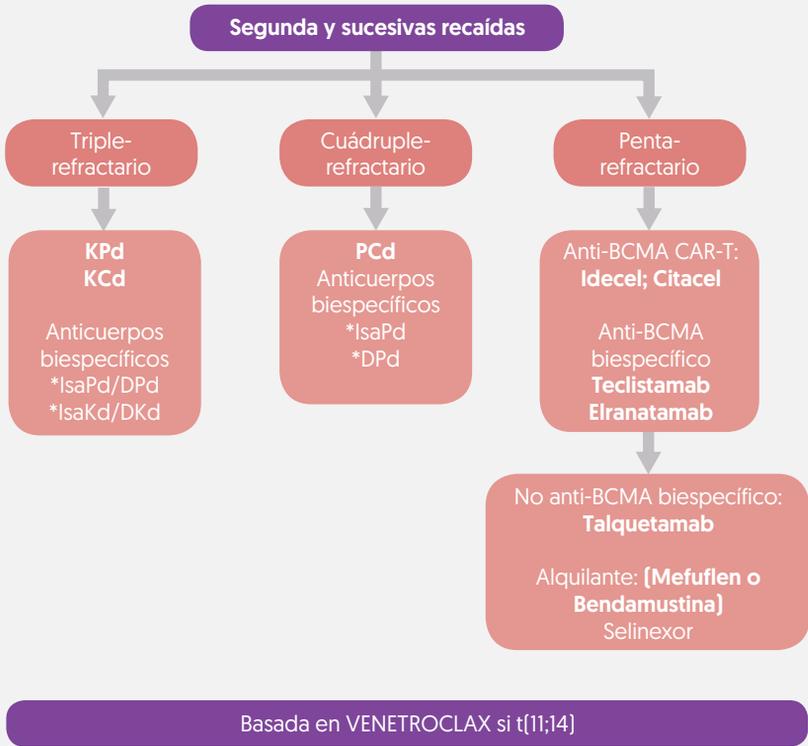
El objeto de esta Guía es apoyar al clínico en la búsqueda de la mejor opción y combinación terapéutica.

Previamente a la elección de la nueva línea de terapia, se debe tener en cuenta:

- **Factores dependientes de la enfermedad:**
 - El tratamiento se debe iniciar en los pacientes con progresión clínica o en aquellos con progresión significativa de la paraproteína.
 - Los pacientes con recaída biológica se pueden beneficiar del inicio de tratamiento de forma precoz, sobre todo si la enfermedad fue agresiva al diagnóstico.
- **Factores dependientes del paciente:**
 - Edad.
 - Comorbilidades.
 - Fragilidad.
 - Reserva medular.



Figura 3. Algoritmo de tratamiento de paciente con segunda y sucesivas recaídas.



BCMA: antígeno de maduración de linfocitos B; CAR-T: células T modificadas con receptor quimérico antígeno-específico; DPd: daratumumab-pomalidomida-dexametasona; DKd: daratumumab-carfilzomib-dexametasona; IsaKd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; IsaPd: isatuximab-pomalidomida-dexametasona; KPd: carfilzomib-pomalidomida-dexametasona; KCd: carfilzomib-ciclofosfamida-dexametasona; PCd: pomalidomida-ciclofosfamida-dexametasona; *: si sensibilidad previa a anti-CD38 se puede valorar combinación con anti-CD38. Triple-refractario: progresión durante el tratamiento o en los 60 días después de finalizar el tratamiento con un inhibidor del proteasoma, con un inmunomodulador y con un anticuerpo monoclonal anti-CD38; Cuádruple-refractario: progresión durante el tratamiento o en los 60 días después de finalizar el tratamiento con dos inhibidores del proteasoma, con un inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38; Penta-refractario: progresión durante el tratamiento o en los 60 días después de finalizar el tratamiento con dos inhibidores del proteasoma, con dos inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

● **Factores dependientes del tratamiento:**

- Esquemas utilizados previamente, así como toxicidad a los mismos (que implique cambio de estrategia, ajuste de dosis o elección de vía de administración), el tipo de respuesta conseguida y la duración de ésta.
- Priorizar uso de trípletes frente a dobletes, dado que han demostrado superioridad en SLP y SG.
- No olvidar el tratamiento de soporte.
- Valorar como primera opción, siempre que sea posible, la inclusión en un ensayo clínico.

8.2.1. Esquemas utilizados en recaídas sucesivas

● **IsaPd (isatuximab + pomalidomida + dexametasona)**

Ensayo clínico	Población	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
ICARIA IsaPd vs. Pd (n = 307)	2 tratamientos previos, incluidos lenalidomida e inhibidores del proteasoma Mediana líneas: 3 Excluidos pacientes refractarios a anti-CD38	60% vs. 35% [p < 0,0001] EMRI: 7% vs. 0%	11,5 vs. 6,5 [p < 0,001]	24,6 vs. 17,7 [p = 0,028]
	Refractarios a inhibidores del proteasoma: 75% Refractarios a lenalidomida: 92,5% Refractarios a inhibidores del proteasoma y lenalidomida: 71%			

- El estudio fase 3 ICARIA comparaba Isa-Pd frente a Pd en pacientes que habían recibido ≥ 2 líneas previas, incluyendo lenalidomida y bortezomib.
- La toxicidad fue comparable entre los dos brazos de tratamiento y mayoritariamente fue hematológica (toxicidad grado 3-4: neutropenia 84% vs. 70% y trombopenia 30% vs. 24% con Isa-PD y Pd, respectivamente).

● **Dara-Pd (daratumumab + pomalidomida y dexametasona)**

Ensayo clínico	Población	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
APOLLO Dara-PDv vs. Pd (n = 304)	≥ 2 tratamientos previos Mediana líneas: 2 (1-5) Excluidos pacientes refractarios a P o expuestos a anti-CD38	69% vs. 46% [p < 0,0001] EMR: 9% vs. 2%	12,4 vs. 6,9 [p < 0,0018]	34,4 vs. 23,7
Refractarios a inhibidores del proteasoma: 48% Refractarios a lenalidomida: 80% Refractarios a inhibidores del proteasoma y lenalidomida: 42				

- El estudio fase 3 APOLO explora la adición de daratumumab a pomalidomida y dexametasona, demostrando la superioridad de la triple terapia en la reducción del riesgo de progresión y muerte comparado con pomalidomida y dexametasona.

● **KPd (carfilzomib + pomalidomida y dexametasona)**

Ensayo clínico	Población	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
EMN011/ HOVON114 EudraCT 2013-003265- 34 KPD (n = 112)	1ª recaída o enfermedad refractaria primaria: 100% Refractarios a bortezomib y lenalidomida: 100%	92% 42% fueron a trasplante	26	67

- Esquema interesante para rescate de paciente refractarios a lenalidomida y doble refractarios (a bortezomib y lenalidomida). Son resultados basados en estudios fase 2.
- Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron toxicidad hematológica (41%), toxicidad cardiovascular (6%), toxicidad respiratoria (3%), infecciones (17%) y neuropatía (2%).

● **KCd (carfilzomib + ciclofosfamida y dexametasona)**

Ensayo clínico	Población	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
GEM-KyCyDex KCd vs. Kd (n = 197)	Tratamientos previos: 1 [1-3] Refractarios a lenalidomida: 44% vs. 46%	70% [20%] en ambos grupos	19,1 vs. 16,6 (p < 0,057)	

- Interesantes resultados del ensayo fase 2 GEM Kycydex del Grupo Español de Mieloma Múltiple. Se comparó la combinación de carfilzomib [dosis semanal de 70 mg/m²] con ciclofosfamida y dexametasona (KCd) frente a carfilzomib y dexametasona (Kd) en pacientes con mieloma en recaída después de 1-3 líneas previas. La combinación no demostró superioridad respecto a Kd después de 1-3 líneas previas, pero se observó un beneficio significativo en SLP en el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida [18,4 vs. 11,3 meses, p = 0,043].
- La adición de ciclofosfamida a Kd no añadió más toxicidad excepto para infecciones graves [7% vs. 2%].

● **PCd (pomalidomida + ciclofosfamida y dexametasona)**

Ensayo clínico	Población	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
PCD (n = 33)	Tratamientos previos: 3 [2-6] Refractarios a lenalidomida: 100% Refractarios a bortezomib: 50%	73% [12%]	13,3	57,2

- Esta triple combinación oral consiguió resultados muy interesantes en este ensayo fase 2. Cabe comentar que casi la mitad de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo y todos eran refractarios a lenalidomida y la mitad también a inhibidor del proteasoma.
- La principal toxicidad fue hematológica, con neutropenia en el 89%, trombocitopenia en el 23% y anemia en el 17%, pero generalmente no se asoció con infecciones o sangrado. El 83% de los pacientes precisaron al menos una dosis de factores de crecimiento. La neutropenia febril solo se presentó en cinco casos [14%].

8.2.2. Otros nuevos fármacos

- **Melflufen (péptido conjugado melfalán-flufenamida)**

Recibió aprobación en febrero de 2021 por la Food and Drug Administration (FDA) sobre la base de los resultados del estudio HORIZON (fase 2: melflufen-dexametasona), con tasas de respuesta del 26% y una SLP de 3,9 meses en pacientes triple-refractarios. En julio de 2021, la misma agencia solicitó una interrupción de los ensayos en marcha debido a los resultados del estudio OCEAN, ensayo fase 3 aleatorizado que compara melflufen y dexametasona frente a pomalidomida y dexametasona en pacientes con 2-4 líneas de terapia previas. El ensayo cumplió su objetivo primario de superioridad en SLP: 6,8 vs. 4,9 meses (HR: 0,79), pero la SG fue peor en la rama experimental (HR: 1,10). Los pacientes con SG más cortas son los tratados con melflufen que previamente se habían sometido a trasplante autólogo: SG de 16,7 meses en rama melflufen vs. 31 meses en la rama control (PD), debido a la alta toxicidad del esquema en este contexto. El fármaco está aprobado en MMRR, en combinación con dexametasona, en el tratamiento de paciente con MM que ha recibido al menos tres líneas de tratamiento anteriores cuya enfermedad sea resistente a al menos un IP, un IMiD y un anti-CD38 y que ha demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En caso de pacientes con un TASPE, el tiempo transcurrido hasta la progresión deberá ser al menos de tres años desde el trasplante.

Ensayo clínico	Población	TRG [≥ RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
OCEAN Md vs. Pd (n = 474)	Tratamientos previos: 3 [2-3]	73% [≥ RC 12%]	6,8 vs. 4,9 No trasplante previo: 9,3 vs. 4,6	19,8 vs. 25 No trasplante previo: 21,6 vs. 16,5

- **Selinexor**

Una vez cerrado el acceso expandido, este fármaco se podría conseguir por uso compasivo en situaciones especiales. Está aprobado por la EMA en dos contextos: en combinación con dexametasona en pacientes con MM refractario recidivante (MMRR) con al menos cuatro terapias previas, según los resultados del ensayo STORM en pacientes penta-refractarios [tasa de respuesta del 26% y mediana de SLP de 3,7 meses], y en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con una línea de terapia previa, con base en los resultados del ensayo BOSTON, que comparó selinexor-VD frente a VD en pacientes con MMRR con 1-3 líneas previas, con una SLP de 13,9 vs. 9,5 meses. La dosis aprobada de selinexor fue de 100 mg una vez a la semana. Los efectos adversos más significativos son: trombopenia grave, náuseas, pérdida de peso importante y trastornos electrolíticos [hiponatremia e hipofosfatemia]. En el momento actual hay en estudio de dosis menores [40-60 mg semanales] para mejorar el perfil de toxicidad. Su acceso expandido está disponible y de manera gratuita de dos maneras:

- **SVd:** para pacientes que hayan recibido al menos una terapia previa.
- **Sd:** en pacientes penta-refractarios.

Ensayo clínico	Población	TRG [\geq RC] %	SLP (meses)	SG (meses)
STORM Sd (n = 122)	Tratamientos previos: 7 [3-18] Refractarios a inhibidores del proteasoma, lenalidomida y anti-CD38: 100%	26% [\geq RC 2%]	3,7	
STOMP Svd (n = 42)	Tratamientos previos 3 [1-11] Refractarios a inhibidores del proteasoma: 50% Refractarios a inhibidores del proteasoma y lenalidomida: 45%	63% [8%]	9 (n = 40 pacientes evaluables)	

● **Venetoclax**

No aprobado ni financiado. Se podría utilizar a través del uso de medicamentos en situaciones especiales, opción que se debe valorar en pacientes con t[11;14], presente aproximadamente en un 20% de los pacientes con MM. No está claro en qué momento de la secuencia de tratamiento sería más adecuado incorporarlo. El estudio BELLINI, que comparaba VEN-VD frente a VD en MMRR, con o sin t[11;14], se cerró de forma precoz por un aumento de mortalidad [fundamentalmente infecciosa] en la rama experimental (menor SG en la rama experimental). El beneficio en SLP y SG se mantiene en los pacientes con t[11;14] o sobreexpresión de BCL-2, contexto en el que se ha seguido explorando la eficacia del fármaco.

9. INMUNOTERAPIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

9.1. TIPOS DE INMUNOTERAPIA

El advenimiento de los diferentes esquemas de tratamiento en la recaída y la mejora de los esquemas de tratamiento en la inducción (tripletes y cuadrupletes) han mejorado significativamente los resultados en pacientes con MM, pero mantener una respuesta duradera en pacientes muy pretratados sigue siendo un desafío.

Las estrategias de inmunoterapia utilizadas contra el MM funcionan de distinta manera y es preciso aclarar sus mecanismos de acción para entender las expectativas de respuesta, efectos adversos y el posible uso secuencial que pueda ser necesario en el manejo del paciente con MM triple-expuesto.

La diana terapéutica más ampliamente utilizada es el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), pero también existen otras dianas, como pueden ser GPRC5D o FcRH5.

9.2. ANTICUERPOS CONJUGADOS

Los anticuerpos conjugados son AcMo ligados a agentes citotóxicos, lo que favorece una alta concentración del fármaco libre dentro del tumor.

Belantamab mafodotina es un AcMo inmunoconjugado de acción directa sobre el receptor del BCMA. Actualmente existen ensayos clínicos en marcha que evalúan su eficacia y seguridad en combinación con bortezomib o pomalidomida.

9.3. ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Los anticuerpos biespecíficos son agentes terapéuticos diseñados para unir simultáneamente células T endógenas y células tumorales mediante la unión a un epítipo de célu-

las T [generalmente CD3] y un antígeno tumoral extracelular [generalmente BCMA o GPRC5D] que, a su vez, estimula la actividad de las células T citotóxicas y la liberación de gránulos citotóxicos que conducen a lisis tumoral.

Teclistamab

Es un anticuerpo IgG4 humanizado biespecífico dirigido contra el receptor CD3 de los linfocitos T y contra el BCMA que se encuentra expresado selectivamente en la superficie de los linfocitos B y de las CP.

Actualmente tiene indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMiD, un IP y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

El beneficio clínico se ha demostrado en la población del estudio MajesTEC-1, en una población muy pretratada y con un buen estado funcional. En la población tratada [165 pacientes], el teclistamab ha demostrado, tras una mediana de seguimiento inicial de 14,1 meses, estar asociado a una TRG del 63%, con una tasa de MBRP o mejor del 58,8%, una RCs en el 32,7% de los sujetos y una mediana de duración de la respuesta [DR] de 18,4 meses. La mediana de tiempo hasta la primera RP, MBRP, mejor respuesta y RC fue rápida, alcanzando respuestas profundas con EMR negativa en 44 sujetos [26,7%] tratados. Con un seguimiento de 22,8 meses, la TRG ha sido del 63%, con RC en el 45,5% de los sujetos, una mediana de SLP de 11,3 meses y una DR de 21,6 meses.

Teclistamab se administra por vía subcutánea [SC]. La dosis recomendada es de 1,5 mg/kg semanal, precedida de dosis escalonadas de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg para reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de liberación de citocinas [SLC]. En pacientes que presentan una RC o mejor durante un mínimo de seis meses, se puede considerar una reducción en la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC cada dos semanas. Con respecto a la premedicación, se debe administrar 1-3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalado para reducir el riesgo de SLC: corticosteroides [dexametasona, 16 mg por vía oral o vía intravenosa [IV]]; antihistamínicos; antipiréticos [paracetamol, 650-1.000 mg o equivalente por vía oral o IV]. También puede ser necesaria la premedicación antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalado, debido a retrasos en la administración, o pacientes que han experimentado SLC.

Todos los pacientes experimentaron efectos adversos. Se notificaron retrasos del ciclo en 169 sujetos [56,0%], retrasos de la dosis en 52 sujetos [17,2%] y omisiones de la dosis en 185 sujetos [61,3%]. Los efectos adversos más frecuentes fueron las citopenias: neutropenia [71%], anemia [52%] y trombocitopenia [40%]. Las infecciones ocurrieron en el 76% de los pacientes, siendo de grados 3-4 en el 45%. El SLC ocurrió en el 72% de los pacientes, aconteciendo la mayor parte durante la fase de escalada y siendo mayor de grado 2 únicamente en el 0,6% de los casos. La toxicidad neurológica ocurrió en el 15% de los pacientes, siendo la cefalea la manifestación más frecuente, mientras que la incidencia de síndrome de neurotoxicidad asociada a células

inmunoefectoras (*Immune effector Cell–Associated Neurotoxicity Syndrome* [ICANS]) se situó en el 3%.

Elranatamab

Es un anticuerpo biespecífico IgG2 kappa humanizado que se une específicamente a BCMA en la célula tumoral y al CD3 en el linfocito T induciendo una respuesta citotóxica selectiva sobre las células mielomatosas.

Actualmente tiene indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMiD, un IP y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Se administra por vía SC y las dosis de escalada son de 12 mg el día 1 y 32 mg el día 4, seguidas de una dosis de tratamiento completa de 76 mg a la semana, desde la semana 2 hasta la semana 24. Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento y hayan logrado al menos respuesta parcial, el intervalo de administración debe pasar a ser cada dos semanas.

La aprobación se basa en los resultados de la cohorte A (123 pacientes no expuestos a terapia frente a BCMA) del estudio fase 2 no aleatorizado MagnetisMM-3. Con una mediana de seguimiento de 14,7 meses, la TRG fue del 61%, con una tasa de MBRP o mejor del 56,1%, RCs en el 15,4% de los sujetos y una mediana de SLP y de DR no alcanzadas. En una actualización posterior, la mediana de SLP fue de 17,2 meses.

Todos los pacientes tratados con elranatamab ($n = 123$) mostraron efectos adversos, el 70,7% de grados 3-4; los de especial interés fueron SLC, ICANS e infecciones. Todos los casos de SLC e ICANS fueron de grados 1-2 y el 98,8% de los de SLC ocurrieron tras las tres primeras dosis. Las reacciones adversas más frecuentes fueron SLC (57,9%), anemia (54,1%), neutropenia (44,8%) y fatiga (44,3%). La incidencia de SLC grado 3 fue del 0,5%. Las infecciones se observaron en el 69,9% de los pacientes (39,8% de grados 3-4; 6,5% de grado 5). La incidencia de ICANS fue del 3,3% y la de grados 3-4 fue del 1,1%.

Talquetamab

Es un anticuerpo biespecífico IgG4 dirigido contra el receptor acoplado a proteínas G de la familia C, grupo 5 y miembro D (GPRC5D) y los receptores CD3 en el linfocito T.

Tiene indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IP, un IMiD y un AcMo anti-CD38, habiendo progresado en el último tratamiento.

Se administra por vía SC y las dosis de escalada son de 0,01 mg/kg el día 1, 0,06 mg/kg el día 3, 0,4 mg/kg el día 5, 0,8 mg/kg el día 7 y en lo sucesivo una dosis quincenal de 0,8 mg/kg.

Tras una mediana de seguimiento de 8,6 meses, la TRG fue del 73%, con una tasa de MBRP o mejor del 59%. La mediana de SLP fue de 11,9 meses.

Los eventos adversos comunes fueron SLC en el 80% de los pacientes, eventos relacionados con la piel en el 70% y disgeusia en el 57%. Todos los eventos de SLC, excepto uno, fueron de grado 1 o 2. Las infecciones ocurrieron en el 65% (grado 3-4: 16%) de los pacientes, con tasas bajas de infecciones oportunistas. Los efectos adversos dieron lugar a reducciones de dosis en el 8% de los pacientes y a la interrupción en el 8%.

9.4. CAR-T

Las células CAR-T son células T modificadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico dirigido contra un antígeno específico; al unirse el linfocito con el antígeno, se inicia la activación de las células T de forma independiente del antígeno leucocitario humano. Estos constructos constan de un dominio de anticuerpo monocatenario dirigidos frente a antígenos tumorales, los cuales se encuentran conectados a un dominio de señalización intracelular CD3Z junto con dominios coestimuladores (p. ej., CD28, 4-1BB) mediante un espaciador extracelular y un dominio transmembrana.

Más allá de las diferencias entre productos, la terapia CAR-T se compone de diferentes pasos o puntos clave que tienen un gran impacto en los resultados y cada uno de ellos precisa una intervención independiente multidisciplinar. Los principales, pero no los únicos, son la identificación precoz del paciente, la derivación a un centro cualificado, la realización de la aféresis para obtener un producto óptimo, la elección del tratamiento puente, los tiempos de manufacturación, la administración de la linfodepleción y el manejo de las toxicidades inmediatas y tardías.

El tratamiento puente queda a elección consensuada entre centro de origen y centro infusor para intentar reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad antes de iniciar la quimioterapia de linfodepleción.

Los CAR-T aprobados por la FDA y la EMA utilizan el mismo esquema de linfodepleción, con ciclofosfamida 300 mg/m² IV y fludarabina 30 mg/m² IV durante tres días. La terapia CAR-T se debe administrar 5-7 días después de iniciar el régimen de linfodepleción y siempre utilizando una premedicación 30-60 minutos antes de iniciar la perfusión con paracetamol (dosis de 1 g) y un antihistamínico.

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)

Es un CAR-T contra el BCMA que comprende dos anticuerpos de dominio único unidos a un dominio 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

Tiene indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMiD, un IP y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

La TRG fue del 97,9%, el 82,5% de los pacientes lograron una RCs y la mediana de SLP fue de 34,9 meses.

Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia [94%], SLC [89%], trombocitopenia [74%] y anemia [73%]. Las reacciones adversas no hematológicas de grado > 3 más frecuentes fueron aumento de transaminasas [16%], neumonía [7%], SLC [4%] e ICANS [3%].

Idcabtagene vicleucel (ide-cel)

Es un CAR-T que codifica un receptor de antígeno quimérico que reconoce el BCMA. La estructura incluye un dominio anti-BCMA dirigido a la scFv para la especificidad antigénica, un dominio transmembrana, un dominio de activación de linfocitos T CD3-zeta y un dominio coestimulador 4-1BB.

Tiene indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMiD, un IP y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 15,5 meses, la TRG fue del 73,4%, el 32,8% de los pacientes lograron una RCs y la mediana de SLP fue de 8,8 meses.

Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia [91,3%], SLC [81%], trombocitopenia [67%] y anemia [71%]. Las reacciones adversas no hematológicas de grado > 3 más frecuentes fueron infecciones [17,9%], SLC [5,4%] e ICANS [3,1%].

ARI0002h (cesnicabtagene autoleucel)

En España, ante la no financiación de los productos anteriormente expuestos, la única alternativa con CAR-T autorizada para su uso bajo programa de uso compasivo es con ARI0002h, un CAR-T contra el BCMA, molécula coestimuladora 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

En la última comunicación de resultados con este producto se notificó el seguimiento de 60 pacientes infundidos.

Tras una mediana de seguimiento de 23,1 meses, la TRG fue del 95%, con una tasa de MBRP o mejor del 77% y una tasa de RC del 58%. La mediana de SLP fue de 15,8 meses. El 80% de los pacientes recibieron la dosis de refuerzo [booster] entre el tercer y el cuarto mes de la primera infusión, sin efectos adversos.

En la primera infusión, la incidencia de SLC fue del 80%, sin presentar casos de SLC de grados 3-4 ni observarse ningún caso de ICANS.



10. TRATAMIENTO DE SOPORTE

10.1. ENFERMEDAD ÓSEA. HIPERCALCEMIA

Bisfosfonatos

Se debe administrar bisfosfonatos (como el ácido zoledrónico) a todos los pacientes con MM activo, independientemente de la presencia (recomendación de Grado A) o ausencia (recomendación de Grado B) de enfermedad ósea relacionada con el MM en estudios de imagen. Su utilización ha demostrado mejoría tanto en SG como en SLP. El ácido zoledrónico también está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia relacionada con el MM (recomendación de Grado B).

Para los pacientes con MM quiescente, GMSI o plasmocitoma solitario se recomiendan los bisfosfonatos solo si coexiste osteoporosis. El tratamiento del plasmocitoma solitario incluye radioterapia local; si no es útil y el paciente requiriera tratamiento posteriormente por MM activo, se deben administrar entonces bisfosfonatos de acuerdo con las recomendaciones para el MM (recomendación de Grado D).

La posología del ácido zoledrónico es de 4 mg en 15 minutos cada 3-4 semanas. En pacientes con insuficiencia renal [ClCr < 60 ml/min], se hará ajuste de dosis según ficha técnica:

- ClCr 50-59 ml/min: 3,5 mg.
- ClCr 40-49 ml/min: 3,3 mg.
- ClCr 30-39 ml/min: 3,0 mg.
- Insuficiencia renal grave [ClCr < 30 ml/min o creatinina sérica > 3,0 mg/dl]: la administración de ácido zoledrónico está contraindicada. Valorar la administración de denosumab.

El ácido zoledrónico debe administrarse durante al menos 12-24 meses (recomendación de Grado B). Si tras 12 meses se logra al menos una MBRP, puede considerarse disminuir la frecuencia de dosificación a cada 3-6 meses.

Como recomendaciones generales para el uso de bifosfonatos deben considerarse las siguientes:

- Administrar suplementos de calcio y vitamina D a todos los pacientes que reciben bifosfonatos [recomendación de Grado A], pero solo tras la normalización de los niveles séricos de calcio, en caso de hipercalcemia.
- Realizar una revisión dental completa antes del inicio del tratamiento y, si es preciso, realizar los procedimientos necesarios [recomendación de Grado C].
- La educación del paciente es esencial para el cumplimiento de la higiene dental y la ingesta de suplementos, así como para el reconocimiento temprano y la notificación de eventos adversos relacionados con una posible osteonecrosis mandibular [factores de riesgo: extracciones u otro tipo de cirugías dentales, tiempo de exposición a bifosfonatos, mala higiene bucal y edad avanzada]. Se aconseja el uso diario del hilo dental, cepillado regular y óptimo [cepillos superblandos], enjuagues orales antibacterianos y cese del hábito tabáquico.
- En caso de necesidad de procedimiento odontológico invasivo, y si es clínicamente aceptable, se debe suspender temporalmente el uso de bifosfonatos 90 días antes, y se recomienda, si es posible, no reintroducir hasta al menos 90 días tras el procedimiento.
- Considerar la profilaxis antibiótica periprocedimiento.
- Si hay albuminuria y deterioro de la función renal, pensar en los bifosfonatos como posible causa.

Denosumab

El denosumab es un AcMo IgG2 humanizado y altamente específico contra RANKL. Ha demostrado no inferioridad respecto al ácido zoledrónico en el retraso de lesiones óseas relacionadas con el MM. Se recomienda para el tratamiento del MM recién diagnosticado [recomendación de Grado A] y para pacientes con MM en recaída o refractario con evidencia de enfermedad ósea relacionada con el MM [recomendación de Grado B].

La posología del denosumab es de 120 mg por vía SC mensual, de forma indefinida, hasta toxicidad [recomendación de Grado A]. Puede utilizarse en insuficiencia renal, con $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, bajo estricta monitorización [recomendación de Grado D]. Puede utilizarse en la hipercalcemia relacionada con MM cuando el ácido zoledrónico no ha sido eficaz [recomendación de Grado B].

Se puede considerar la reducción de dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento tras 24 meses de tratamiento y si el paciente logra al menos una MBRP. Se recomienda una dosis única de un bifosfonato intravenoso [p. ej., ácido zoledrónico] al menos seis meses después de la última dosis de denosumab para prevenir un posible efecto rebote. Igualmente, se puede considerar la administración de denosumab cada seis meses [recomendación de grado D].

El reinicio del tratamiento con bifosfonatos o denosumab debe valorarse en caso de recaída bioquímica para reducir el riesgo de nuevos eventos óseos (recomendación de Grado B).

Hipercalcemia

Si el nivel de calcio sérico corregido es > 12 mg/dl (sobre todo si es > 14 mg/dl), debe iniciarse el tratamiento de forma urgente:

- Hidratación intensiva con suero fisiológico, para conseguir una diuresis > 100 ml/h.
- Diuréticos: preferentemente de asa (furosemida, 80-100 mg/día).
- Corticoides: dexametasona 40 mg/24 h o hidrocortisona 100 mg/8-12 h.
- Bisfosfonatos: idealmente usar ácido zoledrónico 4 mg por vía intravenosa dosis única (siempre que el nivel de ClCr lo permita). Si ClCr < 30 ml/min, valorar el uso de denosumab.
- Se recomienda iniciar el tratamiento antimieloma lo antes posible.

Enfermedad ósea

- En pacientes con fracturas por compresión vertebral dolorosas (aplastamiento, colapso vertebral con dolor refractario al tratamiento conservador), se recomiendan la cifoplastia con balón (recomendación de Grado A) y la vertebroplastia (recomendación de Grado C).
- Considerar la radioterapia para el dolor no controlado o debido a fracturas patológicas (recomendación de Grado C).
- Considerar la cirugía para la prevención y restauración de fracturas patológicas de huesos largos, inestabilidad de la columna vertebral y compresión de la médula espinal con fragmentos óseos dentro de la cavidad espinal (recomendación de Grado C).
- Considerar la radioterapia adyuvante para fracturas patológicas de huesos largos por un plasmocitoma subyacente, especialmente en pacientes con mínima o nula respuesta al tratamiento sistémico.

Respecto a las complicaciones vertebrales, ante signos y síntomas neurológicos de compresión espinal en un paciente con MM conocido se deberá realizar RM urgente y valoración multidisciplinar por el servicio de Cirugía ortopédica y/u Oncología Radioterápica.

10.2. MANEJO DEL DOLOR

Se debe utilizar la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con los siguientes grupos:

- **Escalón 1** - Analgésicos no opioides: paracetamol, metamizol y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

- **Escalón 2** - Opioides menores: tramadol, codeína.
- **Escalón 3** - Opioides mayores: morfina, fentanilo, oxicodona, tapentadol, entre los de uso más frecuente.
- **Tratamientos coadyuvantes** - Fármacos que se asocian y potencian a los analgésicos para ciertos dolores y síntomas, principalmente el dolor neuropático: amitriptilina, duloxetina, gabapentina, pregabalina, carbamazepina.

Como norma, los fármacos seleccionados en cada caso deben utilizarse en pauta fija, evitando el uso “a demanda”.

En caso de dolor leve o moderado, se inicia en los escalones 1 o 2, mientras que con el dolor intenso se iniciará directamente con el escalón 3.

10.3. INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal moderada/grave está presente en el momento del diagnóstico en un 20% de los pacientes con MM y en un 25% en el curso posterior de la enfermedad. La excreción de proteinuria de cadenas ligeras abundante se correlaciona con el riesgo de depósito tubular de proteína e insuficiencia renal. La hipercalcemia es otro factor que empeora la función renal.

La afectación renal se asocia a un mayor riesgo de complicaciones precoces y a un pronóstico peor en términos de SG. La insuficiencia renal es reversible en función de la gravedad, el tiempo desde la instauración, la proteinuria de Bence-Jones y la presencia de desencadenantes reversibles como infecciones, fármacos nefrotóxicos o hipercalcemia.

La combinación de hipercalcemia $> 11,5$ mg/dl y proteinuria < 2 g/24 h define una insuficiencia renal habitualmente reversible. Más de la mitad de los pacientes con estos factores logran una función renal normal durante los tres primeros meses de tratamiento del MM. Los fármacos que han demostrado más evidencia en la reducción rápida de la proteinuria y, por lo tanto, potencialmente más útiles para revertir la insuficiencia renal son la dexametasona en dosis altas y el bortezomib.

La principal causa de la insuficiencia renal es la nefropatía por cilindros (riñón de mieloma), presente en el 40-63% de los pacientes, seguida por la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (20-25%) y amiloidosis (15-35%).

En cuanto al manejo, debe considerarse el inicio de tratamiento del MM de forma URGENTE, con ajuste de dosis en caso de utilizar agentes que se eliminen vía renal:

- **Medidas generales:**
 - Evitar contrastes yodados, fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos o AINE.
 - Hidratación intensiva [≥ 3 l/d o 2 l/m²/d], uso de diuréticos [preferentemente no “de asa”, pues pueden empeorar el depósito de cilindros].
 - Tratamiento precoz de la hipercalcemia.
- **Plasmaféresis:** solo si hay hiperviscosidad plasmática asociada a MM por IgA, IgM o IgG3.

- **Diálisis:**

- Insuficiencia renal oligúrica.
- Si la hiperhidratación no se tolera (insuficiencia cardíaca), no hay respuesta a las medidas generales, complicaciones secundarias a hipercalcemia, síndrome de lisis tumoral refractario a rasburicasa o aparición de indicaciones propias de diálisis.
- Hemodiálisis con membranas “high cut-off” (HCO-HD) o hemodiafiltración con regeneración de ultrafiltrado mediante adsorción de resina (HFR-SUPRA); el uso de estas técnicas es controvertido, pero hay datos que apoyan su utilización en la nefropatía por cilindros secundaria a MM.
- Inicio precoz del tratamiento antimieloma.

10.4. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Los pacientes con MM tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), cuya incidencia se ha estimado en más del 10% durante el curso de la enfermedad. Desde la introducción de nuevos agentes terapéuticos, incluidos IP, IMiD y AcMo, la trombosis se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. En particular, es bien sabido que los fármacos inmunomoduladores, como la talidomida y la lenalidomida, se asocian con un mayor riesgo de trombosis, especialmente cuando se combinan con altas dosis de esteroides y otras quimioterapias, con una incidencia de trombosis que se acerca al 26% en algunos estudios.

Como en todos los pacientes, en los que tienen MM se debe realizar una tromboprolifaxis ajustada al riesgo. El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) parece ser mayor en los primeros 6-12 meses de tratamiento.

Si bien la duración de la tromboprolifaxis no está clara, generalmente se administra mientras exista riesgo trombótico (tratamiento antimieloma, enfermedad activa o uso de fármacos con riesgo trombótico).

No hay evidencia que recomiende investigación de trombofilia en los pacientes con MM, salvo historia familiar de trombosis.

Estratificación del riesgo y profilaxis

Para evaluar el riesgo de TEV y adoptar las oportunas medidas de prevención se emplean los siguientes modelos:

Escala del IMWG:

Se toman en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- Relacionados con el paciente: obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), EDEV previa, portador de marcapasos o catéter venoso central, enfermedades asociadas (infecciones agudas, insuficiencia renal crónica, cardiopatía, diabetes, trombofilia), hospitalización, cirugía reciente, tratamiento hormonal actual.

- Relacionados con la enfermedad: MM activo, hiperviscosidad, fracturas patológicas de pelvis, fémur o espinal que condicionen inmovilización o requieran cirugía.
- Relacionados con el tratamiento: IMiD, especialmente en combinación con altas dosis de dexametasona, poliquimioterapia o exposición a agentes estimulantes de la eritropoyesis [AEE].

Las recomendaciones del IMWG son:

- Si no hay factores de riesgo o solo hay uno: ácido acetilsalicílico [AAS] 100/300 mg/día.
- Si hay al menos dos factores de riesgo: heparina de bajo peso molecular [HBPM], como enoxaparina 40 mg/día, o tratamiento anticoagulante oral antivitamin K [AVK] a dosis plenas [índice internacional normalizado [INR] diana: 2-3]. Los anticoagulantes orales de acción directa también han mostrado eficacia en este contexto [apixabán 2,5 mg/12 h o rivaroxabán 10 mg/día].
- La dosis de HBPM debe ajustarse según función renal.
- Para los pacientes que desarrollen trombosis venosa profunda [TVP], el tratamiento debe interrumpirse temporalmente y se debe administrar terapia anticoagulante. Cuando se logra una anticoagulación estable se puede reiniciar la quimioterapia.

Escala IMPEDE VTE:

Esta escala está validada para evaluar el riesgo de ETEV en pacientes con MM, asignando una puntuación a los diversos factores que se muestran en la tabla.

Tabla 6. Escala IMPEDE VTE

Predicador	Acrónimo	Puntuación
Inmunomoduladores	I	4
IMC > 25 kg/m ²	M	1
Fractura de pelvis/cadera/fémur	P	4
Eritropoyetina [EPO]	E	1
Doxorrubicina	D	3
Dexametasona		
Dosis alta [> 160 mg/mes]		4
Dosis baja [< 160 mg/mes]		2
Etnia asiática/del Pacífico	E	-3

[Continúa]

Tabla 6. Escala IMPEDE VTE *(Continuación)*

Predicador	Acrónimo	Puntuación
Tromboembolismo previo	V	5
Catéter venoso central o tunelizado	T	2
Tromboprofilaxis	E	
Terapéutica: HBPM o AVK		-4
Profiláctica: HBPM o AAS		-3

Cohorte de derivación (Veterans Affairs Central Cancer Registry)

Puntuación	TEV/No TEV en 6 meses	Incidencia acumulada 6 meses % [IC del 95%]
≤ 3	67/2.245	3,3 [2,5-4,1]
4-7	129/1.553	8,3 [7,1-9,8]
≥ 8	63/389	15,2 [12,1-19]

Según la puntuación total obtenida en la escala IMPEDE VTE:

- Se consideran pacientes de bajo riesgo trombótico los pacientes que presentan una puntuación ≤ 3.
- Se consideran de alto riesgo trombótico los pacientes con una puntuación ≥ 4.

Además del riesgo trombótico, antes de iniciar el tratamiento del MM se recomienda evaluar también el riesgo hemorrágico. Se debe recopilar una historia precisa del paciente e investigar el historial de hemorragia y evaluar el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina, el recuento de plaquetas y el nivel de fibrinógeno.

Los pacientes con alteraciones de las pruebas diagnósticas de primera línea indicativas de predisposición hemorrágica o con antecedentes de hemorragia deben ser evaluados cuidadosamente mediante pruebas diagnósticas de segunda línea en coordinación con un experto en coagulación.

Se consideran contraindicaciones absolutas para la tromboprofilaxis:

- Trombocitopenia grave (plaquetas < 20 × 10⁹/l).
- Hemorragia activa.

- Trastornos hemorrágicos congénitos (hemofilia, enfermedad de von Willebrand, deficiencia grave de factores de coagulación).
- Coagulopatía adquirida que no se puede corregir (p. ej., enfermedad hepática grave).

10.5. ANEMIA

La anemia es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes del MM, presente en hasta el 75% de los pacientes. Siempre se deben excluir otras causas de anemia.

El tratamiento de la anemia incluye:

- Manejo del propio MM.
- Administración de AEE solos o en combinación con hierro por vía intravenosa.
- Transfusión de concentrados de hematíes cuando corresponda.

Deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Durante el tratamiento con AEE se debe monitorizar el estado de las reservas de hierro administrando tratamiento con hierro por vía intravenosa si el índice de saturación de transferrina es < 20% [recomendación de Grado B].
- Se puede administrar un agente AEE a los pacientes con MM en tratamiento quimioterápico que presenten un nivel de Hb < 10 g/dl o con anemia sintomática [recomendación de Grado A].
- Se debe valorar individualmente el riesgo/beneficio en pacientes que presentan factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, como historia previa de trombosis, cirugía, inmovilización prolongada o tratamiento con IMiD [recomendación de Grado D].

Tipos de AEE:

- r-EPO- α por vía subcutánea: 10.000 unidades internacionales (UI) tres veces/semana o 40.000 UI/semana.
- r-EPO- β por vía subcutánea: 30.000 UI/semana.
- Darbepoetina- α por vía subcutánea: 2,25 μ g/kg/semana o 500 μ g cada tres semanas [recomendación de Grado A, Nivel de evidencia 1].

Ajuste de dosis:

- Se puede doblar la dosis si no hay respuesta tras cuatro semanas [recomendación de Grado C, Nivel de evidencia 3]. Si no hay respuesta tras ocho semanas de tratamiento, se puede suspender.
- Se debe ajustar la dosis de forma individualizada para mantener un nivel de Hb de entre 11 y 12 g/dl.

Se suspenderá cuando:

- Se consiga respuesta con Hb > 12 g/dl.
- No se objetive respuesta tras 6-8 semanas de tratamiento.
- Finalice el tratamiento quimioterápico (recomendación de Grado D).

10.6. NEUROPATÍA

La neuropatía en MM es multifactorial, fundamentalmente por los tratamientos recibidos o por comorbilidades (p. ej., diabetes mellitus) y menos por el propio mieloma (síndrome POEMS).

Los fármacos más frecuentemente implicados son:

- Talidomida: da lugar a una neuropatía inicialmente sensitiva, aunque puede tener componente motor o autonómico; frecuentemente es irreversible.
- Bortezomib: produce una neuropatía predominantemente sensitiva distal, en ocasiones dolor neuropático; potencialmente reversible tras su discontinuación.

Manejo:

- Ajuste de la dosis de la medicación [bortezomib/talidomida]. Véase toxicidades en apartado 13.
- Recomendaciones higiénicas: usar calzado holgado, evitar calcetines ajustados, evitar exposición directa a calor, destapar los pies en la cama.
- Tratamiento farmacológico:
 - Bajas dosis de suplementos vitamínicos (vitamina B₆, vitamina C, L-carnitina), si bien no hay evidencia científica que apoye su utilidad. Las altas dosis de piridoxina pueden producir neuropatía periférica.
 - Pregabalina: 150-600 mg/d vía oral, al menos durante tres meses.
 - Gabapentina: 300-2.400 mg/d vía oral.
 - Duloxetina: 30-60 mg/d como tratamiento de segunda línea ante fallo de los anteriores.
 - Amitriptilina: 10-75 mg/d.
 - Tramadol 50-400 mg/d [en caso de dolor crónico].
 - El uso de crema o parches con capsaicina pueden ayudar al control del dolor neuropático.
 - Otros: carbamazepina, ansiolíticos, hipnóticos
- En casos seleccionados (empeoramiento significativo, neuropatía progresiva) valorar la derivación a Neurología o Unidad del Dolor.

10.7. INFECCIONES

Las infecciones son la causa de mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con MM. El aumento de la susceptibilidad a la infección del paciente con MM viene determinado por factores derivados del tratamiento antimieloma, la edad y la inmunodeficiencia que acompaña al MM, resultado de la interacción entre los tratamientos antineoplásicos, la edad y las complicaciones relacionadas con la enfermedad, que engloban hipogammaglobulinemia y alteraciones de la inmunidad humoral y celular.

El riesgo de infección es mayor durante los primeros 2-4 meses de tratamiento, por lo que se plantea, sopesando riesgo/beneficios, el uso de antibioterapia profiláctica antibacteriana en los primeros tres meses del inicio del tratamiento, particularmente en los pacientes que reciben IMiD y/o inmunoterapia, presentan historial de infecciones frecuentes o bien tienen un ISS elevado.

Cabe destacar los resultados del estudio TEAMM, ensayo multicéntrico fase 3, doble ciego y aleatorizado en pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a recibir placebo frente a levofloxacino 500 mg/d oral como profilaxis de infección durante las primeras 12 semanas del tratamiento: el uso de levofloxacino como profilaxis durante las 12 primeras semanas de la terapia redujo significativamente las infecciones bacterianas y la muerte en comparación con la administración de placebo, sin aumentar las complicaciones médicas derivadas de las infecciones.

Herpesvirus. En los pacientes tratados con IP, como bortezomib y carfizomib, y pacientes que reciben tratamiento con AcMo, se recomienda la profilaxis contra herpesvirus en pacientes seropositivos con aciclovir (800 mg/d), valaciclovir (500 mg/d) o famciclovir (250 mg/12 h), realizando esta medicación al menos hasta tres meses tras la finalización del tratamiento antimieloma.

Virus de la hepatitis B. La reactivación del VHB en pacientes en tratamiento con quimioterapia o inmunosupresores puede producirse durante el tratamiento o después de un tiempo prolongado de haberlo finalizado. Por este motivo, los pacientes con antecedentes de hepatitis B deben tratarse con tenofovir, entecavir o lamivudina, empezando por lo menos una semana antes de iniciar el tratamiento antimieloma y manteniéndolo hasta 12 meses después de su finalización. Si se produce una reactivación del VHB, hay que suspender el tratamiento con anti-CD38 e instaurar el tratamiento adecuado en cada caso. En caso de control de la reactivación del VHB, la reinstauración del tratamiento con daratumumab deberá discutirse con expertos en VHB.

Virus de la hepatitis C. En el caso de pacientes con antecedentes de hepatitis C, se recomienda la monitorización de ARN viral y de las enzimas hepáticas. En caso de reactivación, se debe iniciar tratamiento específico por parte del servicio de Enfermedades Infecciosas o Digestivo, según política de cada centro.

Pneumocystis jirovecii. La profilaxis frente a *P. jirovecii* está indicada en pacientes con linfopenia [$< 0,5 \geq 10^9/l$], sobre todo si reciben IP, corticoides o en MMRR. La pauta habi-

tual es con trimetoprim/sulfametoxazol 2-3 veces por semana, y como alternativas se puede usar pentamidina, dapsona o atovacuona.

Inmunoglobulinas intravenosas. Se recomienda el uso de inmunoglobulinas intravenosas en pacientes con infecciones pulmonares graves de repetición y/o pacientes con niveles bajos de IgG (< 400 mg/dl). La dosis recomendada es de 0,4 g/kg cada 3-4 semanas para mantener un nivel de IgG > 500 mg/dl.

Vacunas. La protección que otorgan las vacunas es mayor si se administran en etapas iniciales (GMSI, MM quiescente) que cuando el paciente ya está bajo tratamiento activo o ha alcanzado respuesta. Se debe proceder a la vacunación antes de la aparición de la enfermedad activa o bien cuando se presente una remisión profunda. Los pacientes programados para recibir quimioterapia deben vacunarse al menos dos semanas antes del inicio de la terapia o bien de tres a seis meses después de completar la quimioterapia o el autotrasplante, aunque datos recientes muestran una marcada producción de anticuerpos en pacientes vacunados dentro de los tres meses posteriores al TAPH.

- Se recomienda la vacunación anual contra la gripe estacional y la vacunación contra la COVID-19 a todos los pacientes. También los cuidadores y familiares deben vacunarse contra la gripe y la COVID-19 y seguir las precauciones estándar para la prevención de infecciones.
- Se recomienda la vacuna inactivada contra *Hemophilus influenzae* de forma anual; para lograr protección completa puede considerarse la doble vacunación [separada 30 días entre las dosis].
- Debe procederse a la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* tras el diagnóstico de MM o bien antes de iniciar tratamiento activo.
- Respecto a la vacunación postrasplante, debe seguirse el protocolo de cada centro.
- Se recomienda la administración de la vacuna recombinante contra el herpes zóster [Shingrix®] con dos dosis, separadas dos meses entre ellas. Los pacientes vacunados deben mantener la profilaxis con aciclovir, al no conocer del todo el grado de protección alcanzado por la vacuna.

11. MANEJO DE TOXICIDADES MEDICAMENTOSAS

En las siguientes tablas se describe el manejo de las diferentes toxicidades medicamentosas que puede comportar el uso de los principales fármacos empleados en el tratamiento del MM.

Tabla 7. Manejo de toxicidades por inhibidores del proteasoma (IP)

	Inhibidores del proteasoma		
	Bortezomib	Carfilzomib	Ixazomib
Dosis	1,3 / 1 / 0,7 mg/m ²	Kd/DKd/IsaKd: 56 / 45 / 36 / 27 mg/m ² Lena-Kd: 27 / 20 / 15 mg/m ²	4 / 3 / 2,3 mg
Función renal	- No precisa ajuste de dosis - Diálisis: posdiálisis	- Si IR previa: no ajustar - Durante el tratamiento, si creatinina ≥ 2 × basal, CICr < 15 ml/min, ↓ CICr ≤ 50% basal, hemodiálisis: suspender y reiniciar cuando CICr 25% basal con ↓ 1 nivel de dosis - Diálisis: posdiálisis	- Si IR previa: CICr < 30 ml/min: 3 mg - Si durante tratamiento, grado ≥ 3: suspender hasta basal y reiniciar con ↓ 1 nivel de dosis - Diálisis: independiente

[Continúa]

Tabla 7. Manejo de toxicidades por inhibidores del proteasoma (IP) (Continuación)

	Inhibidores del proteasoma		
	Bortezomib	Carfilzomib	Ixazomib
Función hepática	- Bilirrubina > 1,5 × LSN; 0,7 mg/m ²	- IH previa moderada-grave: sin datos	- IH previa (bilirrubina > 1,5 × LSN): 3 mg - Durante tratamiento, grado 3-4: suspender hasta basal y reiniciar con ↓ 1 nivel de dosis
Toxicidad hematológica	- Iniciar ciclo si: plaquetas ≥ 70.000/μl/RAN ≥ 1.000 - Intraciclo: suspender si plaquetas ≤ 30.000/μl o RAN ≤ 750. Reinicio con ↓ 1 nivel	- RAN ≤ 500 o neutropenia febril: suspender y reiniciar a igual dosis. Sigüientes episodios: suspender y reiniciar con ↓ 1 nivel - Plaquetas < 10.000/μl o sangrado: suspender y reiniciar a igual dosis. Sigüientes episodios: suspender y reiniciar con ↓ 1 nivel	- RAN ≤ 500 o plaquetas ≤ 30.000/μl: suspender y reanudar igual. Sigüientes episodios: ↓ 1 nivel
Toxicidades específicas	Neuropatía: - Grado 1: sin ajuste de dosis - Grado 1 + dolor/ grado 2: 1 mg/m ² o pauta semanal - Grado 2 + dolor/ grado 3: suspender y reiniciar a 0,7 mg/m ² - Grado 4: suspender definitivamente	Cardiovascular: - Vigilar hidratación/ sobrecarga de volumen - Grado ≥ 3: suspender hasta basal y reiniciar con ↓ 1 nivel de dosis	Exantema cutáneo: - Grado 2-3: suspender hasta grado 1 y reanudar a igual dosis. Sigüiente episodio: ↓ 1 nivel. Neuropatía: - Grado 1 + dolor/ grado 2: suspender hasta basal. Reanudar: igual dosis - Grado 2 + dolor/ grado 3: suspender hasta basal y reiniciar con ↓ 1 nivel de dosis - Grado 4: suspender definitivamente

CICr: aclaramiento de creatinina; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; LSN: límite superior de la normalidad; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Tabla 8. Manejo de toxicidades por inmunomoduladores (IMiD)

	Inmunomoduladores		
	Talidomida	Lenalidomida	Pomalidomida
Dosis	200 / 100 / 50 mg	25 / 20 / 15 / 10 / 5 / 2,5 mg	4 / 3 / 2 / 1 mg
Función renal	- No precisa ajuste de dosis	- CICr 30-50 ml/min: 10 mg/día (↓ a 15 mg según respuesta y tolerancia) - lCr < 30 ml/min (sin hemodiálisis): 15 mg cada 48 h - CICr < 30 ml/min (con hemodiálisis): 5 mg/día (tras diálisis)	- No precisa ajuste de dosis - Diálisis: posdiálisis
Función hepática	- No precisa ajuste de dosis	- No precisa ajuste de dosis	- Sin indicaciones específicas - Si IH: monitorización y valoración según evolución
Toxicidad hematológica	- Sin recomendaciones específicas	- Iniciar ciclo si RAN > 1.000/μl y plaquetas > 75.000/μl - Suspender si plaquetas < 30.000/μl. Reinicio si > 50.000/μl con ↓ 1 nivel - Suspender si RAN < 500/μl. Reinicio si RAN > 1.000/μl a igual dosis. Si nuevos episodios, ↓ 1 nivel - Considerar uso G-CSF	- Inicio ciclo si RAN ≥ 1.000/μl y plaquetas ≥ 50.000/μl - Suspender si RAN < 500/μl o neutropenia febril. Reinicio cuando ≥ 1.000/μl con ↓ 1 nivel de dosis - Suspender si plaquetas < 25.000/μl. Reinicio cuando ≥ 50.000/μl con ↓ 1 nivel de dosis - Considerar uso G-CSF

[Continúa]

Tabla 8. Manejo de toxicidades por inmunomoduladores (IMiD) *[Continuación]*

	Inmunomoduladores		
	Talidomida	Lenalidomida	Pomalidomida
Toxicidades específicas	<p>Neuropatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: reducir dosis 50% - Grado 2: interrumpir hasta grado 1. Reiniciar al 50% - Grado 3-4: suspender definitivamente 	<p>Exantema cutáneo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 2-3: suspender; considerar discontinuación - Grado 4: suspender definitivamente <p>Diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar administración de antidiarreicos como loperamida y colestiramina 1 sobre al día, 12 h antes o después de la lenalidomida 	<p>Exantema cutáneo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 2-3: suspender; considerar discontinuación - Grado 4: suspender definitivamente

ClCr: aclaramiento de creatinina; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IH: insuficiencia hepática; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Tabla 9. Manejo de toxicidades por inmunoterapia

	Inmunoterapia (anti-CD38)	
	Daratumumab	Isatuximab
Dosis	1.800 mg SC	10 mg/kg IV
Función renal	- No precisa ajuste de dosis	- No precisa ajuste de dosis
Función hepática	- No precisa ajuste de dosis	- No precisa ajuste de dosis
Toxicidad hematológica	- No se recomienda ajuste de dosis - Si neutropenia/trombopenia, considerar retraso administración hasta resolución	- No se recomienda ajuste de dosis - Valorar G-CSF o retrasar administración en caso de neutropenia
Toxicidades específicas	Reacciones infusionales: - Premedicación (1-3 h previas): dexametasona 20 mg + paracetamol 1.000 mg + anti-H1 + montelukast (opcional) - Posmedicación: dexametasona 20 mg [o equivalente] 1-2 días siguientes. Suspender tras 3 dosis si no hay reacciones a la perfusión - Si EPOC: broncodilatadores + corticoides inhalados. Suspender tras 4 dosis si no hay reacciones a la perfusión	Reacciones infusionales: - Premedicación (15-60 min previos): dexametasona 20-40 mg + paracetamol 1.000 mg + anti-H1 + montelukast (opcional). Valorar suspensión tras 4 dosis si no hay reacción reacciones a la perfusión - Si grado ≥ 2 : suspender y tratar. Reanudar en grado 1 a la mitad de velocidad Velocidad de infusión (volumen 250 ml): - 1ª infusión: 25 ml/h, 60 min; ↓ 25 ml cada 30 min; máx. 150 ml/h - 2ª infusión: 50 ml/h, 30 min; ↓ 50 ml/h en 30 min; luego ↓ 100 ml/h; máx. 200 ml/h - Sucesivas: 200 ml/h [máx.]

CICr: aclaramiento de creatinina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IH: insuficiencia hepática; IV: por vía intravenosa; máx.: máximo; SC: por vía subcutánea.

Tabla 10. Manejo de toxicidades por anticuerpos biespecíficos CD3-BCMA

	Anticuerpos biespecíficos CD3-BCMA	
	Teclistamab	Elranatamab
Dosis	0,06 → 0,3 → 1,5 mg/kg [fase de escalada]. No se recomiendan reducciones de dosis	12 → 32 → 76 mg [fase de escalada]. No se recomiendan reducciones de dosis
Función renal	- No se requiere ajuste de dosis	
Función hepática	- No se requiere ajuste de dosis	
Toxicidad hematológica	<ul style="list-style-type: none"> - RAN < 500/μl: suspender hasta ≥ 500/μl - Neutropenia febril: suspender hasta RAN ≥ 1.000/μl + afebril - Anemia: Hb < 8 g/dl: suspender hasta Hb ≥ 8 g/dl - Plaquetas < 25.000/25.000-50.000/μl con hemorragia: suspender hasta ≥ 25.000/μl y resolución de la hemorragia 	
Toxicidades específicas	<p>SLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: considerar tocilizumab - Grado 2-4: tocilizumab 8 mg/kg según precise cada 8 h. Máximo en 24 h: 3 dosis. Máximo total: 4 dosis. Si no mejora en 24 h, metilprednisolona 1 mg/kg/12 h IV o dexametasona 10 mg/6 h IV hasta ≤ grado 1, con reducción gradual en 3 días - Grado 4: considerar metilprednisolona 1.000 mg 24 h × 3 días. Si no mejora, valorar administrar otros inmunosupresores <p>ICANS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, manejo según algoritmo previo. - Grado 2: dexametasona 10 mg/6 h hasta grado 1; luego, reducción gradual. Considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, tocilizumab según algoritmo previo - Grado 3: dexametasona 10 mg/6 h hasta grado 1; luego, reducción gradual. Considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, tocilizumab según algoritmo previo + dexametasona 10 mg junto con la primera dosis de tocilizumab y continuar cada 6 h hasta grado 1; luego, reducción gradual - Grado 4: Valorar metilprednisolona 1.000 mg/24 h × 3 días. Considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, tocilizumab según algoritmo previo. Valorar metilprednisolona 1.000 mg/24 h con la primera dosis de tocilizumab y continuar cada 24 h durante ≥ 2 días 	

Hb: hemoglobina; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras ; IV: por vía intravenosa; RAN: recuento absoluto de neutrófilos. SLC: síndrome de liberación de citocinas.

Tabla 11. Manejo de toxicidades por anticuerpo biespecífico CD3-GPRC5D

	Anticuerpo biespecífico CD3-GPRC5D
	Talquetamab
Dosis	0,01 → 0,06 → 0,4 → 0,8 mg/kg [fase de escalada]. No se recomiendan reducciones de dosis
Función renal	- No se requiere ajuste de dosis
Función hepática	- No se requiere ajuste de dosis
Toxicidad hematológica	- RAN < 500/μl: suspender hasta ≥ 500/μl - Neutropenia febril: suspender hasta RAN ≥ 1.000/μl + afebril - Anemia: Hb < 8 g/dl: suspender hasta Hb ≥ 8 g/dl - Plaquetas < 25.000/25.000-50.000/μl con hemorragia: suspender hasta ≥ 25.000/μl y resolución de la hemorragia
Toxicidades específicas	SLC: - Grado 1: considerar tocilizumab - Grado 2-4: tocilizumab 8 mg/kg según precise cada 8 h. Máximo en 24 h: 3 dosis. Máximo total: 4 dosis. Si no mejora en 24 h, metilprednisolona 1 mg/kg/12 h IV o dexametasona 10 mg/6 h IV hasta ≤ grado 1, con reducción gradual en 3 días - Grado 4: Considerar metilprednisolona 1.000 mg 24 h × 3 días. Si no mejora, valorar administrar otros inmunosupresores ICANS: - Grado 1: considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, manejo según algoritmo previo - Grado 2: dexametasona 10 mg/6 h hasta grado 1; luego, reducción gradual. Considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, tocilizumab según algoritmo previo - Grado 3: dexametasona 10 mg/6 h hasta grado 1; luego, reducción gradual. Considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, tocilizumab según algoritmo previo + dexametasona 10 mg junto con la primera dosis de tocilizumab y continuar cada 6 h hasta grado 1; luego, reducción gradual. - Grado 4: Valorar metilprednisolona 1.000 mg/24 h × 3 días. Considerar anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones. Si SLC acompañante, tocilizumab según algoritmo previo. Valorar metilprednisolona 1.000 mg/24 h con la primera dosis de tocilizumab y continuar cada 24 h durante ≥ 2 días

[Continúa]

Tabla 11. Manejo de toxicidades por anticuerpo biespecífico CD3-GPRC5D
(Continuación)

	Anticuerpo biespecífico CD3-GPRC5D
	Talquetamab
Toxicidades específicas	<p>Toxicidad oral (incluyendo pérdida de peso):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 3-4: interrumpir hasta estabilización o mejoría y valorar reiniciar a dosis de 0,8/mg/kg cada 4 semanas <p>Toxicidad cutánea y/o ungueal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 3-4: suspender hasta grado 1 o mejor y reanudar a igual dosis <p>Infecciones graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 3-4: interrumpir en la fase de tratamiento hasta que la infección mejore a grado 2 o mejor. En la fase de escalada, interrumpir la administración con cualquier grado hasta que la infección se resuelva.

Hb: hemoglobina; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras; IV: por vía intravenosa; RAN: recuento absoluto de neutrófilos. SLC: síndrome de liberación de citocinas.

Tabla 12. Manejo de toxicidades por melflufen

	Melflufen
Dosis	40 / 30 / 20 /15 mg IV (si peso < 60 kg dosis inicial 30 mg)
Función renal	- ClCr 30-45 ml/min: 30 mg - ClCr < 30 ml/min [sin hemodiálisis]: no se disponen de datos
Función hepática	- No se requiere ajuste de dosis.
Toxicidad hematológica	- RAN < 1.000/ μ l: retrasar administración hasta \geq 1.000/ μ l y reanudar con \downarrow 1 nivel - Plaquetas < 50.000/ μ l: retrasar administración hasta \geq 50.000/ μ l y reanudar con \downarrow 1 nivel - Considerar el uso de G-CSF en pacientes neutropénicos tras su administración
Toxicidades específicas	Toxicidad gastrointestinal: - Las náuseas y la diarrea son muy frecuentes, y los vómitos son frecuentes. Debe valorarse la profilaxis con antieméticos antes y durante la perfusión Infecciones: - No administrar con grado 3-4 hasta que la infección se resuelva. Valorar la posibilidad de reanudar el tratamiento con \downarrow 1 nivel tras su resolución

ClCr: aclaramiento de creatinina; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IV: por vía intravenosa; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Tabla 13. Manejo de toxicidades por selinexor

Selinexor	
Dosis	S-VD: 100 / 80 / 60 / 40 mg SD: 80 + 80 [160] / 100 / 80 / 60 mg
Función renal	- No se requiere ajuste de dosis
Función hepática	- No se requiere ajuste de dosis
Toxicidad hematológica	<ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas 25.000-75.000/μl: administrar con \downarrow 1 nivel. Si presenta sangrado asociado, interrumpir hasta su resolución. Si $<$ 25.000/μl, interrumpir el selinexor, reanudar si \geq 50.000/μl con \downarrow 1 nivel. - RAN 500-1.000/μl: administrar con \downarrow 1 nivel. Si presenta neutropenia febril interrumpir hasta que RAN $>$ 1.000/μl, reanudar con un nivel dosis inferior - Anemia Hb $<$ 8,0 g/dl: reducir con \downarrow 1 nivel
Toxicidades específicas	<p>Hiponatremia (\leq 130 mEq/l):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir y administrar un tratamiento de apoyo adecuado. Reanudar con \downarrow 1 nivel cuando se corrija ($>$ 130 mEq/l) <p>Fatiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 2 [durante \geq 7 días] o Grado 3: interrumpir hasta que la fatiga se resuelva hasta el grado 1 o el valor basal y reanudar con \downarrow 1 nivel <p>Náuseas y vómitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1-2: asociar antieméticos adicionales - Grado 3-4: interrumpir hasta que las náuseas o los vómitos se hayan resuelto \leq grado 2. Iniciar la administración de antieméticos adicionales y reanudar con \downarrow 1 nivel <p>Diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 2: Primer episodio: mantener e instaurar un tratamiento de apoyo. Segundo y posteriores: reducir con \downarrow 1 nivel e instaurar un tratamiento de apoyo - Grado 3-4: interrumpir e instaurar un tratamiento de apoyo. Tras resolución de la diarrea hasta grado \leq 2, reanudar con \downarrow 1 nivel <p>Pérdida de peso [10-20%] y anorexia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir e instaurar un tratamiento de apoyo, hasta que el peso vuelva a ser superior al 90% del peso basal; entonces, reanudar con \downarrow 1 nivel <p>Reacciones adversas oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 2 [excluye cataratas]: realizar un examen oftalmológico e interrumpir e instaurar un tratamiento de apoyo, hasta que los síntomas oculares se hayan resuelto hasta grado \leq 1; reanudar con \downarrow 1 nivel. - Grado \geq 3: suspender permanentemente

Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

12. PLASMOCITOMA SOLITARIO

El plasmocitoma solitario constituye el 5-6% de las neoplasias de CP, con una incidencia de 0,15/100.000 habitantes-año.

Se define como una única masa de CP clonales, con o sin mínima plasmocitosis medular (< 10%) y sin otros síntomas más que aquellos derivados de la propia masa.

Se distinguen dos tipos:

- **Plasmocitoma óseo solitario:** una única lesión lítica por infiltración de CP, con o sin extensión a tejidos blandos adyacentes. Es el tipo más frecuente (70%), predominantemente localizado en vértebras, fémur, pelvis y costillas, siendo raro en el esqueleto apendicular distal.
- **Plasmocitoma extramedular:** masa en tejidos blandos sin contacto con el hueso. Puede tener cualquier localización, aunque es más frecuentes en cabeza-cuello, tracto gastrointestinal y pulmones.

Diagnóstico: se basa en los siguientes hallazgos:

- Lesión destructiva del hueso o masa en tejidos blandos de CP clonales demostrado por biopsia.
- Ausencia de CP clonales en biopsia y aspirado de MO.
- Ausencia de lesiones óseas por técnicas de imagen (TC o RM de cuerpo entero, RM columna y pelvis, PET/TC, a excepción de la lesión primaria).
- Ausencia de daño orgánico (CRAB) atribuible a la proliferación de CP.
- Cuando se trata de un plasmocitoma solitario con mínima infiltración medular: infiltración medular inferior al 10%

Ante ≥ 2 lesiones en ausencia de infiltración medular debe catalogarse como mieloma macrofocal. La presencia de proteína monoclonal en sangre u orina no excluye el diag-

nóstico, ya que está presente en el 30-75% de los casos. La presencia de una lesión lítica en un paciente con gammapatía monoclonal obliga a descartar carcinomas metastásicos.

Factores pronóstico: presenta tendencia a recaída y progresión:

- Plasmocitoma óseo solitario (65-84% a 10 años) frente a plasmocitoma medular (25-35% a 10 años).
- Plasmocitosis medular.
- Ratio de CLL anormal.
- Persistencia de componente monoclonal.

La tasa anual de progresión a mieloma es mayor en los primeros tres años tras el diagnóstico que en los siguientes años (14% vs. 7%).

Seguimiento:

- Seguimiento anual con la misma técnica de imagen utilizada al diagnóstico durante cinco años. A partir de entonces, debe realizarse esta técnica ante sospecha de progresión.
- EF, IF y determinación de CLL en suero de forma periódica.

Tratamiento:

- **Radioterapia:** la radioterapia con intención radical es el estándar de tratamiento, por la alta sensibilidad de las CP a la misma, pudiendo proveer un efectivo control local en el 85-90% de los casos. Las recomendaciones del International Lymphoma Radiation Oncology Group son:
 - Plasmocitoma óseo solitario < 5 cm: 35 a 40 Gy.
 - Plasmocitoma óseo solitario > 5 cm: 40 a 50 Gy.
 - Plasmocitoma extramedular: 40 a 50 Gy.
- **Cirugía:** algunas situaciones requieren intervención quirúrgica 4-6 semanas previas a la radioterapia:
 - Fracturas patológicas.
 - Lesiones con alto riesgo de fractura en huesos de carga.
 - Compresión medular.
 - Dolor por fracturas vertebral por compresión (con o sin desplazamiento dentro del canal espinal) o inestabilidad vertebral.
- **Tratamiento sistémico:** aunque no existe una clara evidencia, se podría valorar si hay infiltración medular mínima o plasmocitomas > 5cm.

13. LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

La leucemia de células plasmáticas [LCP] es una forma rara pero agresiva de MM caracterizada por la presencia de CP que circulan en la sangre periférica.

Los signos y síntomas de presentación pueden incluir los observados en el MM [insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, dolor óseo, anemia] y en otras leucemias [leucocitosis, elevación de LDH, trombocitopenia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia y enfermedad extramedular].

Como criterio diagnóstico, se considera una LCP ante un paciente con MM en el que en frotis de sangre periférica se visualizan $\geq 5\%$ de CP. Con el límite del 2% de células circulantes, se puede identificar un pequeño subconjunto de pacientes con MM [ultra alto riesgo] que se asemeja por sus características a la LCP.

La LCP puede originarse *de novo* [LCP primaria, LCpP] o como una transformación leucémica secundaria de MM [LCP secundaria, LCpS]. Entre ambas formas se aprecian algunas diferencias [edad, presentación y pronóstico].

La mayoría de los casos tienen anomalías citogenéticas complejas, con presencia de células hipodiploides o diploides en más del 80%. Las anomalías más comunes son la del[13q] y la -13, así como la del[17p] en casi la mitad de los casos de LCpP y en tres cuartas partes de los casos de LCpS. La sobreexpresión de CCND1 por t[11;14] es frecuente en la LCP y se encuentra más comúnmente en la LCpP que en la LCpS. La gan/amp 1q21 se observa con mayor frecuencia en la LCpS. La desregulación de MYC también se observa a menudo en la LCP.

Se consideran predictores independientes de peor supervivencia:

- Edad ≥ 60 años.
- Recuento de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$.
- Recuento de CP en sangre periférica $\geq 20 \times 10^9/l$.

La mediana de SG en pacientes con 0, 1 o 2-3 de estos factores de riesgo es de 46, 27 y 12 meses, respectivamente.

Evidencias de manejo

- Existe evidencia moderada de estudios prospectivos y aleatorizados para respaldar el uso de regímenes de inducción estándar similares al mieloma (KRd o RVd), seguido de TAPH para LCPp.
- En pacientes que puedan ser candidatos, existe evidencia moderada que respalda el uso de TAPH después de la inducción para LCPp.
- Existe evidencia moderada que respalda el uso de mantenimiento con RVd para la LCPp.
- Existe evidencia moderada de estudios retrospectivos que respalda el uso de cuádrupletes (Dara-VCd, Dara-VRd, Dara-VTD).
- Existen reportes de casos tratados con terapia CAR-T.
- Existen reportes de casos con t(11;14) tratados con venetoclax.
- La inducción intensificada de Dara-CVRd y TPHA resulta en una alta tasa de negatividad de EMR en pacientes con MM de ultra alto riesgo/LCP.

Tratamiento

- Se considera la inducción con carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd) seguida por un doble TAPH, cuatro ciclos de consolidación de KRd y luego mantenimiento con carfilzomib [27 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 2, 15 y 16 durante los primeros 12 ciclos de 28 días; luego, 56 mg/m² en los días 1 y 15 en todos los ciclos posteriores] y lenalidomida [10 mg por vía oral en los días 1 a 21] hasta la progresión.
- Los pacientes elegibles para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos pueden recibir un autotrasplante seguido de un alotrasplante de intensidad reducida y luego mantenimiento con carfilzomib-lenalidomida.
- Los pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden recibir tratamiento con ocho ciclos de inducción de KRd seguidos de mantenimiento con carfilzomib y lenalidomida hasta la progresión.

14. OTRAS GAMMAPATÍAS

Las gammopatías monoclonales representan un amplio abanico de patologías asociadas a la proliferación monoclonal de CP cuya manifestación común es la presencia de moléculas de inmunoglobulinas (Ig) de aspecto monoclonal en plasma y/u orina (componente monoclonal [CM] o paraproteína). Estas inmunoglobulinas monoclonales son producidas en la MO por clones de CP anormalmente expandidas y en cantidades que permiten su visualización en el laboratorio mediante técnicas de inmunofijación en suero y/u orina. En ocasiones, el clon también puede ser de linfocito o linfoplasmocito, sobre todo cuando el CM es de tipo IgM.

14.1. GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

La GMSI se define como la presencia de un nivel de proteína monoclonal en suero < 3 g/dl, menos de un 10% de CP en la MO y ausencia de daño orgánico. Su incidencia aumenta con la edad, siendo de alrededor del 3% en personas mayores de 50 años.

La GMSI puede progresar a MM, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenström (MW) o linfoma. El riesgo de progresión anual es del 1%, pero este riesgo continúa incluso después de 25 años de observación, siendo la probabilidad acumulada de progresión del 12% a los 10 años, del 25% a los 20 años y del 30% a los 25 años.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico requiere los siguientes cuatro criterios:

- CM en suero < 3 g/dl.
- CM en orina < 500 mg/24 h.
- CP clonales en MO $< 10\%$.
- Ausencia de daño orgánico (CRAB) o amiloidosis atribuible a la neoplasia de CP.

Modelos predictivos de riesgo de progresión

Los factores de riesgo de progresión son:

Tabla 14. Clasificación de las GMSI en función del tipo de CM

GMSI	Definición	Riesgo de progresión	Tipo de progresión
GMSI de cadenas ligeras (0,7-0,8%)	<ul style="list-style-type: none"> - Ratio de CLL anormal (< 0,26 o > 1,65) - Incremento de la cadena ligera afectada (incremento CLL kappa con ratio > 1,65 e incremento CLL lambda con ratio < 0,26) - Ausencia de expresión de cadena pesada de Ig en inmunofijación - CM en orina < 500 mg/24 h - CP clonales MO < 10% - Ausencia de daño orgánico relacionado (CRAB) o amiloidosis que pueda ser atribuible a proliferación CP 	0,3% por año	- MM cadenas ligeras, amiloidosis AL
GMSI IgM (15-20%)	<ul style="list-style-type: none"> - CM sérico IgM < 3 g/dl - Células linfoplasmocitoides en MO < 10% - Ausencia de daño orgánico relacionado con infiltración CP 	1,5% por año	- Macroglobulinemia Waldenström, amiloidosis [AL, AHL, AH], SLPC
GMSI no IgM	<ul style="list-style-type: none"> - CM sérico (no IgM) < 3g/dl - CP clonales MO < 10% - Ausencia de daño orgánico relacionado (CRAB) o amiloidosis que pueda ser atribuible a proliferación CP 	1% por año	- MM, plasmocitoma solitario, amiloidosis (AL, AHL, AH)

AH: amiloidosis de cadenas pesadas; AHL: amiloidosis de cadenas pesadas y ligeras; AL: amiloidosis de cadenas ligeras; CLL: cadenas ligeras libres; CM: componente monoclonal; CP: células plasmáticas; CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea; SLPC: síndrome linfoproliferativo crónico.

- **Tamaño del CM:** es el factor más importante para predecir el riesgo de progresión. A los 20 años del diagnóstico de una GMSI, el riesgo de progresión a MM u otro trastorno relacionado es del 14% para pacientes con CM < 0,5 g/dl, del 25% para CM de 1,5 g/dl, del 41% para CM de 2 g/dl y del 49 % con CM de 2,5 g/dl. Un aumento progresivo del tamaño del CM durante el primer año de seguimiento es un factor de riesgo importante de progresión.
- **Tipo de CM:** el riesgo de progresión del CM tipo IgA e IgM es mayor que el del componente IgG, siendo este último isotipo el más frecuente encontrado en estudios poblacionales.
- **CP en MO:** la presencia de > 5% de CP en la MO es un factor independiente de riesgo de progresión en una serie. Baldini y colaboradores reconocieron una tasa de transformación maligna del 6-8% durante el seguimiento si la infiltración medular era < 10% y la ratio fue del 37% para aquellos con infiltración de CP del 10-30%.
- **Ratio de CLL en suero:** en varios estudios se ha relacionado la presencia de una ratio de CLL en suero anormal con mayor riesgo de progresión, independientemente del tamaño y del tipo de CM.

Tabla 15. Riesgo de progresión de GMSI a MM según factores de riesgo

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	Riesgo de progresión a los 20 años (%)
Bajo	0 factores de riesgo	5
Bajo-intermedio	1 factor de riesgo	21
Intermedio-alto	2 factores de riesgo	37
Alto	3 factores de riesgo	58

Factores de riesgo: CM \geq 1,5 g/dl, IgA o IgM, ratio de CLL en suero alterada. Adaptada Rajkumar y colaboradores. Blood 2005;106:812-7.

Tabla 16. Diferencias en riesgo de progresión en GMSI IgM frente a no IgM

Tipo de GMSI	Factores de riesgo	Riesgo de progresión a los 20 años (%)
GMSI IgM	0	19
	1	41
	2	55
GMSI no IgM	0	7
	1	20
	2	30

Factores de riesgo: CM \geq 1,5 g/dl, IgA o IgM, ratio de CLL en suero alterada. Adaptada de Bergstrom y colaboradores, Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(7), e352-67.

14.2. GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL

La gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) representa un grupo de trastornos en los que una inmunoglobulina monoclonal (CM) secretada por un linfocito B no maligno o premaligno o por un clon de CP causa una lesión renal atribuible a dicha proteína.

La lesión renal por depósito de las proteínas monoclonales puede ocurrir en los glomérulos, los túbulos, los vasos y/o el intersticio renal.

El International Kidney and Monoclonal Gammopathy (IKMG) ha elaborado una clasificación de consenso de enfermedades asociadas a GMSR basada en las características de los depósitos.

Diagnóstico

Se considera que debe sospecharse una GMSR ante todo paciente que presente una gammapatía monoclonal junto con un deterioro de la función renal inexplicable y/o proteinuria. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante biopsia renal, con la demostración de depósitos monoclonales como causa del daño renal. Como estudios complementarios se consideran los siguientes:

- **Estudio de proteínas:** EF e IF en suero y orina, así como determinación de CCL en suero.
- **Estudio de MO:** el análisis debe incluir estudios de clonalidad (para células B y CP) mediante técnicas citométricas o inmunohistoquímicas.
- **Otros estudios:**
 - Estudios radiológicos: los pacientes sin clon detectable en MO o con una proteína monoclonal IgM tienen más probabilidades de tener un proceso linfoproliferativo B, siendo necesario en estos casos realizar una prueba de imagen para detectar un cuadro poliadenopático.
 - Citometría de sangre periférica: puede detectar clones pequeños de bajo grado, como los de la leucemia linfocítica crónica y la linfocitosis monoclonal benigna.

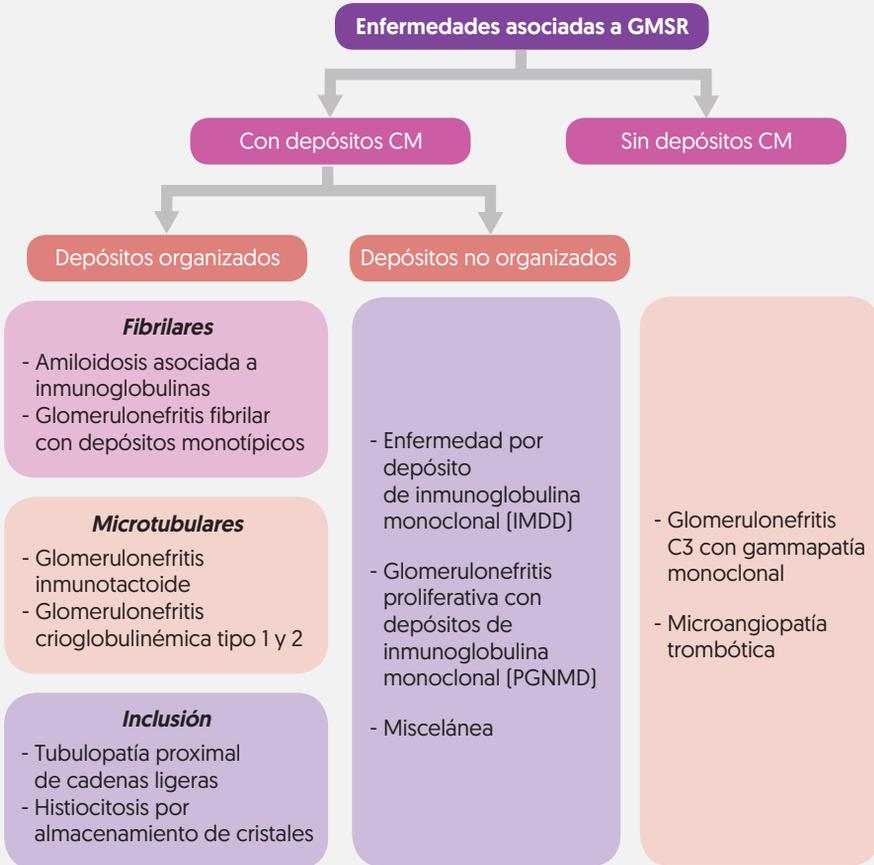
Algunos pacientes, especialmente aquellos con glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Ig monoclonal (75%), no presentan CM en suero ni en orina y no se detectan células clonales en MO: en estos casos, el diagnóstico se basará exclusivamente en la biopsia renal.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento debe ser preservar la función renal y, si hay una lesión renal ya establecida, evitar la progresión de la misma.



Figura 4. Enfermedades asociadas a GMSR según características de los depósitos.



Adaptado de Barwad y colaboradores. Glomerular Dis 2022;2(4):153-63.

El enfoque del tratamiento va a estar determinado por:

- El tipo patológico de la lesión renal.
- La naturaleza del clon que produce la inmunoglobulina.
- La probabilidad de evitar y/o revertir el daño renal.

En la actualidad se siguen las pautas de tratamiento propuestas por el Grupo de Trabajo del IKMG, como se muestra en la tabla.

Tabla 17. Tratamiento de la GMSR propuesto por el Grupo de Trabajo del IKMG

Enfermedad por depósito de Ig monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> - ERC I-III: CFM + Dexa + Borte. TASPE en casos seleccionados - ERC IV-V: CFM + Dexa + Borte a fin de preservar órganos extrarrenales. Si candidato a Tx renal: TASPE
Glomerulonefritis proliferativa con depósito Ig monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> - ERC I-II + proteinuria < 1 g/día + sin evidencia de progresión renal: observación - ERC I-II + proteinuria > 1 g/día + evidencia de progresión renal o ERC III-IV: CFM + Dexa + Borte. Considerar regímenes con rituximab cuando existe un clon CD20 (\pm CFM o Benda) - ERC V + si candidato a Tx renal: TASPE
Crioglobulinemia tipo I	<ul style="list-style-type: none"> - Si poca sintomatología sistémica. Observación. - Enfermedad sistémica o progresiva: <ol style="list-style-type: none"> 1. Si clon plasmocítico: Borte + Dexa \pm IMiD. Considerar TASPE en casos seleccionados 2. Si clon linfoplasmocítico: regímenes con rituximab - En casos con síntomas sistémicos agudos, debería asociarse con intercambio plasmático
Glomerulonefritis inmunitoactoide	<ul style="list-style-type: none"> - ERC avanzada: CFM y/o Benda + esteroides \pm rituximab - Gammapatía monoclonal aislada: Borte
Síndrome de Fanconi	<ul style="list-style-type: none"> - ERC I-III: CFM + Borte o IMiD. Segunda línea: TASPE - ERC IV-V + si candidato a Tx renal: TASPE - ERC IV-V + no candidato a Tx renal: observación

Benda: benadamustina; Borte: bortezomib; CFM: ciclofosfamida; Dexa: dexametasona; ERC: enfermedad renal crónica; IMiD: inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida); TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Tx: trasplante.

Una alternativa de tratamiento en pacientes no respondedores sería el uso de daratumumab (clon plasmocítico) o inhibidores de la tirosina cinasa (clones linfoides o linfoplasmocíticos).

En pacientes con enfermedad renal en fase terminal solo se planteará tratamiento a aquellos que sean candidatos a trasplante renal, para evitar la recurrencia sobre el injerto. En estos pacientes es muy importante conseguir una remisión hematológica completa antes del trasplante con quimioterapia y/o TASPE.

Con respecto a la valoración de la respuesta al tratamiento, debido a la baja carga de enfermedad, la evaluación de una respuesta hematológica generalmente se basa en los criterios hematológicos y de respuesta orgánica de la amiloidosis AL.

Tabla 18. Criterios de valoración de respuesta al tratamiento

Categoría	Criterio de respuesta orgánica
Respuesta hematológica	<p>Respuesta completa (todos de los siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - IFs e IFo negativa para CM - Ratio de CLL normalizada <hr/> <p>MBRP: reducción de diferencial CLL < 40 mg/l</p> <hr/> <p>Respuesta parcial: 50% reducción de diferencial CLL</p>
Respuesta orgánica	<p>Riñón: 30% de reducción en la proteinuria de 24 h o reducción de la misma por debajo de 0,5 g/24 h en ausencia de insuficiencia renal progresiva, definida como un descenso de tasa de filtración glomerular del 25% sobre el valor basal</p> <hr/> <p>Corazón (basada en NT-proBNP): reducción de NT-proBNP del 30% y > 300 ng/l sobre el valor inicial (el valor basal de NT-proBNP tiene que ser ≥ 650 ng/l para ser valorable)</p> <hr/> <p>Corazón (basada en BNP): reducción de BNP del 30% y > 50 ng/l sobre el valor inicial (el valor basal de BNP tiene que ser ≥ 150 ng/l para ser valorable)</p>

BNP: péptido natriurético cerebral; CLL: cadenas ligeras libres; CM: componente monoclonal; IFo: inmunofijación en orina; IFs: inmunofijación en suero; MBRP: muy buena respuesta parcial; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal tipo B.

De forma general, la respuesta hematológica y la renal suelen estar bien correlacionadas, aunque esta última puede no manifestarse hasta transcurridos más de 12 meses.

14.3. GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO CLÍNICO

El término gammapatía monoclonal de significado clínico (MGCS) se refiere a un trastorno clonal de células B que no cumple con los criterios actuales para trastornos malignos pero produce una proteína monoclonal que, directa o indirectamente, provoca daño a los órganos.

Los aspectos clínicos e histopatológicos deben ser considerados en una asociación causal entre el daño orgánico y las proteínas monoclonales.

Los daños orgánicos más comunes son aquellos que producen daño neurológico, renal o cutáneo, aunque alguno de los síndromes incluye afectación a nivel de varios órganos.

14.3.1. Gammopatías monoclonales de significado neurológico

Síndrome CANOMAD

Síndrome poco común caracterizado por una neuropatía crónica con ataxia sensorial, debilidad motora ocular y/o bulbar en presencia de una IgM monoclonal que reacciona contra gangliósidos que contienen anticuerpos antidisialosilo.

Diagnóstico: requiere la presencia de características clínicas como debilidad motora, ataxia sensorial y, en algunos casos, reflejos reducidos o ausentes, así como irregularidades en los nervios craneales, además de la presencia de anticuerpos IgM contra gangliósidos con grupos disialosilo, concretamente GD3, GT1b, GQ1b y GT1b.

Tratamiento: se incluyen las inmunoglobulinas intravenosas y el rituximab.

Síndrome de Schnitzler

Enfermedad sistémica autoinflamatoria rara de aparición tardía.

Diagnóstico: se basa en los siguientes criterios:

- **Criterios obligatorios:**
 - Rash crónico urticarial.
 - CM IgM o IgG.
- **Criterios menores:**
 - Fiebre recurrente.
 - Hallazgos de remodelación ósea anómala con o sin dolor.
 - Infiltrado dérmico neutrofilico en la biopsia cutánea.
 - Leucocitosis y/o PCR elevada.

En función de la presencia de tales criterios, se distingue entre:

● **Síndrome de Schnitzler probable:**

- En caso de IgM, se requieren los dos criterios obligatorios y un criterio menor.
- En caso de IgG, se requieren los dos criterios obligatorios y dos criterios menores.

● **Síndrome de Schnitzler confirmado:**

- En caso de IgM, se requieren los dos criterios obligatorios y dos criterios menores.
- En caso de IgG, se requieren los dos criterios obligatorios y tres criterios menores

Tratamiento: se han demostrado eficaces los fármacos inhibidores de la IL-1 como anakinra, rilonacept o canakinumab.

14.3.2. Gammopatías monoclonales de significado cutáneo

Escleromixedema

Mucinosi cutánea con manifestaciones sistémicas en asociación con gammapatía monoclonal. Suele ocurrir en adultos de mediana edad y se caracteriza por un síndrome generalizado de erupción papular con esclerosis, que da lugar a fibrosis y depósito de mucina. En su evolución, se produce una afectación multiorgánica que involucra los sistemas cardíaco, digestivo, pulmonar, renal, musculoesquelético y nervioso.

Diagnóstico: se basa en los siguientes criterios:

- Erupción papular y esclerodermoide generalizada.
- Gammapatía monoclonal, normalmente IgG lambda.
- Tríada anatomopatológica con acumulación dérmica mucinosa, aumento del depósito colágeno y proliferación de fibroblastos.
- Ausencia de enfermedad tiroidea.

Tratamiento: las inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas parecen ser un tratamiento de primera línea para los pacientes con enfermedad no grave. El tratamiento dirigido a las CP presenta buenos datos en casos refractarios o formas graves de la enfermedad

Xantogranuloma necrobiótico

Clásicamente se describe como una histiocitosis no de células de Langerhans.

Diagnóstico: se basa en los siguientes criterios:

- **Criterios mayores:**

- Pápulas cutáneas, placas y/o nódulos habitualmente de color amarillo o naranja.
- Demostración histopatológica de granulomas en empalizada, infiltrado linfoplasmocítico y zonas de necrobiosis. Presencia variable de colesterol y/o células gigantes.

- **Criterios menores:**

- Distribución periorbitaria de las lesiones cutáneas.
- Paraproteína, más frecuentemente IgG kappa, discrasia de células plasmáticas y/u otros trastornos linfoproliferativos asociados.

- **Confirmación diagnóstica:**

- Dos criterios mayores y al menos un criterio menor.
- Únicamente aplicable en caso de ausencia de infección, cuerpo extraño u otras causas identificables.

Tratamiento: inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas como primera línea. En caso de falta de respuesta, podría ser efectivo el tratamiento dirigido a las CP.

Síndrome TEMPI

Enfermedad multisistémica poco frecuente en cuyo desarrollo se ha sugerido el papel de los macrófagos.

Diagnóstico: se basa en los siguientes criterios:

- **Criterios mayores:**

- Telangiectasias.
- Gammapatía monoclonal.
- EPO elevada y eritrocitosis.
- Líquido perirrenal.

- **Criterios menores:**

- Aumento del shunting intrapulmonar.
- Otros: trombosis venosa.

Tratamiento: las terapias dirigidas a las CP como el bortezumib, el daratumumab o la lenalidomida presentan eficacia con rápidas respuestas al tratamiento.

14.3.3. Otras gammopatías monoclonales de significado clínico

Enfermedad de Clarkson o síndrome de fuga capilar sistémica

Se caracteriza por episodios esporádicos y recurrentes de shock hipovolémico y anasarca, causados por la fuga generalizada de plasma y proteínas hacia el compartimento extravascular de varios tejidos y posterior hipoalbuminemia y hemoconcentración. En la mayoría de los pacientes se observan cadenas ligeras IgG kappa o lambda.

Tratamiento: soporte con reposición intravenosa de fluidos para compensar la pérdida intravascular de volumen y mantener la perfusión tisular.

Profilaxis: se recomienda el uso de inmunoglobulinas intravenosas, ya que disminuye los episodios y la gravedad de estos.

Crioglobulinemia

Se define como la presencia persistente de crioglobulinas en suero.

Se distinguen diversos tipos:

- Crioglobulinemia tipo I: se caracteriza por una única inmunoglobulina monoclonal de CP o trastornos linfoproliferativos.
- Crioglobulinemia tipo II: las crioglobulinas comprenden una mezcla de inmunoglobulinas policlonales y una o más monoclonales.
- Crioglobulinemia tipo III: solo inmunoglobulinas policlonales.

La crioglobulinemia tipo II/III también puede estar relacionada con trastornos linfoproliferativos, pero se asocia más a menudo con enfermedades infecciosas, en particular la infección crónica por VHC y enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren y el lupus.

Tratamiento: la estrategia de manejo de la crioglobulinemia es el tratamiento del trastorno subyacente. Por lo tanto, el tratamiento está dirigido al trastorno linfoproliferativo subyacente en pacientes con crioglobulinemia tipo I y al trastorno infeccioso o autoinmune en pacientes con crioglobulinemia tipo II/III.

Síndrome POEMS

Trastorno poco frecuente de la sangre que daña los nervios y, además, afecta a otras partes del cuerpo.

Diagnóstico: se basa en los siguientes criterios:

- **Criterios mayores obligatorios:**
 - Polineuropatía desmielinizante.
 - CP monoclonales.
- **Criterios mayores:**
 - Lesiones óseas escleróticas.
 - Elevación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
 - Enfermedad de Castleman.
- **Criterios menores:**
 - Sobrecarga del volumen extravascular (edema periférico, ascitis y derrame pleural).
 - Organomegalia: hepatoesplenomegalia y adenomegalias.

- Endocrinopatía: hipogonadismo, disfunción suprarrenal, disfunción paratiroidea y disfunción hipofisaria. Dada la prevalencia de la diabetes y los problemas tiroideos, no se considerarían criterios por sí mismos.
- Cambios cutáneos.
- Papiledema.
- Policitemia y trombocitosis.

El diagnóstico requiere los dos criterios mayores obligatorios, un criterio mayor y otro menor.

Tratamiento: los esquemas de tratamiento incluyen las estrategias dirigidas a la erradicación de las CP patológicas, por lo que incluyen opciones como IMiD, IP, AcMo, radioterapia y trasplante de médula.

14.4. MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE O SMOLDERING

El MM quiescente o smoldering (MMS) representa una condición asintomática dentro de las discrasias de CP que se encuentra en un punto intermedio entre la GMSI y el MM sintomático. Representa el 8-14% del total de pacientes diagnosticados de MM y se diferencia de la GMSI por la cuantía del CM y el porcentaje de CP clonales en MO.

Diagnóstico: deben cumplirse los siguientes dos criterios:

- CM en suero (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl y/o CM en orina ≥ 500 mg/24 h y/o una cifra de CP en médula MO correspondiente al 10-60%.
- Ausencia de criterios definitorios de MM sintomático o amiloidosis.

Pronóstico: el riesgo de progresión de MMS a MM es, de forma global, de un 10% en los primeros cinco años, y posteriormente disminuye de manera progresiva. Existen varias escalas validadas que proporcionan información útil para estratificar el riesgo de progresión e identificar así pacientes de alto riesgo, con $> 50\%$ de probabilidad de progresión en dos años, del resto de pacientes con menos riesgo de progresión a MM [Tablas 19-21].

MMS de alto riesgo: los pacientes con MMS de alto riesgo representan el único grupo en que se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados (GEM-Quiredex/ECOG E3A06) que el tratamiento precoz con lenalidomida \pm dexametasona retrasa significativamente la progresión a MM así como mejora la SLP y la SG.

Tratamiento: a valorar en MMS de alto riesgo la inclusión en ensayo clínico o tratamiento con lenalidomida o lenalidomida/dexametasona durante dos años.

Progresión/evolving durante el seguimiento: si existe un aumento de 0,5 g/dl del CM en suero/orina en un año y/o $> 20\%$ de CP en MO, se valorará iniciar tratamiento precoz de forma individualizada.

Tabla 19. Modelo de la Clínica Mayo 20/20/2 (2018)

Factores de riesgo		Puntuación
CM > 2 g/dl		1
Ratio de CLL > 20		1
CP (en MO) > 20%		1
Categoría de riesgo	Progresión a 2 años [%]	Tiempo hasta progresión [meses]
Bajo: 0	6	110
Intermedio: 1	18	68
Alto: 2-3	44	29

CLL: cadenas ligeras libres; CM: componente monoclonal; CP: células plasmáticas; MO: médula ósea.

Tabla 20. Modelo del IMWG (2020)

Factores de riesgo	Puntuación
CM [g/dl]	
0-1,5	0
> 1,5-3	3
> 3	4
Ratio de CLL	
0-10	0
> 10-25	2
> 25-40	3
> 40	5
CP en MO [%]	
0-15	0

[Continúa]

Tabla 20. Modelo del IMWG (2020) *Continuación*

Factores de riesgo		Puntuación
> 15-20		2
> 20-30		3
> 30-40		5
> 40		6
FISH alto riesgo: t(4;14), t(14;16), +1q, del13q		2
Categoría de riesgo	Progresión a 2 años (%)	
Bajo: 0-4	4	
Intermedio-bajo: 5-8	26	
Intermedio: 9-12	51	
Alto: > 12	73	

CLL: cadenas ligeras libres; CM: componente monoclonal; CP: células plasmáticas; MO: médula ósea.

Tabla 21. Modelo PETHEMA (2007)

Factores de riesgo		Puntuación
CP con inmunofenotipo aberrante (MO) \geq 95%		1
Inmunoparesia		1
Categoría de riesgo	Tiempo hasta progresión (meses)	
0	NA	
1	73	
2	23	

CP: células plasmáticas; MO: médula ósea; NA: no aplica.

15. ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO

15.1. GMSI

Se recomienda en todos los casos una evaluación clínica y analítica a los 3-6 meses del diagnóstico para confirmar la estabilidad del CM. En el estudio inicial se incluirán estudio de proteínas con EF e IF en suero y orina, CLL en suero, hemograma, creatinina y calcio.

Posteriormente, se harán controles periódicos de manera indefinida según el riesgo de progresión a MM sintomático [ver factores de riesgo en apartado 16.1.].

GMSI bajo riesgo [CM < 1,5 g/dl, isotipo IgG, ratio de CLL normal]:

- No requiere estudio de MO, salvo síntomas CRAB.
- Pruebas de imagen dirigidas en caso de síntomas clínicos.
- Seguimiento con EF de proteínas séricas en seis meses y, si es estable, seguimiento cada 1-2 años.
- En este grupo de pacientes y tras un seguimiento estable durante años en la consulta de Hematología se podría plantear el seguimiento en Atención Primaria.

GMSI intermedio y alto riesgo [CM \geq 1,5 g/dl, isotipo IgA o IgM, ratio de CLL anormal]:

- Se debe realizar aspirado de MO con citogenética, FISH e inmunofenotipo.
- Considerar TC cuerpo entero de bajas dosis en GMSI de alto riesgo al diagnóstico; no es necesario repetir durante el seguimiento, solo en caso de síntomas clínicos
- Si CM IgM, valorar TC de cuerpo entero para descartar adenopatías [MW].
- Si resultados satisfactorios, seguimiento analítico a los seis meses; si estabilidad, control anual.

GMSI de cadenas ligeras:

- Aunque en este tipo de gammapatía el riesgo de progresión es bajo (0,3% al año), existe un riesgo considerado de desarrollar enfermedad renal y, por tanto, se recomienda control a los seis meses y después de manera anual.
- Además, se recomienda realizar despistaje de amiloidosis AL o enfermedad por depósito de cadenas ligeras con determinación de NT-proBNP y albuminuria durante el seguimiento.

En aquellas **GMSI con alteración de la ratio de CLL** también se valorará el despistaje de amiloidosis AL con estudio de biomarcadores cardíacos como NT-proBNP, albuminuria y fosfatasa alcalina.

Las GMSI IgM con $CM \leq 1,5$ g/dl o GMSI de cadenas ligeras con ratio de CLL < 8 se consideran de bajo riesgo y se actuaría como en el grupo de GMSI de bajo riesgo.

15.2. MM QUIESCENTE O SMOLDERING

La estrategia de seguimiento en el MM quiescente, al igual que la de la GMSI, se realizará en función de los factores de riesgo de progresión a MM sintomático (ver factores de riesgo en apartado 16.4.)

La primera monitorización tras el diagnóstico deberá realizarse a los 2-3 meses y después según el riesgo de progresión a MM de manera indefinida.

En el estudio inicial se incluirán estudio de proteínas con EF e IF en suero y orina, CCL en suero, hemograma, creatinina y calcio. El estudio de MO y la realización de pruebas de imagen son obligatorios en esta entidad al diagnóstico.

Monitorización MMS según riesgo de progresión a MM:

- **MMS bajo riesgo:** seguimiento como el de la GMSI de alto riesgo.
- **MMS riesgo intermedio:** cada seis meses el primer año y después a valorar revisiones anuales si estabilidad.
- **MMS alto riesgo:** cada 3-4 meses.

Pruebas de imagen a realizar en MMS:

- TC de baja dosis de cuerpo entero frente a PET/TC, según disponibilidad del centro.
- RM cuerpo entero o columna vertebral y pelvis si no se identifican lesiones líticas en TC o PET/TC.
- Se recomienda repetir la misma prueba de imagen a los seis meses y, posteriormente, anualmente durante cinco años. Tras ese período se puede valorar dismi-

nuir la frecuencia o interrumpir el seguimiento, especialmente en pacientes sin factores de riesgo.

15.3. MIELOMA MÚLTIPLE

Seguimiento del MM sin datos de progresión:

- Pruebas de laboratorio:
 - Hemograma.
 - Bioquímica general con creatinina y calcio.
 - Estudio de proteínas: proteínas totales, dosificación de Ig, cuantificación del CM por EF en suero y EF en orina si el paciente era positivo al diagnóstico (IF en caso de CM no detectable por EF, CLL si EF e IF negativas).
 - La frecuencia de la realización de estas pruebas será al inicio de cada ciclo en el MM bajo tratamiento y con una frecuencia cada 3-4 meses en el MM sin tratamiento o con tratamiento continuo tras alcanzar la mejor respuesta.
- Estudios de MO:
 - Indicado para confirmar la RC, valoración de citopenias no explicables y medición de EMR.
- Pruebas de imagen:
 - En paciente con MM con lesiones óseas o enfermedad extramedular se recomienda repetir anualmente la misma prueba de imagen utilizada al diagnóstico. Tras una prueba de imagen negativa, no es necesario repetir salvo que haya datos clínicos que lo requieran o para medir la EMR por imagen en el caso de PET/TC.

Seguimiento del MM con datos de progresión:

- Se recomienda repetir las mismas pruebas complementarias que al diagnóstico.

16. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

En las tablas adjuntas se exponen una serie de esquemas de actuación terapéutica ante distintas circunstancias.

Tabla 22. Mieloma de nuevo diagnóstico: candidatos a trasplante

Esquema [ensayo]	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
Dara-VTD	Daratumumab SC	1.800 mg	C1-2: 1, 8, 15, 22 C3-C6: 1, 15	4	Inducción: 4 Consolidación: +2
	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11		
	Dexametasona IV/VO	C1-C2: 40 mg C3 (día 1-2): 40 mg C3-6: 20 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	Talidomida	100 mg	1-28		
Dara-VRD (PERSEUS)	Daratumumab SC	1.800 mg	C1-2: 1, 8, 15, 22 C3-C6: 1, 15	4	Inducción: 4 Consolidación: +2
	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11		
	Dexametasona IV/VO	40 mg	1-4, 9-12		
	Lenalidomida	25 mg	1-21		

[Continúa]

Tabla 22. Mieloma de nuevo diagnóstico: candidatos a trasplante

[Continuación]

Esquema (ensayo)	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
Dara-VRD (GRIFFIN)	Daratumumab SC	1.800 mg	C1-C4: 1, 8, 15 C5-C6: 1	4	Inducción: 4 Consolidación: +2
	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11		
	Dexametasona IV/VO	20 mg	1-2, 8-9, 15-16		
	Lenalidomida	25 mg	1-14		
VRD (GEM 2012)	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	4	4-6
	Dexametasona IV/VO	40 mg	1-4, 9-12		
	Lenalidomida	25 mg	1-21		
Isa-KRD (GMMG-CONCEPT)	Isatuximab IV	10 mg/kg	1, 8, 15, 22 (C1) 1, 15 [siguientes]	4	Inducción: 6 Consolidación: +4
	Carfilzomib IV	C1	20 mg/m ²	1, 2	
		C2-C10	56 mg/m ²	8, 15	
		C11-C36		1, 8, 15 1,15	
	Dexametasona IV/VO	40 mg	1, 8, 15, 22 (C1-10)	4	[si no candidato: 8 ciclos inducción]
Lenalidomida	25 mg	1-21	4		
	15 mg (C11-C26)				
VTD	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	4	4-6
	Dexametasona IV/VO	40 mg	1-4, 9-12		
	Talidomida	50 mg -> 100 mg -> 200 mg	1-28		

Tabla 23. Mieloma de nuevo diagnóstico: no candidatos a trasplante

Esquema (ensayo)	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
DRD	Daratumumab SC	1.800 mg	C1-C2: 1, 8, 15, 22	4	Hasta progresión / intolerancia
			C3-C6: 1, 15		
			Ciclos + 7: 1		
	Lenalidomida VO	Según esquema Rd			
	Dexametasona IV/VO				
Dara-VMP [ALCYONE]	Daratumumab SC	1.800 mg	C1: 1, 8, 15, 22, 29, 36	6	Hasta progresión / intolerancia
			C2-C9: 1, 22	4	
			C9+: 1	4	
	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	C1: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32	6	
			C2-C9: 1,8, 22, 29	4	
	C9+ (opcional): 1, 15	4			
Melfalán VO	0,25 mg/kg o 9 mg/m ²	C1-C9: 1-4	6	9 ciclos	
Prednisona VO	60 mg/m ²	C1-C9: 1-4	6		
VRD [SWOG]	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	C1-C8: 1, 4, 8, 11	3	8
	Lenalidomida VO	25 mg	C1-C8: 1-14		
			C9+: 1-21		Hasta progresión / intolerancia
	Dexametasona IV/VO	40 mg [20 mg > 75 años]	C1-C8: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12	4	
			C9+: 1, 8, 15, 22		
VRD-LITE	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	C1-C9: 1, 4, 15, 22	5	9 ciclos + consolidación
			C9+: 1,15	4	
	Dexametasona IV/VO	20 mg	C1-C9: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12	5	
			[1, 8, 15, 22 > 75 años]	5	
Lenalidomida VO	15 mg	C1-C9: 1-21	5	Hasta progresión / intolerancia	
		C9+	4		

Tabla 24. Otros esquemas: MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

Esquema (ensayo)	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
VMP (VISTA)	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	C1-4: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 C5-9: 1, 8, 22, 29	6	9
	Melfalán VO	0,25 mg/kg o 9 mg/m ²	1-4		
	Prednisona VO	60 mg/m ²			
VMP (GEM 2005)	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	C1: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 C2-C9: 1, 8, 22, 29	6	9
	Melfalán VO	0,25 mg/kg o 9 mg/m ²	1-4		
	Prednisona VO	60 mg/m ²			
RD	Lenalidomida VO	25	1-21	4	Hasta progresión / intolerancia
	Dexametasona IV/VO Dosis baja	40 mg [20 mg > 75 años]	1,8,15,22		
	Dexametasona IV/VO		1-4, 9-12, 17-20		

Tabla 25. Mieloma múltiple refractario/recaída

Esquema	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
KRD	Carfilzomib IV	C1: 20 mg/m ²	1, 2	4	Hasta 18 [3 fármacos opcional continuación] Rd hasta progresión / intolerancia
		C2-12: 27 mg/m ²	8, 9, 15 y 16		
		+C13: 27 mg/m ²	1, 2, 8, 9, 15 y 16		
		1, 2, 15 y 16			
	Dexametasona IV/VO	Según esquema Rd			
	Lenalidomida VO				
DVD	Daratumumab SC	1.800 mg	C 1-3: 1, 8, 15	3	Hasta progresión / intolerancia
			C4-8: 1	4	
			C9+: 1		
	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	3	
Dexametasona VO	20 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12			
DRD	Daratumumab SC	1.800 mg	C 1-2: 1, 8, 15, 22	4	Hasta progresión / intolerancia
			C4-8: 1, 15		
			C9+: 1		
	Lenalidomida VO	Según esquema Rd			

Tabla 26. Mieloma múltiple refractario/recaída (líneas previas: 1-3)

Esquema	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos	
PVD	Pomalidomida VO	4 mg	1-14	3	Hasta progresión / intolerancia	
	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	C1-8: 1, 4, 8, 11 C9+: 1, 8			
	Dexametasona VO	20 mg (10 mg si > 75 años)	C1-8: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 C9+: 1-2, 8-9			
ISA-KD	Isatuximab IV	10 mg/kg	C1: 1, 8, 15, 22 C2+: 1, 15	4	Hasta progresión / intolerancia	
	Carfilzomib IV	C1	20 mg/m ²			1 y 2 8, 9, 15 y 16
		C2+	56 mg/m ²			1, 2, 8, 9, 15 y 16
Dexametasona IV/VO	20 mg (10 mg si > 75 años)	1-2, 8-9, 15-16, 22-23				
ISA-PD	Isatuximab IV	10 mg/kg	C1: 1, 8, 15, 22 C2+: 1, 15	4	Hasta progresión / intolerancia	
	Pomalidomida VO	4 mg	1-21			
	Dexametasona IV/VO	20 mg (10 mg si > 75 años)	1, 8, 15, 22			
Dara-KD	Daratumumab SC	1.800 mg	C1-2: 1, 8, 15, 22 C3-6: 1, 15 C7+: 1	4	Hasta progresión / intolerancia	
	Carfilzomib IV	C1	20 mg/m ²			1 y 2 8, 9, 15 y 16
		C2+	56 mg/m ²			1, 2, 8, 9, 15 y 16
Dexametasona IV/VO	40 mg (20 mg si > 75 años)	1, 8, 15, 22				
Dara-PD	Daratumumab SC	1.800 mg	C1-2: 1, 8, 15, 22 C3-6: 1, 15 C7+: 1	4	Hasta progresión / intolerancia	
	Pomalidomida VO	4 mg	1-21			
	Dexametasona IV/VO	40 mg (20 mg si > 75 años)	1, 8, 15, 22			

[Continúa]

Tabla 26. Mieloma múltiple refractario/recaída (líneas previas: 1-3)

(Continuación)

Esquema	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos	
KPD	Carfilzomib IV	C1	20 mg/m ²	1 8 y 15	4	Hasta progresión / intolerancia
		C2- C15	56 mg/m ²	1, 8, y 15		
		C16+		1 y 15		
	Pomalidomida VO	4 mg	1-21			
	Dexametasona IV/VO	40 mg [20 mg si > 75 años] C16+ 20 mg (10 mg si > 75 años)	1, 8, 15, 22			
KD	Carfilzomib IV	C1	20 mg/m ²	1, 2 8, 9, 15, 16	4	Hasta progresión / intolerancia
		C2+	56 mg/m ²	1, 2, 8, 9, 15, 16		
	Dexametasona IV/VO	20 mg [10 mg si > 75 años]	1-2, 8-9, 15-16, 22-23			

Tabla 27. Mieloma múltiple refractario/recaída

Esquema	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
POM-DEX	Pomalidomida VO	4 mg	1-21	4	Hasta progresión / intolerancia
	Dexametasona IV/VO	40 mg [20 mg si > 75 años]	1 vez semana		
POCIDEX	Añade ciclofosfamida	400 mg/m ² [Guía GEM 50 mg]	1, 8, 15 [Guía GEM 1-21]	4	Hasta progresión / intolerancia
KyCyDex	Carfilzomib IV	C1 20 mg/m ²	1, 2	4	Hasta progresión / intolerancia
		70 mg/m ² [si >75 años 56 mg/m ²]	8, 15		
	C2+ 70 mg/m ²	C2-C12: 1, 8, 15 C12+: 1, 15			
	Ciclofosfamida IV	300 mg/m ²	C1-C12: 1, 8, 15 C12+: 1, 15		
	Dexametasona IV/VO	20 mg [10 mg si > 75 años]	1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
SVd	Selinexor VO	100 mg	1, 8, 15, 22, 29	5	Hasta progresión / intolerancia
	Bortezomib SC	1,3 mg/m ²	1, 8, 15, 22		
	Dexametasona IV/VO	20 mg [10 mg si > 75 años]	1-2, 8-9, 15-16, 22-23, 29-30		
Sd	Selinexor VO	80 mg	1, 3, 8, 10, 15, 17, 22, 24	4	Hasta progresión / intolerancia
	Dexametasona IV/VO	20 mg	1, 3, 8, 10, 15, 17, 22, 24		
Melflufen	Melflufen IV	40 mg [30 mg si peso < 60 kg]	1	4	Hasta progresión / intolerancia
	Dexametasona IV/VO	40 mg [20 mg si > 75 años]	1, 8, 15, 22		

Tabla 28. Mieloma múltiple triple-refractario: anticuerpos biespecíficos

Esquema	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
Teclistamab	Teclistamab SC	60 µ/kg	Primera dosis		Hasta progresión / intolerancia
		300 µ/kg	Segunda dosis tras 2-4 días de dosis 1 (valorar no SLC y/o ICANS)		
		1.500 µ/kg	Tercera dosis tras 2-4 días de dosis 2 (valorar no SLC y/o ICANS)		
		1.500 µ/kg	Semanal indefinido		
Talquetamab	Talquetamab SC	0,01 mg/kg	Primera dosis		Hasta progresión / intolerancia
		0,06 mg/kg	Segunda dosis tras 3-6 de dosis 1 (Valorar no SLC y/o ICANS)		
		0,4 mg/kg	Tercera dosis tras 5-10 de dosis 1 (valorar no SLC y/o ICANS)		
		0,8 mg/kg [1ª dosis completa]	Tercera dosis tras 7-15 de dosis 1 (valorar no SLC y/o ICANS)		
		0,8 mg/kg [2ª dosis completa]	Días 22-29	Cada 14 días	
Elranatamab	Elranatamab SC	12 mg	Primera dosis		Hasta progresión / intolerancia
		32 mg	Segunda dosis tras 2-4 días de dosis 1 (valorar SLC y/o ICANS)		
		76 mg	Tercera dosis tras 2-4 días de dosis 2 (valorar SLC y/o ICANS)		
		76 mg	Semanal indefinido		
CAR-T	Contactar con centro autorizado				

Tabla 29. Mieloma múltiple: otros esquemas de quimioterapia

Esquema	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
CicloP	Ciclofosfamida IV	600-1.000 mg/m ²	1	4-6	Hasta progresión / intolerancia
	Prednisona	60 mg/m ²	1		
MP	Melfalán [siempre en ayunas]	0,25 mg/kg o 9 mg/m ²	1-4	4-6	Hasta progresión / intolerancia
	Prednisona	60 mg/m ²	1-4		
BendP	Bendamustina IV	120-150 mg/m ²	1-2	4-6	Hasta progresión / intolerancia
	Prednisona	60 mg/m ²	1-4		

Tabla 30. Mieloma múltiple: otros esquemas de poliquimioterapia

Esquema	Fármaco	Dosis diaria	Días	Duración semanas	Ciclos
DCEP	Dexametasona IV/VO	40 mg	1-4	3	Hasta progresión / intolerancia
	Ciclofosfamida IV	400 mg/m ²	1-4		
	Etopósido IV	40 mg/m ²	1-4		
	Cisplatino IV	15 mg/m ²	1-4		
VTD-PACE	Bortezomib SC	1 mg/m ²	1, 4, 8, 11	4	2-3 ciclos Hasta progresión / intolerancia
	Talidomida VO	50-200 mg	1-28		
	Dexametasona IV/VO	40 mg	1-4		
	Etopósido IV IC	40 mg/m ²	1-4		
	Cisplatino IV IC	10 mg/m ²	1-4		
	Ciclofosfamida IV	400 mg/m ²	1-4		
	Doxorrubicina IV IC	10 mg/m ²	1-4		
KRD-PACE	Carfilzomib SC	20 mg/m ² 56 mg/m ²	1, 2 8, 9, 15, 16	4	2-3 ciclos Hasta progresión / intolerancia
	Lenalidomida VO	25 mg	1-21		
	Dexametasona IV/VO	40 mg	1-4		
	Etopósido IV IC	40 mg/m ²	1-4		
	Cisplatino IV IC	10 mg/m ²	1-4		
	Ciclofosfamida IV	400 mg/m ²	1-4		
	Doxorrubicina IV IC	10 mg/m ²	1-4		

GLOSARIO

- AAS:** ácido acetilsalicílico
- ABMTR:** Autologous Blood and Marrow Transplant Registry
- AcMo:** anticuerpo monoclonal
- AEE:** agente estimulante de la eritropoyesis
- AINE:** antiinflamatorio no esteroideo
- ASCO:** American Society of Clinical Oncology
- AVK:** antivitamina K
- BVCMA:** antígeno de maduración de linfocitos B
- BJ:** Bence-Jones
- BNP:** péptido natriurético cerebral
- CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use
- CICr:** aclaramiento de creatinina
- CLL:** cadena ligera libre
- CM:** componente monoclonal
- CMF:** componente monoclonal fijado
- CNV:** variaciones del número de copias
- CP:** células plasmáticas
- CIBMTR:** Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- Criterios CRAB:** hiperCalcemia, insuficiencia Renal, Anemia, lesiones óseas (Bone)
- Criterios SLiM:** $\geq 60\%$ de células plasmáticas en la médula ósea, proporción elevada de cadenas ligeras libres y > 1 lesión ósea según lo determinado por resonancia magnética
- DR:** duración de la respuesta
- ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group
- EE:** enfermedad estable
- EF:** electroforesis
- EBMT:** European Group for Blood and Marrow Transplantation
- EMA:** Agencia Europea de Medicamentos
- EMR:** enfermedad mínima residual
- ETEV:** enfermedad tromboembólica venosa
- FDG:** fluorodesoxiglucosa
- FG:** filtrado glomerular
- FISH:** hibridación fluorescente *in situ*
- G-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos
- GEP:** perfil de expresión genética
- GMSC:** gammapatía monoclonal de significado clínico
- GMSI:** gammapatía monoclonal de significado incierto
- GMSR:** gammapatía monoclonal de significación renal
- Hb:** hemoglobina
- HBPM:** heparina de bajo peso molecular
- HLC:** estudio de cadenas pesadas/cadenas ligeras
- IBMTR:** International Bone Marrow Transplant Registry
- ICANS:** síndrome de neurotoxicidad asociada a células innoefectoras
- IF:** Inmunofijación
- Ig:** inmunoglobulina
- Igs:** inmunoglobulinas séricas
- IKNG:** International Kidney and Monoclonal Gammopathy
- IMiD:** inmunomodulador
- IMWG:** International Myeloma Working Group
- indel:** inserción-delección
- IP:** inhibidor del proteasoma
- ISS:** International Staging System
- LCP:** leucemia de células plasmáticas
- LDH:** lactato deshidrogenasa

MAC: acondicionamiento mieloablativo

MBRP: muy buena respuesta parcial

MM: mieloma múltiple

MMRR: mieloma múltiple refractario
recidivante

MMS: mieloma múltiple smoldering

MO: médula ósea

MW: macroglobulinemia de Waldenström

NGF: flujo de nueva generación

NGS: secuenciación de nueva generación

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

PCR: proteína C reactiva

PET: tomografía por emisión de positrones

PTH: hormona paratiroidea

RC: respuesta completa

RCs: respuesta completa estricta

RIC: acondicionamiento de intensidad
reducida

Rx: radiografía

RM: resonancia magnética

RM: respuesta mínima

SG: supervivencia global

SLC: síndrome de liberación de citocinas

SLP: supervivencia libre de progresión

SNV: variaciones de nucleótidos simples

SUV: valor estandarizado de captación

TAPH: trasplante autólogo de progenitores
hematopoyéticos

TASPE: trasplante autólogo de progenitores
hematopoyéticos de sangre periférica

TC: tomografía computarizada

TEV: tromboembolismo venoso

TR: tasa de respuesta

TRG: tasa de respuesta global

TVP: trombosis venosa profunda

VEGF: factor de crecimiento endotelial
vascular

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: velocidad de sedimentación globular

BIBLIOGRAFÍA

METODOLOGÍA

Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139-44.

DIAGNÓSTICO

Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J* 2020;10(8):82.

Bolli N, Genuardi E, Ziccheddu B, et al. Next-Generation Sequencing for Clinical Management of Multiple Myeloma: Ready for Prime Time? *Front Oncol* 2020;10:189.

Caers J, Garderet L, Kortüm KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* 2018;103(11):1772-84.

Cerchione C, Usmani SZ, Stewart AK, et al. Gene Expression Profiling in Multiple Myeloma: Redefining the Paradigm of Risk-Adapted Treatment. *Front Oncol* 2022;12:820768.

Clarke SE, Fuller KA, Erber N. Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Rev* 2024;64:101168.

Creeper K, Augustson B, Kusel K, et al. Imaging of patients with multiple myeloma and associated plasma cell disorders: consensus practice statement by the Medical Scientific Advisory Group to Myeloma Australia. *Intern Med J* 2021;51(10):1707-12.

Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20(6):e302-12.

Marcon C, Simeon V, Deias P, et al. Experts' consensus on the definition and management of high risk multiple myeloma. *Front Oncol* 2023;12:1096852.

Puig N, Contreras MT, Agulló C, et al. Mass spectrometry vs immunofixation for treatment monitoring in multiple myeloma. *Blood Adv* 2022;6(11):3234-9.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):538-48.

Ríos-Tamayo R, Puig N, Algarín M, et al. The Current Role of the Heavy/Light Chain Assay in the Diagnosis, Prognosis and Monitoring of Multiple Myeloma: An Evidence-Based Approach. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11):2020.

CRITERIOS DE RESPUESTA

- Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017; 18: e206-17.
- Jiménez-Ubieto A, Paiva B, Puig N, et al; GEM [Grupo Español de Mieloma]/PETHEMA [Programa Español de Tratamientos en Hematología] Cooperative Study Group. Validation of the International Myeloma Working Group standard response criteria in the PETHEMA/GEM2012MENOS65 study: are these times of change? *Blood* 2021;138(19):1901-5. Erratum in: *Blood* 2023;142(7):676.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-46.
- Rakjumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117, 4691-5.
- van Dongen JJM, Lhermitte L, Bottcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012;26(9):1908-75.
- Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of 18F-FDG-PET/CT According to Deauville Criteria for Metabolic Complete Response Definition in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2021;138(19):116-25.

CRITERIOS DE RECAÍDA Y PROGRESIÓN

- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-46.

PRONÓSTICO

- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3406-18. Erratum in: *J Clin Oncol* 2022;40(34):4032.
- Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J* 2022;12(5):83.
- Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):151.

TRATAMIENTO

- Durie BGM, Hoering A, Sexton R. et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Cancer J* 2020;10(5):53.
- Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G. et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* 2016;101(9):1110-9.

- Engelhardt M, Domm AS, Dold SM. et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2017;102[5]:910-21.
- Facon T, Cook G, Usmani SZ. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 2022;36[4]:1066-77.
- Facon T, Kumar SK, Plesner T. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22 [11]:1582-96.
- Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38[17]:1928-37. Erratum in: *J Clin Oncol* 2020;38[23]:2702.
- Leypoldt LB, Tichy D, Besemer B, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2024;42[1]:26-37.
- Mateos MV, Cavo M, Blade J. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395[10218]:132-41.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, melphalan, and prednisone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of ALCYONE. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21[11]:785-98.
- Moreau P, Hulin C, Zweegman S, et al. Comparative efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone [VTd] without and with daratumumab [D-VTd] in CASSIOPEIA versus VTd in PETHEMA/GEM in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma, using propensity score matching. *EJHaem* 2020;2[1]:66-80.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al; PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2024;390[4]:301-13.
- Voorhees PM, Rodríguez C, Reeves B, et al. Daratumumab plus Rvd for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN. *Blood Adv* 2021;5[4]:1092-6.

TRATAMIENTO DE RECAÍDA

- Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394[10214]:2096-107. Erratum in: *Lancet* 2019;394[10214]:2072.
- Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. *Curr Oncol* 2023;30[2]:2322-47.
- Derman BA, Zonder J, Reece D, et al. Phase 1/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone with and without daratumumab in relapsed multiple myeloma. *Blood Adv* 2023;7[19]:5703-12.

- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(11):2147-52.
- Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma [ENDEAVOR]: an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1327-37.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1590-9.
- Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma [APOLLO]: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801-12.
- Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide [OPTIMISM]: outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia* 2021;35(6):1722-31.
- Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2039-51.
- Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma [BOSTON]: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10262):1563-73.
- Hartley-Brown M, Zinkeng A. Considerations for next therapy after anti-CD38 monoclonal antibodies used as first line. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):443-9.
- Kumar S, Baizer L, Callander NS, et al. Gaps and opportunities in the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma: Consensus recommendations of the NCI Multiple Myeloma Steering Committee. *Blood Cancer J* 2022;12(6):98.
- Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [BELLINI]: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1630-42.
- Martin T, Mikhael J, Hajek R, et al. Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood Adv* 2022;6(15):4506-15.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754-66.
- Puertas B, González-Calle V, Sureda A, et al. Randomized phase II study of weekly carfilzomib 70 mg/m² and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients. *Haematologica* 2023;108(10):2753-63.
- Richardson PG, Oriol A, Larocca A, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2021;39(7):757-67.
- Schjesvold F, Robak P, Pour L, et al. OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma. *Future Oncol*.2020;16(11):631-41.
- Soekhojo CY, Chng WJ. Treatment horizon in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2022;109(5):425-40.

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142-52.

Van Oekelen O, Parekh S, Cho HJ, et al. A phase II study of pomalidomide, daily oral cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2020;61(9):2208-15.

INMUNOTERAPIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Baines AC, Ershler R, Kanapuru B, et al. FDA approval summary: Belantamab mafodotin for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2022;28:4629-33.

Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [CARTITUDE-1]: a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398(10297):314-24.

Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:2232-44.

Costa LJ, Lin Y, Cornell RF, et al. Comparison of Cilta-cel, an Anti-BCMA CAR-T cell therapy, Versus Conventional treatment in patients with Relapsed/Refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22(5):326-35.

Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [DREAMM-3]: a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol* 2023;10(10):e801-12.

Fang Y, Hou J. Immunotherapeutic strategies targeting B cell maturation antigen in multiple myeloma. *Military Med Res* 2021;8:9.

Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, et al. The role of bispecific antibodies in relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review. *Antibodies* 2023;12:38.

Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: Phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023;29:2259-67.

Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma [DREAMM-2]: A two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;21:207-21.

Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucl, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* 2023;41(6):1265-74.

Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022;36(5):1371-6.

Minakata D, Fujiwara SI, Yokoyama D, et al. Relapsed and refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies. *Br J Haematol* 2023;200:694-703.

Mohan M, Rein LE, Thalambedu N, et al. Corneal toxicity with belantamab mafodotin: Multi-institutional real-life experience. *Am J Hematol* 2022;97:E451-3.

Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022;387(6):495-505.

Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucl in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384:705-16.

- Nath K, Costa BA, Mailankody S. GPRC5D as a novel immunotherapeutic target in multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:281-2.
- Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, et al. Fractionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study. *Lancet Oncol* 2023;24(8):913-24.
- Popat R, Usmani SZ, Garfall A, et al. Updated results from the phase 1/2 MajesTEC-1 study of telclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2022;197:35-6.
- Quach H, Gironella M, Lee C, et al. Safety and clinical activity of belantamab mafodotin with lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): DREAMM-6 Arm-A interim analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:S423-4.
- Raje N, Bahlis NJ, Costello C, et al. Eranatamab, a BCMA targeted T-cell engaging bispecific antibody, induces durable clinical and molecular responses for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2022;140(Suppl. 1):388-90.
- Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023;388:1002-14.
- Sheyi R, de la Torre BG, Albericio F. Linkers: An assurance for controlled delivery of antibody-drug conjugate. *Pharmaceutics* 2022;14:396.
- Trudel S, Davis R, Lewis NM, et al. DREAMM-8: A phase III study of the efficacy and safety of belantamab mafodotin with pomalidomide and dexamethasone vs pomalidomide plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2021;193:177.
- van de Donk NWC, Minnema M, Berdeja J, et al. Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated phase 1 results from MONUMENTAL-1. *HemaSphere* 2022;6:16-7.
- Zhao WH, Liu J, Wang BY, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):141.
- Zhao WH, Wang BY, Chen LJ, et al. Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2). *J Hematol Oncol* 2022;15(1):86.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

- Chen B, Cai L, Zhou F. Management of acute spinal cord compression in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;160:103205.
- De Stefano V, Larocca A, Carpenedo M, et al. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Haematologica* 2022; 107 (11): 2536-47.
- Encinas C, Hernández-Rivas JA, et al. A simple score to predict early severe infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2022;12(4):68.
- Girmeria C, Cavo M, Offidani M, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev* 2019;34:84-94.
- Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Blood Lymphat Cancer* 2016;6:37-47.

- Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2021; 35:31-44.
- Ludwig H, Kumar S. Prevention of infections including vaccination strategies in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2023;98:S46-62.
- Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023;24(6):e255-69.
- Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol* 2019;94(11):1176-84.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100(10):1254-66.
- Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22:e119-30.

MANEJO DE TOXICIDADES MEDICAMENTOSAS

Fichas técnicas de los medicamentos.

PLASMOCITOMA SOLITARIO

- Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):10.
- Katodritou E, Kastiris E, Gatt M, et al. Real-world data on incidence, clinical characteristics and outcome of patients with macrofocal multiple myeloma (MFMM) in the era of novel therapies: A study of the Greco-Israeli collaborative myeloma working group. *Am J Hematol* 2020;95(5):465-71.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):538-48.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309-22. Erratum in: *Ann Oncol* 2022;33(1):117.
- Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J* 2021;11(12):192.
- Katodritou E, Kastiris E, Dalampira D, et al. Improved survival of patients with primary plasma cell leukemia with VRd or daratumumab-based quadruplets: A multicenter study by the Greek myeloma study group. *Am J Hematol* 2023;98(5):730-8.
- van de Donk NWCJ, Minnema MC, van der Holt B, et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy [EMN12/HOVON-129]: final analysis of a non-randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1119-33.

OTRAS GAMMAPATÍAS

Gammopatía monoclonal de significado incierto

- Bergstrom DJ, Rami K, Louzada ML, et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(7):e352-67.
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-9.
- Moreno DF, Pereira A, Tovar N, et al. Defining an Ultra-Low Risk Group in Asymptomatic IgM Monoclonal Gammopathy. *Cancers (Basel)* 2021;13:2055.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):538-48.

Gammopatía monoclonal de significado renal

- Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc* 2015;90(5):587-96.
- Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94:199.
- Karam S, Haidous M, Dall IA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;183:103926.
- Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2021;193(1):113-8.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292-5.
- Leung, N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med* 2021;384:1931-41.
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541.
- Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J* 2022;12(9):129.
- Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013;88(11):1284-93.
- Vignon M, Javaugue V, Alexander MP, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia* 2017;31:123.
- Zand L, Rajkumar SV, Leung N, et al. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1163.

Gammopatía monoclonal de significado clínico

- Burgos L, Tamariz-Amador LE, Puig N, et al. Definition and Clinical Significance of the Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance-Like Phenotype in Patients With Monoclonal Gammopathies. *J Clin Oncol* 2023;41(16): 3019-31.

- Cho H. Diagnosis and management of monoclonal gammopathy of clinical significance. *Blood Res* 20220; 57(Suppl 1):20-6.
- Claveau JS, Wetter, D A, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J* 2022;12(4):58.
- Girard LP, Soekjojo CY, Ooi M, et al. Immunoglobulin M Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance. *Front Oncol* 2022;12:905484.
- Khouri J, Nakashima M, Wong S. Update on the Diagnosis and Treatment of POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes) Syndrome: A Review. *JAMA Oncology* 2021;7(9):1383-91.
- Le Cann M, Bouhour F, Viala K, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood* 2020;136(21):2428-36.
- Moreno DF, Rosiñol L, Cibeira MT, et al. Treatment of Patients with Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance. *Cancers* 2021;13(20):5131.
- Oganesyan A, Gregory A, Malard F, et al. Monoclonal gammopathies of clinical significance (MGCS): In pursuit of optimal treatment. *Front Immunol* 2022;13:1045002.

MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE O SMOLDERING

- Bolli N, Sgherza N, Curci P, et al. What Is New in the Treatment of Smoldering Multiple Myeloma? *J Clin Med* 2021;10(3):421.
- Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 2018;8(6):59.
- Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1126-37.
- Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(5):438-47.
- Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* 2020;10(10):102.
- Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal* 2022;12:129.

ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO

- Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018;131(2):163-73.
- Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20(6):e302-12.
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-9.
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136(23):2620-7.
- Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal* 2022;12:129.
- van de Donk N, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from European Myeloma Network. *Haematologica* 2014;99(6):984-96.

Guía Andaluza
para el Diagnóstico y Tratamiento
del **Mieloma Múltiple (MM)**
y otras Gammopatías

