

MIELOMA

**Guía para la gestión integrada de procesos
asistenciales relacionados con el Cáncer:**

“PROYECTO ONCOGUÍAS”

Documento de trabajo

MIELOMA

**Guía para la gestión integrada de procesos
Asistenciales relacionados con el Cáncer:**

“PROYECTO ONCOGUÍAS”

Documento de trabajo

MIELOMA

Equipo de Trabajo

José Mariano Hernández Martín (1)

Bernardo Blanco Serrano (2)

Javier García Frade (3)

Ana García Morán (4)

Ramón García Sanz (5)

Gerardo Hermida Fernández (6)

Alejandro Martín García-Sancho (7)

José Alejandro Navajo Galindo (8)

María Isabel Sánchez Herreros (9)

Gonzalo Sarsa Garrido (10)

- (1) Médico Especialista en Hematología, Complejo Asistencial de Segovia (Coordinador del grupo de trabajo).
- (2) Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Complejo Asistencial de Salamanca.
- (3) Médico Especialista en Hematología, Hospital Río Hortega de Valladolid.
- (4) Médico Especialista en Radiodiagnóstico, Complejo Asistencial de León.
- (5) Médico Especialista en Hematología, Complejo Asistencial de Salamanca.
- (6) Médico Especialista en Hematología, Hospital General Yagüe de Burgos.
- (7) Médico Especialista en Hematología, Complejo Hospitalario de Zamora.
- (8) Médico Especialista en Bioquímica, Complejo Asistencial de Salamanca.
- (9) Médico de Atención Primaria, Centro de Salud Garrido Sur de Salamanca.
- (10) Consultor en Sistemas de Gestión Sanitaria, Consultores M&TT.

Edita: Junta de Castilla y León

© Consejería de Sanidad

Dirección General de Planificación y Ordenación

Maquetación: Consultores M&TT, S.L. y Magenta S.L.

Printed in Spain. *Impreso en España*

Imprime: Imprenta Iburguen, S.c.

Depósito Legal: VA-214-07

El cáncer es uno de los principales problemas de salud que ocasiona anualmente, en la Comunidad de Castilla y León, unos 10.000 casos nuevos, casi 7000 fallecimientos y más de 17.000 hospitalizaciones. La búsqueda de soluciones, para disminuir su frecuencia y gravedad y para mejorar la calidad de vida de los enfermos que lo padecen, constituye una prioridad para el sistema sanitario y una de las preocupaciones sociales más importantes.

La Consejería de Sanidad viene trabajando desde hace más de diez años en la detección precoz de ciertos cánceres a través de programas de salud específicos (cáncer de mama y cáncer de cérvix), desarrollados y coordinados por la Dirección General de Salud Pública y dirigidos a la población considerada de riesgo.

El segundo Plan de Salud de Castilla y León, publicado en el año 1998 y vigente hasta 2007, constituye el marco de referencia en el establecimiento de prioridades, formulación de objetivos y orientación de actuaciones sanitarias.

La Estrategia Regional contra el Cáncer en Castilla y León, desarrolla lo marcado por el segundo Plan de Salud y establece prioridades de acción en todos los ámbitos de la lucha contra esta enfermedad: la prevención primaria, la detección precoz, la asistencia y curación, la mejora de la calidad de vida de los pacientes y los cuidados paliativos, y el desarrollo de los sistemas de información, formación e investigación sobre el cáncer.

Con este objetivo el proyecto, orientado a satisfacer las necesidades y expectativas de los usuarios, comienza su andadura con la elaboración de guías, que al amparo de la metodología de la gestión por procesos, establecen de forma clara y precisa los recorridos del paciente oncológico por los distintos niveles del sistema sanitario, minimizando al máximo los tiempos de espera, facilitando la continuidad asistencial, y orientando la práctica clínica hacia la mejor evidencia científica disponible en cada caso.

La gestión por procesos incumbe directamente a la organización del trabajo y tiene por objetivo aumentar su efectividad y eficiencia. La metodología de la gestión por procesos permite analizar de forma sistemática cada secuencia de actividades, así como la responsabilidad y la implicación de los distintos profesionales en su desarrollo.

La Guía obedece, pues, al interés por dotar a los profesionales de un instrumento práctico que les permita analizar su realidad asistencial de manera homogénea, en orden a promover la incorporación de mejoras en el desarrollo de los diferentes procesos asistenciales en los que participan. El fin último: ofrecer respuestas adecuadas a las expectativas de los destinatarios de los mismos, es decir, de los ciudadanos y de los propios profesionales que los realizan.

La guía ha sido elaborada gracias al esfuerzo de un equipo de trabajo que, formado por profesionales asistenciales y de la administración sanitaria, ha trabajado aportando sus conocimientos y su experiencia, ha realizado una extensa revisión de la literatura y ha buscado las mejores prácticas entre los distintos servicios de salud.

Queremos expresar desde aquí nuestro más sincero agradecimiento a todo el grupo de profesionales que ha hecho posible la elaboración de esta guía.

Esperamos que este trabajo sea un soporte adecuado para el desarrollo de la estrategia de gestión por procesos y una herramienta útil que estimule y extienda la cultura de la mejora continua de la calidad de los servicios sanitarios de Castilla y León.

Los ciudadanos, serán los grandes beneficiados de la implantación y consolidación de este proyecto.

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN/ JUSTIFICACIÓN	9
2. MISIÓN/RAZÓN DE SER DEL PROCESO	13
3. MAPA DEL PROCESO	17
4. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO	21
■ 4.1 Definición funcional	23
■ 4.2 Límites del proceso	24
■ 4.3 Puertas de entrada y salida	25
■ 4.4 Destinatarios. Necesidades y expectativas	26
■ 4.5 Características de la calidad de los servicios	30
■ 4.6 Actividades del proceso	32
■ 4.7 Representación gráfica – algoritmos	60
■ 4.8 Características de la calidad de los documentos	67
■ 4.9 Evaluación del proceso (indicadores)	70
5. AJUSTE DE TIEMPOS DE ACUERDO A CRITERIOS DE CALIDAD	77
6. RESPONSABLE DEL PROCESO	81
7. FICHA DEL PROCESO	85
8. ANEXOS	89
■ Anexo I: Criterios de sospecha de Mieloma en Atención Primaria	92
■ Anexo II: Relación de pruebas diagnósticas en Mieloma Múltiple	93
■ Anexo III: Criterios diagnósticos: Gammapatías Monoclonales	94
■ Anexo IV: Sistemas de estadiaje	95
■ Anexo V Esquemas de tratamiento	96
■ Anexo VI: Algoritmo Mieloma Refractario/Recaída	101
■ Anexo VII: Dosificación de los principales analgésicos utilizados	103
■ Anexo VIII: Recomendaciones de uso de agentes eritropoyéticos	105
■ Anexo IX: Criterios de respuesta	106
■ Anexo X: Estrategia de seguimiento de MM sintomático .	109

■ Anexo XI:	Estrategia de seguimiento de MM asintomático	110
■ Anexo XII:	Estrategia de seguimiento de GMSI	111
■ Anexo XIII:	Criterios de derivación del paciente desde Atención Primaria a Atención Especializada	112
■ Anexo XIV:	Clasificación de la Evidencia Clínica	113
9.	DOCUMENTO TÉCNICO	117
10.	GLOSARIO DE TÉRMINOS	177
11.	GLOSARIO DE SIGLAS	181
12	BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA	185

I INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Desde hace varias décadas, los servicios sanitarios se han preocupado por optimizar sus resultados y aproximarse a las necesidades de los pacientes y usuarios del sistema, así como a las de las personas que desarrollan su labor profesional prestando servicios de salud. Las estrategias de gestión centradas en la Calidad Total, han supuesto un paradigma al que aproximarse desde diferentes perspectivas, en función del marco socio-político y del proveedor de los servicios.

La gestión de la Calidad Total se sustenta en la búsqueda de la satisfacción de los usuarios, la implicación activa de los profesionales, y las estrategias dirigidas a la mejora continua en las actividades que se realizan.

En el ámbito sanitario, la correcta integración tanto del conocimiento como de la organización de la asistencia centrada en el paciente no siempre es una realidad. De hecho, es posible que ocurra lo contrario, ya que en un contexto de este tipo (necesidades cambiantes, rápidos avances tecnológicos y constantes aportaciones a la base de conocimientos científicos), sin una gestión adecuada de los diferentes elementos que lo conforman, la práctica clínica puede encontrar una variabilidad por encima de lo razonablemente esperable, puede alejarse con facilidad de los intereses de los pacientes, y puede olvidar también el papel de los profesionales en la gestión de los problemas de salud.

La **gestión por procesos** se conforma como una herramienta encaminada a conseguir los objetivos de Calidad Total en un entorno de las características mencionadas. Es decir, procura asegurar de forma rápida, ágil y sencilla el abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, en las personas que prestan los servicios, y en el proceso asistencial en sí mismo. En este sentido, supone el cambio de la organización basado en la implicación de las personas para mejorar los resultados de la misma; un cambio que trata de construir una nueva realidad, no de destruir la anterior.

Por último, la **continuidad de la asistencia**, como objetivo fundamental. Se trata no sólo de mejorar el qué y cómo se realizan las actuaciones, sino también el cuándo, parámetro que se relaciona directamente con la efectividad y eficiencia de las mismas. Así, el objetivo se centra en romper las interfases, rellenar los espacios en blanco, y en eliminar las actuaciones que no aportan valor añadido al proceso de atención.

La Consejería de Sanidad de Castilla y León ya ha iniciado este camino, construyendo paulatinamente un modelo de gestión integral de procesos, con el objetivo de servir de referencia al que han de ajustarse los documentos elaborados para cada uno de los procesos asistenciales oncológicos específicos: cáncer de mama, cuidados paliativos, cáncer de cervix, cáncer colorectal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, mieloma, linfoma, cáncer de vejiga y cáncer de ovario.

2 MISIÓN/RAZÓN DE SER DEL PROCESO

El Mieloma Múltiple (MM) es un cáncer hematológico que durante el año 2005 supuso el 1,16% de los nuevos casos de cáncer en Estados Unidos (Jemal et al, 2005) y alrededor del 10% de todos los cánceres hematológicos. La incidencia oscila entre 4 y 7 casos por 100000 habitantes/año, habiéndose observado una tendencia creciente en los últimos años. En España, según datos del año 2000 (Libro Blanco del Mieloma, 2004), la tasa cruda de incidencia fue mayor de 4 casos por 100000 habitantes/año, habiéndose registrado una mayor tasa que en los países del Norte de Europa. La mortalidad por mieloma supuso en 2005 un 2% de las muertes por cáncer en Estados Unidos, de forma que fue el cáncer con peor ratio muertes /nuevos casos (3:4), datos similares a los de España (3:3,5). La mediana de supervivencia oscila alrededor de los 30 meses.

Desde la década de los 60 en que se introdujo el tratamiento con Melfalán, hasta la década de los 90, el tratamiento del Mieloma no había experimentado avances significativos que cambiaran las expectativas de supervivencia de los pacientes. A partir de la década de los 90, la mejora de las medidas de soporte, y la aplicación de tratamientos con poliquimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes jóvenes, así como la aparición de nuevas terapias “biológicas” en todas las edades, han mejorado sustancialmente el pronóstico de nuestros pacientes, de forma que puede empezar a hablarse de “cronificación” de la enfermedad, con largas supervivencias para muchos pacientes, si bien continúa considerándose una enfermedad incurable. El MM es una de las enfermedades neoplásicas sobre las que se está llevando a cabo una investigación biológica y clínica más activa, que está dando lugar a la aplicación clínica de fármacos antitumorales cada vez más eficaces.

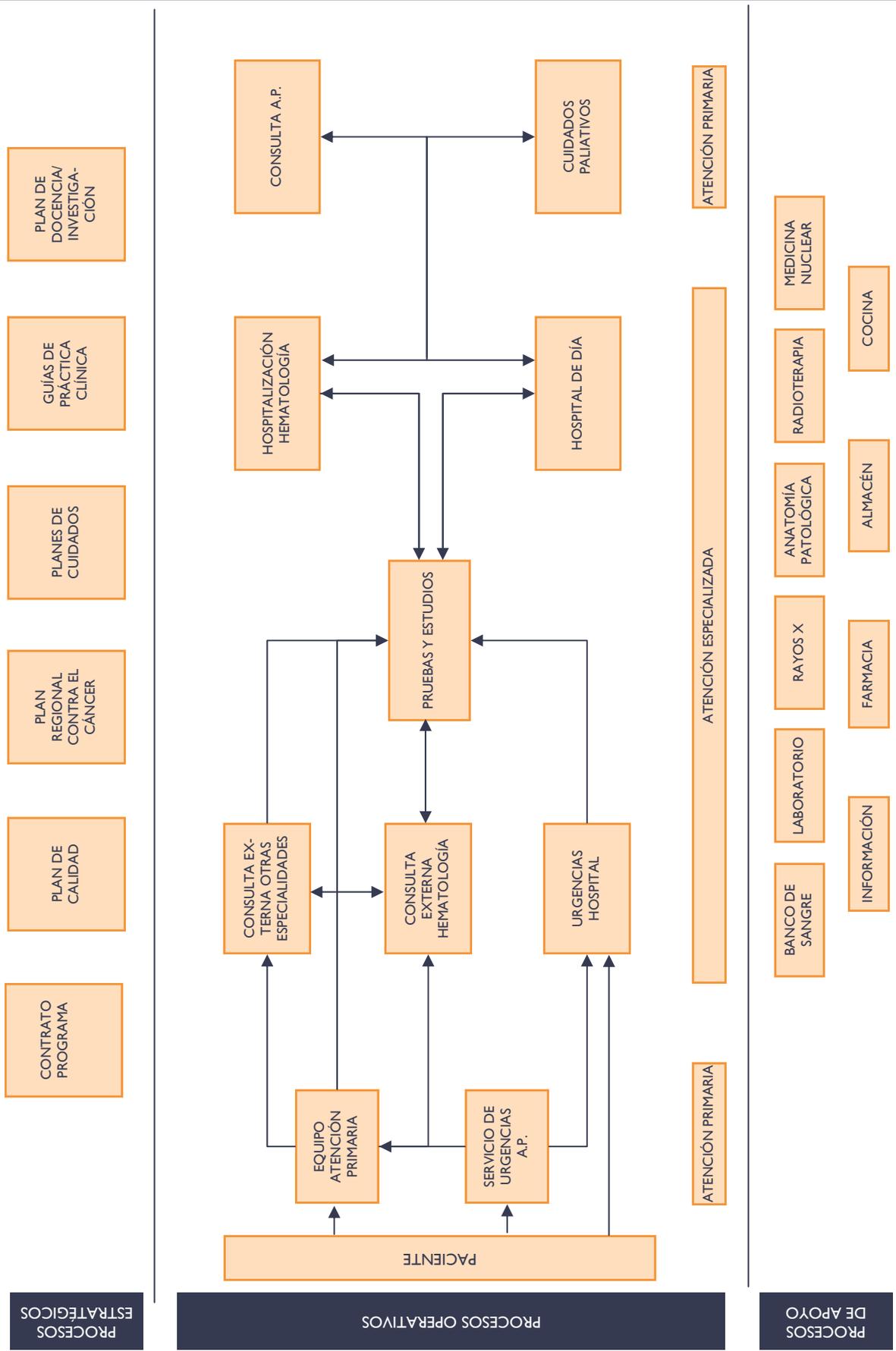
Las características clínicas y evolutivas del Mieloma hacen ineludible la participación de muchos profesionales en su manejo y tratamiento. La necesidad de un abordaje multidisciplinar con su consiguiente complejidad, hace que esta patología sea una de las que más se puede beneficiar de la metodología de la gestión por procesos. Por todo ello, la elaboración de una Oncoguía que trate de sistematizar todo el proceso diagnóstico y terapéutico de la enfermedad puede ser una herramienta de gran utilidad para todas las personas que prestamos atención clínica a estos pacientes.

En unos casos, la enfermedad aparece “de novo” de forma sintomática, en otros de forma asintomática, mientras que en otros evoluciona desde una entidad premielomatosa denominada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI). Aunque el Mieloma asintomático y las GMSI no deben tratarse y no se conocen acciones preventivas eficaces para evitar la aparición de MM sintomático, el diagnóstico temprano del mismo permite instaurar rápidamente el tratamiento específico de la enfermedad y de sus complicaciones, disminuyendo la gravedad de situaciones clínicas potencialmente mortales en los primeros momentos del proceso.

Estudios norteamericanos estiman que más del 3% de las personas mayores de 50 años padecen GMSI. No conocemos con exactitud la incidencia y características epidemiológicas y clínico-evolutivas de las GMSI en nuestro país. Por otra parte, los pacientes con GMSI son estudiados por distintos especialistas y con distintos criterios, lo que seguramente acaba por incrementar el gasto sanitario dedicado a esta patología. Todo esto nos ha movido a incluir las GMSI entre los procesos asistenciales sistematizados en esta guía.

3 MAPA DEL PROCESO

MAPA DEL PROCESO: MIELOMA



4 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

4.1 DEFINICIÓN FUNCIONAL

Conjunto de actividades dirigidas a personas residentes en Castilla y León, sospechosas de padecer gammapatía monoclonal. Están encaminadas a obtener un diagnóstico definitivo de mieloma múltiple ó gammapatía monoclonal de significado incierto, indicar e instaurar el tratamiento más efectivo en función de las mejores evidencias científicas disponibles en el caso del mieloma sintomático y a facilitar el seguimiento y los cuidados pertinentes de cualquiera de las patologías enunciadas hasta que el paciente abandone el proceso por cualquiera de los motivos que se contemplan.

4.2 LÍMITES DEL PROCESO

2.A LÍMITE INICIAL

- Cualquier usuario con solicitud de asistencia por sospecha o confirmación de gammapatía monoclonal.

2.B LÍMITE FINAL

- Baja en el proceso por abandono voluntario, derivación a Cuidados Paliativos, pérdida de seguimiento o fallecimiento.

2.C LÍMITES MARGINALES

- Pacientes que por su estado físico o patología asociada no puedan beneficiarse del estudio de esta condición.
- Entidades relacionadas:
 - Leucemia de células plasmáticas.
 - Plasmocitomas solitarios.
 - Plasmocitomas múltiples.
 - POEMS.
 - Amiloidosis.
 - Síndromes linfoproliferativos B.

4.3 PUERTAS DE ENTRADA Y SALIDA

3.A PUERTA DE ENTRADA

- Paciente que accede a Consulta de Atención Primaria.
- Paciente que accede a Consulta de Atención Especializada.
- Paciente que accede a Servicios de Urgencias.

3.B PUERTA DE SALIDA

- Diagnóstico definitivo diferente de gammopatía monoclonal.
- Exclusión voluntaria del paciente.
- Traslado a otra Comunidad Autónoma.
- Derivación a Cuidados Paliativos.
- Pérdida de seguimiento.
- Fallecimiento del paciente.

4.4 DESTINATARIOS

- Pacientes
- Familiares
- Profesionales

NECESIDADES Y EXPECTATIVAS DE LOS DESTINATARIOS

■ PACIENTES

Accesibilidad

- Acceso fácil y rápido a los distintos niveles de atención.
- Acceso a una atención continuada por los diferentes servicios asistenciales y que cuando esté imposibilitado o sea difícil su desplazamiento, se ponga en marcha un programa de atención domiciliaria adecuado a sus necesidades.
- Tener garantizado el acceso a un sistema de transporte, que le permita la asistencia al tratamiento ambulatorio, con la menor alteración posible sobre su calidad de vida.
- Acceso a un tratamiento oncológico basado en la mejor evidencia científica posible
- Acceso a la mejor atención psico-oncológica posible, en caso de necesidad.
- Acceso a los distintos profesionales participantes en el proceso, para demandar información sobre las necesidades o dudas que puedan ir surgiendo.

Información

- Recibir una información adecuada, veraz y útil para él y su familia, de la situación clínica, posibilidades de tratamiento y de los efectos secundarios del mismo (incluso por escrito), que faciliten la toma de decisiones, en la medida de sus deseos.
- Que se le ofrezca la posibilidad de obtener una segunda opinión.

Coordinación

- Coordinación entre los diferentes niveles organizativos y profesionales sanitarios que participan en el proceso.
- Continuidad de los mismos profesionales en la atención.

Efectividad

- Recibir una atención sanitaria ordenada en la que los circuitos administrativos sean sencillos y estén pensados para el beneficio de los pacientes.
- Ser atendido por un grupo de profesionales cualificados y motivados que orientan sus esfuerzos a hacer que su enfermedad sea lo más llevadera posible para él y su familia.
- Atención sanitaria lo más eficaz posible, tanto en lo referente a las pruebas diagnósticas como a los tratamientos prescritos.
- Que los tiempos de espera para consultas, pruebas diagnósticas y tratamientos, estén dentro de los plazos de seguridad recomendados.

Trato

- Respeto a la dignidad, intimidad y secreto profesional.
- Trato amable y correcto.
- Recibir una atención en la que se respete su autonomía en la toma de decisiones,

tanto en las pruebas complementarias, como en el tratamiento y en las intervenciones de reanimación o soporte vital, de tal manera que el rechazo de las mismas, no suponga un cambio en la calidad de la atención recibida.

- Estimulación del ánimo, evitando actitudes que fomenten el victimismo.

Atención Psicológica

- Apoyo psicológico al inicio, durante y después del proceso por profesionales capacitados en psico-oncología.

■ FAMILIARES

- Recibir en todo momento una información adecuada, en un espacio físico que haga posible la confidencialidad y con suficiente tiempo para preguntar y resolver las dudas.
- Que los familiares puedan acompañar al paciente y se respeten su intimidad y costumbres durante todo el proceso de diagnóstico y de tratamiento.
- Recibir atención y apoyo cuando sean los familiares cuidadores del paciente con enfermedad en situación avanzada, detectando precozmente y tratando la claudicación emocional especialmente en las situaciones de agonía en el domicilio.
- Garantizar que el enfermo va a ser atendido en su domicilio cuando lo necesite.

■ COMÚN A TODOS LOS PROFESIONALES

- Disponer y participar en la elaboración de protocolos asistenciales de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, multidisciplinarios, consensuados y coordinados, que se revisen periódicamente.
- Que exista una adecuada coordinación entre los distintos profesionales.
- Dotación adecuada en medios técnicos, humanos y estratégicos para el desempeño adecuado de la función asignada, evitando masificaciones y retrasos.
- Que cualquier paciente pueda recibir una asistencia de igual calidad, independientemente del centro donde se le preste.
- Que exista una historia clínica única, a disposición de los distintos profesionales que atienden al paciente independientemente del lugar donde se preste la asistencia.
- Disponer de una aplicación informática compartida por todos los profesionales implicados (“on-line”), donde se recoja toda la información clínica relevante actualizada, así como los datos precisos para la monitorización de indicadores.
- Que se monitoricen periódicamente indicadores de la actividad asistencial: demoras diagnósticas y terapéuticas, grado de cumplimiento de los protocolos y resultados oncológicos, test de calidad de vida, toxicidad y supervivencia dentro de un adecuado programa de mejora continua de la calidad asistencial, y que se desarrollen sesiones periódicas multidisciplinarias para análisis de resultados.
- Recibir la formación adecuada para mantener el nivel científico y técnico adecuado.
- Disponer de acceso rápido (“on-line”) y gratuito a la literatura científica, bases de datos prefiltrados, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, etc.
- Que exista una buena adecuación y distribución de los recursos, tanto técnicos como humanos, que hagan posible desarrollar el trabajo cotidiano con las menores molestias para el paciente (listas de espera excesivas, desplazamientos innecesarios, etc.) y los profesionales.
- Disponer de circuitos administrativos ágiles que permitan que las solicitudes de

pruebas diagnósticas y consultas a otros profesionales se lleven a cabo de una manera rápida.

- Contar con unidades de apoyo necesarias para ofrecer al paciente y su familia una atención integral y respetuosa.
- Recibir entrenamiento en habilidades de comunicación y de relación con el paciente para conseguir mecanismos de defensa frente al agotamiento o el daño moral.
- Que Enfermería participe activamente en la información al paciente (acerca de los procedimientos terapéuticos, recomendaciones, prevención de posibles complicaciones, etc.), en los cuidados durante el tratamiento y en la coordinación con Atención Primaria (AP).

■ MÉDICO DE FAMILIA

- Comunicación fácil y fluida (teléfono, correo electrónico, otros) con el médico de Atención Especializada (AE) responsable del paciente, que permita dar respuesta a los problemas que durante el proceso de seguimiento puedan presentarse.
- Formación para mejorar la capacidad de sospecha y diagnóstico, manejo de los cuidados paliativos.
- Disponer de tiempo suficiente en consulta para hacer el diagnóstico, sospecha, exploración y solicitud de pruebas.
- Acceso a los medios diagnósticos necesarios para el estudio inicial de estas patologías.

■ HEMATÓLOGO

- Acceso rápido a los medios diagnósticos y terapéuticos necesarios.
- Distribución de tiempo asistencial que permita una adecuada comunicación con el paciente y su familia.
- Disponer de personal de enfermería entrenado en administración de quimioterapia ambulatoria, habilidades de comunicación, prevención infecciosa y manejo de vías.
- Disponer de adecuada infraestructura de hospitalización, concretamente habitaciones hospitalarias con posibilidad de distintos niveles de aislamiento protector inverso adecuado a los tratamientos administrados y situaciones de inmunodepresión, con adecuados controles por parte del S° de Medicina Preventiva.
- Disponer de adecuado S° de Farmacia, que ofrezca posibilidad de realización de ensayos clínicos, así como asesoramiento y agilidad administrativa en procedimientos especiales de obtención de fármacos (uso compasivo,...).

■ ONCÓLOGO RADIOTERÁPICO

- Medios necesarios para poder atender la necesidad urgente de radioterapia de plasmocitomas vertebrales ó extradurales que produzcan compresión medular.

■ RADIÓLOGO

- Disponer de medios técnicos adecuados y suficientes para el estudio de la enfermedad ósea del mieloma.
- Disponer de adecuados medios de formación y actualización en patología ósea y nuevas técnicas radiológicas.

■ ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA

- Dotación de una unidad centralizada de preparación de citotóxicos con medios técnicos, humanos y estratégicos adecuados para el desempeño de las funciones.
- Disponibilidad de personal de enfermería entrenado y especializado en el manejo y preparación de soluciones citotóxicas, mediante la preparación de un grupo específico de enfermería.
- Contribuir al uso racional del medicamento.
- Implantación de un sistema informático que permita la prescripción informatizada desde el Servicio de Hematología, la validación de la prescripción en el Servicio de Farmacia y sirva de apoyo al proceso de elaboración de las preparaciones citotóxicas.
- Infraestructura de instalaciones y administrativa que permita la realización de ensayos clínicos y la máxima agilidad en la tramitación de procedimientos especiales de obtención de fármacos.

■ MÉDICO DE CUIDADOS PALIATIVOS

- Remisión del paciente con enfermedad evolutiva en situación avanzada o terminal, susceptible de atención de cuidados paliativos, de forma directa o coordinada con otros servicios y niveles de atención.
- La remisión del paciente deberá realizarse con un informe clínico en el que se detalle la evolución clínica de la enfermedad neoplásica, los tratamientos recibidos y la información dada hasta el momento, así como los aspectos de comunicación, situación emocional..., y cualquier otra información que el equipo de derivación considere relevante para la atención completa de las necesidades del paciente.
- El paciente remitido deberá haber sido sometido previamente a las pruebas diagnósticas/ terapéuticas razonables hasta el momento (siempre que el paciente de su consentimiento) para garantizar que se encuentra en situación de irreversibilidad.
- Se deberá garantizar la continuidad asistencial mediante la conexión estable con los equipos de procedencia de los pacientes así como con otros recursos necesarios del área sanitaria de referencia, ya sean especializados o generales (rehabilitación, servicios sociales, salud mental, voluntariado).

■ DIPLOMADO UNIVERSITARIO EN ENFERMERÍA

- Disponer de un espacio adecuado para la atención al paciente (consulta de enfermería) con conexión telefónica al exterior, para facilitar la accesibilidad al paciente y su cuidador.
- Número de enfermeras suficientes para atender a las necesidades de cuidados del paciente y su familia.
- Integración en el equipo multidisciplinar que establece la estrategia terapéutica y comunicación fluida con el Hematólogo y cualquier otro especialista médico implicado durante el proceso de tratamiento y seguimiento.
- Coordinación del tratamiento médico y los planes de cuidados de enfermería.
- Que el médico tenga en cuenta las características individuales de los pacientes y el sistema de apoyo socio-familiar al establecer los objetivos terapéuticos.
- Asegurar la continuidad de cuidados en el nivel de AP.
- Posibilidad de derivación al psicólogo en caso de detección de respuestas emocionales desadaptativas del paciente o su familia.

4.5 CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD DE LOS SERVICIOS

■ PACIENTES

Accesibilidad

- Acceso fácil y rápido a los distintos niveles de atención.
- Universalidad y accesibilidad.
- Tiempo de espera razonable.
- Ausencia de estudios diagnósticos repetidos.
- En la planificación de horarios para tratamiento oncológico, se establecerán criterios de prioridad, que tengan en cuenta la situación personal del paciente (autonomía, complejidad de tratamiento, distancia de su domicilio...).
- Acceso a las últimas tecnologías.
- Acceso a atención psico-oncológica en caso necesario.
- Acceso a los distintos profesionales que intervienen en el proceso, para recabar información de acuerdo a las necesidades que vayan surgiendo.
- Información comprensible de los posibles efectos adversos del tratamiento.
- Mecanismos de garantía de la confidencialidad de la información clínica.

Información

La comunicación se considera como un instrumento terapéutico básico en todo el proceso de la enfermedad, ya que facilita la adaptación del paciente a su situación.

- Trato correcto y amable.
- Identificación de los profesionales que le asisten.
- Información clara y comprensible por el paciente.
- Información precisa sobre el tratamiento, efectos secundarios y posibles resultados, de tal modo que posibilite su participación en la toma de decisiones.
- El Informe de Alta Hospitalaria incluirá: historia clínica, pruebas complementarias, diagnóstico principal y secundarios, estadificación, tratamiento realizado, complicaciones, informe anatomopatológico, recomendaciones de cuidados, tratamiento domiciliario, recetas de primera prescripción, conducta a seguir ante empeoramientos, tratamiento adyuvante (con la fecha de la cita) si precisa, lugar y fecha de revisión.

■ FAMILIARES

- Trato personalizado.
- Información en cada fase del proceso con un lenguaje claro y comprensible.
- Información proporcionada en un lugar adecuado, respetando la intimidad y confidencialidad.
- Formación para los cuidados del paciente en su domicilio.
- Asesoramiento y apoyo emocional que le permitan afrontar su rol de cuidador.

■ PROFESIONALES

- Protocolos y Guías clínicas que disminuyan la variabilidad entre los profesionales
- Tiempos de consulta suficientes.
- Remisión del paciente al especialista con informe completo sobre sus antecedentes, patologías previas, estudios realizados...que faciliten el seguimiento del proceso por los diferentes profesionales.
- Adquisición, mantenimiento y renovación de la tecnología necesaria.
- Efectos adversos de las pruebas diagnósticas invasivas y los tratamientos dentro de los estándares nacionales e internacionales aceptados.
- Sistema de registro que permita la auditoria de resultados y tiempos.
- Actualización periódica de conocimientos y habilidades basados en la evidencia científica.
- Acceso a información y formación continuada.
- Coordinación entre los distintos niveles profesionales.
- Recursos materiales y humanos suficientes.
- Formación en Habilidades de Comunicación.
- Peticiones legibles y bien identificadas.

Unidad de citas

- Información suficiente para identificar el proceso y los criterios de prioridad.
- Coordinación eficaz entre Atención Primaria y Atención Especializada.
- Asegurar la primera consulta en Atención Especializada y estudios diagnósticos en los plazos especificados.
- Gestión de la cita con Atención Especializada desde el Centro de Salud.

4.6 ACTIVIDADES DEL PROCESO

A continuación se recogen en orden secuencial el conjunto de actividades que se realizan en este proceso:

1. Selección de pacientes que solicitan asistencia por signos y/o síntomas sospechosos de MM candidatos a la solicitud de proteinograma en sangre u orina.
2. Derivación del paciente que presenta banda monoclonal en el proteinograma, con o sin signos / síntomas.
3. Evaluación clínica en la Consulta de Hematología/Planta de Hematología.
4. Solicitud de estudios biológicos, radiológicos y de médula ósea.
5. Obtención y realización de análisis de muestras de sangre y orina para estudios biológicos.
6. Realización e interpretación de pruebas de imagen.
7. Obtención de muestras de médula ósea (Biopsia ó Aspirado) y realización de análisis citológico, histológico, citométrico y genético de la misma.
8. Obtención de muestra de grasa abdominal por Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y estudio con Rojo-Congo de la misma para evaluar amiloidosis.
9. Valoración de estudios diagnósticos y definición del diagnóstico, estadiaje y estrategia terapéutica ó de seguimiento.
10. Comunicación al paciente del diagnóstico, alternativas terapéuticas y/o estrategia de seguimiento.
11. Consulta/Ingreso para tratamiento sistémico.
12. Tratamiento de soporte y de las complicaciones.
13. Inclusión en estudios experimentales: Ensayos Clínicos.
14. Inclusión en estudios experimentales: Uso Compasivo.
15. Preparación del tratamiento sistémico.
16. Actividad relacionada con transplante de progenitores hematopoyéticos.
17. Consultas de seguimiento del paciente.
18. Derivación de paciente con Mieloma ya diagnosticado, en tratamiento o en seguimiento y de pacientes con GMSI en sospecha de progresión a Mieloma, desde Atención Primaria a Atención Especializada.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

I. SELECCIÓN DE PACIENTES QUE SOLICITAN ASISTENCIA POR SIGNOS Y/O SÍNTOMAS SOSPECHOSOS DE MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A LA SOLICITUD DE PROTEINOGRAMA EN SANGRE U ORINA

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- No aplicable.

Participantes en la actividad

- Médico de Atención Primaria (MAP).
- Médico de Urgencias.
- Médico de Hematología.
- Médico de Atención Especializada distinto a Hematólogo.

Profesional responsable

- Cualquiera de los médicos anteriormente citados, que ven al paciente en primera instancia .

Recursos materiales necesarios

- Los recursos propios de una consulta de Atención Primaria (AP), Servicio de Urgencia ó consulta de Atención Especializada.

Modo de realizar la actividad

- Según Anexo I: “Criterios de sospecha”.
- Criterios de Calidad (CC):
- El MAP deberá disponer de al menos 10 minutos en la primera consulta (a demanda) para hacer el diagnóstico de sospecha, exploración y solicitud de pruebas.
 - Todos los MAP deben disponer del documento técnico: presentación clínica.
 - En menos de 2 años todos los médicos habrán recibido formación específica.

Registro de la actividad

- Anotación en la Historia Clínica general del paciente.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

2. DERIVACIÓN DEL PACIENTE QUE PRESENTA BANDA MONOCLONAL EN EL PROTEINOGRAMA CON Ó SIN SIGNOS/SÍNTOMAS

Nivel de evidencia/Grado de recomendación • No aplicable.

Participantes en la actividad

- Médico de Atención Primaria (MAP).
- Médico de Urgencias.
- Médico de Atención Especializada distinto a Hematólogo.
- Administrativos del Centro de Salud (CS) y/o Servicio de Citaciones del Hospital.

Profesional responsable

- Cualquiera de los médicos anteriormente citados que derivan al paciente al Servicio de Hematología.
- Responsable del Servicio de Citaciones Hospitalario.

Recursos materiales necesarios

- Documento de derivación convencional: CAE si es desde Atención Primaria o volante Interdepartamental si se realiza desde otro especialista .

Modo de realizar la actividad

- Cumplimentación del documento de derivación.
- Información al paciente de los pasos a seguir y motivos por los que se le deriva.
CC:
 - El 100% de los pacientes con sospecha de compresión de médula espinal debe ser atendido de forma muy urgente (inmediatamente) en Atención Especializada (AE).
 - El 90% de los pacientes con otros signos de sospecha, a excepción de los que tan solo presentan componente M en suero y/u orina como hallazgo, deben ser atendidos por el Servicio de Hematología en un plazo máximo de 5 días.
 - El 90% de los pacientes que presentan únicamente Componente M sérico y/o urinario, como hallazgo casual , deben ser atendidos en el Servicio de Hematología en un plazo máximo de 15 días.

Registro de la actividad

- En la Historia Clínica general del paciente.
- Registro de citas de consulta.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

3. EVALUACIÓN CLÍNICA EN LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA/ PLANTA DE HEMATOLOGÍA

Nivel de evidencia/Grado de recomendación • No aplicable.

Participantes en la actividad

- Especialistas en Hematología que atienden la Consulta/Planta.

Profesional responsable

- Especialista en Hematología responsable de la Consulta /Planta.
- Responsable del Servicio de Hematología.

Recursos materiales necesarios

- Recursos de una consulta convencional y/o de la una planta de hospitalización.

Modo de realizar la actividad

- Anamnesis y exploración física, con especial atención a síntomas y signos característicos de las diferentes Gammopatías (Anexo I).
- Evaluación de pruebas preliminares.
- Informe al paciente sobre la sospecha diagnóstica y actitud diagnóstica a seguir.
- Petición de consentimiento informado para las pruebas diagnósticas.

Registro de la actividad

- Historia clínica.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

4. SOLICITUD DE ESTUDIOS BIOLÓGICOS, RADIOLÓGICOS Y DE MÉDULA ÓSEA

Nivel de evidencia/Grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none">• No aplicable.
Participantes en la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Médicos Hematólogos de la Consulta/Planta.• Personal Diplomado Universitario en Enfermería (DUE) ó Auxiliar de la Consulta/Planta.• Personal del S° de Citaciones.
Profesional responsable	<ul style="list-style-type: none">• Médico Hematólogo que firma las solicitudes.• Responsable del S° de Hematología.• Responsable del S° de Citaciones.
Recursos materiales necesarios	<ul style="list-style-type: none">• Documentos de petición propios de cada Hospital.
Modo de realizar la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Cumplimentación de los documentos. oficiales de petición con los requisitos señalados en el apartado de Características de Calidad de los documentos.
Registro de la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Historia Clínica.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD	5. OBTENCIÓN Y REALIZACIÓN DE ANÁLISIS DE MUESTRAS SANGRE Y ORINA PARA ESTUDIOS BIOLÓGICOS
Nivel de evidencia/Grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • No aplicable.
Participantes en la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Médicos Hematólogos del Laboratorio de Hematología. • Facultativos especialistas en Análisis Clínicos. • Técnicos de los Laboratorios de Hematología y Análisis Clínicos. • DUE del área de extracciones/planta. • Auxiliares de clínica. • Auxiliares administrativas.
Profesional responsable	<ul style="list-style-type: none"> • Médicos Hematólogos del Laboratorio de Hematología. • Facultativos especialistas en Análisis Clínicos. • Supervisora DUE responsable del área de extracciones/planta. • Supervisora/s DUE responsable/s del Laboratorio de Hematología y Análisis Clínicos. • Responsable del S° de Hematología. • Responsable del S° de Análisis Clínicos.
Recursos materiales necesarios	<ul style="list-style-type: none"> • Los propios de las áreas de extracción (agujas, jeringas, ...). • Los propios de los Laboratorios de Hematología y Análisis Clínicos.
Modo de realizar la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolos de extracción y obtención de muestras biológicas. • Protocolos analíticos correspondientes de las pruebas en sangre y orina reseñadas en el Anexo II. <p>CC</p> <ul style="list-style-type: none"> • El 90% de las pruebas diagnósticas de laboratorio: Hemograma, Bioquímica sérica básica y electroforesis sérica y/o urinaria deben realizarse e informarse en 24 horas. • El 95% de las pruebas bioquímicas deben realizarse e informarse en un plazo máximo de 4 días.
Registro de la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Registro del área de extracción/ Planta. • Informes oficiales de los Laboratorios de Hematología y Análisis Clínicos.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

6. REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DE IMAGEN

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- La Radiología convencional ósea (RX) está indicada en el diagnóstico y estadiaje de las Gammapatías Monoclonales (no aplicable).
- La Radiología convencional ósea (RX) está indicada en el seguimiento de las Gammapatías Monoclonales cuando existan síntomas que así lo aconsejen (grado de recomendación C).
- La Tomografía Computarizada (TC) está indicada en el diagnóstico ó seguimiento de las Gammapatías Monoclonales cuando haya dudas en la Rx convencional, en zonas sintomáticas con RX normal, o como método-guía para la punción-biopsia (Grado de recomendación B).
- La Resonancia Magnética (RM) es el método de elección en caso de sospecha de compresión medular (grado de recomendación B).
- La RM está indicada en el estudio diagnóstico de los Plasmocitomas solitarios (grado de recomendación C).
- La RM está indicada en el diagnóstico ó seguimiento de los pacientes con Gammapatía Monoclonal, en aquellos casos en que presenten zonas sintomáticas con RX normal (Grado de recomendación B).
- La Tomografía de emisión de positrones (PET) puede ser útil para diferenciar GMSI de Mieloma, evaluar los cambios postratamiento, la enfermedad mínima residual postransplante y valorar recaídas (Grado de recomendación C).

Participantes en la actividad

- Médicos especialistas en Radiodiagnóstico.
- Médicos especialistas en Medicina Nuclear para realizar PET.
- Técnicos especialistas en Radiodiagnóstico (TER).
- Técnicos Especialistas en Medicina Nuclear (TEM) para realizar PET.
- Personal de enfermería (DUE).
- Auxiliares Administrativos.

Profesional responsable

- Médico especialista en Radiodiagnóstico.
- Responsable del Servicio de Radiología.

CC :

- El 100% de Los profesionales deben disponer de formación adecuada en patología ósea y experiencia en técnicas radiológicas y protección radiológica.

RX: Sala de radiología convencional.

RM:

- Aparato y antenas que permitan adquirir las secuencias necesarias y en un tiempo razonable. (Generalmente aparatos con intensidad de campo de 1.5 Teslas).
- Medio de contraste paramagnético: Compuestos con Gadolinio.

TC

- Aparatos multicorte. Estación de trabajo para reconstrucciones.
- Medio de contraste yodado.
- Material habitual para punción-biopsia percutánea.

PET

- Tomógrafo PET.
- Ciclotrón a distancia accesible para producción del radiofármaco 18 F FDG.

Recursos materiales necesarios

CC:

- La unidad asistencial de radiodiagnóstico debe cumplir los criterios de calidad establecidos en el REAL DECRETO 1976/1999, DE 23 DE DICIEMBRE, por el que se establecen los criterios de calidad en Radiodiagnóstico, publicado en el B.O.E N° 311 DEL 29 DE DICIEMBRE DE 1999, Pág 45891. para asegurar la optimización en la obtención de las imágenes, la protección radiológica del paciente y que las dosis recibidas por los trabajadores expuestos y por el público en general se reduzcan al mínimo.
- A estos efectos es obligatorio implantar en todas las unidades un programa de garantía de calidad cuyo contenido se ajuste a la legalidad elaborado de acuerdo con protocolos nacionales o internacionales actualizados.

Modo de realizar la actividad

RX convencional:

- Estudio diagnóstico: Serie ósea que incluya proyecciones AP y L de cráneo, columna cervical (con proyección “boca abierta”), dorsal y lumbar, PA de ambas parrillas costales, AP de húmeros, fémures y pelvis.
- Seguimiento: proyecciones adecuadas centradas en “zona problema”.

RM:

- El objetivo es explorar el máximo del esqueleto axial, según posibilidades de cada centro. El estudio básico es de columna completa. Secuencias T1 y STIR, ocasionalmente T1 con contraste.

TC: Centrado en “zona problema”.

PET:

- Protocolo de preparación del paciente (hidratación, restricción de ejercicio, ayunas, glucemia) y de adquisición de imagen del centro.
- Los informes de las pruebas de imagen contendrán, como mínimo, la información reseñada en el apartado de características de calidad de los documentos.

CC

- Las pruebas necesarias serán realizadas en un plazo máximo de 4 días.
- La interpretación e informe del 80% de las pruebas se efectuará en un plazo máximo de 24 horas desde su realización. De cualquier forma se evitará que la radiología retrase la siguiente consulta del paciente.
- Cuando se sospeche Plasmocitoma compresivo intratecal las pruebas se realizarán en un plazo máximo de 8 horas y se informará inmediatamente.

Registro de la actividad

- Imágenes:
 - Impresas en placas que se adjuntarán al informe.
 - Archivadas en formato digital en el servicio de Radiodiagnóstico.
- Informes radiológicos escritos.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

7. OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE MÉDULA ÓSEA (BIOPSIA Ó ASPIRADO) Y REALIZACIÓN DE ANÁLISIS CITOLÓGICO, HISTOLÓGICO, CITOMÉTRICO Y GENÉTICO DE LA MISMA

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- Es aconsejable la realización de Biopsia de médula ósea con estudio inmunohistoquímico, en lugar de aspirado de médula ósea para evaluar el porcentaje de células plasmáticas clonales en los enfermos en estudio por Gammopatías Monoclonales (Grado de recomendación B (II)).
- El recuento efectuado por citometría no es válido para evaluar el porcentaje de infiltración por células plasmáticas clonales (Grado de recomendación B(II)).
- La morfología plasmablástica tiene valor pronóstico en todos los subgrupos de pacientes con Mieloma (Grado de recomendación A (Ia)).
- La citometría de flujo permite analizar la clonalidad, cuantificando el número de células plasmáticas con fenotipo patológico ó aberrante, lo que será de especial valor para diferenciar GMSI de MM (Grado de recomendación C (III)) y evaluar la enfermedad mínima residual (Grado de recomendación C(III)).
- El porcentaje de células plasmáticas en fase S es un importante parámetro pronóstico (Grado de recomendación B(II)).
- La presencia de una serie de alteraciones genéticas al diagnóstico de un Mieloma tiene importancia pronóstica (Grado de recomendación A (Ib)).

Participantes en la actividad

- Médico Hematólogo , Médico Anatomopatólogo, Facultativo Citometrista y Facultativo Genetista.
- DUE.
- Técnicos de los Laboratorios del S° de Hematología, Anatomía Patológica, Servicio/ Sección de Citometría y Servicio/Sección de Genética.

Profesional responsable

- Médico Hematólogo ó Facultativo que realiza las pruebas.
- Responsable del Servicio de Hematología, Anatomía Patológica y/ó Citometría y/ó Genética.

Recursos materiales necesarios	<ul style="list-style-type: none"> ● Agujas , trocares, anestésicos, jeringuillas, agujas, gasas y antisépticos tópicos. ● Los propios de un Laboratorio de Citología. ● Los propios de un Laboratorio de Anatomía Patológica. ● Los propios de un Laboratorio de Citometría de Flujo. ● Los propios de un Laboratorio de Genética.
Modo de realizar la actividad	<ul style="list-style-type: none"> ● Protocolos establecidos para aspirado ó biopsia. ● Protocolos de obtención de muestra para estudios citológicos, histológicos, de inmunofenotipo y genéticos. ● El informe de los análisis de medulograma biopsia de médula ósea, citometría y genético contendrán, como mínimo, la información reseñada en el apartado de características de calidad de los documentos.
Registro de la actividad	<ul style="list-style-type: none"> ● Documentos para petición de estudios citológicos, histológicos, inmunofenotípicos y genéticos. ● Registro habitual de la actividad del área de extracciones de muestras de médula ósea. ● Registros habituales de las Secciones de Citología, Anatomía Patológica, Citometría y Genética. ● Informes de cada una de estos Servicios ó Secciones.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

8. OBTENCIÓN DE MUESTRA DE GRASA ABDOMINAL POR PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF) Y ESTUDIO CON ROJO-CONGO DE LA MISMA PARA EVALUAR AMILOIDOSIS

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- La punción aspiración de grasa abdominal es un técnica barata y no cruenta que diagnostica el 85% de los casos de amiloidosis asociada a Mieloma (Grado de recomendación BII).

Participantes en la actividad

- Facultativo Especialista en Anatomía Patológica.
- DUE.
- Técnico de laboratorio de Anatomía Patológica.

Profesional responsable

- Facultativo Especialista en Anatomía Patológica.
- Responsable del Servicio de Anatomía Patológica.

Recursos materiales necesarios

- Agujas, anestésicos, jeringuillas, gasas, portas, antisépticos tópicos y todo el material necesario para la PAAF.
- Material de laboratorio necesario para la tinción.
- Microscopio.

Modo de realizar la actividad

- Protocolos establecidos para la realización de PAAF.
- Protocolos establecidos para el estudio de la muestra teñida con Rojo-Congo.

Registro de la actividad

- Registro habitual de la actividad del Servicio de Anatomía Patológica.
- Informes correspondientes.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD	9. VALORACIÓN DE ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y DEFINICIÓN DE DIAGNÓSTICO Y ESTRATEGIA TERAPÉUTICA Ó DE SEGUIMIENTO.
Nivel de evidencia/Grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Al ser el Mieloma una enfermedad en la que no se consigue una supervivencia global del 100% con los tratamientos actuales, siempre habrá que ofrecer al paciente los ensayos clínicos disponibles para él (Grado de recomendación C(IV)). • Para la definición de la estrategia terapéutica del Mieloma debe contarse con un equipo multidisciplinar (Grado de recomendación C(IV)).
Participantes en la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Integrantes del S° de Hematología. • Unidad de Transplante. • Radiólogo diagnóstico e intervencionista. • Radioterapeuta. • Traumatólogo. • Neurocirujano. • Farmacéutico. • Rehabilitadores y Fisioterapeutas. • Anestelistas/Unidad del dolor. • Psicólogos y Psiquiatras. • Unidad de Cuidados Paliativos. • Servicios Sociales. • Asociaciones de pacientes y familiares.
Profesional responsable	<ul style="list-style-type: none"> • Hematólogo responsable del paciente. • Responsable del S° de Hematología y de los Servicios implicados nombrados anteriormente.
Recursos materiales necesarios	<ul style="list-style-type: none"> • Historia Clínica. • Informes de pruebas realizadas. • Imágenes e informes de las pruebas de imagen. • Los de los Servicios anteriormente nombrados.
Modo de realizar la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Reuniones periódicas de todo el equipo. • Individualización del tratamiento. • Seguimiento de protocolos terapéuticos establecidos. • Inclusión en Ensayos clínicos. <p>CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El 90% de las decisiones se ajustarán a los protocolos establecidos. • Se ofrecerá ensayo clínico al 95% de los pacientes incluíbles en los ensayos en marcha en ese momento.
Registro de la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Registro en la Historia Clínica de la estrategia terapéutica establecida.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

10. COMUNICACIÓN AL PACIENTE DEL DIAGNÓSTICO, ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS Y/O ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO

Nivel de evidencia/Grado de recomendación • No aplicable.

Participantes en la actividad • Médico Hematólogo.

Profesional responsable • Hematólogo responsable del paciente.
• Responsable del S° de Hematología.

Recursos materiales necesarios • Consulta convencional.
• Documento de Historia Clínica del paciente.
• Informes definitivos de todas las pruebas diagnósticas practicadas.

Modo de realizar la actividad • Comunicar el diagnóstico y el estadiaje al paciente y familiares.
• Informar de las posibles alternativas de tratamiento según los protocolos de tratamiento establecidos para cada Servicio de Hematología y Hemoterapia u Oncología Médica.
• Revisar la posibilidad de que el paciente pudiera ser incluido en algún ensayo clínico autorizado. Si así fuera pasar a actividad específica (Inclusión en Ensayos Clínicos).
• Elaborar Informe Clínico.

Registro de la actividad • Anotación en la Historia Clínica.
• Informe Clínico.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

II. CONSULTA/INGRESO PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- El tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple sintomático mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los mismos (Grado de recomendación A (Ia)).

Participantes en la actividad

- Médico Hematólogo.
 - DUE de Hospital de Día.
 - Auxiliar de Clínica del Hospital de Día.
- CC:
- El 90% del personal debe tener formación específica y experiencia contrastada en la administración de tratamiento citostático.

Profesional responsable

- Médico Hematólogo.
- Responsable del Servicio de Hematología.

Recursos materiales necesarios

- Dotación habitual de Consulta Médica incluyendo tallímetro y báscula.
- Acceso inmediato a resultados analíticos del paciente correspondientes al día de tratamiento (conexión informática con sistema informático del laboratorio o Fax).
- Hospital de día con dotación suficiente para actividad (sillones y camas, bombas de infusión, monitores de constantes, tomas de gases medicinales, equipo de paradas).
- Planta de hospitalización.

Modo de realizar la actividad

- Valoración clínica y analítica del paciente por médico Hematólogo antes del inicio de administración de tratamiento.
- Selección de modalidad terapéutica adaptada a cada caso siguiendo la estrategia terapéutica diseñada y protocolos específicos de la Unidad Clínica (Ver Anexo V).
- Cumplimentación de Hoja de Tratamiento Citostático ó de los apartados necesarios en caso de prescripción informatizada (que siempre deberá cumplir lo reseñado en el apartado de características de calidad de los documentos).

Modo de realizar la actividad

- Cumplimentación de Consentimientos Informados para administración de quimioterapia, transfusión de hemoderivados y otros si los hubiere.
- Evaluación de vías periféricas, por parte del personal de enfermería, y solicitud de colocación de reservorio en caso de que se requiera.
- Solicitud de pruebas complementarias para la evaluación de la toxicidad, según lo indique el protocolo de tratamiento correspondiente.
- Control médico de toxicidad, previo a la dispensación del siguiente ciclo de tratamiento, según protocolos específicos de cada Servicio de Hematología.
- Control de toxicidad por el personal de enfermería, previo a la administración del siguiente ciclo de tratamiento, incluyendo evaluación del estado de la vía de administración y todos aquellos procedimientos que les correspondan.

CC:

- El hematólogo deberá disponer de al menos 45 minutos para la primera consulta y 20 minutos para las sucesivas. Al menos el 90% de las consultas deberán respetar estos tiempos.
- Todas las unidades de Hematología Clínica u Oncología Médica deberán disponer de protocolos de tratamiento sistémico, escritos y consensuados según la mejor evidencia disponible.
- Todos los Hospitales de Día dispondrán de hojas de tratamiento citostático.

Registro de la actividad

- Anotación en la Historia Clínica.
- Impreso o registro informático del tratamiento citostático.
- Informes suministrados al paciente.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

12.-TRATAMIENTO DE SOPORTE Y DE LAS COMPLICACIONES

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

Variable (ver apartado de “Tratamiento de soporte y manejo de las complicaciones”).

Participantes en la actividad

Equipo multidisciplinar liderado por el hematólogo clínico, que debe incluir personal facultativo y de enfermería de los servicios de:

- Hematología.
- Radiología.
- Unidad del Dolor.
- Oncología Radioterápica.
- Traumatología.
- Farmacia.
- Neurocirugía.
- Nefrología.

Profesional responsable

- Hematólogo clínico responsable del paciente.
- Responsable del Servicio de Hematología.

Recursos materiales necesarios

Medio hospitalario que disponga de los siguientes servicios o recursos (bien en el propio hospital o en otro cercano de referencia):

- Hematología: Infraestructura de Hospitalización, Consulta Externa, Hospital de Día y Banco de Sangre (hemoterapia y plasmaféresis).
- Radiología: Radiología simple, TC y RM, Radiología intervencionista (vertebroplastia).
- Unidad del Dolor.
- Oncología Radioterápica.
- Traumatología.
- Farmacia Hospitalaria.
- Neurocirugía.
- Nefrología y diálisis.

CC:

- El 100% de Los Centros ofrecerá estos servicios al usuario. En aquellos centros donde no exista RM, Oncología Radioterápica o Neurocirugía, es necesario establecer mecanismos de coordinación entre las Gerencias de cada uno de los centros, para no demorar el diagnóstico o tratamiento del proceso.

Modo de realizar la actividad

Valoración y tratamiento de las complicaciones óseas:

- Estudios radiológicos: Serie ósea radiológica, TC o RM en determinados casos.
- Mantenimiento de actividad física por parte del paciente.
- Control del dolor con analgésicos apropiados a la intensidad del mismo (Anexo 7), evitando AINEs, con posibilidad de contacto con Unidad del Dolor.
- Empleo de bisfosfonatos IV en pacientes con enfermedad ósea o con hipercalcemia.
- Radioterapia en casos de dolor refractario o coadyuvante a cirugía.
- Cirugía ortopédica como prevención o tratamiento de fracturas patológicas.
- Vertebroplastia y cifoplastia en colapsos vertebrales con dolor refractario (contacto con radiólogo o traumatólogo con experiencia en las técnicas).

Valoración y tratamiento de la compresión medular:

- RM urgente en caso de sospecha clínica.
- Tratamiento urgente con Dexametasona y Radioterapia local.
- Considerar consulta a Neurocirugía en casos de inestabilidad vertebral.

Valoración y tratamiento de la insuficiencia renal (IR):

- Valoración de función renal: creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, diuresis, etc.
- Prevención de IR evitando deshidratación y fármacos nefrotóxicos, y tratando precozmente infecciones, hipercalcemia e hiperuricemia.
- Inicio precoz de tratamiento anti-mieloma.
- Tratamiento de IR mediante hidratación, alcalinización de la orina y diálisis en casos de fallo renal severo oligoanúrico.

Valoración y tratamiento de la anemia:

- Valoración: nivel de hemoglobina, patrón de hierro, niveles de ácido fólico y vitamina B12, posibilidad de hemorragias o hemólisis.
- Tratamiento de causas reversibles de anemia.
- Empleo de EPO en pacientes en tratamiento quimioterápico con anemia sintomática. Recomendaciones sobre su uso en Anexo 8.
- Posibilidad de transfusión de hematíes.

Modo de realizar la actividad

Valoración y tratamiento de las infecciones:

- Tratamiento antibiótico precoz de los episodios febriles.
- Valorar Trimetoprim-Sulfametoxazol profiláctico en los primeros meses del tratamiento y en casos de tratamiento prolongado con corticosteroides.
- Vacunaciones contra gripe, Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae.
- Administración de inmunoglobulinas IV a pacientes con hipogamma-globulinemia e infecciones de repetición.

Valoración y tratamiento del síndrome de hiperviscosidad:

- Valoración en función de los hallazgos clínicos, que no guardan correlación con el nivel de viscosidad del suero.
- Inicio urgente de recambios plasmáticos hasta desaparición de síntomas.
- Inicio precoz del tratamiento específico anti-mieloma.

CC

- La compresión medular será tratada en un plazo máximo de 12 horas desde el diagnóstico.
- El inicio del tratamiento de la Insuficiencia renal, infecciones y síndrome de hiperviscosidad no debe demorarse mas de 24 horas.

Registro de la actividad

- Anotación en la Historia Clínica.
 - Informes suministrados al paciente.
-

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD	13. INCLUSIÓN DE ESTUDIOS EXPERIMENTALES: ENSAYOS CLÍNICOS
----------------------------	--

Nivel de evidencia/Grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Grado de recomendación A: "Dado que el Mieloma Múltiple es actualmente una enfermedad incurable, con una tasa de respuestas mucho menor del 100% con cualquier tratamiento actual y con una supervivencia reducida, el mejor tratamiento está dentro de un Ensayo Clínico". (Grado de recomendación A).
---	---

Participantes en la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Hematólogo responsable del paciente. • Investigador principal y colaboradores. • Farmacéutico.
-------------------------------	--

Profesional responsable	<ul style="list-style-type: none"> • Hematólogo responsable del paciente. • Investigador principal. • Farmacéutico. • Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).
-------------------------	---

Recursos materiales necesarios	<ul style="list-style-type: none"> • Consulta/despacho para Ensayos Clínicos. • Dotación informática. • Unidad Centralizada de Preparación de Citotóxicos (si procede).
--------------------------------	--

Modo de realizar la actividad	<ul style="list-style-type: none"> • Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. • Cumplimentación de los requisitos legales documentales para la realización del ensayo. • Estudio previo por parte del CEIC del hospital, y en caso de ensayo clínico multicéntrico el dictamen único favorable del CEIC de referencia. • Contrato del promotor con la Dirección del Centro. • Verificación del cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión del paciente, específicos de cada ensayo clínico. • Información detallada al paciente del procedimiento y firma del Consentimiento informado. • Recepción de muestras y aleatorización. • Comunicación de la posible inclusión del paciente en el ensayo clínico al CRO del mismo.
-------------------------------	---

Modo de realizar la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento y medidas de apoyo para paliar los efectos adversos.• Solicitud de pruebas analíticas y/o radiológicas para próximas consultas, según lo indicado en el protocolo.• Citaciones según protocolo del ensayo clínico y toxicidad. <hr/>
Registro de la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Historia Clínica del paciente.• Cuaderno de recogida de datos manual ó en red con registros específicos del Ensayo Clínico. <hr/>

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

14. INCLUSIÓN EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES: USO COMPASIVO

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- No aplicable

Participantes en la actividad

- Hematólogo responsable del paciente.
- Farmacéutico.
- Director Médico.
- Funcionario de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (Ministerio Sanidad y Consumo).

Profesional responsable

- Hematólogo responsable del paciente.
- Responsable del Servicio de Hematología.
- Responsable del S° de Farmacia.
- Director Médico.
- Responsable de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (Ministerio Sanidad y Consumo).

Recursos materiales necesarios

- Dotación informática para la realización de informes y registro de la documentación.
- Unidad Centralizada de Preparación de Citotóxicos (si procede).

Modo de realizar la actividad

- Decisión por parte del Hematólogo de aplicar el procedimiento de uso compasivo a un paciente concreto.
- Información sobre esta modalidad de tratamiento al paciente y a la familia, explicando las alternativas y los riesgos.
- Obtención del consentimiento informado.
- Elaboración del informe médico detallado en el que se justifique la necesidad del tratamiento.
- Informe de conformidad de la Dirección del Centro.
- Tramitación de la documentación y solicitud de aprobación a la AEMPS.
- Recepción de la autorización de la AEMPS.

Registro de la actividad

- Historia Clínica del paciente.
- Registro de usos compasivos del Servicio de Farmacia.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

15. PREPARACIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- Cada Institución debe establecer un procedimiento normalizado de trabajo en el que se defina el proceso de prescripción, validación, preparación, dispensación y administración de la quimioterapia, así como las responsabilidades en cada fase del proceso. Este procedimiento, que debe orientarse a la prevención de errores, protección del personal manipulador y optimización de recursos, será aprobado institucionalmente.

Participantes en la actividad

- Farmacéutico.
- DUE/ Técnico de Farmacia.
- Auxiliar de Farmacia.

CC:

- En cada fase del proceso se definirá el perfil profesional necesario, garantizándose el nivel de formación y adiestramiento del personal.

Profesional responsable

- Farmacéutico responsable de la Unidad Centralizada de Preparación de Citotóxicos.
- Responsable del S° de Farmacia.

Recursos materiales necesarios

- Soporte informático para la prescripción electrónica y/o el registro del perfil quimioterápico del paciente, la emisión de hojas de trabajo y las etiquetas identificativas de las preparaciones.
- Área de trabajo de uso exclusivo para la preparación de citotóxicos, con estructura y dotación adecuadas, según la reglamentación y directrices vigentes.
- Equipo de protección individual para los manipuladores.
- Material de acondicionamiento para la preparación.
- Documentación: procedimientos normalizados de trabajo, procedimientos de preparación de cada fármaco, protocolos de quimioterapia aprobados en el hospital, protocolo de derrames y tratamiento de residuos.

Modo de realizar la actividad

- Validación farmacéutica de la prescripción médica (recálculo de la superficie corporal, dosis y reducciones; concordancia con los protocolos aprobados; revisión del historial del paciente para comprobar la coincidencia con ciclos anteriores y calcular dosis acumuladas; analizar la medicación adyuvante) y verificar la compatibilidad y la estabilidad de los fármacos en las condiciones prescritas.
- Emisión de hojas de trabajo, que incluyan al menos: identificación del paciente y su ubicación en el hospital; nombre del fármaco y presentación, número de viales o ampollas a utilizar y volumen que contiene la dosis prescrita, diluyente y volumen a emplear, estabilidad y condiciones de conservación e instrucciones especiales de preparación, si procede.
- Emisión de etiquetas, que incluyan al menos: identificación del paciente y su ubicación en el hospital; identificación de la preparación (fármaco, dosis, diluyente, volumen, hora y fecha de preparación); condiciones de administración (vía, tiempo y velocidad de infusión); condiciones de conservación; caducidad y precauciones, si procede.
- Preparación de las mezclas de acuerdo al protocolo normalizado de trabajo establecido en la Unidad.
- Verificación del producto elaborado, previa a la dispensación.

CC:

- Disponer de un programa informático adecuado para la preparación y seguimiento de los tratamientos quimioterápicos.
- En al menos, el 75% de los preparados se evaluará la calidad.

Registro de la actividad

- En papel o mediante soporte informático:
 - Hojas de trabajo (personal elaborador y farmacéutico que la revisa).
 - Registro en ficha individualizada del paciente de la quimioterapia administrada.
-

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

16. ACTIVIDAD RELACIONADA CON TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

Variable (ver apartado de “Tratamiento de pacientes candidatos a Transplante Autólogo”).

Participantes en la actividad

Equipo multidisciplinar liderado por el director del programa de transplante, que debe incluir personal facultativo y de enfermería distribuido en tres unidades:

- Unidad clínica:
 - Hospitalización.
 - Hospital de día.
- Banco de Sangre.
- Unidad de biología molecular y HLA.

Profesional responsable

- Hematólogo clínico responsable de todo el programa de transplante.

Recursos materiales necesarios

Medio hospitalario que disponga de los siguientes servicios o recursos (bien en el propio hospital o en otro cercano de referencia):

- Unidad de transplante.
- Unidad de hospitalización.
- Hospital de Día.
- Banco de sangre y criopreservación.
- Biología molecular y citometría.
- Laboratorio General.
- Radiología: simple, TC y RM, Radiología intervencionista (diagnóstico).
- Microbiología.
- Radioterapia.
- Farmacia Hospitalaria.
- UVI.

Modo de realizar la actividad

Valoración de la indicación y tipo de transplante:

- Evaluación clínica.
- Disponibilidad de donante.
- Evaluación pre-transplante.
- Estimulación y recogida de células progenitoras.
- Evaluación y preparación del donante (si procede).

Modo de realizar la actividad

Ingreso:

- Evaluación de datos.
- Acondicionamiento.
- Quimio/radioterapia.
- Profilaxis infecciosa y del EICH.
- Infusión de progenitores.
- Prevención y tratamiento de complicaciones.
- Control del injerto.

Control en consulta externa:

- Prevención y tratamiento de complicaciones.
- Evaluación de eficacia.

Alta y control periódica.

Registro de la actividad

-
- Historia clínica.
 - Solicitud de transplante por parte del médico habitual.
 - Solicitud de tipaje HLA en su caso.
 - Control de registro de pre-transplante.
 - Registro de errores en hojas de medicación.
 - Registro de la infusión de progenitores.
 - Control del injerto.
 - Reevaluación 3 meses pos-transplante.
 - Reevaluación al año.
 - Informe de alta.
-

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD**17. CONSULTAS DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE**

Nivel de evidencia/Grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none">• No aplicable.
Participantes en la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Especialistas en Hematología que atienden la Consulta.
Profesional responsable	<ul style="list-style-type: none">• Especialista en Hematología responsable de la Consulta /Planta.• Responsable del Servicio de Hematología
Recursos materiales necesarios	<ul style="list-style-type: none">• Dotación habitual de Consulta Médica.• Hospital de día o sala de extracciones analíticas.
Modo de realizar la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Se realizará según lo establecido en los Anexos X (MM sintomático), XI (MM asintomático) y XII (GMSI).
Registro de la actividad	<ul style="list-style-type: none">• Anotación en la Historia Clínica.• Informes de resultados analíticos, pruebas radiológicas y estudios de médula ósea.

DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD

18. DERIVACIÓN DE PACIENTE CON MIELOMA YA DIAGNOSTICADO, EN TRATAMIENTO O EN SEGUIMIENTO Y DE PACIENTES CON GMSI EN SOSPECHA DE PROGRESIÓN A MIELOMA, DESDE ATENCIÓN PRIMARIA A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

Nivel de evidencia/Grado de recomendación

- No aplicable.

Participantes en la actividad

- Médico de Atención Primaria.
- Servicio de Urgencias hospitalario.
- Médico del Servicio de Hematología.
- Administrativo del Centro de Salud y del servicio de citaciones del hospital.

Profesional responsable

- Médico de Atención Primaria.
- Responsable del Servicio de Urgencias Hospitalario.
- Responsable de citaciones del hospital.
- Responsable del Servicio de Hematología.

Recursos materiales necesarios

- Los de la consulta de Atención Primaria.
- Documento de derivación convencional.

Modo de realizar la actividad

- Según los criterios expresados en el Anexo XIII.
 - Cumplimentación del documento de derivación, bien a Urgencias o a consulta de Hematología.
 - Información al paciente de los pasos a seguir y motivos por los que se le deriva.
- CC:
- El 100% de los pacientes con sospecha de compresión de médula espinal ó con otra patología urgente a juicio del MAP deben ser atendidos en el Servicio de Urgencias de AE.
 - El 90% de los otros pacientes en un plazo máximo de 5 días.

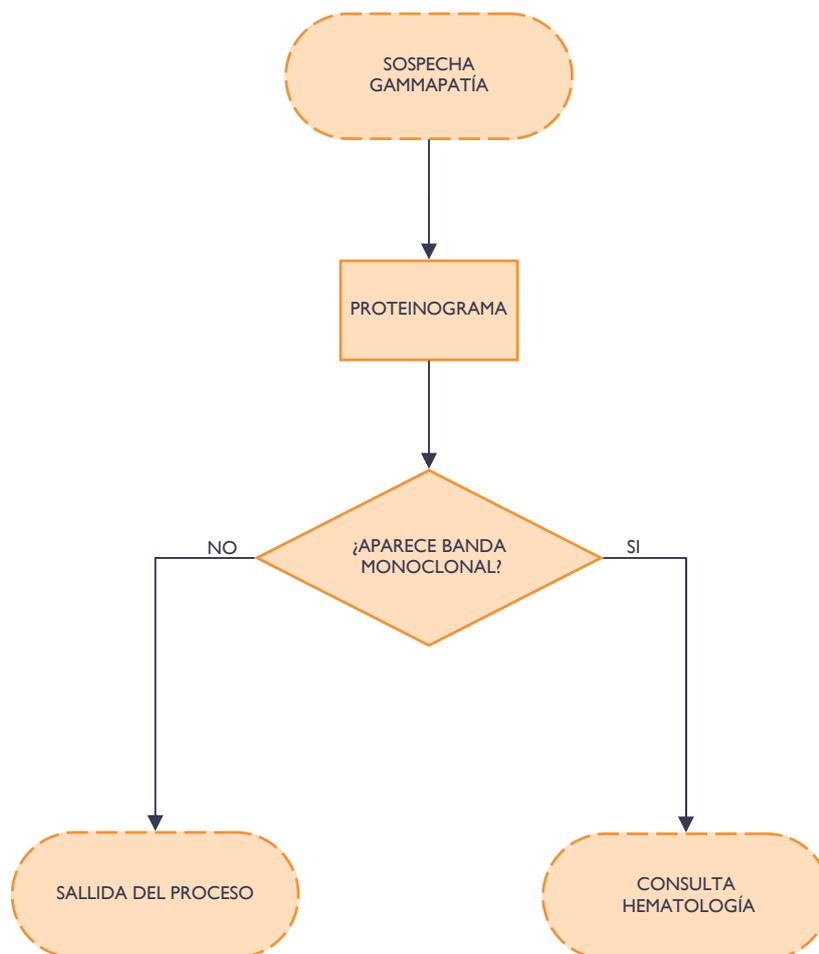
Registro de la actividad

- En la Historia Clínica general del paciente.
- Registro de Urgencias o de citas de consulta.

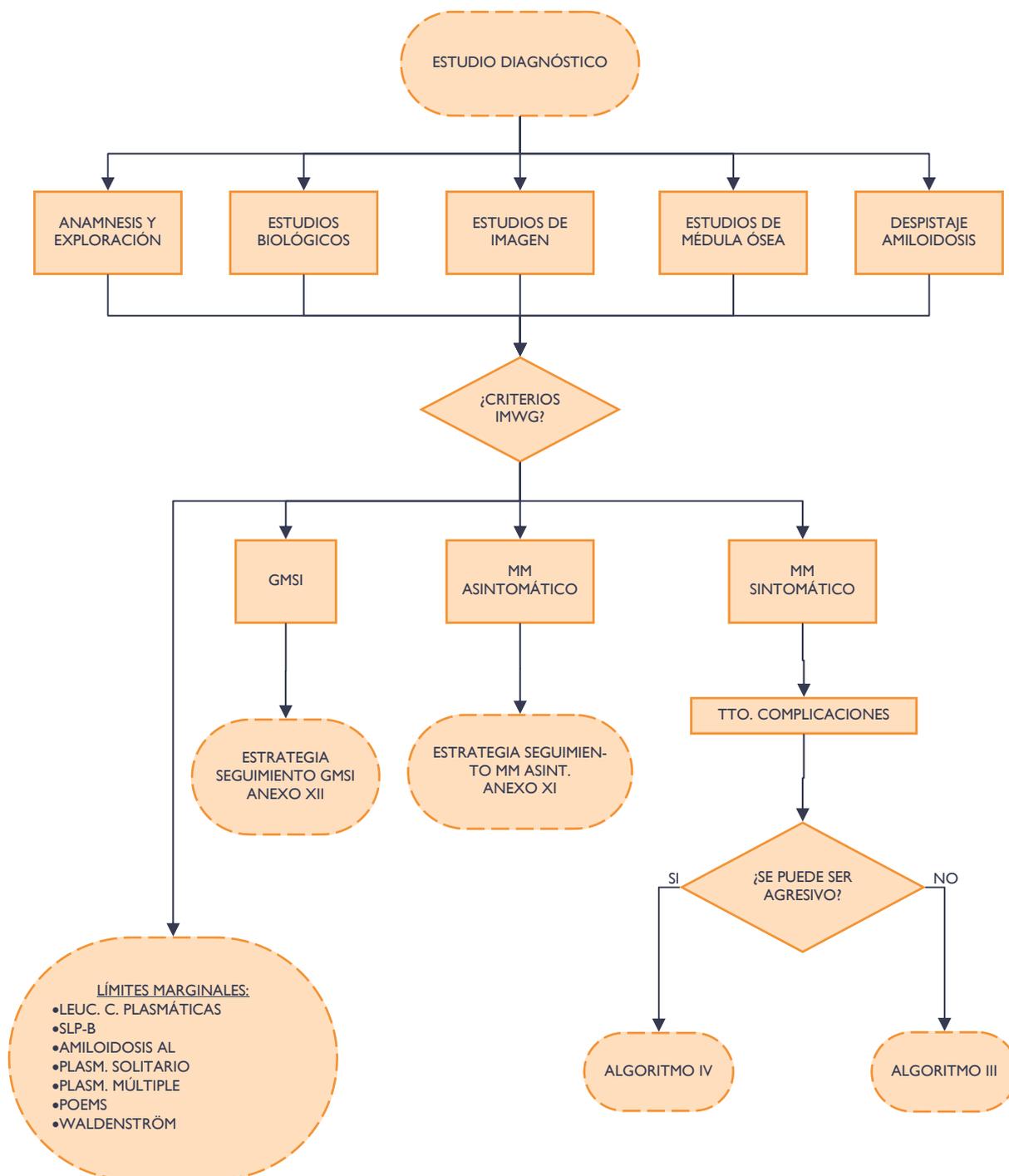
4.7 REPRESENTACIÓN GRÁFICA / ALGORITMOS

- ALGORITMO I: PREDIAGNÓSTICO
- ALGORITMO II: DIAGNÓSTICO
- ALGORITMO III: TRATAMIENTO MM SINTOMÁTICO NO CANDIDATO
A TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA
- ALGORITMO IV: TRATAMIENTO MM SINTOMÁTICO CANDIDATO
A TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

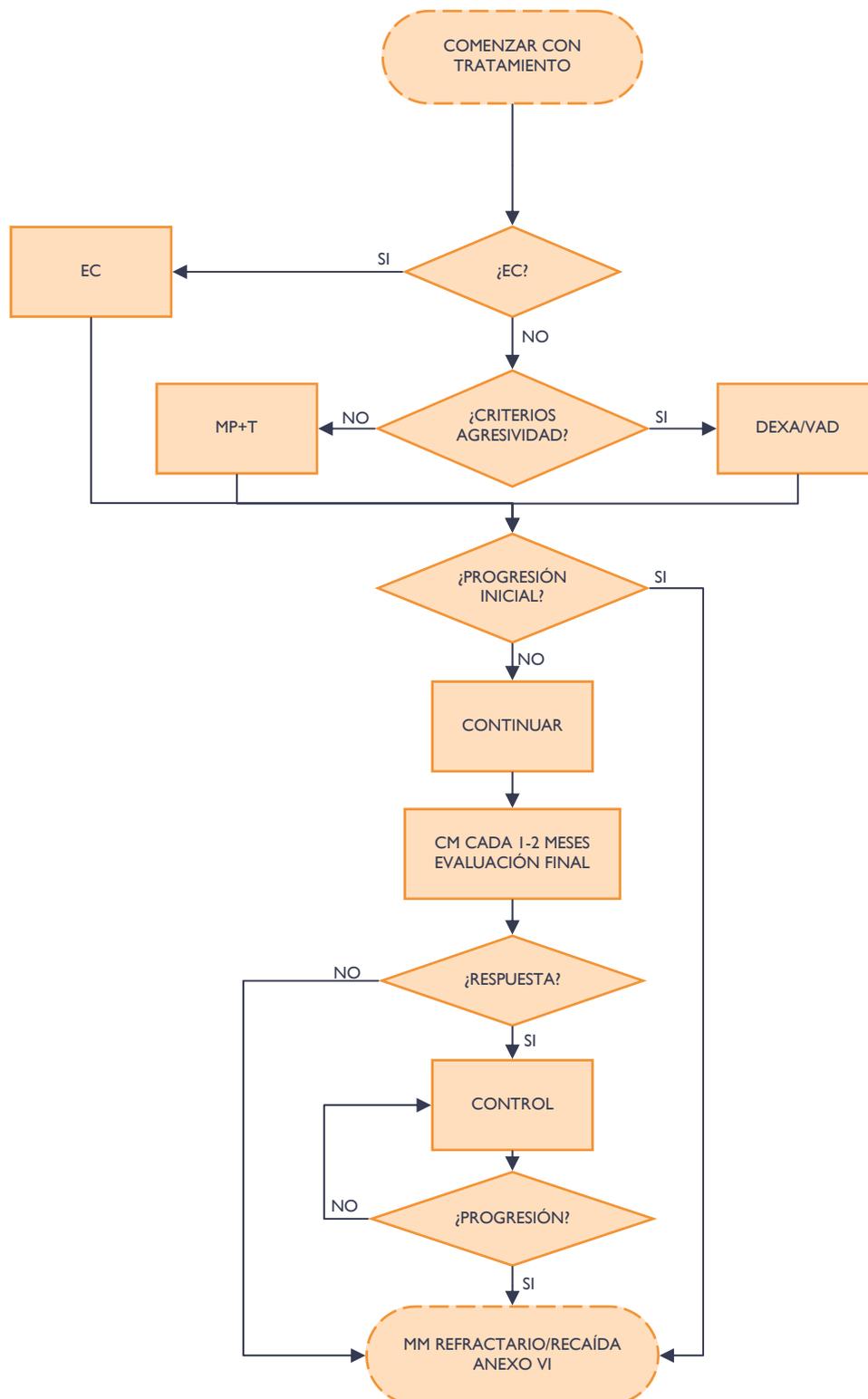
ALGORITMO I: PREDIAGNÓSTICO (SOSPECHA DE MIELOMA MÚLTIPLE)



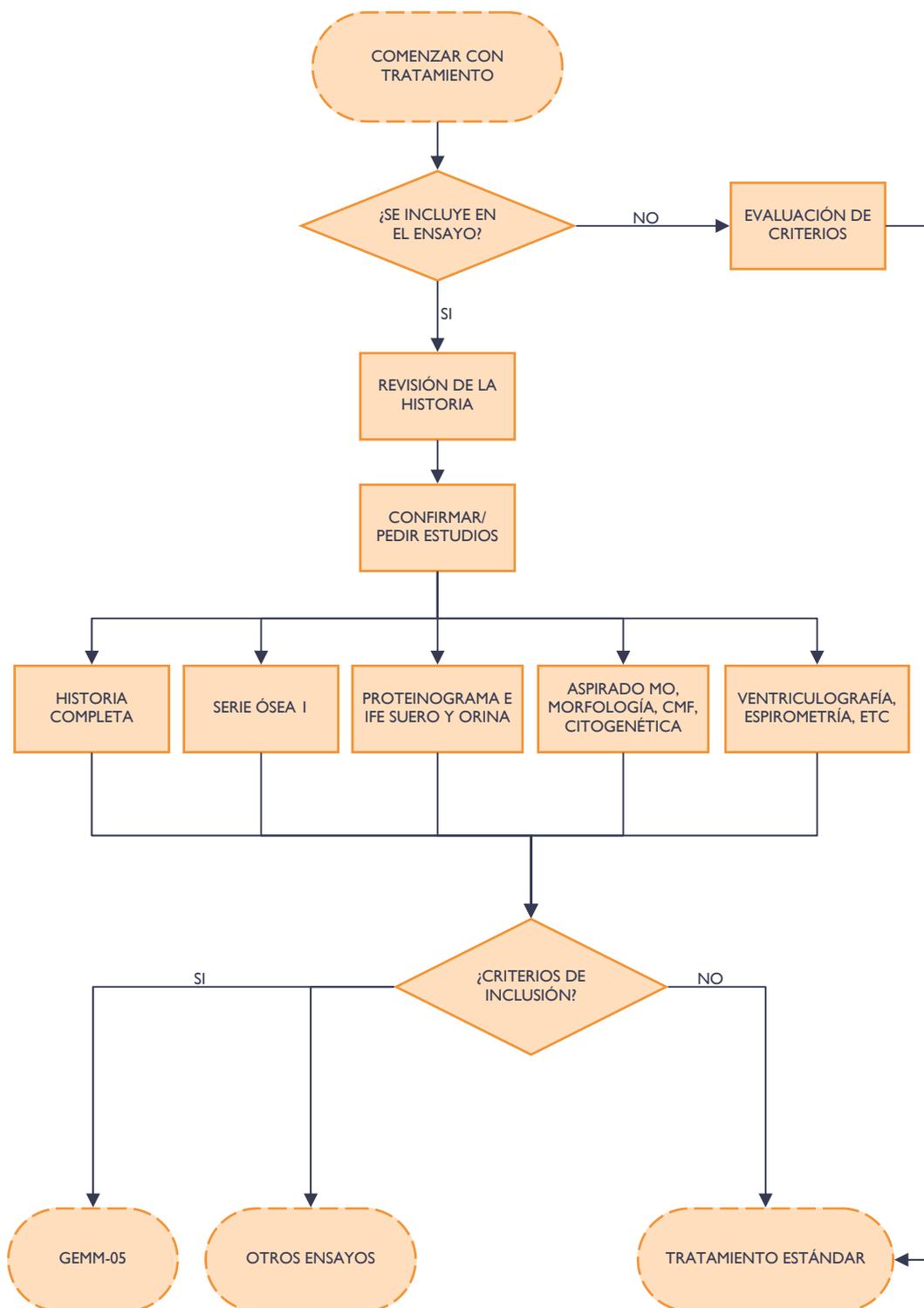
ALGORITMO II: DIAGNÓSTICO Y ORIENTACIÓN DE TRATAMIENTO

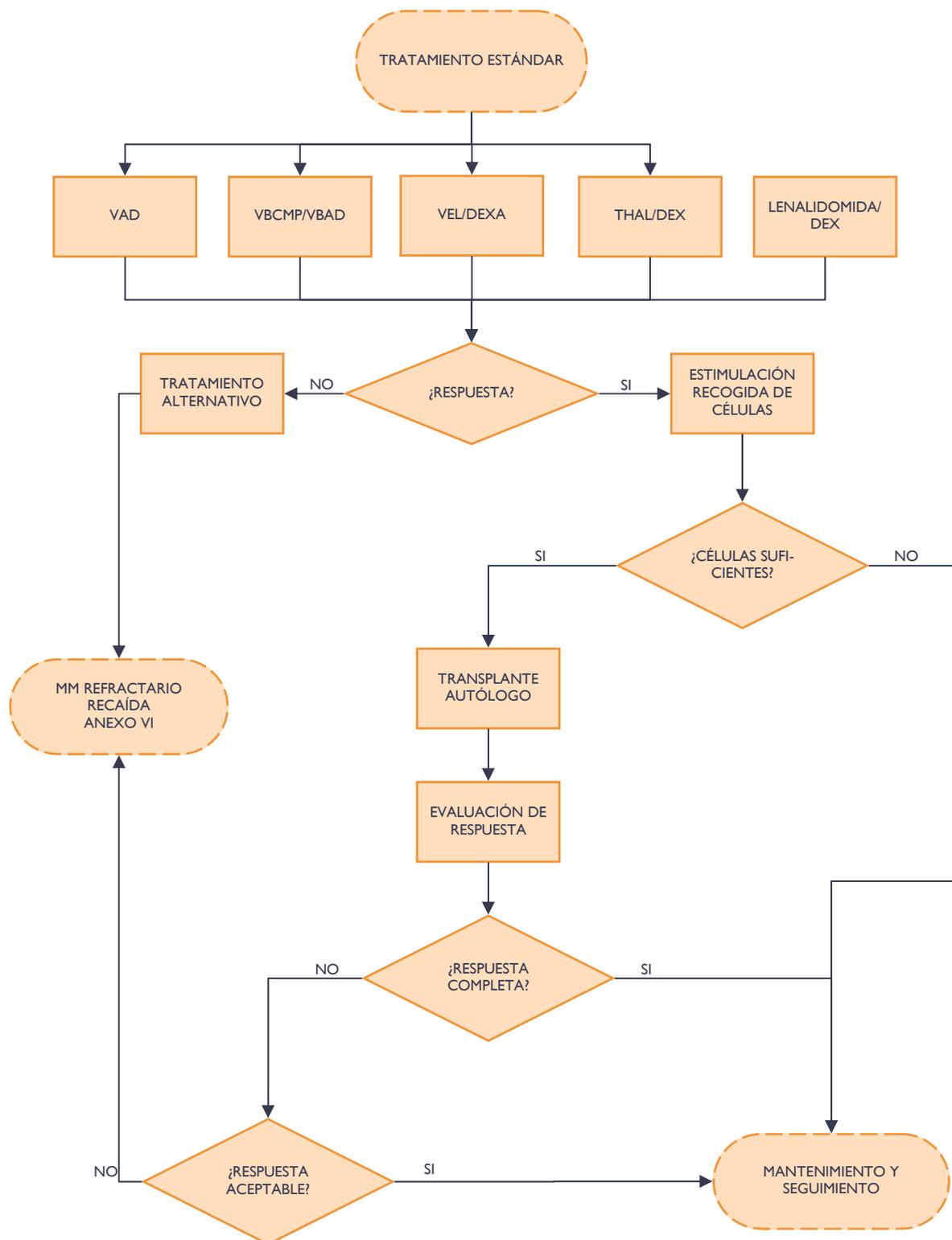


ALGORITMO III: TRATAMIENTO MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO NO CANDIDATO A TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA



ALGORITMO IV: TRATAMIENTO MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO CANDIDATO A TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA





4.8: CARACTERÍSTICAS DE LA CALIDAD DE LOS DOCUMENTOS

Profesional o unidad generadora del documento	Documento generado	Profesional o unidad receptora del documento	Requisitos/características de calidad del documento
Médico de Atención Primaria.	Documento de derivación a Atención Especializada (Hematología).	Servicio de Hematología.	Nombre del facultativo que realiza la solicitud Resumen de la anamnesis, exploración y resultados de los estudios complementarios efectuados.
Servicios de Atención Especializada (distinto a Hematología).	Documento de consulta interdepartamental.	Servicio de Hematología.	Nombre del facultativo que realiza la solicitud. Resumen de la anamnesis, exploración y resultados de los estudios complementarios efectuados.
Servicio de Hematología y otros de Atención Especializada.	Historia clínica.	Se va cumplimentando a lo largo del proceso por los distintos profesionales.	Debe incluir antecedentes, factores de riesgo, síntomas y signos.
Servicio de Hematología.	Documentos de solicitud de estudios biológicos, radiológicos y de médula ósea.	Los diferentes Servicios a quienes se solicitan las pruebas.	Requisitos mínimos especificados por el Servicio receptor en cada caso. En todos: datos completos de filiación del paciente, antecedentes valorables, síntomas y datos biológicos conocidos hasta el momento que son el motivo de la solicitud.
Laboratorio de Análisis Clínicos y Hematología.	Informe del Laboratorio de Hematología y Análisis Clínicos.	Servicio de Hematología.	Valores de cada prueba y referencias normales.
Servicio de Radiodiagnóstico.	Informes de las pruebas de imagen.	Servicio de Hematología.	Deberá haber constancia de los datos del paciente y del radiólogo responsable. Deberán describirse los hallazgos relevantes para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Los hallazgos negativos pertinentes deben mencionarse. Debe responder a la justificación clínica que motivó la exploración. Se efectuará comparación con estudios previos relevantes cuando sea necesario. En el caso del plasmocitoma se reflejarán los diámetros máximos de la lesión.

Profesional o unidad generadora del documento	Documento generado	Profesional o unidad receptora del documento	Requisitos/características de calidad del documento
Servicios ó Secciones de Citología, Citometría, Genética y Anatomía Patológica.	Informes de médula ósea citológicos, citométricos, genéticos y de biopsia.	Servicio de Hematología.	Deben constar el responsable del informe. Los hallazgos positivos y negativos relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.
Servicio de Anatomía Patológica.	Informe de Rojo-Congo de P.A.A.F. de grasa abdominal, biopsia gingival, rectal ó de médula ósea.	Servicio de Hematología.	Debe constar el responsable del enfermo y si es positivo ó negativo.
Servicio de Hematología.	Hoja de tratamiento citostático.	Servicio de Farmacia.	Identificación del paciente y ubicación en el Hospital. Diagnóstico médico. Peso, talla y superficie corporal calculada. Nombre o código del protocolo. Número de ciclo. Citostáticos que componen el esquema (principios activos, nunca nombres comerciales ni abreviaturas). Dosis de cada citostático. Días de administración de cada fármaco. Vía, vehículo, modo de administración y duración para cada fármaco. Medicación adyuvante necesaria.
Servicio de Farmacia.	Etiquetas para tratamiento quimioterápico.	Unidades administradoras de Quimioterapia (Hospital de Día Oncohematológico, Planta de Hematología).	Deben incluir al menos: identificación del paciente y su ubicación en el hospital; identificación de la preparación (fármaco, dosis, diluyente, volumen, hora y fecha de preparación); condiciones de administración (vía, tiempo y velocidad de infusión); condiciones de conservación; caducidad y precauciones, si procede.
Servicio de Hematología.	Consentimiento Informado para tratamiento citostático.	Servicio de Hematología.	Debe incluir información sobre la razón de administración y posibles alternativas, así como efectos secundarios con la frecuencia esperada.

Profesional o unidad generadora del documento	Documento generado	Profesional o unidad receptora del documento	Requisitos/características de calidad del documento
Servicio de Hematología.	Consentimiento Informado para transfusión de Hemoderivados.	Servicio de Hematología.	Debe incluir información sobre la razón de administración y posibles alternativas, así como efectos secundarios con la frecuencia esperada.
Servicio de Hematología.	Consentimiento informado para ensayo clínico.	Promotores del ensayo.	Debe incluir información sobre la enfermedad, tratamiento indicado, razones para el ensayo, características de los fármacos ensayados, ramas de tratamiento, aleatorización si procede, efectos secundarios de los fármacos ensayados con la frecuencia esperada, posibilidad de abandonar el ensayo, seguro, médico responsable y forma de contacto.
Servicio de Hematología.	Consentimiento informado para uso compasivo.	Servicio de Farmacia.	Debe incluir identificación del paciente y médico, fármaco que se solicita, constancia de que el paciente ha sido informado de los mecanismos de acción, alternativas, toxicidad y que el fármaco no está autorizado en España, por lo que puede haber efectos indeseables no descritos.
Servicio de Hematología.	Informe médico justificando uso Compasivo.	Dirección Médica.	Debe incluir identificación del paciente, diagnóstico, antecedentes, tratamientos utilizados, tratamiento solicitado y dosis y pauta, así como bibliografía que apoye la solicitud.
Servicio de Hematología.	Informe clínico de Alta Hospitalaria. Informes de consulta u Hospital de Día del diagnóstico de la enfermedad y evolutivos.	Paciente y Médico de Atención Primaria.	Identificación del paciente, síntomas, antecedentes personales y familiares, exploración física, pruebas analíticas complementarias, pruebas de imagen, análisis medulares, diagnóstico, clasificación pronóstica y tratamiento.

4.9 EVALUACIÓN DEL PROCESO

EVALUACIÓN DE LOS CONTROLES DE CALIDAD DE LAS PUERTAS DE ENTRADA Y SALIDA DEL PROCESO

■ CONTROL DE CALIDAD DE LA PUERTA DE ENTRADA

- **Criterio:** porcentaje de pacientes que son enviados a valoración por sospecha de Mieloma procedentes de los Servicios de Urgencias.
- **Estándares:** menos de un 10% procederán de los Servicios de Urgencias.

■ CONTROL DE CALIDAD DE LA PUERTA DE SALIDA

- **Criterio:** registro en la historia clínica del diagnóstico definitivo (diferente al de Mieloma Múltiple ó GMSI) y, en su caso, de la causa de fallecimiento del paciente.
- **Estándares:** en el 100% de los casos deberá figurar el motivo concreto de salida del paciente.

EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CALIDAD ESTABLECIDOS EN LAS ACTIVIDADES SECUENCIADAS

Los criterios establecidos se consideran parámetros de buena calidad.

Desde los Servicios Centrales se han fijado una serie de indicadores, que se considera obligado recoger y que permitan monitorizar algunos de los aspectos críticos del proceso. Ello no va en perjuicio de que en cada Área de Salud se utilicen, además de los propuestos, aquellos otros indicadores que se consideren oportunos.

Deben especificarse en cada caso las vías de acceso a la información requerida para la evaluación, tanto para la identificación de los casos como para la revisión y grado de cumplimiento de los criterios definidos.

1. Selección de pacientes que solicitan asistencia por signos y/o síntomas sospechosos de MM candidatos a la solicitud de proteinograma en sangre u orina.

- **Criterio:** los Médicos de Atención Primaria (MAP) deben tener formación específica.
- **Estándar:** el 100% de los MAP deben disponer del documento técnico con el Anexo sobre “Criterios de Sospecha de Mieloma en Atención Primaria”.
- **Estándar:** el 95% de los MAP deben haber recibido formación específica.
- **Estándar:** en menos de dos años se ofrecerá al 95% de los médicos, al menos, un curso de formación sobre gammapatías monoclonales ó una sesión clínica específica del tema.

- **Criterio:** el MAP deberá disponer de medios suficientes.
- **Estándar:** el tiempo que transcurra desde que el paciente acude con síntomas de sospecha hasta la obtención de los resultados del proteinograma no será superior a 10 días.
- **Criterio:** el MAP deberá disponer de tiempo suficiente para el diagnóstico.
- **Estándar:** el MAP deberá disponer de al menos 10 minutos en la 1ª consulta (a demanda) para hacer el diagnóstico de sospecha, exploración y solicitud de pruebas. Los tiempos establecidos no se desviarán más de un 10%.

2. Derivación del paciente que presenta banda monoclonal en el proteinograma, con o sin signos/síntomas.

- **Criterio:** los pacientes serán derivados con el documento correspondiente, correctamente cumplimentado.
- **Estándar:** el 100% de los documentos de derivación deben indicar los signos y síntomas clínicos que presenta el paciente y el nivel de preferencia o urgencia de la consulta solicitada.

3. Evaluación clínica en la Consulta de Hematología/Planta de Hematología

- **Criterio:** el tiempo entre la sospecha diagnóstica y la atención en el Servicio de Hematología dependerá de la situación clínica.
- **Estándar:** el 100% de los pacientes con sospecha de compresión medular debe ser atendido de forma muy urgente (inmediatamente) en Atención Especializada (AE).
- **Estándar:** El 90% de los pacientes con síntomas, serán evaluados en consulta de Hematología en un plazo no superior a 5 días.
- **Estándar:** Al menos el 90% de los pacientes que presentan únicamente componente M sin sintomatología asociada serán atendidos en el plazo máximo de 15 días.

4. Solicitud de estudios biológicos, radiológicos y de médula ósea.

- **Criterio:** cumplimiento del protocolo de petición de pruebas diagnósticas reseñado en el Anexo II (aplicable sobre todo al grupo de pacientes candidatos a tratamientos agresivos).
- **Estándar:** en el 100% de pacientes candidatos a tratamientos agresivos se cumplirá el protocolo de petición de pruebas diagnósticas reseñado en el Anexo II.
- **Criterio:** cumplimentación correcta de los documentos oficiales de petición de pruebas diagnósticas, que deben cumplir los requisitos señalados en el apartado de características de calidad de los documentos. Asimismo, los informes de las diferentes pruebas diagnósticas se ajustarán igualmente a estos requisitos.
- **Estándar:** en el 100% de los casos se cumplirá este criterio.

5. Obtención y realización de análisis de muestras de sangre y orina para estudios biológicos

- **Criterio:** mantenimiento reglado del aparataje necesario para la realización de los estudios analíticos, por parte de los Servicios de Hematología y Análisis Clínicos, con disponibilidad de asistencia técnica en menos de 24 horas.
- **Estándar:** en el 100% de los casos se cumplirá este criterio.
- **Estándar:** es recomendable implantar un programa de garantía de calidad en los laboratorios.

- **Criterio:** realización e informes de las pruebas analíticas en los plazos previstos.
- **Estándar:** en al menos el 90% de los pacientes, las pruebas diagnósticas básicas de laboratorio, es decir, hemograma, bioquímica sérica básica y electroforesis sérica y/o urinaria, deben realizarse e informarse en 24 horas.
- **Estándar:** El resto de las pruebas bioquímicas necesarias deben realizarse e informarse en un plazo máximo de 4 días, en al menos el 95% de los casos.

6. Realización e interpretación de pruebas de imagen

- **Criterio:** realización e interpretación de los estudios radiológicos de acuerdo a unos estándares de calidad.
- **Estándar:** el 100% de los profesionales deben disponer de formación adecuada en patología ósea y experiencia en técnicas radiológicas y protección radiológica.
- **Estándar:** todas las Unidades de Radiodiagnóstico deben cumplir los criterios de calidad establecidos en el Real Decreto 1976/1999, para asegurar la optimización en la obtención de las imágenes y la protección radiológica del paciente y del personal, contando con un programa de garantía de la calidad.
- **Estándar:** el 90% de las pruebas radiológicas solicitadas serán realizadas en un plazo máximo de 4 días.
- **Estándar:** el 80% de los informes de las pruebas se efectuará en un plazo máximo de 24 horas desde la realización de la prueba.
- **Estándar:** cuando se sospeche Plasmocitoma compresivo intratecal, el 100% de las pruebas se realizarán en un plazo máximo de 8 horas y serán informadas inmediatamente.

7. Obtención de muestras de médula ósea (Biopsia ó Aspirado) y realización de análisis citológico, histológico, citométrico y genético de la misma.

- **Criterio:** obtención e informe de muestras de MO y análisis citológico, histológico, citométrico y genético de las mismas de acuerdo a unos estándares de calidad.
- **Estándar:** el 100% de los profesionales implicados deberá tener una formación adecuada específica en el campo correspondiente.

- **Estándar:** cada sección dispondrá de protocolos específicos actualizados de procesamiento y análisis de las muestras de MO de pacientes con Gammapatía Monoclonal.
- **Estándar:** el informe de los análisis de medulograma, biopsia de médula ósea, citometría y genética contendrán, como mínimo, la información reseñada en el apartado de características de calidad de los documentos.

8. Obtención de muestra de grasa abdominal por Punción-Aspiración con aguja fina (PAAF) y estudio Rojo-Congo de la misma, para evaluar amiloidosis.

- El informe de los análisis de PAAF contendrán, como mínimo, la información reseñada en el apartado de características de calidad de los documentos.

9. Valoración de estudios diagnósticos y definición de diagnóstico y estrategia terapéutica o de seguimiento

- **Criterio:** para la definición de la estrategia terapéutica en pacientes con MM, debe contarse con un equipo multidisciplinar .
- **Estándar:** todos los Servicios de Hematología fomentarán la creación de estos equipos multidisciplinarios, teniendo en cuenta los especialistas implicados que existan en cada Centro.
- **Criterio:** el equipo multidisciplinar o, en su defecto, el Servicio de Hematología, dispondrá de protocolos terapéuticos y de seguimiento consensuados y basados en la mejor evidencia disponible en cada momento.
- **Estándar:** los protocolos se seguirán en el 90% e los casos.
- **Criterio:** siempre que sea posible se procurará la inclusión de los pacientes en Ensayos Clínicos.
- **Estándar:** se ofrecerá ensayo clínico al 95% de los pacientes incluíbles en los ensayos en marcha en ese momento.

10.-Comunicación al paciente del diagnóstico, alternativas terapéuticas y/o estrategia de seguimiento

- **Criterio:** la comunicación al paciente deberá incluir informe verbal y escrito.
- **Estándar:** se elaborará informe escrito en un 95% de los ingresos ó distintas fases del tratamiento (en el primero se incluirán los estudios diagnósticos).

11. Consulta/ingreso para tratamiento sistémico

- **Criterio:** la consulta para tratamiento sistémico y la administración del mismo se realizarán de acuerdo con unos estándares de calidad.
- **Estándar:** la administración de los tratamientos sistémicos será realizada por profesionales con formación específica y experiencia contrastada en la administración de citostáticos (cumplimiento en el 100% de los casos).
- **Estándar:** el hematólogo deberá disponer de 45 minutos para la 1ª consulta y 20 minutos para las sucesivas (cumplimiento en al menos el 90% de los casos).

- **Estándar:** todas las Unidades del Hospital de Día dispondrán de hojas específicas de tratamiento citostático (cumplimiento en el 100% de los casos).

12.– Tratamiento de soporte y de las complicaciones

- **Criterio:** el tratamiento de los pacientes con MM debe efectuarse en un centro hospitalario que disponga de los siguientes servicios o recursos (bien en el propio hospital o en otro cercano de referencia): Hematología (posibilidad de trasplante), Radiología (RMN y técnicas invasivas como vertebroplastia), Unidad del Dolor, Oncología Radioterápica, Traumatología, Farmacia, Neurocirugía, Nefrología y Diálisis, Psiquiatría, Cuidados Paliativos.
- **Estándar:** el 100% de los centros ofrecerá estos servicios al paciente. En aquellos centros donde no exista alguno de ellos, es necesario establecer mecanismos de coordinación entre las gerencias para no demorar el diagnóstico o el tratamiento del proceso.
- **Criterio:** la compresión medular será tratada en un plazo máximo de 12 horas desde el diagnóstico.
- **Estándar:** en el 100% de los casos se cumplirá este criterio.
- **Criterio:** el inicio del tratamiento de insuficiencia renal, infecciones y síndrome de hiperviscosidad no debe demorarse más de 24 horas.
- **Estándar:** en el 100% de los casos se cumplirá este criterio.

13. Inclusión en estudios experimentales: Ensayos Clínicos

- **Criterio:** siempre que sea posible se procurará la inclusión de los pacientes en Ensayos Clínicos en cualquier fase de la enfermedad.
- **Estándar:** se ofrecerá ensayo clínico al 95% de los pacientes candidatos a los ensayos en marcha en ese momento, para las distintas fases de la enfermedad.

14. Inclusión en estudios experimentales: Uso Compasivo

- **Criterio:** siempre que se plantee emplear un fármaco con una indicación no autorizada en España se solicitará al Ministerio de Sanidad el uso compasivo del mismo, siguiendo la reglamentación vigente en cada momento.
- **Estándar:** se cumplirá este criterio en el 100% de los casos.

15. Preparación del tratamiento sistémico

- **Criterio:** la preparación del tratamiento quimioterápico se efectuará según un procedimiento normalizado de trabajo en el que se defina el proceso de prescripción, validación, preparación, dispensación y administración del tratamiento, teniendo también en cuenta la seguridad del personal.

- **Estándar:** El 100% de las órdenes de tratamiento quimioterápico será validada por un farmacéutico con formación específica y experiencia contrastada en citostáticos.
- **Estándar:** en cada fase del proceso se definirá el perfil profesional necesario, garantizándose el nivel de formación y adiestramiento del personal (cumplimiento en el 100% de los centros).
- **Estándar:** el 100% de los servicios de Farmacia y Hematología dispondrán de un programa informático adecuado para la prescripción, validación, preparación y seguimiento de los tratamientos quimioterápicos (cumplimiento en el 100% de los centros).
- **Estándar:** al menos, el 75% de los preparados se someterán a un procedimiento de evaluación de la calidad.

16.– Transplante de progenitores hematopoyéticos

- **Criterio:** el transplante de progenitores hematopoyéticos se realizará en las máximas condiciones de eficacia y seguridad.
- **Estándar:** el 100% de los trasplantes serán realizados por profesionales con formación específica y experiencia contrastada en este tipo de tratamientos, de acuerdo con protocolos basados en la mejor evidencia disponible en cada momento.

17.– Consultas de seguimiento del paciente

- **Criterio:** el seguimiento de los pacientes con MM sintomático, MM asintomático y GMSI se realizará de acuerdo a los protocolos correspondientes (Anexos X, XI y XII).
- **Estándar :** al menos el 90% de los casos se ajustarán a estos protocolos.

18.– Derivación de paciente con Mieloma ya diagnosticado, en tratamiento o en seguimiento y de pacientes con GMSI en sospecha de progresión a Mieloma, desde Atención Primaria a Atención Especializada

- **Criterio:** el tiempo entre la sospecha diagnóstica de progresión ó complicación y la atención en el Servicio de Hematología dependerá de la situación clínica.
- **Estándar:** el 100% de los pacientes con sospecha de compresión medular debe ser atendido de forma muy urgente (inmediatamente) en Atención Especializada (AE).
- **Estándar:** el 90% de los pacientes con otros síntomas, serán evaluados en consulta de Hematología en un plazo no superior a 5 días.

■ **Otros indicadores**

- **Criterio:** los documentos generados a lo largo del proceso se ajustarán a las normas de las características de calidad de los documentos
- **Estándar:** el 90% cumplirá este criterio.

- **Criterio:** se medirá el grado de satisfacción de los usuarios (pacientes y familiares).
- **Estándar:** para ello, se utilizarán :
 - encuestas de satisfacción validadas.
 - análisis sistemático de quejas y sugerencias recibidas.

- **Criterio:** se medirá el grado de satisfacción de los Médicos de Atención Primaria.
- **Estándar:** se utilizarán encuestas de satisfacción validadas.

■ **Evaluación de los tiempos de demora**

- **Criterio:** las actividades se ajustarán a los tiempos establecidos.
- **Estándar:** los tiempos establecidos no se desviarán en más de un 10% de lo marcado.

■ **Evaluación de las características de calidad de los documentos**

- En cada Área deberá señalarse la forma de evaluar el cumplimiento de las características de calidad señaladas para los documentos generados a lo largo del proceso.

5 AJUSTE DE TIEMPOS DE ACUERDO A CRITERIOS DE CALIDAD

Tiempo mínimo para la primera consulta en Atención Primaria por sospecha de Gammapatía:	10 minutos
Tiempo desde que el paciente acude a la Consulta de A. Primaria, con síntomas de sospecha de Gammapatía hasta la obtención de resultados del proteinograma:	15 días
El 100% de los pacientes con sospecha de compresión de médula espinal deben ser atendidos de forma muy urgente en Atención Especializada (AE):	Inmediatamente
Los pacientes con componente M en suero y/u orina y síntomas, deben ser atendidos por el Servicio de Hematología en un plazo máximo de:	5 días
Los pacientes con componente M en suero y/o orina y síntomas, deben ser atendidos por el Servicio de Hematología en un plazo máximo de:	15 días
El 90% de las pruebas diagnósticas de laboratorio: Hemograma, Bioquímica sérica básica y electroforesis sérica y/o urinaria deben realizarse e informarse en:	24 horas
El 95% de las pruebas bioquímicas deben realizarse e informarse en un plazo máximo de:	4 días
El 90% de las pruebas de imagen solicitadas serán realizadas en un plazo máximo de:	4 días
La interpretación e informe del 80% de las pruebas radiológicas se efectuará en un plazo máximo de:	24 horas
En el 100% de los casos de sospecha de Plasmocitoma compresivo intraraquídeo las pruebas se realizarán en un plazo máximo de:	8 horas

El tiempo de que debe disponer el Hematólogo para la primera consulta por Gammapatía Monoclonal debe ser:	45 minutos
El tiempo de que debe disponer el Hematólogo para las consultas sucesivas debe ser:	20 minutos
La compresión medular será tratada desde su diagnóstico en un plazo máximo de:	12 horas
El inicio del tratamiento de la Insuficiencia renal, infecciones y síndrome de hiperviscosidad no debe demorarse mas de:	24 horas
El 90% de los tratamientos citotóxicos (excepto uso compasivo y ensayo clínico) solicitados serán preparados en un plazo máximo de:	2 días
El 90% de los pacientes ya diagnosticados de Gammapatía, que presentan síntomas de progresión ó complicaciones derivadas del tratamiento deben ser atendidos en el Servicio de Hematología en un plazo de:	5 días

6 RESPONSABLE DEL PROCESO

Se entiende por **responsable del proceso** al profesional que va a tener encomendado el compromiso de la gestión y mejora del proceso.

En general, debería ser el profesional o departamento con mayor grado de actividad o impacto en el proceso, debiendo cumplir una serie de requisitos:

- Que conozca en profundidad el proceso.
- Que tenga conocimientos básicos de la metodología de gestión por procesos.
- Que tenga capacidad para tomar decisiones.
- Que quiera asumir la responsabilidad de la gestión del proceso.

Idealmente el responsable de supervisar el proceso será el Coordinador del Equipo Multidisciplinar de Mieloma.

Las principales **funciones** del responsable del proceso serán:

- Asegurar que el proceso se desarrolla como está diseñado.
- Buscar la participación y compromiso de todos los implicados.
- Garantizar el control y mejora continua del proceso.
- Comprobar que el producto final satisface las necesidades del usuario.

7 FICHA DEL PROCESO

FICHA DEL PROCESO

TIPO DE PROCESO	<ul style="list-style-type: none">• Proceso Clínico-Asistencial.
TÍTULO DEL PROCESO	<ul style="list-style-type: none">• Mieloma.
PROPIETARIO	<ul style="list-style-type: none">• Coordinador del Equipo Multidisciplinar de Hematología.
MISIÓN	<ul style="list-style-type: none">• Estandarizar el proceso asistencial de Mieloma para disminuir la variabilidad de la práctica clínica, y asegurar un abordaje multidisciplinar en la atención sanitaria a pacientes con éste diagnóstico,• Como objetivos específicos, se pretende disminuir las referencias inadecuadas de los pacientes y mejorar la efectividad de la terapéutica al seleccionar las pautas más adecuadas para cada estadio clínico, siguiendo las mejores evidencias disponibles en la literatura.
EQUIPO	<ul style="list-style-type: none">• Equipo Multidisciplinar de Hematología.

LÍMITES DEL PROCESO

LÍMITE INICIAL	<ul style="list-style-type: none">• Cualquier usuario con solicitud de asistencia por sospecha o confirmación de Gammapatía Monoclonal.
LÍMITE FINAL	<ul style="list-style-type: none">• Baja en el proceso por abandono voluntario, derivación a Cuidados Paliativos, pérdida de seguimiento o fallecimiento.

PUERTAS DE ENTRADA Y SALIDA

PUERTA DE ENTRADA	<ul style="list-style-type: none">• Consulta de Atención Primaria.• Consulta de Atención Especializada.• Servicios de Urgencias.
PUERTA DE SALIDA	<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico histológico definitivo diferente de Mieloma Múltiple.• Exclusión voluntaria del paciente.• Traslado a otra Comunidad Autónoma.• Derivación a Cuidados Paliativos.• Pérdida de seguimiento.• Fallecimiento del paciente.

REQUERIMIENTOS DE LOS CLIENTES

- Accesibilidad a los distintos niveles de atención sanitaria.
- Información a lo largo del proceso.
- Coordinación y comunicación entre profesionales y niveles asistenciales.
- Trato adecuado.
- Efectividad diagnóstica y terapéutica.
- Atención Psicológica.

INDICADORES DE MEDIDA

- **En puerta de entrada:** Porcentaje de pacientes enviados a valoración por sospecha de Gammapatía Monoclonal procedentes de los Servicios de Urgencias.
- **En puerta de salida:** Porcentaje de registro en la Historia Clínica del diagnóstico definitivo (diferente al de Mieloma Múltiple ó GMSI) y, en su caso de la causa de fallecimiento del paciente.
- **De control del proceso:**
 - Porcentaje de Médicos de Atención Primaria con formación específica en criterios de sospecha de MM.
 - Porcentaje de pacientes derivados a Atención Especializada que cumplen los criterios de derivación establecidos.
 - Porcentaje de pacientes evaluados por especialistas del equipo multidisciplinar de MM.
 - Porcentaje de casos con indicaciones inadecuadas de los estudios de imagen.
 - Porcentaje de informes de estudios diagnósticos que cumplen con los criterios de calidad establecidos.
 - Porcentaje de informes de alta entregados en mano.
 - Porcentaje de profesionales con acreditación para la administración de tratamientos citostáticos, radioterápicos y quimioterápicos.

PARTICIPANTES EN EL PROCESO

- Médico de familia.
- Integrantes del Sº de Hematología.
- Unidad de Transplante.
- Radiólogo diagnóstico e intervencionista.
- Radioterapeuta.
- Traumatólogo.
- Neurocirujano.
- Farmacéutico.
- Rehabilitadores y Fisioterapeutas.
- Anestelistas/Unidad del Dolor.
- Psicólogos y Psiquiatras.
- Unidad de Cuidados Paliativos.
- Servicios Sociales.
- Asociaciones de pacientes y familiares.

8 ANEXOS

- **Anexo I:** Criterios de sospecha de Mieloma en Atención Primaria
- **Anexo II:** Relación de pruebas diagnósticas en Mieloma Múltiple
- **Anexo III:** Criterios diagnósticos de Gammopatías Monoclonales
- **Anexo IV:** Sistemas de estadiaje
- **Anexo V:** Esquemas de tratamiento
- **Anexo VI:** Algoritmo Mieloma Refractario/Recaída
- **Anexo VII:** Dosificación de los principales analgésicos utilizados
- **Anexo VIII:** Recomendaciones de uso de agentes eritropoyéticos
- **Anexo IX:** Criterios de respuesta
- **Anexo X:** Estrategia de seguimiento de MM sintomático
- **Anexo XI:** Estrategia de seguimiento de MM asintomático
- **Anexo XII:** Estrategia de seguimiento de GMSI
- **Anexo XIII:** Criterios de derivación del paciente desde Atención Primaria a Atención Especializada
- **Anexo XIV:** Clasificación de la Evidencia Clínica (NICE)

ANEXO I: CRITERIOS DE SOSPECHA DE MIELOMA EN ATENCION PRIMARIA

- **Dolor óseo** (aproximadamente 75% de los pacientes). Más frecuente en la espalda. En Rx lo más frecuente es la aparición de lesiones osteolíticas (“en sacabocados”) especialmente en cráneo, costillas o pelvis, así como la osteoporosis con aplastamientos vertebrales. Hay que prestar especial atención ante una fractura patológica.
- **Debilidad y astenia** condicionadas sobre todo por la anemia, pérdida de peso y en ocasiones síndrome febril.
- **Síntomas de patología renal (sed, poliuria, edemas,...)**. Hay afectación renal en un 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 gram-negativos.
- **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, diplopia 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 coagulación.
- **Síntomas de insuficiencia cardíaca.**
- **Hallazgo de alteraciones analíticas**:
 - VSG muy elevada.
 - Anemia normocítica con reticulocitos bajos (65%).
 - Elevación de creatinina sérica.
 - Hipercalcemia y/o hiperuricemia.
 - Hiperproteinemia y/o Hipogammaglobulinemia y/o Hipoalbuminemia.
 - Hallazgo de Proteína Monoclonal en suero y/u orina.

ANEXO II: RELACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE

- **Historia y Exploración física completa.**
- **Pruebas de laboratorio:**
 - Hemograma y examen de frotis de sangre periférica.
 - Velocidad de sedimentación globular.
 - Bioquímica sérica: Creatinina, Urea, Calcio y Fósforo, Proteínas totales, Albúmina, Ácido Úrico, LDH, Fosfatasa alcalina.
 - Electroforesis sérica y cuantificación de Componente Monoclonal.
 - Dosificación de Inmunoglobulinas.
 - Inmunofijación sérica.
 - Beta2 microglobulina sérica.
 - Proteína C Reactiva.
 - Proteinuria 24 horas.
 - Electroforesis urinaria.
 - Inmunofijación orina.
 - Cadenas ligeras en suero (Freelite®) (especialmente en MM no secretor, Plasmocitoma solitario, Mieloma Bence-Jones, Amiloidosis AL).
- **Pruebas de imagen:**
 - Serie ósea radiológica.
 - TC (sólo en algunos casos).
 - RM (sólo en algunos casos).
 - PET (sólo en algunos casos).
- **Estudio médula ósea:**
 - Aspirado médula ósea y/o Biopsia médula ósea.
 - Inmunofenotipaje de células plasmáticas.
 - % C.plasmáticas en Fase S, si disponible.
 - Ploidia DNA.
 - Cariotipo en M.O.
 - HIS en M.O.
- **Punción aspiración (P.A.A.F.) de grasa abdominal.**

ANEXO III: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO

Se requieren los 3 siguientes ítems:

- Proteína monoclonal presente en suero y/o orina.*
- Células Plasmáticas monoclonales** en la médula ósea y/o presencia de plasmocitoma probado por biopsia.
- Daño orgánico relacionado con el Mieloma (1 ó más).***
 - Calcio sérico elevado ($>11,5$ mg/dl ó 1 mg/dl por encima del límite normal).
 - Insuficiencia renal (Creatinina sérica > 2 mg/dl).
 - Anemia (Hemoglobina < 10 mg/dl ó 2 g/dl por debajo del límite bajo de la normalidad).
 - Lesiones óseas líticas u osteoporosis.****

* Si no hubiera proteína monoclonal (Mieloma no secretor, se requerirían $\geq 30\%$ de células plasmáticas monoclonales en médula ósea y/o plasmocitoma probado por biopsia.

** Si se ha realizado citometría de flujo, mas del 90% de las células plasmáticas han de mostrar fenotipo “neoplásico.”

*** Se admiten también cualquier otro tipo de daño de “órgano final”, siempre que requiera terapia y se demuestre relacionado con Mieloma (hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrente (>2 episodios en 1 año)).

**** Si solo hay plasmocitoma solitario óseo ú osteoporosis (sin fracturas), se requerirán $\geq 30\%$ de células plasmáticas monoclonales en médula ósea.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI)

Se requieren los 3 siguientes ítems:

- Proteína monoclonal sérica (< 3 g/dl).
- Células plasmáticas medulares $<10\%$.
- No evidencia de daño orgánico relacionado con el Mieloma.

MIELOMA INDOLENTE (ASINTOMÁTICO/QUIESCENTE)

- Proteína monoclonal presente en suero (>3 g/dl) y/o orina.
y/o
- Células plasmáticas medulares $\geq 10\%$.
- No evidencia de daño orgánico relacionado con el Mieloma.

ANEXO IV: SISTEMAS DE ESTADIAJE

SISTEMA ESTADIAJE DURIE Y SALMON

- **Estadio I** (baja masa tumoral: 600 billones células/mm³):
 - Todo lo siguiente:
 - Hemoglobina > 10 g/dl.
 - Calcio sérico normal ó < 10,5 mg/dl.
 - Radiología ósea normal ó Plasmocitoma solitario (escala 0).
 - Bajo componente M:
 - IgG < 5 g/dl.
 - IgA < 3 g/dl.
 - Cadenas ligeras libres orina < 4g/24h.
- **Estadio II** (masa tumoral intermedia: 600-1200 billones células/mm³):
 - No cumple criterios de estadio I ni III.
- **Estadio III** (alta masa tumoral: mas de 1.200 billones células/mm³):
 - Una ó más de las siguientes condiciones:
 - Hemoglobina < 8,5 g/dl.
 - Calcio sérico > 12 mg/dl.
 - Lesiones líticas avanzadas (escala 3).
 - Alto componente M:
 - IgG > 7 g/dl.
 - IgA > 5 g/dl.
 - Cadenas ligeras libres orina > 12 g/24 h.
- **Subclasificación:**
 - A:** Función renal normal (Creatinina < 2 mg/dl).
 - B:** Función renal anormal (Creatinina ≥ 2 mg/dl).
- **Escala ósea:**
 - 0—Ausencia de lesiones óseas.
 - 1—Osteoporosis patológica.
 - 2—Lesiones óseas líticas.
 - 3—Lesiones óseas líticas en más de 3 territorios (cráneo, costillas y esternón, cintura escapulo-humeral, cintura pélvica y fémures) ó fractura patológica no-vertebral.

SISTEMA ESTADIAJE INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)

- **Estadio I**
 - Beta2-microglobulina < 3,5 mg/l y albúmina sérica ≥ 3,5 g/dl.
- **Estadio II**
 - Beta2-microglobulina < 3,5 mg/l y albúmina sérica ≤ 3,5 g/dl.
 - ó
 - Beta2 microglobulina entre 3,5 y 5,5 mg/l.
- **Estadio III**
 - Beta2-microglobulina > 5,5 mg/l.

ANEXO V : ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA FRECUENTEMENTE UTILIZADOS EN MIELOMA MÚLTIPLE

MELFALÁN-PREDNISONA

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Melfalán *	0,25 mg/Kg ó 9 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 4-6 sem.
Prednisona	60 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 4-6 sem.

*Siempre en ayunas

MPT

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Melfalán *	0,25 mg/Kg ó 9 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 4-6 sem.
Prednisona	60 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 4-6 sem.
Talidomida	50 mg	p.o.	-	-	1-14	
	100 mg				15-28	
	200 mg				29 en adelante	

CICLOFOSFAMIDA-PREDNISONA

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 4-6 sem.
Prednisona	60 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 4-6 sem.

ó

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Ciclofosfamida	600-1000 mg/m ²	i.v.	SF (500 mL)	1 h	1	c/ 4-6 sem.
Prednisona	60 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 4-6 sem.

DEXAMETASONA

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Dexametasona	20 mg/m ² ó 40 mg	p.o. / i.v.	-	-	1-4, 9-12 y 17-20	Descansar 14 días y reiniciar

VAD

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Vincristina	0,4 mg	i.v.	SF (1000 mL)	24 h*	1-4	c/ 28 d
Adriamicina	9 mg/m ²	i.v.	SF (1000 mL)	24 h*	1-4	c/ 28d
Dexametasona	40 mg	i.v. / p.o.	-	-	1-4, 9-12 y 17-20	c/ 28 d

*Igualmente eficaz administrado en bolo (100 mL SF, 30 min). Grado de recomendación: C

CVAD

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Ciclofosfamida	120 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 28 d
Vincristina	0,4 mg	i.v.	SF (1000 mL)	24 h*	1-4	c/ 28 d
Adriamicina	9 mg/m ²	i.v.	SF (1000 mL)	24 h*	1-4	c/ 28d
Dexametasona	40 mg	i.v. / p.o.	-	-	1-4, 9-12 y 17-20	c/ 28 d

*Igualmente eficaz administrado en bolo (100 mL SF, 30 min). Grado de recomendación: C

VBCMP / VBAD

VBCMP ó M2

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Vincristina	0,03 mg/kg (máx 2 mg)	i.v.	SF (100 mL)	20 min	1	c/ 10 sem.
Carmustina	0,5 mg/kg	i.v.	SG5% (250 mL)	30 min	1	c/ 10 sem.
Ciclofosfamida	10 mg/kg	i.v.	SF (250 mL)	1 h	1	c/ 10 sem.
Melfalán *	0,25 mg/kg	p.o.	-	-	1-4	c/ 10 sem.
Prednisona	1 mg/kg	p.o.	-	-	1-4	c/ 10 sem.
	0,5 mg/kg				5-8	
	0,25 mg/kg				9-12	

* Siempre en ayunas

VBAD

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Vincristina	1 mg	i.v.	SF (100 mL)	20 min	1	c/ 10 sem.
Carmustina	30 mg/m ²	i.v.	SG5% (250 mL)	30 min	1	c/ 10 sem.
Adriamicina	40 mg/kg	i.v.	SF (100 mL)	30 min	1	c/ 10 sem.
Dexametasona	40 mg	i.v./ p.o.	-	-	1-4, 9-12 y 17-20	c/ 10 sem.

Intervalo de 5 semanas entre VBCMP y VBAD.

DVd

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Doxorrubicina liposomal pegilada	40 mg/m ²	i.v.	SG5% (250 mL)	1 h	1	c/ 4 sem.
Vincristina	2 mg	i.v.	SF (100 mL)	20 min	1	c/ 4 sem.
Dexametasona	40 mg	i.v./ p.o.	-	-	1-4	c/ 4 sem.

DVd-t

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Doxorrubicina liposomal pegilada	40 mg/m ²	i.v.	SG5% (250 mL)	1 h	1	c/ 4 sem.
Vincristina	2 mg	i.v.	SF (100 mL)	20 min	1	c/ 4 sem.
Dexametasona	40 mg	i.v./ p.o.	-	-	1-4	c/ 4 sem.
Talidomida	50 mg	p.o.	-	-	1-14	
	100 mg				15-28	
	200 mg				29 en adelante	

BORTEZOMIB

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. directa	-	3-5 s	1, 4, 8 y 11	c/ 21 d.

BORTEZOMIB/ DEXAMETASONA

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. directa	-	3-5 s	1, 4, 8 y 11	c/ 21 d.
Dexametasona	20 mg	i.v. / p.o.	-	-	1,2,4,5,8,9, 11,12	c/ 21 d.

TALIDOMIDA

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Talidomida	200-400 mg*	p.o.	-	-	Continuo	Continuo

* Dosis media (dosis máxima: 800mg)

TALIDOMIDA-DEXAMETASONA

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Talidomida	50 mg	p.o.	-	-	1-14	
	100 mg				15-28	
	200 mg				29 en adelante	
Dexametasona	20 mg/m ² ó 40 mg	p.o.	-	-	1-4	c/ 28 d.

ThaCyDex

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Talidomida	200 mg	p.o.	-	-	1-7	
	400 mg				8-25	
	600 mg				29-42	
	800 mg				43- hasta progresión	
Ciclofosfamida	50 mg	p.o.	-	-	1-14	
	100 mg				15 en adelante	
Dexametasona	40 mg	p.o.	-	-	1-4	c/ 3 sem.

VAMP / TACYDEX

Ciclos alternantes de VAMP y TACYDEX

VAMP

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. directa	-	3-5 s	1, 4, 8 y 11	c/ 28 d.
Adriamicina	40 mg/m ²	i.v.	SF (100 mL)	30 min	1	c/ 28 d.
Melfalán *	9 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 28d
Prednisona	60 mg/m ²	p.o.	-	-	1-4	c/ 28 d

* Siempre en ayunas

TACYDEX

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Talidomida	100-200 mg	p.o.	-	-	1-28	c/ 28 d.
Ciclofosfamida	50 mg	p.o.	-	-	1-28	c/ 28 d.
Dexametasona	40 mg	p.o.	-	-	1-4 (9-12, 17-20) *	c/ 28d

*Solamente en el primer ciclo

LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA DOSIS ESTÁNDAR

Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Lenalidomida	25 mg	p.o.	-	-	1-21	
Dexametasona	20 mg/m ² ó 40 mg	p.o.	-	-	1-4 (9-12, 17-20) *	c/ 28d

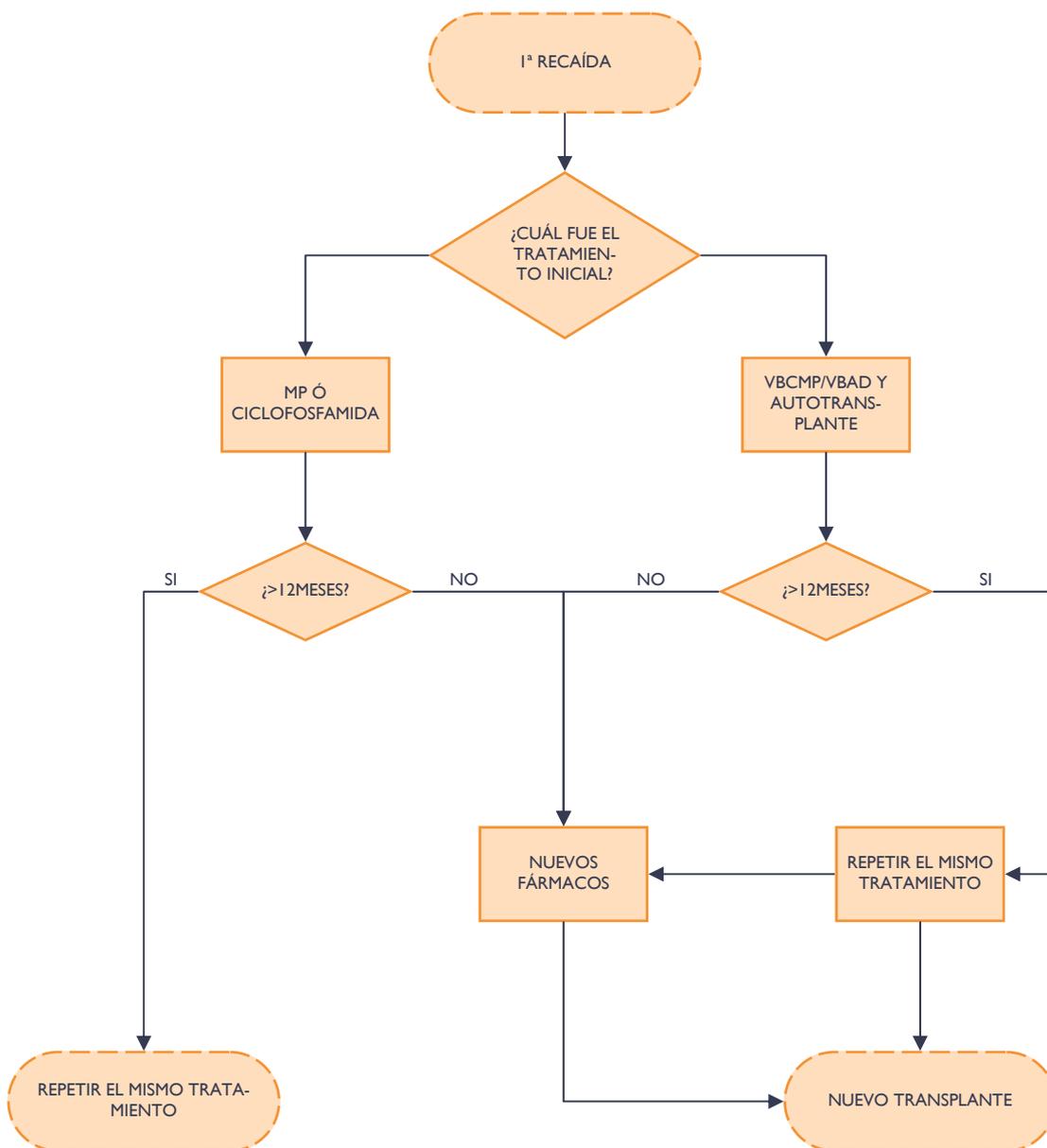
*Solamente los 4 primeros ciclos

LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA DOSIS BAJAS

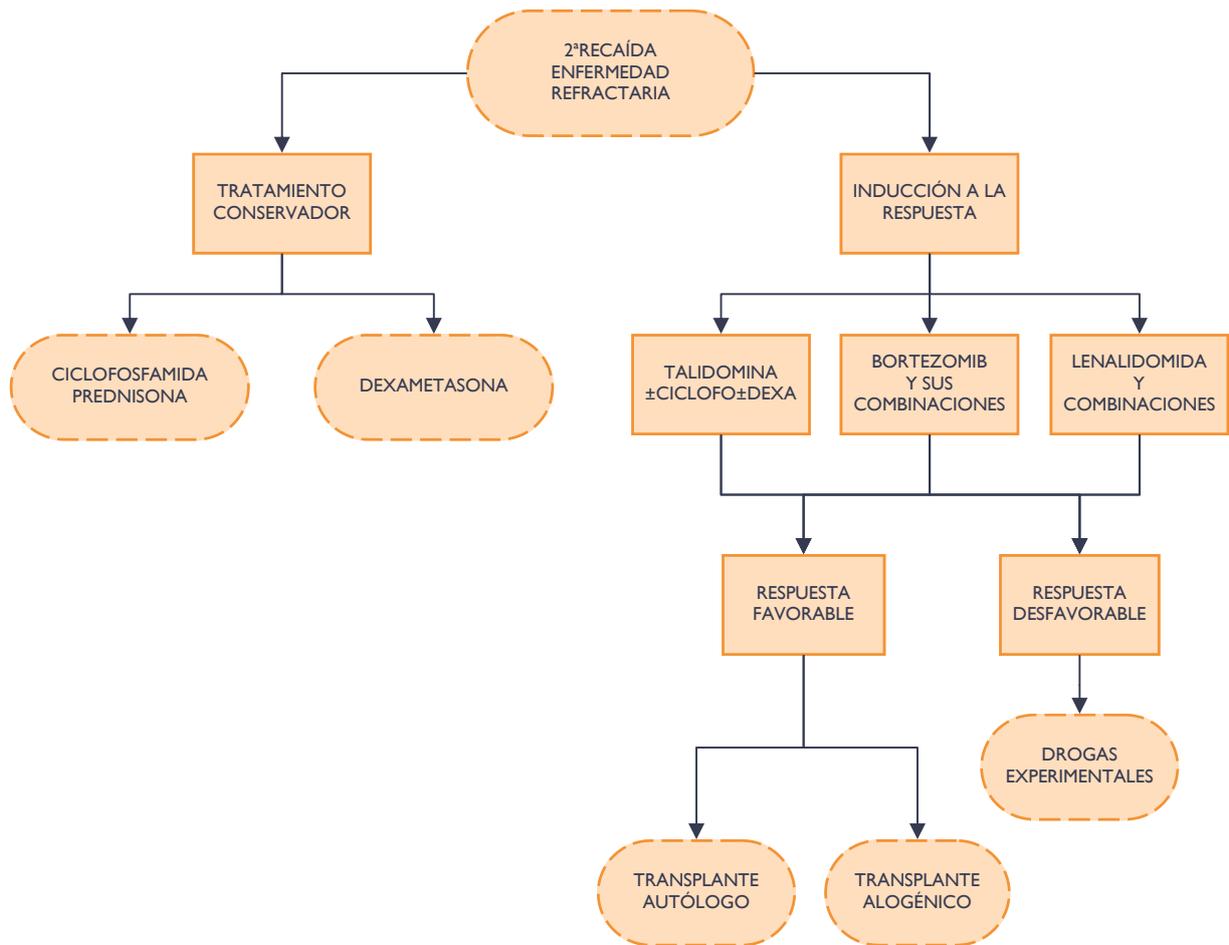
Fármaco	Dosis	Vía	Diluyente	Tiempo de infusión	Días	Ciclos
Lenalidomida	25 mg	p.o.	-	-	1-21	
Dexametasona	20 mg/m ² ó 40 mg	p.o.	-	-	1, 8, 15, 22	c/ 28d

ANEXO VI : ALGORITMO MIELOMA REFRACTARIO/RECAÍDA

PRIMERA RECAÍDA



SEGUNDA RECAÍDA



ANEXO VII: DOSIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES ANALGÉSICOS UTILIZADOS

PRINCIPALES ANALGÉSICOS DEL PRIMER ESCALÓN

Medicamento	Dosis	Dosis máx./día
Paracetamol	650-1.000 mg c/4-6 h	4.000 mg
Acido acetilsalicílico	500mg c/4-6 h	4.000 mg
Naproxeno	500 mg c/8-12 h	1.500 mg
Metamizol	575-2000 mg c/6-8 h	8.000 mg
Diclofenaco	50 mg c/8 h	150 mg

PRINCIPALES ANALGÉSICOS DEL SEGUNDO ESCALÓN

Medicamento	Dosis	Dosis máx./día
Codeína	30-60 mg c/4-6 h	360 mg
Dihidrocodeína	60-180 mg c/12 h	360 mg
Tramadol	50-100 mg c/6-8 h	400 mg
Codeína + Paracetamol	(30+500)-(60+1.000)mg c/4-6 h	(240+4.000) mg

PRINCIPALES ANALGÉSICOS DEL TERCER ESCALÓN

Medicamento	Forma de dosificación	Dosis	Dosis máx./día
Morfina	Liberación inmediata: comp de 10 y 20 mg Liberación sostenida para administración c/12 h: comp y/o cáps de 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg. Liberación sostenida para administración c/24 h: comp de 30, 60, 90, 120, 150 y 200 mg.	A partir de 10 mg/4 h A partir de 10 mg/12 h A partir de 30 mg/24 h	No hay
Metadona	Comprimidos 5 mg	A partir de 5 mg/8-12 h	No hay
Fentanilo	Transdérmico: parches de 25 , 50 y 100 mcg/h Trasmucosa: comp con aplicador de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 mcg	A partir de 25mg/72 h A partir de 200 mcg hasta 4 veces/día	No hay
Oxicodona	Liberación inmediata: cáps de 5, 10 y 20 mg Liberación prolongada: comp de 10, 20, 40 y 80 mg	A partir de 5 mg/4-6 h A partir de 10 mg/12 h	No hay

POTENCIA RELATIVA DE LOS PRINCIPALES OPIOIDES

MEDICAMENTO	POTENCIA RELATIVA
Morfina oral	1
Morfina subcutánea	2
Morfina intravenosa	3
Metadona	5-10
Buprenorfina sublingual	60
Tramadol parenteral	1/5
Tramadol oral	1/6
Meperidina	1/8
Dihidrocodeína	1/9
Codeína	1/12

ANEXO VIII: RECOMENDACIONES DE USO DE AGENTES ERITROPOYÉTICOS

ASCO/ASH (Rizzo et al, 2002)	EHA (Ludwig et al, 2002)	EORTC (Bokemeyer, 2007)
CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO		
<ul style="list-style-type: none"> Hb <10 g/dl. Hb entre 10-12 g/dl, según la clínica. 	<ul style="list-style-type: none"> Hb <10 g/dl. Hb ≤12 g/dl y ECOG ≥3 por la anemia. Hb ≤12 g/dl y descenso de Hb ≥1.5 g/dl por mes durante el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> Hb < 11 g/dl según la sintomatología clínica. Hb < 12 g/dl según intensidad de QT y nivel basal de Hb.
DOSIS DE INICIO		
<ul style="list-style-type: none"> 150 UI/Kg tres veces por semana ó 40.000 UI a la semana. 	<ul style="list-style-type: none"> 10.000 UI tres veces por semana ó 40.000 UI a la semana. 	<ul style="list-style-type: none"> EPO-a: 10.000 UI 3 veces sem. ó 40.000 UI semanales. EPO-b: 30.000 UI sem. Darbepoetina-a: 2.25 microg/Kg sem. ó 500 microg. cada 3 semanas.
AUMENTO DE DOSIS		
<ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta a las 4 semanas, subir a 300 UI/Kg tres veces por semana. 	<ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta a las 4 semanas, subir a 20.000 UI tres veces por semana, ó 60.000 UI a la semana. 	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda subir la dosis si no hay respuesta a las 4-8 semanas.
DOSIS DE MANTENIMIENTO		
<ul style="list-style-type: none"> Dosis necesaria para mantener Hb en torno a 12 g/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis necesaria para mantener Hb ≥12 g/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis necesaria para mantener Hb entre 12 y 13 g/dl.
INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO		
<ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta tras 6-8 semanas (<1-2 g/dl de aumento de Hb). Si Hb >12 g/dl. Reiniciar si Hb está en torno a 10 g/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta a las 4 semanas de subir la dosis (<1 g/dl de incremento de Hb). Si Hb >14 g/dl. Reiniciar si Hb <12 g/dl con reducción de dosis del 25%. 	<ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta tras 4-8 sem. de tratamiento. Disminución de dosis o aumento del intervalo cuando se alcanza nivel Hb deseado (12-13 g/dl).
SUPLEMENTOS DE HIERRO		
<ul style="list-style-type: none"> Determinaciones basales y periódicas de hierro, CFTH, saturación de transferrina y ferritina, e iniciar tratamiento con hierro cuando sea necesario 	<ul style="list-style-type: none"> Si la saturación de la transferrina es <20%. 	<ul style="list-style-type: none"> No hay evidencia de aumento de respuesta con suplementos orales de hierro, pero sí con hierro intravenoso, si bien las dosis e intervalos no están bien definidos.

Abreviaturas: ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASH: American Society of Hematology; EHA: European Hematology Association; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Hb: Hemoglobina; CFTH: Capacidad de fijación total de hierro.

ANEXO IX: CRITERIOS DE RESPUESTA

CRITERIOS RESPUESTA/RECAÍDA/PROGRESIÓN EBMT

■ RESPUESTA COMPLETA

- Ausencia de Proteína Monoclonal (M) en suero y orina, comprobada por inmunofijación por un mínimo de 6 semanas.
- Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea.

■ RESPUESTA PARCIAL

- Disminución mayor ó igual de 50% de la Proteína M en suero y/ó mayor ó igual del 90% de las cadenas ligeras libres urinarias *.

■ RESPUESTA MÍNIMA

- Disminución mayor del 25% y menor del 50% de la proteína M en suero y/ó mayor del 50% y menor del 90% de las cadenas ligeras libres urinarias *.

■ ENFERMEDAD ESTABLE (“PLATEAU”)

- No cumple criterios de Respuesta mínima ni de enfermedad progresiva mantenido durante al menos 3 meses.
- No hay evidencia de daño orgánico ó tisular relacionado con Mieloma.

■ ENFERMEDAD PROGRESIVA

- Presencia de daño orgánico ó tisular relacionado con Mieloma, a pesar de terapia, ó reaparición en fase de “plateau”.
- Aumento mayor del 25% de la Proteína M sérica (>5g/l) y/ó
- Aumento mayor del 25% de la Proteína M urinaria (>200mg/24h.) y/ó
- Aumento mayor del 25% de las células plasmáticas medulares (al menos 10% en valores absolutos)**.

■ RECAÍDA

- Reaparición de signos de enfermedad en paciente previamente en Respuesta Completa, incluyendo detección de Proteína M por inmunofijación sérica y/ó urinaria.

*Para pacientes con Mieloma no-secretor será preciso reducción de células plasmáticas en M.O. mayor de 50% (Respuesta Parcial) ó del 25 al 49% (Respuesta mínima).

** En Mieloma no-secretor se requerirá incremento de células plasmáticas medulares mayor de 25% (al menos 10% en valores absolutos).

CRITERIOS RESPUESTA IMWG

■ RESPUESTA COMPLETA (RC)

- Ausencia de Proteína Monoclonal (M) en suero y orina, comprobada por inmunofijación por un mínimo de 6 semanas.
- Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea^a.

■ RESPUESTA COMPLETA “ESTRICTA” (RCs)

- Remisión Completa, más
 - Ratio CLS normal, y
 - Ausencia de células clonales en médula ósea^a por inmunohistoquímica ó inmunofluorescencia^b.

■ RESPUESTA PARCIAL “MUJ BUENA” (RPMB)

- Proteína M sérica ó urinaria detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis ó reducción mayor ó igual del 90% en la proteína M sérica, más proteína M urinaria < 100mg/24h.

■ RESPUESTA PARCIAL (RP)

- Reducción $\geq 50\%$ de la proteína M sérica y reducción $\geq 90\%$ de la proteína M urinaria ó a <200 mg/24h.
- Si la proteína M del suero y la orina son inmedibles^c, se requiere una disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de CLS afectada y no afectada.
- Si la proteína M del suero y la orina son inmedibles y las CLS son también inmedibles^c, se requerirá una disminución $\geq 50\%$ de las células plasmáticas, suponiendo que el porcentaje basal de células plasmáticas es $\geq 30\%$.
- Además de los criterios listados, se requiere también una disminución $\geq 50\%$ del tamaño de los Plasmocitomas de tejidos blandos que existieran al diagnóstico.

■ ENFERMEDAD ESTABLE (EE)

- Todos los enfermos que no cumplen criterios de RC, RPMB, RP ó enfermedad progresiva.

Todas las categorías de respuestas 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 ó progresión de las antiguas, si se realizan estudios radiográficos, aunque no es obligado realizar estos estudios para evaluar la respuesta.

^a No es necesario repetir biopsia medular para confirmación.

^b La presencia ó ausencia de células clonales se basa en la ratio κ/λ . Una ratio κ/λ anormal requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Un ratio anormal que reflejaría la presencia de un clon anormal es $\kappa/\lambda >4:1$ ó $< 1:2$.

^c La enfermedad medible se define por al menos una de estas tres medidas:

- Proteína M sérica ≥ 1 g/dl.
- Proteína M urinaria ≥ 200 mg/24h.
- CLS: Concentración CLS afectada ≥ 10 mg/dl, suponiendo que la ratio CLS es anormal.

CRITERIOS PROGRESIÓN/RECAÍDA IMWG

- **ENFERMEDAD PROGRESIVA (EP)** (se incluye aquí pacientes con enfermedad progresiva primaria y progresión con ó sin tratamiento: se usa para calcular TTP y SLP).
- Requiere uno ó mas de los siguientes:
 - Incremento 25% desde los valores basales en:
 - Componente M sérico (el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dl)^a.
 - Componente M urinario (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24h.
 - Solo en pacientes sin enfermedad medible en suero ú orina: de la diferencia entre los niveles de CLS afectada y no afectada. El incremento absoluto debe ser > 10 mg/dl.
 - Porcentaje de células plasmáticas medulares: el incremento absoluto debe ser $\geq 10\%$.
 - Desarrollo de nuevas lesiones óseas ó Plasmocitomas de partes blandas, ó claro incremento de lesiones óseas ó Plasmocitomas de partes blandas preexistentes.
 - Hipercalemia (calcio sérico corregido $> 11,5$ mg/dl ó $2,65$ mmol/l) que pueda ser exclusivamente atribuido a la proliferación de células plasmáticas.
- **RECAIDA CLÍNICA**
- Requiere uno ó mas de los indicadores directos de incremento de enfermedad y/ó disfunción de órganos (rasgos CRAB) (este concepto no se usa para el cálculo del TTP ó SLP, pero es algo que, opcionalmente, puede ser usado en la práctica clínica ó informado adicionalmente:
 - Desarrollo de nuevas lesiones óseas ó Plasmocitomas de tejidos blandos.
 - Incremento claro del tamaño de las lesiones óseas ó los Plasmocitomas ya existentes. Un incremento claro se define como de 50% (al menos 1 cm.), medido seriadamente por la suma de los productos de los diámetros cruzados de las lesiones medibles.
 - Hipercalemia ($> 11,5$ mg/dl ó $2,65$ mmol/l).
 - Disminución de la Hemoglobina ≥ 2 g/dl ($1,25$ mmol/l) por debajo de lo normal ó a una concentración > 10 g/dl ($12,5$ mmol/l).
 - Aumento en la Creatinina sérica a una concentración ≥ 2 mg/dl (177 μ mol/l).
- **RECAÍDA desde RC** (para usarlo solo para la medida de SLE)^b
- Uno ó más de los siguientes:
 - Reparación de proteína M sérica ó urinaria por inmunofijación ó electroforesis.
 - Aparición de $\geq 5\%$ células plasmáticas en médula ósea^c.
 - Aparición de cualquier otro signo de progresión (nuevo Plasmocitoma, lesión lítica ósea, hipercalemia,..).

Todas las categorías de recaída requieren dos evaluaciones consecutivas, realizadas en cualquier momento antes de la clasificación definitiva como recaída ó progresión y/ó la institución de cualquier nueva terapia.

^a Si el Componente M inicial era ≥ 5 g/dl , son suficientes incrementos de ≥ 1 g/dl.

^b Para calcular el TTP y la SLP, en los pacientes en RC, también se usarían los criterios de enfermedad progresiva.

^c Para la Recaída desde RC el punto de corte es 5%, mientras que es 10% para otras categorías de recaídas.

ANEXO X: ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO DE MIELOMA SINTOMÁTICO

DURANTE LA FASE DE INDUCCIÓN

■ Cada mes:

- Evaluación clínica.
- Hemograma.
- Creatinina sérica.
- Calcio sérico.
- Proteínas totales y Proteinograma (salvo MM Bence-Jones).
- Proteinuria de 24 horas y electroforesis urinaria (si CM urinario).

■ En pacientes sin trasplante, a los 6 y 12 meses de tratamiento y en pacientes transplantables, antes y después de trasplante:

- Evaluación clínica.
- Hemograma.
- Creatinina sérica.
- Calcio sérico.
- Beta2-microglobulina.
- Proteínas totales y Proteinograma.
- Dosificación de Inmunoglobulinas.
- Proteinuria de 24 horas y electroforesis urinaria.

■ Si desaparición del CM sérico y urinario:

- Estudio medular y citometría de flujo de M.O. para evaluar clonalidad.
- Inmunofijación sérica y/o urinaria.
- Cadenas ligeras libres séricas.

No es preciso repetir radiología ósea, salvo si sintomatología.

DURANTE MANTENIMIENTO O RESPUESTA SIN MANTENIMIENTO

■ Cada 2 a 4 meses:

- Evaluación clínica.
- Hemograma.
- Creatinina sérica.
- Calcio sérico.
- Proteínas totales y Proteinograma (salvo MM Bence-Jones).
- Proteinuria de 24 horas y electroforesis urinaria (si CM urinario).

No es preciso repetir radiología ósea, salvo si sintomatología.

No es preciso repetir estudio medular, aunque es aconsejable hacerlo en el momento de la progresión.

ANEXO XI: ESTRATEGIA SEGUIMIENTO MIELOMA ASINTOMÁTICO

PRUEBAS VISITAS DE MONITORIZACIÓN

- Evaluación clínica (anamnesis y exploración).
- Hemograma.
- Creatinina sérica.
- Calcio sérico.
- Proteínas totales y Proteinograma.
- Niveles de inmunoglobulinas séricas.
- Proteinuria de 24 horas y electroforesis urinaria.
- Serie ósea (cuando haya sintomatología ósea).
- No es preciso repetir estudio medular.

FRECUENCIA DE VISITAS

- Durante el 1^a año se efectuarán cada 3-4 meses.
- Durante el 2^a y posteriores años cada 6 meses, hasta la Progresión ó Muerte.

No obstante, en los casos con alto riesgo de progresión (CM sérico > 3 g/dl y/o CM orina > 500 mg/día, tipo no-IgG y/o lesiones en la MRI y/o ratio cadenas ligeras libres séricas anómalas), se incrementará la frecuencia de visitas.

- El seguimiento debería efectuarse en una consulta de Atención Especializada.

ANEXO XII: ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

VISITAS DE MONITORIZACIÓN

- Evaluación clínica (anamnesis y exploración).
- Hemograma.
- Creatinina sérica.
- Calcio sérico.
- Proteínas totales y Proteinograma.
- Niveles de inmunoglobulinas séricas.
- Proteinuria de 24 horas y electroforesis urinaria (si existía alteración inicial).
- Determinación de ratio de cadenas ligeras séricas libres (cadenas Kappa y Lambda). (En el momento actual es aconsejable).
- No es preciso repetir Serie ósea salvo que exista clínica sugerente de afectación ósea.
- No es preciso repetir estudio medular.

FRECUENCIA DE VISITAS

- La 1ª visita se efectuará a los 3-4 meses del diagnóstico para evaluar la estabilidad de la gammapatía .
- Posteriormente se realizará un control cada 6 a 12 meses hasta la progresión ó muerte.

No obstante, en los casos con “buen pronóstico” (tipo IgG y CM sérico < 1,5 g/dl, células plasmáticas medulares < 5%, y/o ratio normal de cadenas séricas ligeras libres), las visitas podrán realizarse hasta cada 2 años, y en casos de muy alto riesgo en los que esté habiendo elevación progresiva del CM deben realizarse cada 3-4 meses,

Nota Importante:

- Tanto el diagnóstico como la primera visita debe realizarse en la consulta de Hematología, decidiéndose a la vista del grupo de riesgo y las características del paciente, si el seguimiento ha de realizarse en una consulta de Atención Especializada, Atención Primaria ó de forma mixta.
- En caso de que pueda realizarse en la consulta de Atención Primaria, desde A. Especializada se proporcionarán instrucciones precisas sobre la forma de seguimiento, y deberá establecerse un protocolo de contacto inmediato y ágil para las dudas que pudieran surgir ó la derivación de los pacientes que progresen.

ANEXO XIII: CRITERIOS DE DERIVACIÓN DE PACIENTE DESDE ATENCIÓN PRIMARIA A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

MIELOMA YA DIAGNOSTICADO, EN TRATAMIENTO O NO

- Síndrome febril en paciente en tratamiento quimioterápico en paciente con neutropenia severa (< 500 neutrófilos / mm^3). (Derivación urgente).
- Síndrome febril que no responde a tratamiento antibiótico adecuado, en paciente en tratamiento con neutropenia no severa ó sin tratamiento actual.
- Hemorragia en paciente en tratamiento quimioterápico.
- Clínica de compresión medular (derivación urgente).
- Datos sugerentes de progresión de enfermedad:
 - Anemia no explicada (< 10 g/dl ó disminución de 2 g/dl desde su nivel habitual) , de nueva aparición.
 - Hipercalcemia (valores corregidos $> 11,5$ mg/dl ó 1 mg/dl por encima del límite normal).
 - Insuficiencia renal aguda (Creatinina > 2 mg/dl ó aumento menor a juicio del médico).
 - Dolores óseos de nueva aparición ó lesiones líticas óseas no existentes previamente.
 - Aparición de lesión sugerente de Plasmocitoma.
 - Síndrome clínico sugerente de hiperviscosidad.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

- Aumento del Componente M hasta > 3 g/dl ó mas del 25% (si en valores absolutos es superior a 0,5 g/dl).
- Anemia (< 10 g/dl ó disminución de 2 g/dl desde su nivel habitual), leucopenia ó trombopenia no explicada , de nueva aparición.
- Hipercalcemia (valores corregidos $> 11,5$ mg/dl ó 1 mg/dl por encima del límite normal).
- Insuficiencia renal aguda (Creatinina > 2 mg/dl ó aumento menor a juicio del médico).
- Dolores óseos de nueva aparición, exacerbación de dolores habituales ó evidencia de lesiones líticas óseas ú osteoporosis previamente no existente y no achacable a otra causa.
- Aparición de lesión sugerente de Plasmocitoma.
- Síndrome clínico sugerente de hiperviscosidad.
- Infecciones bacterianas de repetición (mas de 2 episodios en un año).
- Clínica de compresión medular (derivación urgente).

ANEXO XIV: CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

En la elaboración de una guía de práctica clínica como la que presentamos es fundamental la utilización del concepto de “Medicina basada en la evidencia” ó “Medicina basada en pruebas”. Ésta fue definida por David Sackett, su principal impulsor como *“la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Sackett et al, 1996).

Para garantizar la sistematización a la hora de valorar las evidencia disponibles, es fundamental la elección de un sistema fácil de aplicar, a la vez que riguroso. Uno de los ejes principales de este sistema debe ser la diferenciación entre la calidad de la evidencia y el grado de recomendación de un procedimiento, asumiendo que los trabajos científicos pueden estar sometidos a distintos tipos de sesgo, lo que puede llevar a disminuir el valor aparente de muchos de ellos para orientar el cambio de una determinada actitud establecida hasta ese momento.

Esta estrategia ha sido seguida por muchos sistemas desde que en 1976, la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) la introdujera por primera vez.

A la hora de elegir uno de estos sistemas para nuestro trabajo, nos pareció muy importante utilizar una escala que distinguiera entre intervenciones diagnósticas y terapéuticas, puesto que esta guía pretende orientar no sólo sobre los mejores tratamientos disponibles en la actualidad sino también sobre una optimización de los recursos diagnósticos necesarios para el conjunto de patologías que nos ocupan.

Por ello, de común acuerdo entre todo el equipo se decidió adoptar la clasificación del National Institute for Clinical Excellence (NICE) que utiliza la clasificación del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para estudios de intervención y la clasificación de Oxford para estudios de pruebas diagnósticas.

Evidentemente, hay muchas otras clasificaciones tan idóneas como la elegida, pero al finalizar el trabajo, pensamos que ésta ha cumplido su función.

TABLA 1. NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

Clasificación NICE: *Guideline Development Methods*¹²

1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos*.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

* Los estudios con un nivel de evidencia ‘-’ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación

Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PARA ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

A	<ul style="list-style-type: none"> - Al menos un meta-análisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o - Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados - Evidencia a partir de la apreciación de NICE
B	<ul style="list-style-type: none"> - Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o - Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	<ul style="list-style-type: none"> - Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o - Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia nivel 3 o 4, o - Extrapolación de estudios calificados como 2+ o - Consenso formal
D (BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía
IP	Recomendación a partir del manual para procedimientos de intervención de NICE

TABLA 3. NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

la	Revisión sistemática (con homogeneidad)* de estudios de nivel I †
lb	Estudios de nivel I †
II	Estudios de nivel 2 ‡ Revisiones sistemáticas de estudios de nivel 2
III	Estudios de nivel 3 § Revisiones sistemáticas de estudios de nivel 3
IV	Consenso, informes de comités de expertos o opiniones y /o experiencia clínica sin valoración crítica explícita; o en base a la psicología, difusión de la investigación o 'principios básicos'

* Homogeneidad significa que no hay variaciones o estas son pequeñas en la dirección y grado de los resultados entre los estudios individuales que incluye la revisión sistemática.

† Estudios de nivel I:

- aquellos que utilizan una comparación ciega de la prueba con un estándar de referencia validado (gold standard)

- en una muestra de pacientes que refleja a la población a quien se aplicaría la prueba.

‡ Estudios nivel 2 son aquellos que presentan una sola de estas características:

- población reducida (la muestra no refleja las características de la población a la que se le va a aplicar la prueba)

- utilizan un estándar de referencia pobre (definido como aquel donde la 'prueba' es incluida en la 'referencia', o aquel en que las 'pruebas' afectan a la 'referencia')

- la comparación entre la prueba y la referencia no está cegada

- Estudios de casos y controles.

§ Estudios de nivel 3 son aquellos que presentan al menos dos o tres de las características señaladas anteriormente.

Adaptado de *The Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* (2001) and the Centre for Reviews and Dissemination *Report Number 4* (2001).

TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PARA LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

A (ED)	Estudios con un nivel de evidencia la o lb
B (ED)	Estudios con un nivel de evidencia II
C (ED)	Estudios con un nivel de evidencia III
D (ED)	Estudios con un nivel de evidencia IV
ED = Estudios diagnósticos	

9 DOCUMENTO TÉCNICO

GUÍA CLÍNICA GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Castilla-León

ÍNDICE

- 1. INTRODUCCIÓN Y CLÍNICA**
- 2. DIAGNÓSTICO DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**
 - 2.1 Pruebas diagnósticas**
 - 2.2 Criterios diagnósticos de Gammapatías Monoclonales**
 - 2.3 Factores pronósticos y sistemas de estadiaje**
- 3. TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA EN MIELOMA SINTOMÁTICO**
 - 3.1 Pacientes candidatos a Transplante autólogo**
 - 3.1.1 Tratamiento de inducción
 - 3.1.2 Tratamiento de consolidación
 - 3.2 Pacientes no candidatos a Transplante Autólogo**
 - 3.2.1 Fundamentos para decidir el tratamiento inicial
 - 3.2.2 Nuevos tratamientos en primera línea
 - 3.2.3 Plan de tratamiento
 - 3.2.4 Ajuste de dosis según función renal
 - 3.3 Tratamiento de mantenimiento**
 - 3.3.1 Mantenimiento con Interferón
 - 3.3.2 Mantenimiento con esteroides
 - 3.3.3 Mantenimiento con Talidomida
- 4. MIELOMA REFRACTARIO Ó EN RECAIDA**
 - 4.1 Pacientes refractarios**
 - 4.1.1 Quimioterapia y regímenes similares
 - 4.1.2 Transplante autólogo
 - 4.1.3 Nuevos fármacos
 - 4.2 Pacientes en recaída**
 - 4.2.1 Nuevos fármacos
 - 4.2.2 Transplante de progenitores hematopoyéticos
 - 4.2.3 Ensayos clínicos con fármacos experimentales
 - 4.2.4 Estadios terminales
- 5. TRATAMIENTO DE SOPORTE Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES**
 - 5.1 Enfermedad ósea e hipercalcemia**
 - 5.1.1 Medidas generales y control del dolor
 - 5.1.2 Analgesia sistémica
 - 5.1.3 Medidas locales
 - 5.1.4 Papel de los bisfosfonatos
 - 5.1.5 Hipercalcemia

- 5.2 Compresión medular
- 5.3 Insuficiencia renal
- 5.4 Anemia
- 5.5 Infecciones
- 5.6 Síndrome de Hiperviscosidad

6. CRITERIOS DE RESPUESTA

7. ESTRATEGIA SEGUIMIENTO PACIENTES MM SINTOMÁTICO

8. ESTRATEGIA SEGUIMIENTO PACIENTES GMSI

9. ESTRATEGIA SEGUIMIENTO PACIENTES MM ASINTOMÁTICO

10. CRITERIOS DE DERIVACIÓN DEL PACIENTE DE ATENCIÓN PRIMARIA A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

11. COMENTARIOS SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS Y POSIBLE DERIVACIÓN DEL PACIENTE A CENTROS DE REFERENCIA

1. INTRODUCCIÓN Y CLÍNICA

El Mieloma Múltiple (MM) es una proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas (último estadio madurativo de la serie linfocítica B), que secretan inmunoglobulinas de carácter monoclonal, que pueden ser detectadas en sangre y/u orina.

El MM se clasifica según el tipo de inmunoglobulina producida por el clon patológico. Lo más común es que el componente monoclonal sea IgG (50-60% de los casos), seguido de IgA (30%), IgD (2%), IgM (0,5%) y raramente IgE. En un 15% de los casos el componente monoclonal está formado por cadenas ligeras que son filtradas por el riñón, detectándose solamente en orina, es el llamado Mieloma de Bence-Jones. En el 1% de los casos no se detecta componente monoclonal ni en sangre ni en orina (mieloma no secretor) (San Miguel & Sánchez-Guijo 2002).

Un componente monoclonal de pequeña cuantía puede aparecer en más del 1% de las personas mayores de 60 años, lo que suele corresponder a la entidad llamada Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Pese a ello hay que hacer el diagnóstico diferencial completo con el MM pues la actitud terapéutica es totalmente distinta.

El MM representa el 1% de todas las neoplasias y aproximadamente el 10% de las hemopatías malignas. La mediana de edad al diagnóstico es de 65 años. Su incidencia anual es de 3-4 casos por 100.000 habitantes (Blade & Kyle, 1998).

La infiltración plasmática medular es responsable de la aparición de citopenias, destrucción ósea por activación de los osteoclastos con la consiguiente aparición de dolores óseos, fracturas patológicas e hipercalcemia, e inmunodeficiencia por déficit de las restantes inmunoglobulinas normales, lo que predispone a infecciones.

El componente monoclonal puede dar lugar a síndrome de hiperviscosidad, insuficiencia renal y problemas hemorrágicos por interacción con las plaquetas y factores de la coagulación.

La presentación clínica del MM es muy variada. Los principales rasgos clínicos que motivan consulta, casi siempre en Atención Primaria (Anexo I) son:

- **Dolor óseo.** Es el síntoma más frecuente, presente en las tres cuartas partes de los pacientes. La localización más común es la espalda, pero puede ser costal, precordial o de extremidades. El dolor de espalda aparece en bipedestación y se alivia en reposo, mientras que el costal suele persistir en reposo, exacerbándose con los movimientos. Habitualmente es de comienzo insidioso, pero puede ser brusco, sobre todo después de esfuerzos (coger peso, agacharse,..). El 80% de los enfermos presentan alteraciones radiológicas en el momento del diagnóstico (Durie et al, 2003). En el 70% existen lesiones osteolíticas, denominadas “en sacabocados” por la buena definición de sus márgenes y la ausencia de reacción esclerosa perilesional (Bladé & San Miguel, 2004), que pueden localizarse en cráneo, columna vertebral, costillas, esternón, pelvis y huesos largos. En la columna vertebral suele existir osteoporosis intensa. En algunas series, en torno a un 50% de los pacientes presentan fracturas vertebrales al diagnóstico y hasta un 30% presentan fracturas en otras localizaciones (Lahtinen et al, 1992; Cavenagh & Croucher, 2004). Es frecuente la pérdida de altura de cuerpos vertebrales por fractura.
- **Intensa debilidad y astenia,** condicionada por el síndrome anémico, la pérdida de peso (que ocurre en un 20% de los pacientes) y el posible síndrome febril.

- **Síntomas de patología renal (sed, poliuria, edemas,...).** La afectación renal se debe a la alteración tubular proximal por el incremento de la eliminación de cadenas ligeras (“riñón de mieloma”, así como por la hipercalcemia e hiperuricosuria. En algunos casos se complica por depósitos de sustancia amiloide. El 30% de los pacientes presentan insuficiencia renal (creatinina superior a 2) en el momento del diagnóstico (Knudsen et al 1994). El riñón se afecta en la mitad de los pacientes en algún momento de su evolución (Alexanian et al, 1990; Winearls et al, 1995). La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal presentan proteinuria de cadenas ligeras. La hipercalcemia es el factor precipitante en el 50% de los casos (Bladé y San Miguel 2004). Otros factores que pueden contribuir al fallo renal son la deshidratación, infecciones, fármacos nefrotóxicos, medios de contraste radiológico y, a veces infiltración por células plasmáticas.

- **Fiebre e Infecciones.** La fiebre no infecciosa es rara como manifestación inicial (1%) (Kyle, 1975). Las infecciones constituyen la principal causa de morbi-mortalidad. En bastantes casos (12%), la primera manifestación del MM la constituyen las infecciones de repetición, entre las que destaca la neumonía neumocócica y las infecciones urinarias por bacilos gram-negativos, especialmente en periodos de enfermedad activa, durante los tres primeros meses de quimioterapia inicial y en fases tardías por inmunosupresión.

- **Alteraciones neurológicas.** La afectación de la columna vertebral por el mieloma puede dar lugar a aplastamientos vertebrales que pueden condicionar una clínica de compresión radicular, más frecuentemente de localización lumbo-sacra; La compresión de la médula espinal por un plasmocitoma ocurre en un 5% de los pacientes con MM en el curso de la enfermedad (Kyle & Dispenzieri, 2004). Dicha compresión medular también puede producirse por fracturas y colapsos vertebrales. Es una emergencia médica que requiere un diagnóstico y tratamiento en las primeras 24 horas (Wallington et al, 1997; Loblaw et al, 1998; Smith et al 2005); Se debe sospechar ante un dolor dorsal o lumbar intenso con parestesias, pérdida de sensibilidad, dificultades para caminar y/o trastornos en el control de esfínteres. También pueden aparecer neuropatías periféricas por depósito de sustancia amiloide, o más raramente encefalopatía hipercalcémica.

- **Alteraciones metabólicas.** Las que aparecen con más frecuencia en el MM son la hipercalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia. De ellas la más frecuente es la hipercalcemia, que puede observarse en un 25% de los casos; en muchas ocasiones cursa de manera asintomática, mientras que en otras llega a tener manifestaciones muy floridas (poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, astenia, estreñimiento, taquiarritmias, afectación del sistema nervioso central con cefalea, irritabilidad e incluso coma). No existe una correlación directa entre la cifra de calcio y los síntomas, ya que con frecuencia éstos se ven influidos por otras alteraciones metabólicas acompañantes.
 La hiperuricemia aguda raramente produce síntomas gotosos, pero su tratamiento es muy importante por el riesgo de precipitación de cristales a nivel renal (Malpas, 1998).
 La hiperfosfatemia suele ser pseudohiperfosfatemia por la interferencia analítica de la proteína monoclonal, pero está descrita su ocurrencia en mujeres mayores, aunque raramente da síntomas (McClure et al, 1992).

- **Síndrome de hiperviscosidad.** Aparece en un 4 a 8% de los pacientes con MM, sobre todo en los IgA por su facilidad para polimerizar. La viscosidad plasmática no guarda correlación con la concentración del componente monoclonal. Se traduce a nivel clínico por cansancio, cefalea, vértigo, somnolencia, diplopia y alteraciones de la visión, fenómenos de Raynaud, episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, a los que se pueden unir complicaciones hemorrágicas.

Es característico el hallazgo de alteraciones retinianas (fundus paraproteinémico), cuya monitorización es útil como medida de la efectividad de los tratamientos.

- **Alteraciones hemorrágicas mucocutáneas.** Aparecen en un 5% de los casos en forma de epistaxis, hemorragias gastrointestinales ó urinarias, púrpura, etc. La etiología de las mismas obedece al mencionado síndrome de hiperviscosidad, a amiloidosis o a interferencia de la proteína monoclonal con factores de coagulación ó plaquetas.
- **Síntomas de Insuficiencia cardiaca.** Se dan en una población habitualmente anciana, con patologías intercurrentes (hipertensión, diabetes, isquemia coronaria,..) pero existen una serie de causas específicas del MM, como son el referido síndrome de hiperviscosidad, la infiltración amiloide del miocardio ó un síndrome de alto gasto cardíaco relacionado con la intensidad de la afectación ósea, que probablemente provoca numerosos “shunts” a nivel óseo que desembocarían en este síndrome (López et al, 1997).
- **Hallazgo de alteraciones analíticas:**
 - Anemia normocítica/normocrómica con reticulocitos bajos (60-70% de los casos).
 - VSG muy acelerada. En el 90% de los casos superior a 100 mm a la 1ª hora.
 - Hipercalcemia no explicable por otras causas.
 - Creatinina elevada no explicable por otras causas.
 - Componente homogéneo monoclonal sérico en la fracción Gammaglobulínica, Beta-globulínica ó puente Beta-Gamma. Las proteínas totales suelen estar incrementadas, con disminución de la albúmina, así como de las restantes inmunoglobulinas.
 - Proteinuria a expensas de la eliminación de cadenas ligeras en orina (proteinuria de Bence Jones).
 - Hiperuricemia.

Ante la sospecha clínica ó analítica de Mieloma sintomático en Atención Primaria la prueba primordial que confirmará el diagnóstico, en más del 95% de los casos, será la realización de electroforesis sérica y/ó urinaria.

Un paciente con sospecha de Mieloma sintomático debe ser derivado al Servicio de Hematología de referencia, para que sea evaluado en un plazo máximo de 5 días, salvo la ya citada situación de sospecha de compresión de la médula espinal que debe ser evaluada y tratada en pocas horas, ya que de lo contrario puede ocasionar alteraciones neurológicas irreversibles.

Sin embargo, pacientes que presentan paraproteína de nuevo diagnóstico sin síntomas clínicos, anemia, hipercalcemia ó afectación renal no precisan la urgencia referida antes, aunque deben ser estudiados en el Servicio de Hematología correspondiente en un plazo razonable (Smith et al, 2006).

2. DIAGNÓSTICO DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

2.1 Pruebas diagnósticas

La relación de pruebas que se deben realizar para el diagnóstico y estudio pronóstico de las Gammapatías Monoclonales en general y del Mieloma en particular se enumeran en el Anexo II.

■ Análisis de Proteínas

La cuantificación de la proteína monoclonal debe realizarse por densitometría del pico M en el Espectro Electroforético (EEF). La electroforesis puede realizarse por varios métodos (en acetato de celulosa (EAC), en gel de agarosa (EGA), capilar (EC)), siendo la EC y la EGA, en ese orden, los métodos más sensibles; así las cadenas ligeras y la paraproteína IgD en suero son raramente detectados por la EAC y sí por la EGA (Karen et al, 1988); por otro lado, la EC es superior a la EGA para detectar cadenas ligeras libres en suero y proteínas monoclonales en el seno de incrementos policlonales de las otras inmunoglobulinas y tiene una resolución aumentada para las anomalías en la región Beta (Katzmann et al, 1997). No obstante, la cuantificación directa por métodos inmunoquímicos de las Inmunoglobulinas puede ser útil en algunos casos, sobre todo en picos IgA ó IgM. Para la evaluación evolutiva de la enfermedad siempre debe usarse el mismo método.

La tipificación del pico M y la detección de pequeñas cantidades de proteína M debe realizarse por Inmunofijación (IF) sérica, que tiene una sensibilidad de 0,2 g/l y es obligada para confirmar la monoclonalidad, cuando se ha descubierto un pico en el EEF, ó cuando se sospecha mieloma y el EEF es normal. La Inmunosustracción es una técnica similar a la IF, si bien con menos sensibilidad (Litwin et al, 1999), por lo que puede aplicarse en el diagnóstico, pero para evaluar la Remisión Completa debe utilizarse IF.

La detección de cadenas ligeras libres monoclonales en orina (Proteinuria de Bence-Jones) puede realizarse por electroforesis ó por inmunofijación en una muestra aislada de orina, pero la cuantificación de la Proteinuria de Bence-Jones debe realizarse por densitometría en el espectro electroforético de orina de 24 horas, no siendo recomendables para la evaluación evolutiva la medida directa de cadenas Kappa ó Lambda en orina (Smith et al, 2006).

La cuantificación de cadenas ligeras libres en suero, que se conocen por el acrónimo de su nombre en inglés “Free Light Chain” (FLC) (Freelite[®]), y la medida de la ratio κ/λ (Bradwell et al, 2001) puede usarse como alternativa a la medición de cadenas ligeras urinarias, ya que tiene más sensibilidad que la detección de cadenas ligeras en orina por inmunolectroforesis (Nowrousian, 2006). Por ello, se ha propugnado su uso en la monitorización de los Mielomas de cadenas ligeras (Bradwell et al, 2003), pero es especialmente útil en el Mieloma no secretor u oligosecretor (Drayson et al, 2001), en los que su uso es necesario para la evaluación de la respuesta, principalmente de la Remisión Completa. Por otra parte, es una de las condiciones para la Remisión Completa “estricta” según los últimos criterios publicados por el International Myeloma Working Group (Anexo IX) (Durie et al, 2006).

La cuantificación de la albúmina sérica se ha convertido en uno de los parámetros de especial importancia pronóstica, sobre todo a raíz de la introducción del Internacional Staging System (ISS) (Anexo IV) (Greipp et al, 2005).

■ Otros parámetros hematológicos y bioquímicos

De los parámetros hematológicos ó bioquímicos referidos en el Anexo II , destacan por su importancia diagnóstica y pronóstica, la Hemoglobina (Hb), Calcio, Creatinina/Urea, Beta2-microglobulina y Proteína C Reactiva (PCR).

Es de reseñar que la Beta2 microglobulina se incrementa por la masa tumoral y la afectación renal y es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con Mieloma, al diagnóstico, como muestra su inclusión en el ISS (Greipp et al, 2005) . Si embargo, no parece tener valor para monitorizar el curso de la enfermedad ó como marcador de recaída.

La PCR es un reactante de fase aguda, sintetizado por los hepatocitos, cuya producción es inducida por la Interleuquina-6 (IL-6), de forma que existe estrecha correlación entre las concentraciones de PCR e IL-6 (Castell et al, 1990). Es un marcador de la actividad de la enfermedad, tanto al diagnóstico (Bataille et al, 1992) como en las recaídas, aunque su valor está limitado por su incremento en otras situaciones clínicas.

■ Pruebas de imagen

- La **radiología ósea convencional (Rx)** debe incluirse entre las pruebas diagnósticas en todo paciente con sospecha de mieloma ya que continúa siendo el método estándar para la detección inicial de enfermedad ósea, y ha mostrado asociación con la carga tumoral. La exploración o serie ósea consta de: Radiografías (Rx) antero-posterior (A-P) y lateral (L) de cráneo, columna cervical, columna dorsal, columna lumbar, RX A-P de columna cervical con boca abierta, Rx P-A de parrillas costales y A-P de húmeros, fémures y pelvis (D'Sa et al, 2007). La sensibilidad y especificidad de la radiología convencional es baja y variable según fuentes. Se estima que las lesiones líticas sólo se identifican cuando se ha perdido al menos un 30% de la trabécula ósea. La osteopenia condicionada por el mieloma puede dar lugar a falsos negativos y además es difícil de diferenciar de la osteopenia asociada a la edad. Algunas regiones del esqueleto son especialmente difíciles de valorar por sus características anatómicas o debido a superposición de otras estructuras o del gas intestinal.
- La **Tomografía Computarizada (TC)** es un método más sensible que la Rx, para detectar lesiones óseas y masas de partes blandas asociadas. Se trata de una prueba complementaria a la RX que emplea altas dosis de radiación y cuyo uso se encuentra justificado en el contexto de determinadas situaciones clínicas: dudas de lesiones líticas por Rx convencional en alguna región concreta, para valoración de estructuras que ofrecen dificultades en la Rx (escápulas, costillas, esternón), estudio de regiones sintomáticas en las que la Rx es negativa y como método guía para dirigir punciones diagnósticas en los plasmocitomas. En caso de contraindicación absoluta para realizar una Resonancia Magnética, la TC es un método alternativo en caso de sospecha de compresión medular y para valorar la extensión del plasmocitoma solitario antes del tratamiento.
- La **Resonancia Magnética (RM)** se ha confirmado en las dos últimas décadas como una técnica con alta resolución de contraste especialmente útil para la evaluación de afectación de partes blandas que permite la valoración directa de la médula ósea. Otra ventaja adicional es la ausencia de radiación para el paciente. Como inconvenientes destacan los tiempos de exploración prolongados, variables según la extensión del esqueleto axial que se estudie, y su coste. A diferencia de lo que ocurre con la Rx, en RM no existe un protocolo fijo de estudio y actualmente persiste la controversia acerca de las secuencias que deben utilizarse y qué parte del esqueleto se debe explorar. Muchos centros estudian únicamente la columna, algunos proponen incluir también la pelvis, mientras que en otros

estudian el cráneo, la columna y la pelvis (Mulligan et al, 2005). Sin embargo, la aplicación de nuevas posibilidades técnicas en la RM está permitiendo acortar el tiempo de exploración y con ello lograr un rastreo completo de la médula ósea en aproximadamente 30 minutos. La sensibilidad de la RM para la detección de afectación tumoral ósea es claramente superior a la de la radiología convencional y la gammagrafía ósea. Los resultados de un estudio de comparación entre la radiología convencional y la RM de columna lumbar (Tertti et al, 1995) concluyen la necesidad de realizar RM en caso de que la serie ósea fuera normal para descartar con seguridad lesiones, a la vista del número de falsos negativos de la radiología. Según otros autores, aún en pacientes asintomáticos con Rx anodina la RM puede demostrar infiltrados entre el 29 y el 50% de pacientes (Mariette et al, 1999; Van de Berg et al, 1996; Dimopoulos et al, 1993; Mouloupoulos et al, 1995). Sin embargo, la RM es actualmente una prueba complementaria a la RX, a la que no debe reemplazar. Si la serie ósea se sustituye por RM de la columna y pelvis existe un riesgo de infravaloración del estadio de la enfermedad en un 10% de pacientes que únicamente presenten lesiones en huesos largos, costillas o cráneo (Lecouvet et al, 1999).

La RM es la técnica de elección para el estudio de pacientes con sospecha de compresión medular, en los que debe realizarse con carácter urgente.

En otro orden de cosas, la RM es obligada en el estudio inicial de los plasmocitomas solitarios, pues es capaz de detectar lesiones adicionales en pelvis ó columna ocultas en Rx hasta en una tercera parte de los pacientes (Mouloupoulos et al, 1993). Además también es útil para valorar la extensión local de la lesión antes de planificar el tratamiento con radioterapia (Mulligan et al, 2005).

A la RM se le reconoce también valor pronóstico. En el MM asintomático, la existencia de lesiones en la RM de columna se asocia con progresión temprana a MM sintomático (Mariette et al, 1999). En Mieloma sintomático y avanzado, las lesiones detectadas por RM en columna implican mayor riesgo de fracturas (Lecouvet et al, 1997), y el patrón de afectación difusa se asocia con peor supervivencia (Mouloupoulos et al, 2005).

- La **Tomografía de Emisión de Positrones con 18 Fluor Deoxi- Glucosa (F-FDG PET)** es un método de uso limitado por su elevado coste y disponibilidad restringida. Se ha comprobado su utilidad como método complementario en la evaluación de la progresión de las GMSI, así como en determinados aspectos diagnósticos del MM como en la valoración de afectación ósea fuera de la columna (Nanni et al, 2006). También se ha demostrado su papel para descartar enfermedad residual después del trasplante y en casos de recaída, donde si es positivo se reconoce como factor de mal pronóstico especialmente si existe enfermedad extramedular. Un uso adicional del FDG PET en pacientes con plasmocitoma solitario es la detección de otras lesiones.
- La **Gammagrafía ósea con Tc⁹⁹** no se encuentra entre las pruebas diagnósticas de imagen de utilidad reconocida en el MM. Esto se justifica porque la detección de lesiones tumorales óseas con Tc⁹⁹ se basa en la existencia de actividad osteoblástica, mientras que el mieloma es una neoplasia con efecto fundamentalmente osteolítico.
- A la **densitometría** no se le reconoce ningún papel en la valoración del paciente con MM.

■ Estudio citológico de Médula ósea

Para el estudio de la Médula Ósea, la realización de un aspirado es suficiente. Sin embargo, la distribución heterogénea de la médula ósea, la existencia ocasional de mielofibrosis y la tendencia de las células plasmáticas a adherirse a las células del estroma pueden hacer aconsejable la realización de biopsia (Terpstra et al, 1992; Nadav et al, 2006; Ely et al,

2006), En el caso de biopsia, es conveniente la evaluación de clonalidad mediante inmunohistoquímica para cadenas ligeras Kappa/Lambda citoplasmáticas.

Aunque la morfología de células plasmáticas no es uno de los criterios diagnósticos, sí se ha reconocido por algunos grupos el valor pronóstico de la morfología plasmablástica según la clasificación acuñada por Greipp (Greipp et al, 1985), tanto en pacientes jóvenes tratados de forma agresiva (Rajjkumar et al, 1999) como en una población de todas las edades tratada con quimioterapia (Greipp et al, 1998).

■ Citometría de Flujo

La citometría de flujo es una técnica muy aconsejable, ya que permite analizar la clonalidad, cuantificando el número de células plasmáticas con fenotipo patológico ó aberrante, lo que será de especial valor para diferenciar MM de GMSI (Ocqueteau et al, 1998), ya que la célula plasmática maligna usualmente tiene bajos niveles de CD38, y fuerte reactividad para CD56, así como ausencia de positividad para CD19 y CD45, mientras que, por el contrario, la célula plasmática medular de sujetos sanos suele ser CD38⁺⁺⁺, CD56⁻, CD19⁺⁺, CD45⁻ (San Miguel et al, 2006). Todo ello es especialmente importante cuando el porcentaje de células plasmáticas es inferior al 10%. Sin embargo el recuento de células plasmáticas por citometría es inferior a la cantidad medida en aspirado ó biopsia medular (Nadav et al, 2006), por lo que no puede ser utilizado para diagnóstico del mieloma.

Por otra parte el estudio inicial del fenotipo de la célula plasmática tumoral en cada caso permitirá evaluar la enfermedad mínima residual tras el tratamiento, con una sensibilidad de 10⁻⁴ (Almeida et al, 1999), lo que es especialmente importante en el caso de Remisión Completa, pues en más del 40% de estos pacientes pueden detectarse células plasmáticas tumorales, lo que podría identificar pacientes con alto riesgo de recaída (Rawstron et al, 2002; San Miguel et al, 2002; Sarasquete et al, 2005).

La citometría de flujo permite asimismo analizar el ciclo celular, que usualmente se expresa como índice DNA (ratio entre la moda del canal de fluorescencia de las células plasmáticas en G0/G1, y la moda del canal de las células normales presentes en la muestra; si este índice es igual a 1, consideramos que a las células tumorales son diploides y si es distinto a 1 serán aneuploides. Se ha sugerido el valor pronóstico negativo de los casos hipodiploides (Morgan et al, 1989). En el análisis del ciclo celular se determina el porcentaje de células plasmáticas en fase S, parámetro que mediría la actividad proliferativa de las células al igual que lo hace el “Labelling Index” (índice de marcaje con timidina tritiada), que resulta mucho más engorroso de realizar y al alcance de pocos laboratorios). El porcentaje de células plasmáticas en fase S ha mostrado su valor pronóstico (San Miguel et al, 1995).

■ Estudios citogenéticos

Las alteraciones citogenéticas en el MM constituyen uno de los factores pronósticos más importantes. Por tanto, hoy en día, los análisis citogenéticos se deben considerar obligatorios dentro de los estudios biológicos destinados a predecir la evolución clínica y la supervivencia de los pacientes con MM. Aunque el cariotipo en M.O. puede dar una información extensa sobre las alteraciones cromosómicas de un paciente con MM, su aplicación práctica se ha visto obstaculizada por el reducido índice proliferativo de la célula plasmática, así como por el bajo grado de infiltración de la médula ósea (MO), que impiden obtener metafases analizables en más de la tercera parte de los pacientes.

Esto ha llevado a que las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (HISF) en interfase, que no requieren metafases, sean consideradas la metodología de elección para conocer el esta-

tus genético del MM. Aunque los estudios de HSF, a diferencia de la citogenética convencional, proporcionan una visión parcial del genoma ya que están dirigidos a regiones cromosómicas específicas, esta desventaja es ampliamente superada por la capacidad de la HSF, realizada sobre células plasmáticas separadas, de evaluar en todos los mielomas (y GMSI) la afectación de las regiones cromosómicas con influencia pronóstica demostrada. En el estudio HSF de MM debe estudiarse: 1)Región 14q32 (gen *IGH*, gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas). Si está reordenado se debe investigar si existe alguna de las siguientes traslocaciones que involucran *IGH*: t(11;14), gen *CCND1*; t(4;14), genes *FGFR3/MMSET*; y t(14;16), gen *CMAF*; 2)Región 13q14 (gen *RB*); 3)Región 17p13 (gen *P53*).

La t(4;14), que aparece en el 15% de los MM, se asocia con mal pronóstico (de forma independiente) en todos los estudios realizados hasta la fecha, pudiendo considerarse el factor pronóstico desfavorable más importante en el MM. La t(14;16), que aparece en el 5% de los MM, se asocia con mal pronóstico en algunas de las series, mientras que en otras, la baja incidencia de esta traslocación ha impedido extraer conclusiones al respecto. La t(11;14), que aparece en el 15% de los MM, no tiene una repercusión negativa en el pronóstico del mieloma. La delección de *RB* (aparece en el 45% de los MM), que hasta ahora se había considerado el paradigma de factor pronóstico desfavorable en el MM, parece ser que no influye negativamente en la supervivencia cuando aparece como única alteración, sin asociarse a traslocaciones de *IGH* ni a delecciones de *P53*. La delección de *P53*, que aparece en el 10% de los MM, se asocia con pronóstico adverso en todas las series publicadas (Gutierrez *et al*, 2007; Avet-Loiseau *et al*, 2007).

Por tanto, en un paciente con MM de nuevo diagnóstico y candidato a recibir tratamiento debe realizarse un estudio de HSF, sobre células plasmáticas purificadas, que incluya las regiones cromosómicas descritas anteriormente. (Fonseca *et al*, 2004).

■ Punción-Aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal

En un 35 a 40% de los casos de MM se detecta presencia de amiloide en algún territorio, principalmente grasa abdominal ó biopsia de médula ósea (Desikan *et al*, 1997). La punción aspiración de grasa abdominal es un técnica barata y no cruenta que diagnostica el 85% de los casos de amiloidosis asociada a mieloma, y tiene un 80% de sensibilidad y un 100% de especificidad en la Amiloidosis asociada ó no a Mieloma (VanGameren *et al*, 2006) por lo que parece razonable su inclusión como prueba inicial en el estudio de MM.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *La cuantificación de la proteína monoclonal debe realizarse por medición directa del pico M en el Espectro Electroforético (EEF) (grado de recomendación A). La Inmunofijación (IF) ó Inmunosustracción (IS) sérica son obligadas para confirmar la monoclonalidad (grado de recomendación A). Para evaluar la enfermedad mínima debería utilizarse IF, ya que la IS es menos sensible (grado de recomendación B).*
- *La cuantificación de cadenas ligeras libres en orina debe realizarse en todos los pacientes (grado de recomendación A). La cuantificación de cadenas ligeras libres en suero puede usarse como alternativa a la medición de cadenas ligeras urinarias, pero es especialmente útil en el Mieloma de cadenas ligeras y en Mieloma no secretor (grado de recomendación B).*
- *El estudio seriado óseo continúa siendo el método estándar de medida inicial de enfermedad ósea (grado de recomendación C).*
- *La Tomografía Computarizada (TC) es más sensible que la Rx para detectar lesiones óseas y masas de partes blandas asociadas. La TC debe emplearse para aclarar las dudas que se planteen en la radiología convencional, especialmente si existe clínica en zonas difíciles de valorar (costillas, esternón, escápulas) y para explorar regiones sintomáticas en las que la radiología no muestra hallazgos. También debe utilizarse como método guía en la obtención de biopsias percutáneas (Grado de recomendación B).*
- *La Resonancia Magnética (RM) es especialmente útil para la evaluación de afectación de partes blandas, y es la técnica de elección para el estudio de compresiones de médula espinal (grado de recomendación B). Debe realizarse en el estudio inicial de los Plasmocitomas solitarios (grado de recomendación C). Asimismo, es aconsejable su realización en los MM asintomáticos, especialmente en pacientes jóvenes.*
- *La PET puede ser útil para la detección de enfermedad en casos de plasmocitoma solitario, para la valoración de la respuesta al tratamiento, así como para descartar enfermedad residual después del trasplante, en el contexto de áreas investigacionales (grado de recomendación C).*
- *El estudio de Médula Ósea es obligado en el estudio diagnóstico y pronóstico del Mieloma (grado de recomendación A). Aunque la realización de un aspirado puede ser suficiente, es aconsejable la realización de Biopsia (grado de recomendación B).*
- *En todos los pacientes debe utilizarse citometría de flujo para analizar la clonalidad, el ciclo celular y determinar el porcentaje de células plasmáticas en fase S (Grado de recomendación B).*
- *En todos los MM, se deben realizar en el momento del diagnóstico estudios de HISF en interfase sobre células plasmáticas seleccionadas (grado de recomendación B). Si bien en pacientes mayores que no están siendo tratados en ensayo clínico, y en los que los resultados citogenéticos no van a aportar cambio en el manejo del paciente, esta técnica puede ahorrarse (Grado de recomendación D).*

2.2 Criterios diagnósticos de gammapatías monoclonales

Una vez completado el estudio, hemos de llegar al diagnóstico exacto de la Gammapatía monoclonal (Los posibles diagnósticos de Macroglobulinemia de Waldenström, Amiloidosis AL ó Plasmocitoma óseo solitario serán motivo de otras guías en el futuro).

Durante los últimos 30 años, se han utilizado diversos criterios diagnósticos (Kyle, SWOG, Durie-Salmon, Myeloma Task Force,...), de forma que hasta el 36% de los pacientes podían ser diagnosticados de forma diferente según el sistema utilizado (Ong et al, 1995).

Por ello, en el año 2002 el International Working Group impulsó una Conferencia de Consenso, que estableciera una clasificación única aceptada por la mayoría (International Myeloma Working Group, 2003) (Anexo III).

Hay varias características que distinguen a esta clasificación:

- Distingue claramente MM sintomático de MM indolente y GMSI.
- Se unifican los antiguos conceptos que distinguían mieloma asintomático de mieloma quiescente, de forma que en este sistema hay un único grupo de MM indolente.
- Para la definición de MM sintomático, se introduce el concepto de la llamada disfunción orgánica relacionada con mieloma precisando cuáles son las situaciones que deben considerarse síntomas (Anexo III).

En el momento actual, la recomendación es que el tratamiento debe restringirse a los enfermos con MM sintomático. Para ello debe haber algún daño orgánico atribuible a la gammapatía monoclonal: anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteoporosis con fracturas, insuficiencia renal, sintomatología de hiperviscosidad, presencia de amiloidosis y/o más de dos infecciones bacterianas por año. Para una valoración estandarizada de dicho daño pueden usarse criterios definidos, denominados por el acrónimo inglés ROTI (*Related Organ or Tissue Impairment*) desarrollados por el "International Myeloma Working Group" (No authors listed, 2003; Durie *et al*, 2006). No debemos olvidar que el inicio de tratamiento en pacientes con MM asintomático no ofrece ninguna ventaja en la supervivencia, tal como indican varios estudios controlados incluyendo un meta-análisis (Riccardi *et al*, 2000; He *et al*, 2007), al menos con los fármacos hasta ahora disponibles.

En resumen, aplicando estos criterios, el paciente será clasificado como Gammapatía monoclonal de significado incierto, Mieloma múltiple asintomático ó Mieloma múltiple sintomático.

En los casos de Mieloma sintomático será preciso establecer la estrategia terapéutica, que debe ser individualizada de acuerdo con el estado basal del paciente, su diagnóstico de extensión, las complicaciones iniciales existentes y sus posibles condicionamientos familiares y sociales. Como idea fundamental, hay que tener en cuenta que al ser el mieloma una enfermedad incurable con los tratamientos actuales, siempre habrá que ofrecer al paciente los ensayos clínicos disponibles para él en ese momento en el Servicio correspondiente. Para la definición de la estrategia terapéutica del Mieloma debe contarse con un equipo multidisciplinar en el que intervengan, no sólo los Hematólogos, sino también los Radioterapeutas, Radiólogos diagnósticos e intervencionistas, Neurocirujanos, Traumatólogos, Unidad de Transplante (especialmente en Hospitales que no dispongan de la misma), Farmacéuticos, Fisioterapeutas y Rehabilitadores, Anestelistas, Psicólogos, Psiquiatras, Cuidados Paliativos, Servicios Sociales y Asociaciones de pacientes y familiares. Más adelante se desarrolla en extensión el manejo de estos pacientes.

2.3 Factores pronósticos y sistemas de estadiaje

En los últimos 30 años, se han realizado múltiples estudios con la finalidad de intentar hallar factores pronósticos, con la suficiente especificidad y sensibilidad para poder estratificar los pacientes con MM de acuerdo al riesgo, individualizando las estrategias terapéuticas.

Han sido múltiples los parámetros al diagnóstico, que han mostrado su valor pronóstico negativo en estudios multivariantes. Podemos citar:

- Edad elevada.
- Mal estado general (ECOG 3 ó 4).
- Hemoglobina descendida.
- Plaquetas descendidas.
- Elevada cuantía de CM.
- Calcio sérico elevado.
- Albúmina sérica descendida.
- Creatinina sérica elevada.
- Beta2-microglobulina elevada.
- LDH elevada.
- PCR elevado.
- Células plasmáticas circulantes.
- “Labelling Index” c. plasmáticas/ % de células plasmáticas en fase S en MO elevados.
- Alto porcentaje de C.plasmáticas en M.O.
- Morfología plasmablástica en M.O.
- Alteraciones citogenéticas (t(4;14), deleciones 17p13).
- Alteraciones radiológicas extensas en RM.

Todos estos estudios han conducido a la elaboración de múltiples sistemas de estadiaje. El primero fue el de Durie y Salmon (Durie, 1975) (Anexo IV), que mide la masa tumoral de forma indirecta a través de una serie de parámetros (hemoglobina, calcio, cuantía de CM, lesiones óseas radiológicas). Este sistema ha sido usado durante años, habiendo sido perfeccionado con la introducción de estudios óseos mediante RM ó PET (Sistema Durie-Salmon PLUS).

El Southwest Oncology Group (SWOG) propuso en la década de los 80, un sistema basado en la beta2-microglobulina y la albúmina sérica (Bataille et al, 1986), que se ha perfeccionado recientemente (Jacobson et al, 2003).

Asimismo, se han propuesto clasificaciones que incluían datos genéticos (Façon, 2001), si bien adolecen del hecho de estar elaboradas y validadas en grupos de pacientes de edad no avanzada, que reciben altas dosis de quimioterapia.

Para intentar disponer de un sistema útil para todos los grupos de pacientes, fácil de aplicar y que pudiera ser validado y usado en un gran número de instituciones en todo el mundo, el International Working Group ha elaborado un Índice Pronóstico Internacional ó International Score System cuyo acrónimo en inglés es ISS (Greipp et al, 2003) (Anexo IV) , basado en tan solo dos parámetros (Albúmina y Beta2-microglobulina). Este sistema, aunque no mide la masa tumoral, es capaz de estratificar tres grupos pronósticos con distinta supervivencia, con resultados reproducibles.

Sin embargo, aunque se considera que los mejores sistemas de estadiaje son capaces de predecir la supervivencia de un paciente individual con alrededor de un 70% de especifici-

dad y sensibilidad, no se ha demostrado que el uso de estos sistemas influyera de forma beneficiosa la elección de la terapia, aunque quizá los nuevos marcadores genéticos modifiquen esto en el futuro.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *El sistema de estadiaje ISS es el recomendado actualmente (nivel de evidencia Ib; Grado de recomendación A).*
- *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 individual.*

3. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO

El MM sigue siendo una enfermedad para la que no existe curación y en la que la tasa de respuestas completas esperables en la población general con los tratamientos disponibles en la actualidad es muy inferior al 50%. Por ello ha de recomendarse la inclusión de todos los pacientes en ensayos clínicos aprobados. Una vez hecha esta consideración, el tratamiento estándar del mieloma que más se acepta en este momento se basa en una inducción a la remisión con quimioterapia (QT) seguida de consolidación de la respuesta con altas dosis de Melfalán seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y un tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, las altas dosis de quimioterapia no están exentas de morbi-mortalidad y el trasplante requiere ciertas condiciones que no se dan en todos los casos. Por ello, lo primero que se debe es establecer una diferenciación entre dos grupos de pacientes: los que pueden recibir este tipo de tratamiento y los que por edad o patología asociada no pueden recibirlo. En el Anexo V de la presente Oncoguía se recogen los esquemas de tratamiento más frecuentemente empleados en pacientes con MM.

3.1 Pacientes candidatos a Trasplante Autólogo

Mieloma en jóvenes: contexto

Dada la incidencia del MM en menores de 65 años (36% de 5 casos por 100.000 habitantes y año), se estima que este apartado de la Oncoguía va destinado a unos 45 pacientes anuales en Castilla y León (unos 800 en el caso de toda España). Esto implica que el tratamiento contemplado en este apartado va dirigido a una relativa minoría de pacientes.

Terapéutica: esquema terapéutico

Los objetivos del tratamiento son:

- Controlar la enfermedad y sus complicaciones.
- Incrementar la calidad de vida.
- Prolongar la supervivencia.

Ello se consigue con la combinación de tratamiento específico y tratamiento de soporte. En este apartado nos centraremos en el tratamiento específico, cuyo estándar, en la actualidad, debe constar de inducción a la remisión con poliquimioterapia seguido de trasplante autólogo de progenitores de células progenitoras de sangre periférica y tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, y especialmente desde la disponibilidad de nuevo fármacos como la Talidomida, el Bortezomib o la Lenalidomida, el carácter de “estándar de oro” de esta estrategia está empezando a ser cuestionado y siempre surgen preguntas sin respuesta. Ello refuerza la recomendación anteriormente expresada sobre la inclusión de los pacientes en algún ensayo clínico abierto que permita responder a alguno de dichos interrogantes.

3.1.1 Tratamiento de inducción

En nuestro país el Grupo Español de Mieloma está llevando a cabo en este momento un ensayo clínico (GEM05MENOS65, http://www.multiplemyeloma.org/clinical_trials/ctm/4.04.216.html) que explora tres diferentes combinaciones de inducción: 1) VBCMP/VBAD (x4) seguido de 2 ciclos con Bortezomib, 2) Talidomida y Dexametasona (x6) y 3) Talidomida, Bortezomib y Dexametasona, previo a trasplante autólogo de médula ósea. Aquellos hospitales que tengan el ensayo aprobado en su centro, deben incluir sus pacien-

tes en el mismo, mientras que los que no lo tengan aprobados deberían referirlos a los Centros próximos en los que esté disponible.

Fuera de un ensayo clínico, el tratamiento inicial recomendado en la actualidad debe utilizar una quimioterapia de inducción con el objetivo de obtener la máxima respuesta con el menor deterioro de las células progenitoras. Esto descarta la utilización de esquemas como el clásico Melfalán y Prednisona, ya que se ha demostrado en repetidos ensayos que proporciona una menor tasa de respuestas objetivas. En las dos décadas previas, numerosos grupos cooperativos contrastaron estas dos alternativas en ensayos randomizados, incluyendo el del grupo español que comparaba Melfalán y Prednisona frente a VCMP/VBAP. (Blade *et al*, 1993) Los resultados de todos estos estudios fueron exhaustivamente analizados en dos grandes meta-análisis (Djulgovic *et al*, 1992; No authors listed, 1998) que analizaban 3814 y 6633 pacientes procedentes de hasta 27 ensayos clínicos. La conclusión definitiva de ambos metanálisis fue que la tasa de respuestas es superior con poliquimioterapia (60% vs. 53%), aunque ello no se traduce en una mejor supervivencia. Por otro lado, el uso de Melfalán en dosis estándar (9 mg/m² 4 días cada 4-6 semanas, un mínimo de 6 ciclos) supone una toxicidad para la célula madre totipotencial que resulta inaceptable en estos pacientes, (Tricot *et al*, 1995; Goldschmidt *et al*, 1997; Prince *et al*, 1996). Por ello, numerosos grupos han apostado por utilizar esquemas sin Melfalán en pacientes que van a ser sometidos a trasplante de médula ósea, en especial el clásico VAD o alguna variante (Attal *et al*, 1996; Attal *et al*, 2003; Barlogie *et al*, 1999; Lenhoff *et al*, 2006). Con este protocolo se obtienen respuestas favorables en el 70%, con un 50-55% de respuestas parciales y 10-15% completas (en electroforesis), aunque pueden mejorar si se añade algún esquema adicional como altas dosis de Ciclofosfamida o EDAP (Barlogie *et al*, 1999).

El grupo español ha demostrado en dos ensayos sucesivos que la utilización de regímenes poliquimioterápicos cortos con dosis pequeñas de Melfalán como el VBCMP/VBAD proporcionan excelentes resultados en términos de tasa de respuesta (>90% de respuestas globales con un 83% de respuestas parciales, un 15% con IF negativa) sin perjudicar la colecta de células progenitoras (Blade *et al*, 2005; de la Rubia *et al*, 2006) Estos resultados están avalados por los del grupo inglés, quienes observaron que se pueden obtener colectas de progenitores suficientes aun a pesar de usar Melfalán con los regímenes VAMP o C-VAMP (Raje *et al*, 1997). Por ello, podría considerarse inapropiado el uso del VAD en infusión continua ya que es menos eficaz y obliga a la hospitalización, lo que implica inconvenientes para el enfermo y mayor gasto.

Los pacientes con fallo renal constituyen un grupo especial. De acuerdo con las recomendaciones del fabricante, Melfalán y ciclofosfamida debe ser reducidos en un 50% y 25% respectivamente si hay insuficiencia renal (CCr <50 ml/min) ya que su farmacocinética parece verse alterada (Speed *et al*, 1964; Osterborg *et al*, 1989). El grupo inglés recomienda no usar Melfalán si el CCr es menor de 30 ml/min (Galton & Brito-Babapulle, 1987), pero un reciente estudio del grupo nórdico apoya únicamente reducir la dosis (Carlson *et al*, 2005). Pese a ello, hay estudios que demuestran que la principal ruta de eliminación del Melfalán es la degradación espontánea más que la excreción renal (Bosanquet & Gilby, 1982; Sarosy *et al*, 1988) Así, el grupo de Arkansas ha observado que la vida media y el aclaramiento del Melfalán no se ve afectada en pacientes con CCr <40 ml/min (Tricot *et al*, 1996) De cualquier forma, para casos con insuficiencia renal severa, el Grupo Español de Mieloma recomienda empezar el tratamiento con VBAD en estos pacientes y proseguir con VBCMP cuando la función renal mejore; si la función renal no se recupera y la creatinina es >2 mg/dL, se recomienda reducir el Melfalán en un 50%. No obstante, el panorama parece estar

cambiando, ya que el Bortezomib con o sin Dexametasona ofrece muy buenas expectativas a estos pacientes, en especial desde el punto de vista de la reversibilidad del fallo renal (Jagannath *et al*, 2005; Malani *et al*, 2006; Chanan-Khan *et al*, 2007; Kastiris *et al*, 2007).

El uso de nuevas drogas en primera línea es una posibilidad muy prometedora. La primera droga utilizada en este contexto ha sido la **Talidomida**, que asociada a Dexametasona (Thal/Dex) proporciona una tasa de respuestas parciales del 64 al 72% (Rajkumar *et al*, 2003b; Cavo *et al*, 2004; Wang *et al*, 2005b). En una comparación directa con controles históricos idénticos, el grupo italiano obtuvo mejores resultados en 100 pacientes de nuevo diagnóstico con Thal/Dex que con VAD (76% vs. 52%, $P < 0.001$), sin que ello perjudicara la colecta de células progenitoras que fue suficiente para dos trasplantes en el 88% y 83%, respectivamente (Cavo *et al*, 2005). Estos resultados son similares a los publicados recientemente por el ECOG, (Rajkumar *et al*, 2006) aunque en este caso se trata de una comparación aleatorizada entre Thal/Dex ($n=103$) y Dexametasona sola ($n=104$). La tasa de respuesta parcial fue significativamente mayor cuando se utilizó Talidomida (63% v 41%, $P=.0017$), aunque a costa de mayor toxicidad en términos de trombosis venosa profunda, rash, bradicardia, neuropatía, y cualquier grado de toxicidad grado 3 ó 4 del NCI (45% v 21%; $P < .001$). Estos resultados podrían ser aún mejores añadiendo otros fármacos como la Doxorubicina Liposomal Pegilada, que asociada a Thal/Dex proporciona un 34% de respuesta completa, un 14% casi completa, un 10% muy buena respuesta parcial y un 30% de respuesta parcial (respuesta global 98%), si bien estos resultados han sido obtenidos en un pequeño grupo de pacientes (Offidani *et al*, 2006). Todos estos datos han hecho que la Talidomida ya esté aprobada por la FDA para su uso en el mieloma de nuevo diagnóstico.

Una complicación potencialmente grave del uso de Talidomida es la alta tasa de enfermedad tromboembólica venosa. La Talidomida como agente único no parece incrementar la incidencia de tromboembolismo venoso. Pero sí se ha observado un aumento de incidencia tanto con la asociación de Talidomida con Dexametasona (Rajkumar, 2006) como con quimioterapia basada en antraciclinas (Zangari, 2001 y 2002). Asimismo con bajas dosis de Talidomida asociada a MP se observó un 20% de eventos tromboembólicos. La introducción de profilaxis con Enoxaparina redujo la tasa a un 3% ($p=0.005$) (Palumbo, 2006). Tanto las dosis profilácticas de Heparina de bajo peso molecular como la anticoagulación plena con Warfarina o la antiagregación con Aspirina (dosis entre 81 y 325 mg/día) parecen ser efectivas para la prevención de fenómenos tromboembólicos (Richardson, 2006), pero no existen estudios randomizados que favorezcan ningún fármaco sobre los otros (García-Sanz, 2006).

En cuanto al **Bortezomib** se han publicado y presentado en congresos numerosos estudios pilotos que muestran respuestas parciales ó mejores en torno al 80% de los enfermos (con 15-30% de RC), incluyendo el estudio español de Bortezomib/Dexametasona alternante (Rosinol *et al*, 2006). Además un estudio del IFM (Harousseau *et al*, ASH 2006). Actualmente, hay en marcha numerosos ensayos con Bortezomib para estos pacientes (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/search?term=Bortezomib+myeloma&submit=Search>), incluyendo el ensayo GEM05MENOS65 (http://www.multiplemyeloma.org/clinical_trials/ctm/4.04.216.html), del Grupo Español.

La **Lenalidomida** es otro fármaco que se ha utilizado en Iª línea en pacientes potencialmente trasplantables. El grupo de la clínica Mayo ha publicado una tasa de 6% RC, 32% MBRP y un 53% de RP en 34 pacientes tratados con Lenalidomida y Dexametasona (Rev/Dex), aunque no hay datos sobre recolección de progenitores (Rajkumar *et al*, 2005). Actualmente, el grupo ECOG está llevando a cabo un ensayo para comparar Lenalidomida y Dexametasona frente a Dexametasona sola (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00064038?order=1>).

Hay otro ensayo comparando Lenalidomida y altas dosis de Dexametasona, frente a Lenalidomida con bajas dosis de Dexametasona, cuyos resultados preliminares muestran mayor tasa de infecciones, arritmias cardíacas y tromboembolismo en el primer grupo, lo que ha motivado menor supervivencia global en esta rama que en la de bajas dosis de Dexametasona (96% vs., 86% a 1 año) (Rajkumar et al, 2006).

3.1.2 Tratamiento de consolidación

Transplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

El transplante autólogo es hoy por hoy el tratamiento de elección del Mieloma Múltiple en pacientes que no tienen alguna contraindicación. Esta afirmación se basa en dos estudios aleatorizados en los que el transplante autólogo con altas dosis de Melfalán se tradujo en una mayor calidad de las respuestas y mejor supervivencia que la quimioterapia estándar (Attal et al, 1996; Child et al, 2003) No obstante, hay hasta tres estudios en los que no se ha observado esta superioridad (Bladé et al, 2005; Fermand et al, 2005; Barlogie et al, 2006) Aun así, sí está claro que el transplante mejora la respuesta de la quimioterapia inicial, que subiría hasta el 30-40%, y la supervivencia libre de progresión. Todos estos datos juntos han hecho que hoy en día el transplante autólogo de consolidación sea el estándar en el mieloma.

La edad máxima de casi todos los estudios es 65 años. Sin embargo, el grupo Español entre otros ha venido trasplantando de forma sistemática a pacientes hasta 70 años sin comorbilidades importantes (Bladé et al, 2005) y se han publicado casos hasta los 82 años (Badros et al, 2001). No obstante, según los resultados del grupo español, la morbi-mortalidad parece haber sido superior en los pacientes con edad comprendida ente 65 y 70 años (Sureda et al, 2004).

El régimen de acondicionamiento debe ser Melfalan 200 mg/m². El uso de irradiación corporal total no ha mostrado mejores resultados y sí más toxicidad (Barlogie et al, 2006) al igual que regímenes como Busulfán y Melfalán, que producen una mayor tasa de enfermedad venooclusiva.

La utilización de doble transplante es discutible. Hay grupos que recomiendan activamente esta estrategia (Barlogie et al, 1999), pero sólo existe un estudio aleatorizado que demuestra una clara superioridad del transplante doble frente al simple (Attal et al, 2003) Hay tres estudios aún sin finalizar en los que por el momento las ventajas se restringen a la supervivencia libre de progresión, sin ventajas en la supervivencia global. Además, parece que solo los enfermos que no alcanzan RC con el primer transplante se beneficiarían del segundo transplante, tal y como indican los resultados del IFM (Attal et al, 2003; Lahuerta et al, 2003).

Los pacientes refractarios a un tratamiento inicial tipo VAD pueden verse beneficiados por el tratamiento con altas dosis de Melfalán, en especial con estrategias de doble transplante (Lahuerta et al, 2003) Sin embargo, la mejor opción para estos pacientes es recibir tratamiento con algún protocolo de rescate dentro de un ensayo clínico. En caso de no ser posible, se puede utilizar cualquier régimen con Talidomida, Bortezomib o Lenalidomida (véase el apartado 6.1. sobre pacientes refractarios).

Aunque no hay estudios randomizados, hay acuerdo en que la fuente de progenitores más adecuada es la sangre periférica tras estimulación con G-CSF con o sin Ciclofosfamida. La adición de este quimioterápico no añade mucha eficacia antitumoral pero sí mejora las ci-

fras de la colecta de células, aunque con G-CSF como agente único en dosis de 8-10 mcg/kg/día generalmente se consigue suficiente celularidad (de la Rubia et al, 2006) Finalmente, la utilidad de procesos de selección celular tanto positiva como negativa no ha sido demostrada (Stewart et al, 2001; Morineau et al, 2000). Las células hematopoyéticas deben ser recogidas antes de ser expuestas a dosis altas de agentes alquilantes (Tricot *et al*, 1995b; Gertz *et al*, 1999) ya que la exposición prolongada al Melfalán deteriora la calidad de las colectas (Goldschmidt *et al*, 1997; Kroger *et al*, 1998). Tras 4 ciclos de VBCMP/VBAD (de la Rubia et al, 2006) o 4-6 ciclos de VAD (Attal *et al*, 1996) el 95-100% de los pacientes obtienen suficientes células para proceder al trasplante tras haber obtenido la máxima respuesta. El número de células más adecuado para llevar a cabo un trasplante con seguridad debe ser superior a $1 \cdot 10^9$ /Kg de peso (Perez-Simon *et al*, 1998) aunque en la actualidad se prefiere siempre superar los $2 \cdot 10^9$ /Kg de peso (Perez-Simon *et al*, 1999; de la Rubia *et al*, 2006). Finalmente, la hipótesis de que los pacientes podrían beneficiarse de una hipotética selección de las células hematopoyéticas no se ha visto confirmada y en el momento actual el purgado de las células recogidas está completamente abandonado (Stewart *et al*, 2001).

Los pacientes con insuficiencia renal, incluso aquellos en diálisis, pueden ser trasplantados, aun cuando la mortalidad relacionada con el trasplante (19-29 %) y los efectos secundarios derivados del procedimiento son mayores (San Miguel et al, 2000), especialmente en los pacientes con creatinina >5 mg/dL o en hemodiálisis, por lo que, salvo circunstancias muy concretas, el trasplante está desaconsejado en estos pacientes.

En los pacientes de muy alto riesgo [(ej. con t(4;14) o del(17p)] se está empezando a considerar la posibilidad de consolidar la respuesta o incrementarla antes del trasplante con nuevas drogas. Regímenes como Bortezomib, Talidomida y Dexametasona o Melfalán, Prednisona y Bortezomib proporcionan grados de respuesta completa del 19% al 43%, muy interesantes de cara a llevar al paciente a un trasplante autólogo en ese momento, incluyendo buenas respuestas en pacientes con citogenética de mal pronóstico. (Mateos *et al*, 2006; Wang *et al*, 2005a).

Trasplante Alogénico de progenitores hematopoyéticos

Es probablemente el único tratamiento curativo, pero con alta mortalidad (30-50%) y morbilidad (Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH)) . Para reducir esta toxicidad, se han activado los trasplantes con regímenes de acondicionamiento no mieloablativos ó de intensidad reducida (mini-Alotrasplantes), también conocidos por su acrónimo inglés: Reduced Intensity Conditioning (RIC). Pero la toxicidad de estos procedimientos sigue siendo alta y no está exentos de recaídas. Un reciente estudio randomizado en el que se compararon enfermos sometidos a autotrasplante seguido de mini-Alotrasplante con otros en los que se practicó doble autotrasplante ha mostrado la superioridad del mini-Alo (Bruno et al, 2007). En cualquier caso, debe ser considerado como un tratamiento experimental y restringido a pacientes jóvenes (menores de 60 años) con mal pronóstico. Ante un paciente con estas características debe contactarse con el centro transplantador para discutir el caso individualizadamente, incluyendo a ser posible el enfermo en ensayo clínico.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *En pacientes en los que se planea un futuro con trasplante, el tratamiento de inducción inicial debe ser un régimen con poliquimioterapia que no contenga Melfalán o que lo contenga en bajas dosis como VAD, VBCMP/VBAD o similares (grado de recomendación B; nivel de evidencia IIa).*
- *Empieza a haber evidencias de que los nuevos fármacos como Talidomida, Bortezomib o Lenalidomida asociados a Dexametasona y/o antraciclinas pueden ser una buena alternativa en estos pacientes. No obstante, el uso de estas opciones sólo se debe valorar en el contexto de ensayos clínicos (grado de recomendación B; nivel de evidencia IIb).*
- *En caso de insuficiencia renal se recomienda utilizar un régimen como VAD o Dexametasona sola (grado de recomendación B; nivel de evidencia IIb).*
- *El uso de Bortezomib con o sin Dexametasona en pacientes con insuficiencia renal parece muy prometedor (grado de recomendación B; nivel de evidencia IV).*
- *El momento más adecuado para recoger las células progenitoras se sitúa en torno a los 4-6 de iniciar tratamiento de mieloma sintomático (grado de recomendación B; nivel de evidencia III).*
- *Siempre que sea posible, deberán recogerse células suficientes para soportar dos cursos de altas dosis de quimioterapia: dos colecciones de más de $2 \cdot 10^6$ células CD34⁺/Kg peso (grado de recomendación B; nivel de evidencia III).*
- *El tratamiento de consolidación en pacientes elegibles para altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo con progenitores de sangre periférica debe hacerse de forma precoz con un segundo curso de altas dosis y trasplante si no se alcanza una respuesta completa o una muy buena respuesta parcial. (grado de recomendación A; nivel de evidencia Ib).*
- *El doble trasplante (en tándem) no puede ser una opción planificada a priori de acuerdo con los datos actuales (grado de recomendación C; nivel de evidencia IV).*
- *El régimen de acondicionamiento debe hacerse con Melfalán 200 mg/m^2 sólo, sin irradiación corporal total (grado de recomendación A; nivel de evidencia Ib). La dosis debería ser reducida en pacientes mayores (por encima de 65-70 años) y en caso de insuficiencia renal (Melfalán 140 mg/m^2 si el CCr es $<30 \text{ ml/min}$) (grado de recomendación B; nivel de evidencia IIb).*
- *Los pacientes jóvenes con fallo renal no deben ser excluidos por ello como candidatos a trasplante en el futuro (grado de recomendación B; nivel de evidencia IIb).*
- *En caso de pacientes de muy alto riesgo [ej. $t(4;14)$ asociada a $13q-$, enfermedad progresiva durante la inducción], tras recoger células suficientes para dos trasplantes, podría ser recomendable cruzar el tratamiento con algún régimen con Bortezomib, Talidomida o Lenalidomida. En pacientes muy jóvenes, el trasplante alogénico debe ser considerado (grado de recomendación D; nivel de evidencia V).*
- *No se recomienda el purgado o la selección de las células progenitoras (grado de recomendación A; nivel de evidencia Ib).*
- *No se recomienda el trasplante en pacientes en hemodiálisis (grado de recomendación C; nivel de evidencia III).*
- *Los pacientes <50 años que hayan alcanzado al menos respuesta parcial deben ser considerados para un trasplante alogénico emparentado HLA-idéntico, pero no se recomienda fuera de ensayos clínicos controlados. En menores de 70 años se debería practicar con un régimen de intensidad reducida (grado de recomendación B; nivel de evidencia IIb).*

3.2 Pacientes no candidatos a Transplante autólogo

Mieloma en ancianos o con patología asociada: contexto

En este apartado nos referiremos a los “pacientes de edad avanzada”, sin que podamos establecer una edad límite totalmente definida. Para orientar este límite hay que valorar a los pacientes como inicialmente no candidatos a terapia agresiva si fueran mayores de 65-70 años y siempre tras considerar el estado general y las posibles co-morbilidades. Tomando de nuevo en consideración la incidencia del mieloma en mayores de 65 años (64% de 5 casos por 100.000 habitantes y año), se estima que la variedad de tratamiento que se va abordar ahora va destinada a la mayor parte de los pacientes: unos 80 por año en Castilla y León (1400 en el caso de toda España).

Primera decisión terapéutica: indicaciones de inicio de tratamiento

Como se ha señalado anteriormente, para empezar el tratamiento en estos pacientes el mieloma debe ser sintomático. Para ello debe haber algún daño orgánico atribuible al MM: anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteoporosis con fracturas compresivas, insuficiencia renal, sintomatología de hiperviscosidad, presencia de amiloidosis y/o más de dos infecciones bacterianas por año (Anexo III).

Segunda decisión terapéutica: esquema terapéutico

El tratamiento inicial de un paciente con MM sintomático en el que hemos descartado un transplante autólogo depende de:

- Edad.
- Co-morbilidades.
- Estado general.
- Presencia o ausencia de Insuficiencia renal.
- Agresividad de la enfermedad (presentación con hipercalcemia >12 mg/ml, gran masa tumoral, compresión medular...).

3.2.1 Fundamentos para decidir el tratamiento inicial

El estudio clave en este aspecto es un meta-análisis que demuestra que la combinación convencional de Melfalán y Prednisona (MP) oral es tan eficaz como la poliquimioterapia basada en alquilantes y aparentemente menos tóxico (Myeloma Trialist's Collaborative Group, 1998). Este meta-análisis coincide en sus conclusiones con los resultados de grupos cooperativos y de grandes centros. Además, aunque la tasa respuestas es superior con poliquimioterapia, la comparación entre los diferentes estudios es difícil de interpretar ya que no hay uniformidad en los criterios de respuesta.

Desde el punto de vista práctico, cuando se emplee la combinación antes citada, debemos recordar que el Melfalán ha de ser administrado en ayunas debido a que los alimentos reducen su absorción, ya de por sí irregular. También es posible utilizar otros agentes alquilantes, ya que Melfalán y Ciclofosfamida han mostrado ser igualmente eficaces en dos estudios randomizados del MRC británico (No authors listed, 1971; No authors listed, 1980). En cualquier caso, no debe iniciarse tratamiento con Melfalán si antes no se ha descartado por completo la indicación de tratamiento con Quimioterapia con Altas Dosis, para evitar el compromiso en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas debido al daño que el Melfalán induce en ellas (Tricot *et al*, 1995; Goldschmidt *et al*, 1997; Prince *et al*, 1996).

La combinación de Melfalán y Prednisona es el esquema terapéutico escogido como estándar de comparación en la mayor parte de los ensayos clínicos de alta calidad. Otros esteroides como la Dexametasona no deben ser recomendados rutinariamente como tratamiento de primera línea en estos pacientes, ya que tanto el grupo español como el francés han demostrado que supone un notable incremento de la toxicidad sin que ello se traduzca en ventajas en términos de supervivencia (Hernandez *et al*, 2004; Façon *et al*, 2006). No obstante, el grupo italiano prefiere utilizar Dexametasona sola como tratamiento inicial en tres subgrupos específicos: 1) pacientes insuficiencia renal (creatinina >2 mg/ml) al diagnóstico; 2) pacientes pendientes de decisiones terapéuticas posteriores; y 3) pacientes con pancitopenia severa (Barosi *et al*, 2004). Además, esta estrategia también podría ser recomendable en casos de hipercalcemia, compresión medular o síndrome de hiperviscosidad. En la misma línea, el grupo de expertos de la Sociedad Británica de Hematología recomienda usar protocolos tipo DEX o VAD (Vincristina, Adriamicina, Dexametasona) en pacientes con Insuficiencia Renal. También pueden emplearse esquemas con Talidomida y Dexametasona. Sin embargo, conviene recordar que la Dexametasona es responsable de al menos un 80% del efecto del VAD (Alexanian *et al*, 1992) y que su uso en monoterapia evita la toxicidad de la Adriamicina y la Vincristina y la necesidad de implantar una vía venosa central. No obstante, si existiera alguna contraindicación relativa para utilizar glucocorticoides (Diabetes Mellitus, hipertensión mal controlada, enfermedad péptica “activa”, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, antecedente de cuadros psicóticos) se debería considerar el uso de Melfalán en dosis ajustadas. En cualquier caso, no hay que olvidar que los tratamientos con altas dosis de Dexametasona son muy inmunosupresores y debe utilizarse profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*).

El esquema VAD es igualmente eficaz en perfusión continua de 24 horas o en bolo (no infusional) con la evidente ventaja sobre el esquema clásico de no precisar vía central; ésta conclusión está basada en estudio prospectivo y multicéntrico, pero no aleatorizado (Segeren *et al*, 1999). Más recientemente, la disponibilidad de Doxorrubicina liposomal pegilada permite asociaciones con Dexametasona y Vincristina altamente eficaces pero con menor toxicidad que el VAD (Rifkin *et al*, 2006).

Otras alternativas aconsejan combinar alquilantes como la Ciclofosfamida con regímenes similares a VAD (CVAD o incluso Hiper-CVAD) en pacientes con características de alto riesgo (Ej. enfermedad extramedular y/o LDH elevada), pero no hay ensayos clínicos fase III que avalen su superioridad como tratamiento de I^a línea (Alexanian *et al*, 1990). En general, dicho tratamiento se reservaría para rescatar un 40% de pacientes primariamente refractarios a VAD.

Un reciente estudio aleatorizado italiano concluye que Melfalán a dosis intermedias seguido de rescate con progenitores hematopoyéticos mejora la supervivencia de los pacientes con MM entre 50 y 70 años. Sin embargo, el diseño experimental de este estudio tiene algunas deficiencias ya que compara un esquema de MP decapitado (sólo 6 ciclos seguidos de mantenimiento con Interferón/Dexa) con 2 ciclos de inducción con VAD seguidos de 2 ciclos de Melfalán a dosis intermedias con soporte de células progenitoras hematopoyéticas (Palumbo *et al*, 2004b). Además, un estudio francés más reciente demuestra que esta estrategia no es superior al esquema MP convencional y sí muy inferior a una estrategia que combina Melfalán, Prednisona y Talidomida (Façon *et al*, 2006).

3.2.2 Nuevos tratamientos de primera línea (Talidomida, Bortezomib y Lenalidomida)

■ Talidomida

La Talidomida ha sido recientemente aprobada por la FDA como parte del tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma.

Los primeros pacientes tratados con Talidomida sola fueron los enfermos con mieloma quiescente o con mieloma asintomático (Weber *et al*, 2003; Rajkumar, 2003b). Estos ensayos demostraron que en pacientes sin tratamiento previo, la Talidomida ofrece respuestas, pero la tasa de remisiones parciales en estos casos es de tan solo un 35%. Además, la tasa de supervivencia libre de progresión fue semejante a la de pacientes sin tratamiento con Talidomida (Rajkumar *et al*, 2003a). No obstante, esta fue la primera demostración de que la Talidomida tiene una actividad significativa en pacientes con mieloma en estadio precoz, con posibilidades de retrasar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el balance entre riesgos y beneficios puede no ser favorable, ya que hay que recordar que la Talidomida induce neurotoxicidad con cierta frecuencia y ello podría además ser un obstáculo para futuros tratamientos con otras drogas potencialmente neurotóxicas. (Dimopoulos *et al*, 2003).

En pacientes con mieloma sintomático, la Talidomida ha sido utilizada en combinación con otras drogas, como Dexametasona. Hay tres ensayos fase II (Rajkumar *et al*, 2002; Cavo *et al*, 2004; Wang *et al*, 2005) y un ensayo fase III (Rajkumar *et al*, 2006) que han evaluado esta combinación y la han comparado frente a altas dosis de Dexametasona. Con esta estrategia, las respuestas suben hasta un 63-72%, muy superior al 41% de la Dexametasona sola (Rajkumar *et al*, 2006). No obstante, todavía está por demostrar si mejora claramente la supervivencia libre de progresión y global.

Ya ha habido pasos posteriores que combinan la Talidomida con quimioterapia. Así, la Talidomida con Melfalán y Prednisona (MTP) permite obtener un 73% de respuestas (18% con IF negativa) y supervivencia libre de eventos del 64% a los 2 años (Palumbo *et al*, 2005). En un estudio fase II, prospectivo y aleatorizado con 200 pacientes, este mismo protocolo MTP se comparó con MP, observándose una tasa de respuestas completas del 28% frente al 7%, y una tasa de respuestas completas y parciales del 76% frente al 48% del MP. Además la supervivencia libre de eventos a los 2 años fue del 54% frente al 27%. No obstante, todavía no se ha podido demostrar que la supervivencia global sea superior con la combinación que incluye Talidomida, aunque las curvas de supervivencia se separan a partir del primer año y además sus efectos secundarios fueron más graves y frecuentes (48% vs. 25%) (Palumbo *et al*, 2006). El grupo francés también ha evaluado la combinación MPT en pacientes de edad avanzada comparándola con MP convencional y Melfalán en dosis intermedias seguido de trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos (TAPH) (Façon *et al*, 2006). El estudio recogió un aumento significativo tanto de la supervivencia libre de progresión (30, 17 y 19 meses para MP-T, MP y TAPH, respectivamente) como de la global (>56, 30 y 39 meses para MP-T, MP y TAPH).

Se han empleado otras combinaciones con Talidomida, aunque han sido menos exploradas. Una de las más interesantes es la asociación de Talidomida, Dexametasona y Doxorrubicina liposomal pegilada, que ha sido evaluada en un estudio fase II con 50 pacientes mayores de 65 años (Offidani *et al*, 2006). La tasa de respuestas fue espectacular, con un 98% de respuestas globales distribuidas en 34% completas, 14% casi completas, 10% muy buena parcial, 10% parciales y 10% menores. Además, las tasas de supervivencia libres de progresión, libre de eventos y global a los 3 años fue del 60%, 57% y 74% respectivamente. Por otra parte, la toxicidad fue manejable, con un 12% de infecciones grado 3-4 y un 14% de episodios tromboembólicos.

■ Bortezomib

En pacientes de nuevo diagnóstico se han realizado diferentes ensayos fase I/II para evaluar el papel del Bortezomib tanto en monoterapia como combinado con diversos agentes como MP oral, Talidomida y Dexametasona o incluso asociado con Adriamicina y Dexametasona.

En monoterapia, la tasa de respuesta parece menor que con los tratamientos tradicionales (Morgan *et al*, 2005). Sin embargo, asociado a otras drogas los resultados son muy prometedores. El Grupo Español de Mieloma (GEM) ha completado un ensayo fase I/II con Bortezomib asociado a MEL y PRED como tratamiento de 1ª línea en pacientes mayores de 65 años (Mateos *et al*, 2006). La tasa global de respuestas fue del 92% (32% de RC incluyendo un 23% con IF negativa). Estos resultados están pendientes de ser confirmados en ensayos clínicos fase III (Estudio VISTA: NCT00111319, An Open-Label, Randomized Study of VELCADE/Melphalan/Prednisone Versus Melphalan/Prednisone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma, <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00111319?order=31>).

Como conclusión podemos decir que no puede recomendarse en monoterapia como tratamiento de 1ª línea y que aunque los resultados en combinación con MP son muy alentadores, requieren la confirmación en ensayos randomizados.

■ Lenalidomida

La Lenalidomida combinada con altas dosis de Dexametasona produce altas tasas de respuesta en pacientes con MM de nuevo diagnóstico: 91% de respuestas objetivas con un 6% de completas y un 32% de remisiones parciales con reducción del componente M >90%. A esta eficacia hay que añadirle la ausencia prácticamente completa de neurotoxicidad, aunque este fármaco causa neutropenia importante en el 12% de los pacientes que la reciben. (Rajkumar *et al*, 2005).

Actualmente se está desarrollando por el SWOG un ensayo clínico doble ciego que compara el tratamiento con Lenalidomida y Dexametasona frente a Dexametasona con placebo. Aunque los resultados están pendientes de publicación, sí se ha observado una tasa alta de episodios tromboembólicos en el grupo de Lenalidomida, que se corrige parcialmente al añadir profilaxis con Aspirina (Zonder *et al*, 2006).

■ Cambio en el tratamiento estándar

Los resultados de los estudios de combinaciones del esquema básico Melfalán-Prednisona con Bortezomib o Talidomida sugieren que pronto dispondremos de nuevos tratamientos de elección para los paciente mayores con Mieloma Múltiple (San Miguel *et al*, 2006).

En nuestro país, el Grupo Español de Mieloma está realizando un ensayo clínico (GEM05MAS65), en el que compara en 1ª línea, Bortezomib, Melfalán y Prednisona vs. Bortezomib, Talidomida y Prednisona.

3.2.3 Plan de tratamiento

■ Calendario

Tras comenzar el tratamiento de inducción, la primera evaluación de la respuesta debe hacerse como mínimo después de 3-4 ciclos de quimioterapia, a no ser que se observen datos de progresión durante el tratamiento. En tal caso, se pasaría a esquemas de 2ª línea (ver apartado 6.1 sobre MM refractario).

Una vez lograda la máxima repuesta, el tratamiento debe mantenerse durante 3 meses más, alcanzando siempre al menos 1 año de tratamiento. Este enfoque está avalado por varios

estudios (Alexanian *et al*, 1978;Cohen *et al*, 1986;Belch *et al*, 1988) que demuestran que la posterior prolongación del tratamiento no mejora la supervivencia. Esto se aplica tanto a los pacientes con enfermedad estable (*Mieloma no respondedor-no progresivo*) como a los que cumplen criterios de respuesta.

Durante el tratamiento es recomendable cuantificar el componente monoclonal cada mes o cada 2 meses con el objetivo de detectar progresiones precoces.

3.2.4 Ajustes de dosis según función renal

■ Melfalán

No existe acuerdo en cuanto a la necesidad de reducir la dosis en caso de disfunción renal. Los datos más recientes recomiendan reducir la dosis de Melfalán un 25% cuando el filtrado glomerular (FG) sea <30 ml/min pero no hacen recomendaciones si el FG <10 ml/min (Carlson *et al*, 2005). Según el fabricante, se debe reducir la dosis inicial un 50% si el FG fuera <40-50 ml/min y decidir las siguientes dosis según toxicidad hematológica. También recomiendan no usar Melfalán si el FG fuera <30 ml/min. En un estudio se evaluó la eficacia y toxicidad del Melfalán IV a dosis intermedias (25 mg/m²) en pacientes con insuficiencia renal, evidenciándose que los pacientes con estadio III tuvieron igual supervivencia independientemente de la función renal. Los pacientes con función renal más alterada, incluyendo aquellos en hemodiálisis no presentaron mayor toxicidad hematológica (Vigneau *et al*, 2002).

■ Ciclofosfamida

Los fabricantes recomiendan reducir la dosis en un 25% si el FG fuera de 10-50 ml/min y en un 50% si FG fuera < 10 ml/min. La experiencia clínica sugiere que podrían modificarse las dosis en posteriores ciclos de tratamiento dependiendo de la respuesta y toxicidad hematológica.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Sólo debe iniciarse tratamiento en pacientes con daño orgánico atribuible a MM (Grado de recomendación A; nivel de evidencia I+). Para estandarizar las indicaciones de comienzo de tratamiento se recomiendan los criterios ROTI.*
- *Para pacientes que puedan soportar quimioterapia a altas dosis, el uso de poliquimioterapia alternante con ciclos que incluyan Adriamicina y bajas dosis de Melfalán (Grado de recomendación B), parece ser el tratamiento de elección, aunque también puede usarse VAD no infusional (grado de recomendación B).*
- *Para pacientes en los que no se planea Quimioterapia con altas dosis pueden usarse tanto Melfalán (MEL) como Ciclofosfámid (CTX) preferiblemente con Prednisona (PRED) (Grado de recomendación A; nivel de evidencia I++).*
- *En pacientes que por fallo renal severo no puedan ser tratados con alquilantes se usará Dexametasona (DEX), VBAD o VAD no infusional, ya que no precisan ajustes de dosis en virtud del FG (grado B de recomendación; nivel 2++ de evidencia).*
- *La Ciclofosfámid causa menos citopenias que el Melfalán, por lo que las pautas con esta droga serán preferidas en caso de que el paciente tenga recuentos de $<1.0 \cdot 10^9$ neutrófilos/L o $<75 \cdot 10^9$ plaquetas/L.*
- *La edad mayor de 65 años no es una contraindicación absoluta de tratamiento con quimioterapia a altas dosis. Este tratamiento se puede ofrecer a pacientes de mayor edad si tienen buen estado general y no padecen comorbilidad severa (recomendación de grado B). No obstante, siempre se debe favorecer su inclusión en ensayos clínicos aprobados. Para reducir la toxicidad del acondicionamiento debe considerarse la reducción de dosis de MEL a 100-140 mg/m² (grado de recomendación C y nivel de evidencia 2+) (Barosi, 2004 y Badros, 2001).*
- *Se recomienda el uso de algún tipo de profilaxis de tromboembolismo venoso (Heparina de bajo peso molecular, aspirina o dicumarínicos a dosis terapéuticas) en los pacientes que reciban combinaciones terapéuticas que incluyan Talidomida o Lenalidomida, especialmente con esteroides ó antraciclínicos, sin que existan datos claros a favor de uno de los esquemas (Grado de recomendación D).*

3.3 Tratamiento de mantenimiento en el MM

El tratamiento de mantenimiento sigue siendo un tema controvertido en el MM, independientemente de que la fase de respuesta haya sido alcanzada con quimioterapia convencional o trasplante.

3.3.1 Mantenimiento con Interferón

El Interferón a dosis de 3 MU/2-3 veces a la semana ha demostrado ser capaz de prolongar la duración de la remisión después de QT tanto convencional como en altas dosis. El meta-análisis de Myeloma Trialists' Collaborative Group demostró que la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global se prolongan 6 y 7 meses respectivamente cuando los pacientes reciben Interferón como tratamiento de mantenimiento (Myeloma Trialist' Collaborative Group, 2001). Pero un gran estudio aleatorizado intergrupos no ha podido demostrar beneficio en la supervivencia con el uso de Interferón en mantenimiento (Barlogie et al, 2003). De cualquier forma, el posible beneficio en la supervivencia se logra a expensas de un deterioro en la calidad de vida debido a los efectos secundarios, y de un coste económico superior. Además, la duración idónea del tratamiento con IFN se desconoce. Por ello, cuando se considere el IFN como tratamiento de mantenimiento, hay que evaluar cuidadosamente sus beneficios en base a los efectos secundarios que provoque (Kyle & Rajkumar, 2004). En cualquier caso, el empleo de Interferón alfa-2b en el MM en respuesta es una indicación aprobada en España.

3.3.2 Mantenimiento con Esteroides:

La eficacia del tratamiento con Prednisona ha sido evaluada en un ensayo randomizado en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con VAD. Tanto la Supervivencia Libre de Progresión como la Supervivencia Global fueron significativamente más largas (9 y 11 meses respectivamente) en los que recibieron 50 mg de Prednisona cada dos días, sin que ello supusiera un aumento en los efectos secundarios (Berenson et al, 2002).

La Dexametasona también ha sido evaluada en pacientes que habían respondido al tratamiento de inducción con Melfalán-Dexametasona. El estudio evaluó la administración de pulsos de 20 mg/m² durante 4 días cada mes hasta la recaída comparándolo con el mantenimiento con Interferón. No se observaron diferencias en la duración de la respuesta ni en la supervivencia global entre ambos grupos. Sin embargo la mediana de tiempo desde la randomización hasta la segunda recidiva refractaria al Melfalán fue de 32 meses para pacientes tratados con Interferón y 19 meses para los que recibieron Dexametasona, hecho que apoyaría la ventaja del Interferón como mantenimiento (Alexanian et al, 2000).

3.3.3 Mantenimiento con Talidomida

En un estudio reciente, el empleo de Talidomida tras tratamiento con altas dosis de quimioterapia ofreció resultados muy prometedores (Sahebi et al, 2006). Más recientemente, en un ensayo clínico randomizado, 597 pacientes menores de 65 años sometidos a altas dosis de quimioterapia y doble trasplante autólogo mostraron una mayor supervivencia libre de evento a los 3 años en caso de recibir Talidomida y Pamidronato frente a Pamidronato sólo ó nada (52% frente a 37% y 36% con $p < 0.009$). Además, la supervivencia global a los 4 años también fue mayor en el grupo con Talidomida (84% frente a 74% y 77%; $p < 0.04$). En este estudio, los enfermos que se beneficiaron de este mantenimiento, fueron aquellos que tan solo habían alcanzado RP tras los trasplantes, pues un alto porcentaje pasaban a MBRP ó RC (Attal et al, 2006). Datos similares han sido alcanzados por el grupo australiano (Spencer et al, 2006), en un estudio randomizado de Talidomida y Prednisona frente a Prednisona solo y en un estudio piloto de Talidomida y Dexametasona frente a IFN y Dexametasona (Offidani et al, 2006b).

El Grupo Español de Mieloma aconseja incluir a los pacientes en ensayos clínicos, o usar IFN y Prednisona o Dexametasona como tratamiento de mantenimiento. En el momento actual el ensayo GEM05MENOS65 del Grupo Español de Mieloma contempla una aleatorización de mantenimiento entre INFalfa2b, Talidomida y Talidomida/Bortezomib, mientras el GEM05MAS65 estudiará dos ramas de mantenimiento: Talidomida/Bortezomib vs. Prednisona/Bortezomib.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *El tratamiento de mantenimiento con Interferón en dosis bajas (3 dosis semanales de 3 MU SC) puede ofrecerse a los pacientes que respondan al tratamiento de primera línea (Grado de recomendación A; nivel de recomendación Ia). Sin embargo dado el modesto beneficio clínico y los frecuentes efectos secundarios la fuerza de la recomendación es débil.*
- *El tratamiento de mantenimiento con esteroides puede tener algún efecto beneficioso (grado de recomendación C), aunque causa efectos secundarios, por lo que probablemente sea una buena alternativa para aquellos pacientes en los que el uso de Interferón esté contraindicado.*
- *El tratamiento de mantenimiento con Talidomida (50-100 mg/día), de nuevo con una cuidadosa valoración del balance riesgo-beneficio parece muy prometedor (grado de recomendación A; nivel de evidencia Ib), aunque no está aprobado todavía.*
- *No hay recomendaciones en cuanto a la duración del mantenimiento, pero se estima que debe llevarse a cabo durante al menos 1 año (grado de recomendación C; nivel de evidencia IV).*

4. MIELOMA REFRACTARIO Ó EN RECAÍDA

Está constituido por un grupo heterogéneo de pacientes: refractarios primarios y recaídas con enfermedad resistente o sensible. Cabe reseñar que en los últimos cinco años se ha producido una marcada transformación en las opciones de tratamiento para estas situaciones.

4.1 Pacientes refractarios

Son pacientes que no responden al tratamiento, es decir, cumplen criterios de progresión (ver Anexo IX), (Blade et al, 1998a; Durie et al, 2006) a pesar de estar bajo tratamiento. Se trata de una situación claramente diferente a la recaída, la cual se produce cuando el paciente está fuera de tratamiento, o sólo con mantenimiento.

También es importante identificar a un pequeño grupo de pacientes que no muestran criterios de respuesta al tratamiento (50% de reducción de paraproteína) pero que presentan una enfermedad estable (San Miguel et al, 1999). Estos pacientes suelen ser denominados “non-responding, non-progressing” y tienen una supervivencia similar a la de aquellos que sí responden a la quimioterapia. En ellos se debe adoptar una actitud expectante, sin empezar el tratamiento de 2ª línea hasta que no se confirme una progresión.

Respecto a los pacientes verdaderamente refractarios, no existe suficiente evidencia mediante estudios randomizados para saber cuál es el mejor tratamiento. Existen diversas posibilidades, que analizaremos a continuación.

4.1.1 Quimioterapia y regímenes similares

Los pacientes refractarios a un régimen quimioterápico pueden responder a otro; por ejemplo, los pacientes refractarios a alquilantes pueden responder a VAD (Barlogie et al, 1984) ó a Dexametasona a altas dosis (Alexanian et al, 1986). Se han descrito combinaciones como ESHAP (D'Sa et al, 2004) o DCEP (Lazzarino et al, 2001; Barlogie et al, 2001) que pueden lograr respuestas en pacientes jóvenes y favorecer la movilización de células progenitoras para permitir después una consolidación con Melfalán a altas dosis y trasplante autólogo.

4.1.2 Transplante autólogo

En los pacientes jóvenes que no hayan respondido al tratamiento previo, ya sea VAD ó de otro tipo, siempre hay que plantearse Melfalán a altas dosis (Alexanian et al, 1994; Vesole et al, 1999; Rajkumar et al, 1999), ya que puede proporcionar una buena citorreducción tumoral, aumentando tanto la supervivencia libre de enfermedad como la global. De hecho, en un estudio del *Royal Marsden* sobre 222 pacientes, la ausencia de respuesta al tratamiento de inducción no se asoció con peor supervivencia, ya que un número significativo de pacientes que no respondieron a tratamiento con C-VAMP sí lo hicieron a las altas dosis de Melfalán (Singhal et al, 2002). El grupo del MD Anderson describió una tasa de respuestas del 69% tras altas dosis de quimioterapia en 89 pacientes con mieloma refractario al tratamiento inicial con altas dosis de Dexametasona o similar (Alexanian et al, 1994). Además, el trasplante debe intentarse precozmente, ya que el mismo grupo ha descrito una tasa de respuestas globales del 70% en pacientes con mieloma refractario que pudieron ser tratados dentro del primer año tras el diagnóstico. En ellos se observó una prolongación de la supervivencia global de 37 a 83 meses con respecto a pacientes que no habían podido ser trasplantados por razones socioeconómicas (Alexanian, 2004).

Es necesario considerar que las tasas de respuesta y supervivencia varían según el tipo de pacientes. El grupo de la clínica Mayo analizó 75 pacientes con MM refractario o en recaída

sometidos a trasplante autólogo, mostrando una supervivencia global de 12 meses en pacientes con enfermedad en recaída refractaria a quimioterapia (refractoriedad secundaria), 21 meses en los pacientes en recaída no tratada (recaída simple) y 30 meses en los casos refractarios al tratamiento de 1ª línea (refractoriedad primaria)(Rajkumar et al, 1999). La supervivencia libre de enfermedad fue también diferente, con medianas de 7, 13 y 26 meses, respectivamente. No obstante, en estos resultados hay que tener en cuenta que los pacientes con mieloma en recaída presentaron un “Labelling Index” superior al de los pacientes refractarios. En cualquier caso, la mayoría de los resultados positivos con trasplante como rescate en enfermos refractarios no distinguen entre los mielomas en progresión y los “non responding-non progressing” y en la mayoría de los casos la inducción se hizo con VAD. Por ello no es sorprendente que aunque no respondan a VAD sí lo hagan a las dosis altas de Melfalan. Ante la posibilidad de rescate con los nuevos fármacos, ningún enfermo con mieloma en progresión bajo tratamiento de inducción debería ir directamente a trasplante.

4.1.3 Nuevos fármacos

En la actualidad, todo este análisis está condicionado por la llegada de los nuevos fármacos, que han permitido obtener respuestas incluso en pacientes no candidatos a trasplante. Talidomida, Bortezomib y/o Lenalidomida, solos o combinados con Dexametasona u otros fármacos, logran respuestas que en muchos casos superan a las proporcionadas por el trasplante. Abordaremos este aspecto en el capítulo de pacientes en recaída, al que pasamos a continuación.

4.2 Pacientes en recaída

Prácticamente todos los pacientes con MM finalmente recaen. Por ello, la estrategia de tratamiento debe incluir una planificación que no perjudique el tratamiento de la recaída cuando suceda. En el Anexo VI se recoge una posible estrategia de tratamiento para estos pacientes. En la mayoría de casos, el objetivo será lograr el control de la enfermedad, mejorar los síntomas, la calidad de vida y finalmente prolongar la supervivencia. En el momento de la recaída, muchos pacientes responderán, pero la duración y calidad de las respuestas suelen ser inferiores a la inicial. Además, se vuelven sucesivamente más cortas con cada nuevo tratamiento. (San Miguel et al, 1999).

Los pacientes cuya enfermedad recae o progresa tras una fase de “*plateau*”, meseta o estabilización de larga duración, es probable que respondan bien al tratamiento. Si la recaída ocurre después de más de 12 meses de alcanzar la estabilización de la enfermedad, puede reinstaurarse el tratamiento de 1ª línea. El “*plateau*” se define como proteína M estable en suero y orina, sin evidencia de progresión del tumor, durante un período de al menos 4-6 meses (UK myeloma forum, 2001). Así, si el paciente fue tratado inicialmente con Melfalán-Prednisona logrando una meseta estable, el mismo tratamiento puede ser adecuado para la recaída, ya que la tasa de respuestas es del 50% en estos casos (Belch et al, 1988).

Las recaídas precoces tienen peor pronóstico y es probable que respondan peor a la mayoría de tratamientos: Los pacientes que han sido tratados con agentes alquilantes pueden ser tratados con VAD (Barlogie et al, 1984) o regímenes relacionados, como VBAD (Bladé et al, 1992), u otros basados en Idarrubicina.(Parameswaran et al, 2000; Cook et al, 1996) En estos casos, la Doxorubicina liposomal pegilada es un alternativa de eficacia similar y menos cardiotoxic (Rifkin et al, 2006).

Otras posibles opciones terapéuticas, que analizaremos seguidamente, son la administración de nuevos fármacos como la Talidomida, el Bortezomib o la Lenalidomida, y el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4.2.1 Nuevos fármacos

■ Talidomida

La evidencia, a finales de los 90, de la eficacia de Talidomida en el MM en recaída o refractario ha propiciado su amplio uso, ya sea sola o asociada con Dexametasona o con quimioterapia.

Talidomida como agente único

La Talidomida como agente único ha obtenido respuestas en al menos un 30% de pacientes en recidiva o refractarios (Singhal et al, 1999; Juliusson et al, 2000; Barlogie et al, 2001). Desde entonces y hasta la fecha, más de mil de pacientes han sido tratados con relativo éxito con este agente.(Garcia-Sanz, 2006) Recientemente, Glasmacher y colaboradores han realizado una revisión sistemática de 42 estudios en fase II que incluyen 1629 pacientes con enfermedad en recidiva o refractaria que recibieron tratamiento con Talidomida como agente único (Glasmacher et al, 2006). En la mayor parte de los estudios el objetivo de dosis fue 800 mg al día, aunque actualmente se acepta que la dosis ideal es mucho menor. De hecho, la dosis media tolerada fue 400 mg, sin que hubiera una clara relación dosis-respuesta. La tasa de respuestas globales (RC/RP) fue de un 29%. En cuanto a los efectos secundarios, el principal y más limitante es el desarrollo de neuropatía, que alcanza al 30% de los pacientes y suele ser de carácter motor e irreversible. Otros efectos secundarios importantes son la somnolencia (dosis-dependiente) y el estreñimiento sin que se haya demostrado un claro aumento de tromboembolismo venoso (TEV) cuando se usa Talidomida en solitario (Garcia-Sanz, 2006; Glasmacher et al, 2006).

Talidomida y Dexametasona

Esta combinación produce una tasa de respuestas situada en torno al 45-60% en pacientes en recaída/refractarios (Palumbo et al, 2001; Palumbo et al, 2004a; Anagnostopoulos et al, 2003; Dimopoulos et al, 2001; Caravita et al, 2003; Garcia-Sanz, 2006). Ello confirma *in vivo* el sinergismo que había sido previamente observado *in vitro*, consiguiéndose respuestas en pacientes que previamente habían sido resistentes a Talidomida sola. En cualquier caso, aún es necesario determinar la dosis y régimen óptimos, ya que la utilización de Talidomida de forma continua y Dexametasona en pulsos va en contra del presumible efecto sinérgico de las dos drogas. En un reciente estudio comparativo no randomizado en el que se incluyeron 90 pacientes con MM en progresión después de autotransplante, la combinación Talidomida/Dexametasona mostró mayor eficacia que la quimioterapia convencional, e incluso que un 2º autotransplante, tanto en términos de respuesta, como en supervivencia libre de progresión y supervivencia global (Palumbo et al, 2005b).

Sin embargo, la toxicidad de esta combinación parece ser superior respecto a cada fármaco por separado, especialmente en cuanto a la frecuencia de aparición de TEV. No obstante, los datos referidos a esta mayor incidencia de TEV con la asociación, sólo han sido confirmados en tratamientos de 1ª línea.(Garcia-Sanz, 2006). Pese a ello, en los pacientes en los que se emplee Talidomida combinada con Dexametasona parece razonable monitorizar las complicaciones tromboembólicas y realizar profilaxis antitrombótica, como se ha descrito en apartados anteriores.

Dada la mayor frecuencia de efectos adversos, algunos autores recomiendan empezar el tratamiento con Talidomida en monoterapia y añadir Dexametasona si los pacientes no responden a las tres o cuatro semanas.

Talidomida y quimioterapia

La asociación más común es la de Talidomida, Dexametasona y Ciclofosfamida (Moehler et al, 2001; Garcia-Sanz et al, 2002; Di Raimondo et al, 2003; Garcia-Sanz et al, 2004; Dimopoulos et al, 2004; Kyriakou et al, 2005; Kropff et al, 2003), que permite subir las tasas de respuesta a cerca del 70% de los pacientes refractarios o en recaída, sin que ello se acompañe de una toxicidad inaceptable (Garcia-Sanz, 2006). Otras asociaciones tienen resultados similares, tales como Melfalán, esteroides y Talidomida (Srkalovic *et al*, 2002; Palumbo et al, 2005a; Palumbo et al, 2006), DVd-T (Hussein, 2003), DTPACE (Lee et al, 2003), etc, pero con mayor toxicidad. Los regímenes con dosis altas de alquilantes (Kropff et al, 2003; Palumbo et al, 2006) o adriamicina (Lee et al, 2003) se asocian con neutropenias importantes, especialmente en este grupo de pacientes que suelen haber recibido previamente mucho tratamiento. Además, la asociación de Adriamicina se acompaña de un notable incremento de los casos de TEV (Zangari et al, 2001; Zangari et al, 2002), lo que obliga a una estrecha monitorización en prevención de este tipo de complicaciones y a recibir profilaxis antitrombótica.

En cuanto al patrón de respuesta, el descenso del componente M suele ser rápido. En la mayor parte de pacientes que responden a Talidomida, el componente M disminuye tras tres semanas de tratamiento. Hay varios trabajos que señalan que las respuestas a Talidomida aumentan al incrementar su dosis acumulada, pero hoy se sabe que pueden lograrse muy buenas respuestas con dosis de 200 mg/día, e incluso más bajas, con una mejor tolerancia.

■ Bortezomib

A partir del año 2003, se ha introducido en el tratamiento de estos pacientes un inhibidor del proteasoma, el Bortezomib, que ya en estudios fase II mostró una gran eficacia en pacientes con MM refractario o en recaída (estudios SUMMIT y CREST) (Richardson et al, 2003; Jagannath et al, 2004). Ello estimuló el desarrollo de un estudio en fase III (estudio APEX) donde el Bortezomib demostró ser muy superior a la Dexametasona (Richardson et al, 2005). En dicho estudio, se aleatorizaron 669 pacientes para recibir Bortezomib en ciclos de 21 días administrando dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo, frente a Dexametasona. Los pacientes tratados con Bortezomib obtuvieron un mayor número de respuestas globales (RC+RP) 45% vs. 26%, un tiempo libre de progresión más largo (7,6 meses vs. 3,2) y un mayor porcentaje de supervivencia global al cabo de un año (89% vs. 72%). Aunque los pacientes que habían recibido una única línea de tratamiento previo respondieron mejor que los tratados tras dos o tres recidivas, lo cierto es que también hubo respuestas en pacientes multitratados, incluso con doble trasplante o Talidomida. Un aspecto interesante observado en el estudio CREST es que los pacientes que no responden a Bortezomib pueden responder con la adición de Dexametasona, con 15-20% de respuestas adicionales parciales o mínimas.

El Bortezomib se administra de forma intravenosa y, por su farmacocinética y farmacodinamia, cada administración debe ir separada de la siguiente en al menos 72 horas. Además, cada 4 dosis conviene dejar un período de descanso de al menos 10 días. Sus principales efectos adversos son cansancio, alteraciones gastrointestinales, trombocitopenia y neuropatía periférica, que suele ser dolorosa (San Miguel et al, 2006). Estos efectos son generalmente reversibles al reducir la dosis o suspender el fármaco.

Aún no se conoce la duración óptima del tratamiento con Bortezomib, pero generalmente se recomienda usarlo hasta dos ciclos después de la máxima respuesta o hasta un total de nueve ciclos. Tampoco se conoce si el empleo de regímenes más espaciados (un día por semana durante 4 semanas en ciclos cada 5 semanas, un ciclo convencional 2 veces por se-

mana durante dos semanas cada 3 meses, etc.) podrían proporcionar una eficacia similar o superior, con menor toxicidad.

Se están evaluando combinaciones de Bortezomib con otros agentes (VMDT, V-MPT, VM, V-Revlimid, V-CP, V-DC), siendo la más interesante su asociación con otros nuevos agentes y QT, tales como Talidomida y Dexametasona, que no es mielotóxica o el ReVelCiDex que incluye Lenalidomida, Bortezomib, Ciclofosfamida y Dexametasona. Este último régimen tendría la ventaja de usar la batería de nuevos fármacos antimielomatosos prácticamente al completo, aunque esta potencial ventaja debería ser contrabalanceada con el coste.

En el momento actual, el Grupo Español de Mieloma tiene abierto un protocolo de rescate que incluye Bortezomib, Adriamicina, Melfalán y Prednisona alternado con Talidomida, Ciclofosfamida y Dexametasona, que puede ir seguido de altas dosis de QT y trasplante autólogo o alogénico en pacientes jóvenes. También está en marcha un ensayo de re-tratamiento con Bortezomib en aquellos que respondieron bien a las primeras administraciones de este fármaco.

El Bortezomib parece especialmente indicado en recaídas con plasmocitomas extramedulares (Patriarca et al, 2005; Rosiñol et al, 2006), siendo una opción secundaria en caso de pacientes con trombocitopenia. Se han comunicado casos de leucemia de células plasmáticas con buena respuesta al Bortezomib (Esparis-Ogando *et al*, 2005).

Por último, es necesario reseñar que, dado su esquema de tratamiento y su elevado coste, no se recomienda en pacientes con escasas expectativas de vida.

■ Lenalidomida

Es un análogo de Talidomida que parece tener una actividad in vitro muy superior (Raje et al, 2006; Bartlett et al, 2005). Ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento del síndrome 5q- y del MM refractario o en recaída. En dos estudios randomizados aún no publicados, que incluyen mas de 700 pacientes. el esquema Lenalidomida y Dexametasona ha demostrado ser muy superior a la Dexametasona sola (59% Respuestas globales con 14% RC, vs. 22% Respuestas globales con 2% de RC; SG: 11m. vs. 4,7 m.) (Weber, 2005) y ya se están evaluando combinaciones con quimioterapia (Lenalidomida, Adriamicina y Dexametasona (Knop et al, 2006); Lenalidomida, Melfalan y Prednisona; Lenalidomida, Ciclofosfamida y Dexametasona) con altas tasas de respuestas. La principal toxicidad es medular, en especial en forma de neutropenia y trombocitopenia, pero carece de potencial neuropático. Su potencial trombogénico es similar al de la Talidomida, en especial en primera línea y asociada a Dexametasona (Zonder et al, 2006). Al igual que el Bortezomib, es una medicación con un elevado coste.

4.2.2 Trasplante de progenitores hematopoyéticos

La mayoría de pacientes que reciben trasplante autólogo (uno o doble) o trasplante alogénico acabarán presentando recaída o progresión de la enfermedad. Un segundo trasplante autólogo puede ser una estrategia efectiva en pacientes seleccionados que recaen tras un trasplante inicial, sobre todo aquellos con β_2 microglobulina baja y que recaen tras más de 24-36 meses del trasplante (Tricot et al, 1995a; Tricot et al, 1995b; Mehta et al, 1998). No obstante, el trasplante requiere obtener antes un número suficiente de células progenitoras y la tasa de mortalidad aumenta en estos pacientes hasta un 10%. Además, no hay estudios en los que se compare un segundo trasplante con otras estrategias terapéuticas, como los nuevos fármacos. Si la respuesta previa duró menos de 1 año y el paciente tiene menos de 60 años, posiblemente la mejor opción sería inducir nueva respuesta con los nuevos fármacos, seguido de un mini-alotrasplante. En casos intermedios, en los que la

respuesta duró entre 1 y 3 años, si el paciente es joven y el mieloma agresivo, debería seguirse la misma pauta que en recaídas de menos de 1 año. Si el paciente es mayor para mini-Alo y recae antes de 3 años, se deberían utilizar regímenes alternativos de rescate.

En caso de recaída tras doble trasplante los resultados no son muy alentadores. Así, el tratamiento de rescate con trasplante en pacientes que recaen tras un doble trasplante inicial se asocia con una supervivencia global del 19% a los dos años (Lee et al, 2002). En estos casos, el trasplante alogénico resulta una estrategia más atractiva ya que puede lograr respuestas completas de forma directa o tras infusión de linfocitos del donante. En cualquier caso, todavía no hay evidencia suficiente para recomendar alotrasplante como procedimiento de rescate. La introducción de los nuevos agentes permite reintentar remisiones en estos pacientes, utilizando, por ejemplo, Talidomida o Bortezomib.

4.2.3 Ensayos clínicos con fármacos experimentales

Siempre que existan en Hospitales de nuestra Comunidad, ensayos clínicos con fármacos experimentales deberá informarse al paciente sobre esta posibilidad, ya que en casos de enfermedad refractaria, los ensayos son una alternativa que contribuye a mejorar el conocimiento, abrir nuevas vías terapéuticas y pueden representar un ahorro importante en el gasto farmacéutico de la Comunidad.

4.2.4 Estadios terminales

La Dexametasona a altas dosis o pulsos intravenosos de Metilprednisolona, puede ser útil en pacientes en segunda o posterior recaída o en pacientes en los que la quimioterapia está contraindicada por pancitopenia u otras causas. La Ciclofosfamida semanal, oral o i.v. también puede ser útil en pacientes con pancitopenia. En estos casos se suelen utilizar combinaciones de corticoides y Ciclofosfamida. El grupo de D. Reece (ASH 2005) presentó datos sobre 59 pacientes en recaída tratados con Ciclofosfamida 500 mg por semana y Prednisona 50-100 mg a días alternos, con 41% de RP. El régimen es bien tolerado, aunque produce mielosupresión en el 11% de casos que responde a la reducción de dosis.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA:

(salvo que se señale lo contrario, nivel de evidencia III, grado de recomendación D)

- *El tratamiento de rescate en el MM debe ser diseñado de forma individualizada para cada paciente de acuerdo a su edad, tratamiento previo, tiempo desde la respuesta inicial, reserva medular y otras circunstancias clínicas. Es esencial un tratamiento de soporte adecuado y, siempre que sea posible, se debe tratar a los pacientes en el contexto de un ensayo clínico. En jóvenes con enfermedad refractaria que pueden ser estabilizados con un tratamiento de segunda línea y en los que se puede conseguir progenitores hematopoyéticos, el tratamiento con Melfalán a altas dosis y trasplante autólogo parece ofrecer los mejores resultados (grado B, nivel IIb).*
- *En los pacientes mayores que recaen tras un “plateau” o una remisión obtenida con Melfalán y Prednisona de primera línea de terapia, la quimioterapia más adecuada es reiniciar Melfalán con o sin Prednisona si la primera respuesta duró más de 6 meses (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). La poliquimioterapia tipo VAD ó VBAD podría quedar como segunda opción.*
- *La Talidomida puede ser considerada en el resto de los pacientes (nivel de evidencia II, grado de recomendación B), en especial si la reserva medular es pobre. Se puede iniciar Talidomida sola y añadir Dexametasona y/o ciclofosfamida si no hay una respuesta adecuada tras seis a ocho semanas de tratamiento (grado C, nivel de evidencia IV, pero los resultados publicados parecen avalar comenzar desde el principio con Talidomida combinada). No se pueden dar recomendaciones sobre duración del tratamiento. Si se utiliza Talidomida combinada con Dexametasona hay que añadir profilaxis antitrombótica.*
- *El Bortezomib es adecuado como tratamiento de recaída en pacientes con estado general y función orgánica aceptables, y con una expectativa de vida razonable, estando especialmente recomendado en caso de Plasmocitomas extramedulares y Leucemia de Células Plasmáticas. En combinación es más eficaz que como agente único.*
- *La Lenalidomida en combinación con Dexametasona es claramente eficaz, con tasas de progresión próximas al año.*
- *A los pacientes que recaen tras trasplante autólogo se les puede ofrecer el trasplante alogénico siempre y cuando sean jóvenes (<50 años ó <60 para mini-alo), tengan donante familiar y el procedimiento se lleve a cabo en un ensayo clínico. En casos muy seleccionados si no tuvieran donante familiar y la enfermedad es de mal pronóstico, se podría plantear un mini-alo no emparentado, dentro de ensayos clínicos. Si la recaída sucede tras una remisión prolongada o no hay donante familiar compatible y se dispone de células progenitoras suficientes ($>2 \cdot 10^6/\text{Kg}$), se recomienda llevar a cabo un nuevo trasplante autólogo. En estos casos se recomienda una reinducción previa con esquemas que incluyan los nuevos agentes, aunque siempre hay que tener en cuenta el estado general del paciente. La disminución de masa tumoral se recomienda tanto antes del autólogo como del alogénico. La infusión de linfocitos de donante debe considerarse en pacientes que progresan o recaen tras un alogénico.*
- *El tratamiento recomendado en pacientes que recaen tras trasplante autólogo cuando no hay donante compatible ni células progenitoras autólogas disponibles es la Talidomida, Bortezomib ó Lenalidomida, asociado con Dexametasona y/o quimioterapia, no existiendo estudios aleatorizados que permitan establecer la superioridad de una u otra medicación. No obstante, la Talidomida es más cómoda (vía oral) y más barata, mientras que Bortezomib es eficaz en plasmocitomas y leucemia de células plasmáticas, carece de efectos trombotogénicos y su neurotoxicidad es reversible.*

5. TRATAMIENTO DE SOPORTE Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

En el manejo de los pacientes con mieloma múltiple (MM), aparte del tratamiento antitumoral específico, es fundamental el tratamiento de las complicaciones derivadas de la enfermedad, como las lesiones esqueléticas, la hipercalcemia, la insuficiencia renal, la anemia o las infecciones. El tratamiento de estos problemas ha experimentado notables avances en los últimos años, contribuyendo a mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con MM. En el presente capítulo, revisaremos el manejo de las principales complicaciones ocasionadas por la enfermedad.

5.1 Enfermedad ósea e hipercalcemia

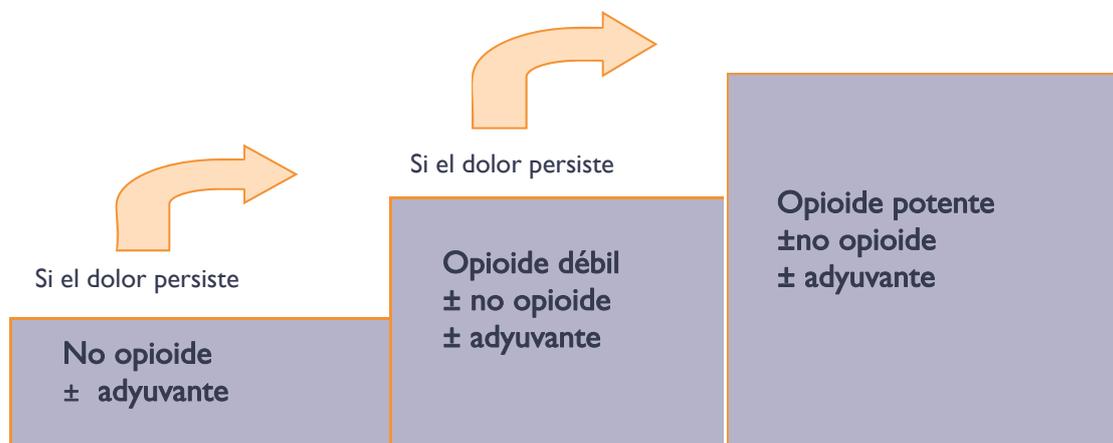
5.1.1 Medidas generales y control del dolor

La enfermedad ósea en el MM se manifiesta por la triada dolor óseo, fracturas patológicas secundarias a lesiones osteolíticas e hipercalcemia. Además de por su frecuencia, las complicaciones esqueléticas en el mieloma tienen gran importancia por su morbilidad e incluso mortalidad, ya que el dolor y las fracturas patológicas pueden comprometer en gran medida la calidad de vida del enfermo, y la hipercalcemia puede llegar a ser una causa de muerte (García-Sanz et al, 2001).

Como medidas generales para mejorar la salud del hueso y prevenir el empeoramiento de la osteoporosis, el paciente debe mantener la mayor actividad física posible, con realización de ejercicios del tipo de caminar o nadar, aunque deben evitarse actividades que supongan un riesgo de caída o traumatismo (San Miguel et al, 1999; Durie et al, 2003; Kyle & Rajkumar, 2004). Para que el paciente pueda mantener la actividad física, es fundamental lograr un adecuado control del dolor.

El tratamiento del dolor es, por tanto, una parte fundamental del plan integral de cuidados que se debe proporcionar al paciente con MM. No existe una fórmula única para lograr el control del dolor, sino que habitualmente es necesario combinar la analgesia sistémica con una serie de medidas locales, principalmente radioterapia y/o cirugía ortopédica (Smith et al, 2005). Además, es importante iniciar precozmente el tratamiento antitumoral específico del mieloma, ya que el dolor mejora cuando la enfermedad responde a la quimioterapia (McCloskey et al, 1998).

Figura 1. Escalera analgésica de la OMS



5.1.2 Analgesia sistémica

El empleo de analgésicos sistémicos debe seguir los principios de la “escalera analgésica” de la OMS (figura 1) (WHO, 1986; Niscola et al, 2004), pudiendo utilizarse desde paracetamol hasta opioides, en función de la intensidad del dolor (Anexo VII). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son útiles para el tratamiento del dolor dorso-lumbar secundario a fracturas o aplastamientos vertebrales (San Miguel et al, 1999). Sin embargo, el empleo de AINES debe evitarse siempre que sea posible, por su toxicidad gástrica y, fundamentalmente, porque pueden precipitar un fallo renal (Wu et al, 1987; Yussim et al, 1998; Kyle & Rajkumar, 2004). Los requerimientos de analgésicos sistémicos deben ser registrados regularmente en la Historia Clínica como una medida semi-cuantitativa de la intensidad del dolor, ya que la reducción (o incluso supresión) de estos requerimientos indica que el tratamiento del mieloma está siendo efectivo (Smith et al, 2005).

En determinadas circunstancias, otros fármacos coadyuvantes no analgésicos pueden ser útiles para el control del dolor. Por ejemplo, se pueden emplear relajantes musculares en el dolor dorso-lumbar secundario a fracturas vertebrales (San Miguel et al, 1999); en el dolor neuropático son efectivos fármacos como la amitriptilina, carbamazepina o gabapentina; y los corticoides, particularmente la Dexametasona, son útiles para aliviar el dolor óseo en fases avanzadas de la enfermedad (Smith et al, 2005).

5.1.3 Medidas locales

Radioterapia

La radioterapia local es efectiva para el tratamiento del dolor refractario provocado por lesiones óseas focales. Los estudios disponibles indican que dosis relativamente bajas de radiación (entre 10-30 Gy en fracciones o incluso una fracción única de 8 Gy) son suficientes para aliviar el dolor en la mayoría de los pacientes (Mill & Griffith, 1980; Leigh et al, 1993; Hoskin et al, 2001).

La radioterapia local está además indicada en los casos de compresión medular (ver apartado 4.2) y puede emplearse también como tratamiento coadyuvante a la cirugía ortopédica en fracturas patológicas de huesos largos o en situaciones de osteolisis intensa con alto riesgo de fractura patológica (por ejemplo, en fémur o pelvis) (San Miguel et al, 1999; Durie et al, 2003). Sin embargo, debe evitarse la irradiación de áreas extensas, ya que esto podría reducir la reserva medular y comprometer futuros tratamientos con quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos (Dispenzieri et al, 2004).

Cirugía

Los casos de lesiones osteolíticas en huesos largos que ocupan más de dos tercios del diámetro del hueso pueden tratarse de forma profiláctica con cirugía ortopédica, por el alto riesgo de fractura patológica que presentan (Mirels, 1989; Kyle & Rajkumar, 2004). Cuando la fractura ya se ha producido, debe realizarse fijación mediante un clavo intramedular, pudiendo administrarse posteriormente radioterapia local (San Miguel et al, 1999; Smith et al, 2005). En pacientes con enfermedad pélvica acetabular o periarticular se debe considerar la colocación de una prótesis de cadera (Papagelopoulos et al, 1997). Finalmente, hay que valorar también la cirugía ortopédica o neurocirugía en los casos de fracturas vertebrales que se acompañan de inestabilidad o compromiso medular (ver apartado 5.2).

Vertebroplastia y cifoplastia

Un elevado porcentaje de pacientes con MM desarrollan fracturas vertebrales, produciéndose aplastamientos y colapsos vertebrales que dan lugar a un cuadro de dolor persistente e impotencia funcional. Cuando no existe compromiso neurológico, se puede optar por un tratamiento conservador, mediante analgésicos y medidas ortopédicas externas, aparte del tratamiento antitumoral específico (San Miguel et al, 1999; Smith et al, 2005). Si estas medidas fracasan y el dolor persiste, se puede plantear el tratamiento directo de las vértebras afectadas mediante vertebroplastia o cifoplastia.

La vertebroplastia se realiza mediante una punción percutánea (con control radiológico) del cuerpo vertebral a tratar, inyectándose cemento acrílico (polimetil-metacrilato) en el mismo, con la posibilidad de tratar varias vértebras simultáneamente (Jensen & Kallmes, 2002). La cifoplastia, técnica más compleja y cara que la vertebroplastia, requiere punción percutánea bilateral, practicándose un túnel en el interior del cuerpo vertebral por el que se introducen sendos balones conectados a una jeringa de presión con control manométrico. Al inflar estos balones, se recupera la altura del cuerpo vertebral y se crea una cavidad en cada hemicuerpo vertebral. Después se extraen los balones y se rellenan las cavidades con cemento acrílico (Dudeney et al, 2002).

Ambos procedimientos se han empleado con éxito en pacientes con fracturas vertebrales secundarias tanto a osteoporosis (Lieberman et al, 2001) como a afectación tumoral osteolítica (Jang & Lee, 2005). En pacientes con MM, la experiencia se limita a varios estudios descriptivos con escaso número de pacientes (Dudeney et al, 2002; Fourney et al, 2003; Lane et al, 2004; Diamond et al, 2004; Hentschel et al, 2005; Ramos et al, 2006). Los resultados obtenidos son altamente satisfactorios especialmente en los aplastamientos lumbares, lográndose el control del dolor en la mayoría de los casos, lo que se acompaña de mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes, que recuperan funciones y actividades que habían abandonado. La cifoplastia permite, además, una recuperación parcial de la altura del cuerpo vertebral fracturado. Las complicaciones de estas técnicas se relacionan exclusivamente con la migración extravertebral del cemento, hecho que ocurre con mayor frecuencia en la vertebroplastia que en la cifoplastia. Sin embargo, la mayoría de las fugas de cemento no se acompañan de síntomas clínicos y carecen de importancia práctica.

Por tanto, la vertebroplastia y, sobre todo, la cifoplastia, constituyen dos técnicas con un futuro prometedor para el tratamiento de estos pacientes, aunque la experiencia en MM es aún escasa y son necesarios estudios con mayor número de pacientes. Hoy día, su empleo debe ser considerado en pacientes con aplastamientos o colapsos vertebrales que provocan dolor refractario al tratamiento conservador (Cavenagh et al, 2004; Kyle & Rajkumar, 2004; Smith et al, 2005).

5.1.4 Papel de los bisfosfonatos

El empleo de bisfosfonatos en pacientes con MM ha sido ampliamente estudiado. Como se muestra en la tabla I, varios estudios randomizados han demostrado que, comparado con placebo, el tratamiento con clodronato oral o pamidronato intravenoso reduce las complicaciones esqueléticas y el dolor óseo en pacientes con MM (Lahtinen et al, 1992; McCloskey et al, 1998; Berenson et al, 1996). Por otro lado, existen dos estudios randomizados que comparan pamidronato con ácido zoledrónico, siendo ambos fármacos similares en cuanto a eficacia y perfil de seguridad (Berenson et al, 2001; Rosen et al, 2003). Por el contrario, otro estudio comparativo con placebo no ha mostrado beneficio sobre la enfermedad ósea del ibandronato intravenoso (Menssen et al, 2002) (tabla I). Se ha realizado también un meta-análisis de 11 estudios randomizados (2183 pacientes) comparando clodrona-

to oral, pamidronato intravenoso o ibandronato intravenoso versus placebo. Las conclusiones del meta-análisis fueron que el tratamiento con bisfosfonatos reduce de forma significativa la incidencia de fracturas vertebrales y el dolor óseo, aunque no ha podido demostrarse un beneficio sobre la supervivencia (Djulbegovic et al, 2002).

En resumen, tanto clodronato oral como pamidronato o ácido zoledrónico intravenosos han demostrado eficacia para tratar la enfermedad ósea en pacientes con MM. La elección de un fármaco u otro dependerá de las preferencias del médico y del paciente, en función de su facilidad de administración, efectos adversos y coste económico. El clodronato no está disponible en la actualidad en España. El pamidronato está disponible como fármaco genérico, requiriendo dos horas para su administración. El ácido zoledrónico es más caro, pero se puede administrar en 15 minutos. Existen varias Guías Clínicas publicadas que analizan el papel de los bisfosfonatos en el MM, estableciendo recomendaciones basadas en la evidencia (Berenson et al, 2002; Barosi et al, 2004; Smith et al, 2005; Lacy et al, 2006).

Una cuestión debatida es qué pacientes con MM deben recibir tratamiento con bisfosfonatos. Basándonos en los estudios randomizados, es indudable la indicación en los pacientes con lesiones óseas. Sin embargo, la duda se plantea en los pacientes con MM sintomático sin enfermedad ósea evidente, ya que los estudios con pamidronato y ácido zoledrónico incluyen sólo pacientes con al menos una lesión osteolítica (Berenson et al, 1996 y 2001; Rosen et al, 2003) y en los ensayos con clodronato (Lahtinen et al, 1992; McCloskey et al, 1998), aunque se incluyen también pacientes sin enfermedad ósea, la evidencia de beneficio en estos pacientes se observó solamente en análisis por subgrupos (Smith et al, 2005). Aunque la evidencia no es clara, los pacientes con MM sintomático sin enfermedad ósea evidente también podrían beneficiarse del tratamiento con bisfosfonatos, tanto por la posibilidad de que exista enfermedad ósea no detectable por las técnicas convencionales, como por el habitual empleo de fármacos que provocan osteopenia, como los esteroides (Durie et al, 2003). Algunos autores recomiendan su empleo en pacientes sin lesiones óseas si presentan osteopenia u osteoporosis en estudios de densidad ósea (Barosi et al, 2004; Lacy et al, 2006). Respecto a los pacientes con MM asintomático, los escasos estudios existentes indican que el tratamiento con bisfosfonatos produce una mejoría en la densidad ósea, sin influencia sobre las tasas de progresión a MM sintomático (Martín et al, 2002; Musto et al, 2003).

Los principales efectos adversos asociados al empleo de bisfosfonatos son la hipocalcemia, la toxicidad renal y la posible aparición de osteonecrosis de mandíbula (ONM). La mayoría de pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos potentes como el pamidronato o el ácido zoledrónico no desarrollan hipocalcemia, debido a mecanismos compensadores como el aumento de secreción de hormona paratiroidea. Sin embargo, estos mecanismos de compensación pueden estar bloqueados en pacientes con hipoparatiroidismo, hipomagnesemia o déficit de vitamina D, con el consiguiente riesgo de aparición de hipocalcemia sintomática (Peter et al, 2004). Por tanto, es recomendable la medición periódica de los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio, siendo además aconsejable que los pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido zoledrónico tomen suplementos de calcio y vitamina D (Smith et al, 2005).

La toxicidad renal, que es poco frecuente, se ha descrito principalmente con el uso de ácido zoledrónico (Rosen et al, 2001; Markowitz et al, 2003; Chang et al, 2003), pero también con el de pamidronato (Markowitz et al, 2001; Smetana et al, 2004), siendo más probable su aparición si se excede la velocidad recomendada de infusión (Rosen et al, 2001; Desikan et al, 2002; Chang et al, 2003; Barri et al, 2004) y con el empleo prolongado durante más de dos años (Durie et al, 2003). Como factores predisponentes deben considerarse la edad avanzada, el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos y la existencia de insuficiencia re-

nal previa, proteinuria de Bence-Jones o enfermedades como hipertensión arterial o diabetes mellitus (Durie et al, 2003). Al inicio del tratamiento con bisfosfonatos debe determinarse la función renal. Si existe insuficiencia renal, aparte de realizar una correcta hidratación del paciente, es recomendable prolongar el tiempo de infusión del fármaco (4 horas para el pamidronato y 45 minutos para el ácido zoledrónico), o bien reducir la dosis. En los casos con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, o creatinina sérica > 265 μ mol/l ó 3.0 mg/dl) parece más seguro el empleo de pamidronato que el de ácido zoledrónico (Durie et al, 2003; Smith et al, 2005). Además, es preciso monitorizar la función renal antes de cada infusión de pamidronato o ácido zoledrónico. Si se evidencia un deterioro de la misma, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis, prolongar el intervalo de administración, o bien suspender el fármaco hasta que el problema se resuelva. Finalmente, es aconsejable realizar medición de albuminuria en orina de 24 horas cada 3 – 6 meses, sobre todo si se emplea pamidronato, ya que se han descrito casos de síndrome nefrótico (glomeruloesclerosis focal) con el uso prolongado de este fármaco (Markowitz et al, 2001; Durie et al, 2003; Barosi et al, 2004).

Recientemente se han descrito casos de Osteonecrosis de mandíbula (ONM) asociados con el empleo prolongado de pamidronato o ácido zoledrónico en diferentes tipos de cáncer, como el MM, cáncer de mama o cáncer de próstata. La ONM constituye una seria complicación, asociada con una importante morbilidad (Lacy et al, 2006). El proceso se caracteriza por áreas de hueso expuesto en la mandíbula o el maxilar superior, que cicatrizan con dificultad o no cicatrizan durante un periodo de 6-8 semanas (Bilezikian, 2006). La incidencia de ONM asociada al empleo de bisfosfonatos se sitúa en torno a un 4-10% en pacientes con cáncer. Sin embargo, en la mayoría de estudios publicados (Bamias et al, 2005; Durie et al, 2005; Woo et al, 2006; Badros et al, 2006; Zervas et al, 2006), el diagnóstico de ONM se realizó de forma retrospectiva, basado más en la revisión de historias clínicas que el examen de un especialista, y sin unos criterios diagnósticos claros (Dimopoulos et al, 2006). La información disponible indica una mayor frecuencia de aparición de esta complicación con el uso de ácido zoledrónico respecto a pamidronato, siendo los principales factores de riesgo la realización de maniobras invasivas como extracciones dentarias, la periodontitis y el tiempo de exposición prolongado (por encima de 1-2 años). En algún estudio se observó un mayor riesgo con el empleo simultáneo de Talidomida (Zervas et al, 2006). El tratamiento de la ONM es complejo y poco eficaz, por lo que es clave la prevención de esta complicación. Antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben someterse a una revisión odontológica para solucionar todos los problemas dentarios existentes. Durante el tratamiento, es muy importante mantener una adecuada higiene bucal y evitar las maniobras invasivas, como extracciones dentarias, salvo que sean absolutamente necesarias, en cuyo caso deberían ser realizadas por un cirujano máxilo-facial con experiencia. Si el paciente requiere cirugía en cavidad oral, parece recomendable suspender el tratamiento con bisfosfonatos desde la menos un mes antes de la intervención, para reiniciarlo cuando la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada (Lacy et al, 2006), aunque tal pauta puede no ser adecuada pues el efecto de los bisfosfonatos dura meses. Recientemente, un grupo de expertos español constituido por hematólogos, oncólogos y estomatólogos ha elaborado un documento sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ONM asociada con el empleo de bisfosfonatos.

La duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos no está claramente establecida. La eficacia del pamidronato y del ácido zoledrónico parece mantenerse durante al menos dos años (Berenson et al, 1998; Rosen et al, 2003). La mayoría de autores recomienda no prolongar la administración de bisfosfonatos más allá de los dos años, debido al riesgo de aparición de complicaciones, principalmente ONM (Smith et al, 2005; Dimopoulos et al, 2006).

Tabla 2. Estudios randomizados con bisfosfonatos en pacientes con MM

Referencia	Diseño	Nº pacientes	Dosis y vía	Estadio MM	Resultados
Lahtinen et al (1992)	Clodronato vs. placebo	350	2400 mg/día Vía oral	I-III	Menos dolor, menor aparición de nuevas lesiones líticas
McCloskey et al (1998)	Clodronato vs. placebo	536	1600 mg/día Vía oral	I-III	Menos fracturas, menos dolor, mejoría de estado general
Berenson et al (1998)	Pamidronato vs. placebo	377	90 mg/mensual Vía intravenosa	III, al menos I lesión lítica	Menos complicaciones esqueléticas
Berenson et al (2001)	Ác. zoledrónico vs. pamidronato	108	0.4 ó 2 ó 4 mg de ác. zoledr., vs. 90 mg de pamidr., ambos vía IV, mensual	II-III, con lesiones osteolíticas	Ác zoledrónico es tan efectivo como pamidronato a dosis de 2 ó 4 mg.
Rosen et al (2003)	Ác. zoledrónico vs. pamidronato	510	4 u 8 mg de ác. zoledr., vs. 90 mg de pamidr., ambos vía IV, mensual	III, al menos I lesión ósea	Ác zoledrónico es tan efectivo como pamidronato
Menssen et al (2002)	Ibandronato vs. placebo	198	2 mg/mensual Vía intravenosa	II-III	No diferencias respecto a placebo

5.1.5 Hipercalcemia

La hipercalcemia generalmente se asocia a la presencia de enfermedad activa, por lo que suele aparecer al diagnóstico (15% de los pacientes) o en las recaídas de la enfermedad. Sin embargo, su frecuencia y su importancia han disminuido en los últimos años, debido a la mayor precocidad en el diagnóstico del mieloma y al empleo rutinario de bisfosfonatos (Durie et al, 2003).

Es importante iniciar precozmente el tratamiento de la hipercalcemia para evitar el daño renal. El tratamiento consiste en la hiperhidratación del paciente con suero fisiológico intravenoso (para mantener una diuresis superior a 2.5 litros al día) y la administración de bisfosfonatos intravenosos, con lo que se consigue un descenso rápido del nivel sérico de calcio, normalizándose en 2-3 días en más del 80% de los pacientes. Pamidronato ha mostrado mayor eficacia que placebo (Gucalp et al, 1994) y que etidronato (Gucalp et al, 1992) en estudios comparativos, mientras que ibandronato ha mostrado similar eficacia que pamidronato (Pecherstorfer et al, 2003). Finalmente, dos estudios randomizados han comparado la eficacia de dos dosis de ácido zoledrónico (4 y 8 mg.) con pamidronato (90 mg.) en el tratamiento de la hipercalcemia moderada o severa (calcio sérico mayor de 3.0 mmol/l ó 12 mg/dl) asociada a enfermedades malignas. En un análisis conjunto (de ambos estudios) de 275 pacientes, el ácido zoledrónico fue superior a pamidronato, por conseguir mayores tasas de respuesta completa y mayor duración de las mismas (Major et al, 2001). Los autores de este estudio recomiendan ácido zoledrónico a dosis de 4 mg. como tratamiento inicial de la hipercalcemia, mientras que en casos de resistencia o recaída recomiendan 8 mg (con vigilancia de la función renal).

Otros fármacos útiles en el tratamiento de la hipercalcemia son los diuréticos (furosemida) y los corticosteroides (Smith et al, 2005). En pacientes refractarios, puede emplearse la calcitonina, si bien los casos de hipercalcemia refractaria a bisfosfonatos son muy raros, asociándose por lo general a refractariedad del mieloma subyacente (Durie et al, 2003).

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Los pacientes con MM deben mantener la mayor actividad física posible, para lo cual es fundamental lograr un adecuado control del dolor, empleando analgésicos apropiados para la intensidad del dolor, desde paracetamol a opioides, evitando el uso de AINES (nivel 3 de evidencia, recomendación grado D).*
- *La radioterapia local (dosis entre 10-30 Gy en fracciones o incluso una fracción única de 8 Gy) es recomendable para el tratamiento del dolor refractario provocado por lesiones óseas focales, y puede emplearse también como tratamiento coadyuvante a la cirugía ortopédica en fracturas patológicas de huesos largos o en situaciones de osteolisis intensa con alto riesgo de fractura patológica (3, D).*
- *La cirugía ortopédica está indicada para tratar o prevenir fracturas de huesos largos o cadera (3, D).*
- *Debe considerarse el empleo de Vertebroplastia y, sobre todo, cifoplastia, en pacientes con aplastamientos o colapsos vertebrales que provocan dolor refractario al tratamiento conservador (3, D).*
- *Todos los pacientes con MM que presentan lesiones óseas deben recibir tratamiento con bisfosfonatos (1+, A). Los pacientes con MM sintomático sin enfermedad ósea evidente también pueden beneficiarse del tratamiento, especialmente si presentan osteopenia u osteoporosis (4, D). En los pacientes con MM asintomático no existen datos suficientes para recomendar su empleo.*
- *En España pueden emplearse pamidronato intravenoso (90 mg. cada 4 semanas) o ácido zoledrónico intravenoso (4 mg. cada 4 semanas) (1+, A). La elección de uno u otro dependerá de aspectos como la sobrecarga de trabajo en el Hospital de día, el riesgo de ONM, la función renal, etc.,.*
- *El tratamiento con bisfosfonatos debe mantenerse durante un periodo de 2 años (1+, A), no recomendándose exceder este intervalo de tiempo por el riesgo de aparición de complicaciones como insuficiencia renal u osteonecrosis de mandíbula (3, D).*
- *El tratamiento con bisfosfonatos debe emplearse con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal. Deberá considerarse prolongar el tiempo de infusión del fármaco, disminuir la dosis o aumentar el intervalo entre dosis, siendo el ácido zoledrónico menos recomendable que el pamidronato en esta situación (3, D). Antes de cada infusión IV de pamidronato o ácido zoledrónico es conveniente medir el nivel sérico de creatinina, así como realizar medición de albuminuria en orina de 24 horas cada 3 – 6 meses, sobre todo si se emplea pamidronato (4, D). Si aparece albuminuria > 500 mg/24 horas de causa no explicada o aumento de creatinina por encima de los valores normales, considerar suspender el tratamiento hasta la resolución del problema (4, D).*
- *Antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben someterse a una revisión odontológica para solucionar todos los problemas dentarios existentes. Durante el tratamiento, es importante mantener una adecuada higiene bucal y evitar las maniobras invasivas, como extracciones dentarias, con la finalidad de prevenir la aparición de osteonecrosis de mandíbula (3, D).*
- *El tratamiento de la hipercalcemia moderada o severa (calcio sérico corregido mayor de 3.0 mmol/l ó 12 mg/dl) asociada al MM consiste en la hiperhidratación del paciente con suero fisiológico intravenoso, tratamiento diurético (para mantener una diuresis superior a 2.5 litros al día) y tratamiento con bisfosfonatos intravenosos (1+, B), siendo el ácido zoledrónico en dosis única de 4 mg. el bisfosfonato que ha mostrado mayor eficacia (1+, B). Este mismo fármaco a dosis mayores (8 mg.) puede emplearse en casos refractarios o en recaída (3, D).*

5.2 Compresión medular

La compresión de la médula espinal puede ser causada por focos extradurales de enfermedad (plasmocitomas extramedulares) ó por compresión medular por impactos óseos debidos a fracturas o colapsos vertebrales. También puede producirse. Como se ha señalado anteriormente, la compresión medular es una emergencia médica, ya que puede producirse un daño neurológico irreversible, por lo que requiere un diagnóstico urgente y tratamiento en las primeras 24 horas (Wallington et al, 1997; Loblaw et al, 1998; Smith et al, 2005).

Ante la sospecha clínica de compresión medular, debe realizarse de forma urgente una RM de columna (TC como alternativa, si la RM está contraindicada o no disponible). El tratamiento estándar consiste en la administración de Dexametasona a altas dosis y radioterapia local (San Miguel et al, 1999; Dispenzieri et al, 2004; Kyle & Rajkumar, 2004; Barosi et al, 2004; Smith et al, 2005). En raras ocasiones, es preciso recurrir a una descompresión quirúrgica, estando la cirugía casi exclusivamente reservada a casos de presentación con clínica compresiva en Iso que se desconoce el diagnóstico de MM y en los que la biopsia de la masa suele ser la primera evidencia de enfermedad mielomatosa. Cuando el cuadro de compresión medular es producido por plasmocitomas extramedulares, los resultados con radioterapia son iguales o mejores que con cirugía en estudios comparativos (Gilbert et al, 1978; Young et al, 1980). Cuando el proceso está ocasionado por impactos óseos debidos a fracturas o colapsos vertebrales, la descompresión quirúrgica mediante laminectomía puede ser efectiva, como se muestra en un estudio en el que se evidenció una mejoría clínica en más de un 80% de pacientes, muchos de ellos refractarios a radioterapia previa (Sundaresan et al, 1995). Sin embargo, la laminectomía tiene una tasa de morbilidad del 6-10%, y no ha demostrado ser superior a la radioterapia en estudios randomizados (Young et al, 1980; Findlay, 1984; Dispenzieri et al, 2004; Barosi et al, 2004).

La Dexametasona ha demostrado eficacia para mejorar la clínica neurológica y el dolor en estudios randomizados (Vecht et al, 1989; Sorensen et al, 1994; Loblaw et al, 1999), por lo que debe iniciarse su administración de forma inmediata. Puede emplearse a dosis altas (bolo inicial intravenoso de 100 mg. seguido de 96 mg. al día, repartido en 4 dosis durante 3 días, para seguir con dosis descendentes) (Sorensen et al, 1994), o intermedias (bolo inicial intravenoso de 10 mg. seguido de 16 mg. al día en 4 dosis) (Vecht et al, 1989).

En general, la recuperación neurológica depende del déficit presente antes del tratamiento, por lo que se debe informar a todos los pacientes con MM sobre el modo de actuar en caso de sospecha de compresión medular (Loblaw et al, 1998).

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Los pacientes con MM que presentan compresión medular deben recibir tratamiento de forma urgente con Dexametasona a altas dosis (1+, A) y radioterapia local (3, C).*
- *La descompresión quirúrgica mediante laminectomía debe considerarse en los siguientes casos:*
 1. *Cuando se desconoce el diagnóstico.*
 2. *Cuando el déficit neurológico progresa a pesar del tratamiento*
 3. *En casos de compresión medular secundaria a impactos óseos por fracturas o colapsos vertebrales o cuando existe inestabilidad vertebral (3, C).*

5.3 Insuficiencia renal

La insuficiencia renal es una complicación muy frecuente y característica en pacientes con MM, ya que aparece en el 30% de los pacientes al diagnóstico, y en el 50% a lo largo del curso de la enfermedad, considerándose además un importante factor pronóstico (San Miguel et al, 2000). Como se ha señalado en el apartado I, la patogenia del fallo renal en el mieloma es multifactorial. El riesgo de fallo renal provocado por medios de contraste radiológico es mínimo si se evita la deshidratación (McCarthy & Becker, 1992).

Durante el curso evolutivo del MM puede plantearse realizar una biopsia renal ante situaciones de aumento de creatinina o proteinuria de causa no explicada, que puede ser útil para diferenciar situaciones como la necrosis tubular aguda, que mejora espontáneamente con el tiempo, de la amiloidosis o el “riñón del mieloma”, que sólo mejoran con la aplicación del tratamiento específico (Durie et al, 2003; Smith et al, 2005). Sin embargo, no se considera una prueba diagnóstica esencial, y más teniendo en cuenta el riesgo de aparición de hemorragias severas tras el procedimiento, sobre todo en los pacientes con amiloidosis (Barosi et al, 2004; Smith et al, 2005).

Tratamiento de la insuficiencia renal

El tratamiento de la insuficiencia renal debe instaurarse precozmente, ya que la función renal puede recuperarse, al menos parcialmente, en más del 50% de los casos, generalmente en los primeros 3 meses (MRC Working Party, 1984; Alexanian et al, 1990; Irish et al, 1997; Sakhuja et al, 2000; Knudsen et al, 2000), lo cual se acompaña de una mejoría en la supervivencia global (MRC Working Party, 1984; Bladé et al, 1998b; Knudsen et al, 2000). Como factores predictivos de una evolución favorable se han descrito la existencia de hipercalcemia, depleción de volumen, creatinina sérica menor de 4 mg/dl y proteinuria de Bence-Jones menor de 1 gramo al día (Alexanian et al, 1990; Bladé et al, 1998b).

Como medida básica de tratamiento, los pacientes deben ser hidratados con fluidos intravenosos (suero salino) para mantener una diuresis superior a 3 litros al día (MRC Working Party, 1984; San Miguel et al, 1999; Barosi et al, 2004; Smith et al, 2005). Es necesario iniciar precozmente el tratamiento específico del mieloma (Alexanian et al, 1990), así como tratar la hipercalcemia, con diuréticos de asa y bisfosfonatos si es necesario (con ajuste de dosis), y la hiperuricemia. La alcalinización de la orina mediante bicarbonato oral o intravenoso también puede ser útil en este contexto. En un estudio randomizado se comparó la administración de bicarbonato vs. placebo, apreciándose una tendencia a mejor supervivencia en la rama del bicarbonato, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (MRC Working Party, 1984).

Una modalidad de tratamiento que podría ser beneficiosa en el fallo renal agudo secundario al “riñón del mieloma” es la plasmaféresis, procedimiento eficaz para retirar del plasma las cadenas ligeras monoclonales responsables del fallo renal (Misiani et al, 1987; Solling & Solling, 1988; Johnson et al, 1990; Moist et al, 1999). También puede emplearse la diálisis para retirar del plasma las cadenas ligeras monoclonales, pero su eficacia es considerablemente menor que la de la plasmaféresis (Russell et al, 1978). Algunos estudios han mostrado eficacia de las plasmaféresis para evitar el inicio o la continuación de la diálisis en pacientes con MM que presentan fallo renal agudo rápidamente progresivo (Zucchelli et al, 1988; Moist et al, 1999). Varios estudios comparativos con escaso número de pacientes publicados a finales de los años 80 mostraron un beneficio significativo de realizar plasmaféresis en pacientes con MM y fallo renal (Wahlin et al, 1987; Zucchelli et al, 1988; Johnson et al, 1990). Sin embargo, un estudio randomizado publicado recientemente no ha evidenciado beneficio signifi-

cativo de las plasmaféresis. En este estudio, se incluyeron 104 pacientes con fallo renal agudo al diagnóstico del mieloma, comparándose la realización o no de plasmaféresis junto al tratamiento convencional. Para evaluar la eficacia del tratamiento, se utilizó una medida combinada de la mortalidad, la dependencia de diálisis y el nivel de filtración glomerular, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Clark et al, 2005).

Los pacientes que presentan insuficiencia renal severa oligoanúrica y aquellos que desarrollan enfermedad renal avanzada pueden ser tratados con hemodiálisis o diálisis peritoneal (Iggo et al, 1989; Korzets et al, 1990; Torra et al, 1995). Aquellos que sobreviven los dos primeros meses tienen un pronóstico similar al de los pacientes que presentan insuficiencia renal menos severa, especialmente los que responden al tratamiento específico del mieloma con reducción de la masa tumoral de cadenas ligeras (Korzets et al, 1990; Sharland et al, 1997; Badros et al, 2001).

Prevención de la insuficiencia renal

El inicio precoz del tratamiento específico anti-mieloma puede prevenir el desarrollo del “riñón del mieloma”, al disminuir la cantidad de cadenas ligeras que se filtran en el riñón. Es importante mantener una elevada entrada de líquidos, al menos 3 litros al día (MRC Working Party, 1984), para evitar la depleción de volumen y conseguir un elevado flujo urinario, lo cual disminuye el riesgo de precipitación de las cadenas ligeras. Asimismo, deben tratarse precozmente la hipercalcemia, la hiperuricemia y las infecciones, y debe evitarse el empleo de fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o AINES (Durie et al, 2003; Barosi et al, 2004; Rajkumar & Kyle, 2004; Smith et al, 2005).

Influencia de la insuficiencia renal sobre el tratamiento del mieloma

Los pacientes con insuficiencia renal requieren ajustes en diferentes esferas del tratamiento del MM. En el control del dolor, aparte de que deben evitarse los AINES, los opioides deben emplearse con precaución, por el mayor riesgo de efectos adversos. En estos pacientes, puede considerarse el empleo más precoz de radioterapia antiálgica (Smith et al, 2005). Los pacientes con insuficiencia renal y anemia sintomática deben recibir tratamiento con EPO. Los bisfosfonatos pueden emplearse con ajuste de dosis, como se vio en el apartado correspondiente. Respecto al tratamiento específico del mieloma, el Melfalán y la Ciclofosfamida son excretados por vía renal, por lo que necesitan ajustes de dosis. Como antes se ha mencionado, en este contexto, son preferibles regímenes como VAD/VBAD, Talidomida/Dexametasona o Dexametasona sola, ya que no precisan ajustes de dosis y consiguen un control más rápido de la enfermedad (Durie et al, 2003; Kyle & Rajkumar, 2004; Tosi et al, 2004; Smith et al, 2005) No existe contraindicación para el trasplante autólogo, que puede realizarse incluso en pacientes que están siendo sometidos a hemodiálisis (Badros et al, 2001), aunque la morbimortalidad se incrementa notablemente (San Miguel et al, 2000).

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *En pacientes con MM, se debe prevenir la insuficiencia renal evitando la deshidratación y los fármacos nefrotóxicos, así como tratando precozmente las infecciones, la hipercalcemia y la hiperuricemia (3, D).*
- *Los pacientes con insuficiencia renal deben ser hidratados con fluidos intravenosos para mantener una diuresis superior a 3 litros al día (3, D). Es necesario iniciar precozmente el tratamiento específico del mieloma (3, D), así como tratar la hipercalcemia, con diuréticos de asa y bisfosfonatos si es necesario (con ajuste de dosis), y la hiperuricemia (3, D). La alcalinización de la orina mediante bicarbonato oral o intravenoso también puede ser útil (3, D).*
- *No existe evidencia suficiente para recomendar el empleo de plasmaféresis en pacientes con insuficiencia renal. Podrían ser efectivas en pacientes con fallo renal rápidamente progresivo secundario a la excreción de cadenas ligeras por orina (“riñón del mieloma”) (4, D).*
- *Los pacientes con insuficiencia renal severa oligoanúrica deben ser tratados con diálisis, siempre que el MM siga respondiendo al tratamiento específico, siendo igualmente efectivas la hemodiálisis y la diálisis peritoneal (2, B). No existe evidencia suficiente para recomendar el trasplante renal en pacientes con enfermedad renal terminal.*

5.4 Anemia

Aproximadamente un 70% de los pacientes con mieloma tiene un mayor o menor grado de anemia al diagnóstico (Durie et al, 2003). La anemia es un reflejo de la actividad de la enfermedad, empeorando o mejorando en las fases de progresión de la enfermedad o de respuesta al tratamiento, respectivamente. Deben excluirse y tratarse adecuadamente otras causas de anemia, como hemorragias, hemólisis o déficits de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico.

El empleo de eritropoyetina humana recombinante (rEPO) ha sido ampliamente estudiado en este contexto. Se han realizado múltiples estudios randomizados de rEPO (tanto EPO-a como EPO-b) frente a placebo en pacientes con MM en tratamiento quimioterápico (Cazzola et al, 1995; Silvestris et al, 1995; Garton et al, 1995; Osterborg et al, 1996, 2002; Dammacco et al, 1998, 2001; Littlewood et al, 2001). La mayoría de estudios exigía como criterio de inclusión un nivel de hemoglobina inferior a 10 u 11 g/dl. En un elevado porcentaje de pacientes (entre el 30-80% según los estudios) se observó un incremento en el nivel de hemoglobina, con disminución de las necesidades transfusionales y mejoría de la calidad de vida. Algunos factores que mostraron influencia sobre las tasas de respuesta fueron la duración de la enfermedad (Garton et al, 1995), los niveles séricos de EPO (Cazzola et al, 1995; Osterborg et al, 1996) y la dosis de rEPO empleada, siendo la dosis óptima entre 30.000 y 40.000 UI semanales (Cazzola et al, 1995; Osterborg et al, 1996). Esta dosis puede administrarse con seguridad una vez por semana (Gabrilove et al, 2001; Cazzola et al, 2003). La darbepoetina-a también ha sido evaluada en estudios randomizados, demostrando también eficacia para mejorar los parámetros hematológicos y la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas linfoides, siendo igualmente eficaz su administración semanal (Hedenus et al, 2003) o cada 3 semanas (Boccia et al, 2006; Canon et al, 2006). Ningún estudio publicado hasta la fecha ha mostrado beneficio significativo sobre la supervivencia.

En todos los ensayos clínicos mencionados se ha demostrado también que la administración de estos fármacos es segura, aunque un meta-análisis recientemente publicado ha evidenciado un leve aumento de riesgo (RR = 1.67) de complicaciones tromboembólicas (Bohlius et al, 2006). La aplasia pura de células rojas, descrita con el uso de eritropoyetinas, no ha supuesto por el momento ningún problema en pacientes con MM (Bennett et al, 2004).

Por tanto, se debe considerar siempre el uso de rEPO en todo paciente anémico con MM que vaya a ser tratado con QT. Además, se están llevando a cabo ensayos para valorar el beneficio de utilizar rEPO en pacientes en remisión con hemoglobina menor de 11 g/dl, pero los resultados aún no se conocen. No existen estudios comparativos entre las diferentes formas de EPO disponibles (EPO-a, EPO-b y darbepoetina-a), por lo que puede emplearse cualquiera de ellas, ya que todas han mostrado una eficacia similar. Algunos autores recomiendan valorar la respuesta de la anemia al tratamiento anti-mieloma antes de iniciar la EPO (Rizzo et al, 2002; Smith et al, 2005). Aunque se han intentado establecer criterios predictivos de respuesta, basados sobre todo en los niveles séricos de EPO endógena, los últimos estudios indican que es posible obtener respuestas incluso en pacientes con valores relativamente altos de EPO endógena, por lo que hoy día se emplean fundamentalmente criterios dinámicos de respuesta, valorada tras 2 ó 4 semanas de tratamiento (Mateos Manteca, 2005).

Otro aspecto importante es no olvidar la evaluación del metabolismo del hierro, ya que con frecuencia es necesario aportar suplementos durante el tratamiento con rEPO. En este sentido, se ha recomendado utilizar como guía para el aporte de suplementos de hierro el índice de saturación de transferrina más que los valores séricos de ferritina, ya que puede existir un déficit funcional de hierro con valores normales de ferritina (Mateos Manteca, 2005). Dos estudios randomizados realizados en pacientes anémicos con cáncer han comparado la administración de hierro oral o intravenoso simultáneamente con la rEPO, evidenciándose un incremento en las tasas de respuesta con la adición de hierro intravenoso, tanto dextrano (Auerbach et al, 2004) como gluconato (Henry et al, 2007), mientras que los suplementos de hierro oral no mostraron beneficio respecto a la administración de la rEPO sola. Sin embargo, las dosis e intervalos de administración de hierro intravenoso no están bien definidos. Además, los preparados de hierro intravenoso mencionados no están comercializados en España, aunque puede emplearse el hierro sacarosa (Venofer®).

Recientemente se han publicado varias guías con recomendaciones de consenso sobre el uso de rEPO, dos de ellas para pacientes con cáncer, elaboradas por un comité mixto ASH/ASCO (Rizzo et al, 2002) y por la EORTC (Bokemeyer et al, 2007), respectivamente, y la otra para pacientes con MM o leucemia linfática crónica, promovida por la EHA y elaborada por un comité internacional de expertos (Ludwig et al, 2002). Las principales recomendaciones se recogen en el *ANEXO VIII*. En general, hay acuerdo en iniciar la administración de rEPO a los pacientes con MM en tratamiento quimioterápico que presenten un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl, o que presenten anemia sintomática o en progresión con hemoglobina entre 10-12 g/dl. Se debe ajustar la dosis de forma individualizada para mantener un nivel de hemoglobina en torno a 12 g/dl, y suspender la administración si el nivel de hemoglobina es superior a 12-14 g/dl, para evitar la aparición de complicaciones trombóticas. También debe suspenderse la rEPO si no se evidencia respuesta tras 6-8 semanas de tratamiento.

Por otro lado, se pueden emplear transfusiones de concentrados de hematíes cuando se necesita una mejoría inmediata del nivel de anemia. Esto puede ocurrir en pacientes con anemia severa al diagnóstico, tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o en casos de enfermedad refractaria (Durie et al, 2003).

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Se debe administrar rEPO a los pacientes con MM en tratamiento quimioterápico que presenten un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl, o que presenten anemia sintomática o en progresión con hemoglobina entre 10-12 g/dl (1+, A).*
- *Puede emplearse tanto rEPO-a vía subcutánea (SC) a dosis fija de 10.000 UI 3 veces por semana ó 40.000 UI semanales, como rEPO-b vía SC a dosis fija de 30.000 UI semanales, como darbepoetina-a vía SC a dosis de 2.25 microg/Kg semanal ó a dosis fija de 500 microg. cada 3 semanas (1, A). La dosis puede ser doblada si no se evidencia respuesta tras 4 semanas de tratamiento (3, C). Se debe ajustar la dosis de forma individualizada para mantener un nivel de hemoglobina en torno a 12 g/dl, y suspender si hemoglobina >14 g/dl o si no se evidencia respuesta tras 6-8 semanas de tratamiento (4, D).*
- *Se debe monitorizar el estado de las reservas de hierro durante el tratamiento con EPO, administrando tratamiento con hierro intravenoso si el índice de saturación de transferrina es inferior al 20% (1-, B), si bien las dosis e intervalos de administración no están bien definidos.*

5.5 Infecciones

Las infecciones constituyen una causa mayor de morbi-mortalidad en pacientes con MM. La patogenia es multifactorial (hipogammaglobulinemia, alteración de la función de los linfocitos T, neutropenia por quimioterapia, tratamiento esteroideo prolongado, etc), siendo los pacientes susceptibles a un amplio rango de agentes infecciosos, que incluye bacterias, virus, micobacterias, hongos y otros patógenos (Durie et al, 2003). La susceptibilidad del paciente a las infecciones varía con la fase de la enfermedad, siendo más frecuentes en periodos de enfermedad activa, es decir, al diagnóstico, en las recaídas y en las fases tardías de la enfermedad. Los tres primeros meses tras el diagnóstico suponen el periodo de mayor riesgo de infecciones, el cual va disminuyendo con la respuesta al tratamiento (Perri et al, 1981).

Por tanto, la prevención y el tratamiento precoz de las infecciones es crítico para aumentar la supervivencia de los pacientes con MM. Todo episodio febril debe ser tratado precozmente con antibióticos de amplio espectro que cubran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*, que son los gérmenes que con más frecuencia causan infecciones en estos pacientes (Savage et al, 1982; Jacobson & Zolla-Pazner, 1986; Rayner et al, 1991; Smith et al, 2005). Para tratar las infecciones sistémicas severas suele ser necesario emplear antibióticos intravenosos, evitando en lo posible el uso de aminoglucósidos, por su nefrotoxicidad.

Respecto al uso de antibióticos profilácticos en pacientes con MM, existe un estudio randomizado con escaso número de pacientes (n = 54) en el que se compara Trimetoprim/Sulfametoxazol frente a placebo, administrados diariamente cada 12 horas durante los dos primeros meses de iniciar el tratamiento quimioterápico con alquilantes. En este estudio se observó un descenso significativo de infecciones severas en la rama del Trimetoprim/Sulfametoxazol, aunque fue preciso suspender el fármaco en el 25% de los pacientes por toxicidad cutánea (Oken et al, 1996). Hasta la fecha, no existen otros estudios randomizados publicados sobre el empleo de antibióticos profilácticos en los pacientes con MM.

La vacunación contra la gripe, neumococo y H influenzae produce habitualmente respuestas inmunológicas pobres en pacientes con MM (Robertson et al, 2000). Sin embargo, dado su

bajo coste, baja toxicidad y el posible efecto protector en los pacientes que desarrollan anticuerpos, su uso puede ser recomendable (San Miguel et al, 1999; Kyle & Rajkumar, 2004; Smith et al, 2005). Existe un estudio randomizado, publicado como carta al director, en el que se compara la administración o no de la vacuna de la gripe en 50 pacientes con MM, evidenciándose menos episodios febriles y menos hospitalizaciones en el grupo vacunado (Musto & Carotenuto, 1997).

Finalmente, otra opción que se ha intentado como prevención de infecciones es la administración de inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis. Existe un estudio randomizado en el que se compara este tratamiento frente a placebo en pacientes de alto riesgo en fase de “meseta” o “plateau”. En este estudio se constató una disminución significativa de infecciones severas y de infecciones recurrentes en los pacientes que recibieron inmunoglobulinas. El máximo beneficio se observó en pacientes que habían tenido una pobre respuesta inmunológica a la vacunación contra neumococo (Chapel et al, 1994). Sin embargo, el seguimiento fue corto y el número total de infecciones clínicamente significativas fue pequeño, por lo que el beneficio de la administración profiláctica de inmunoglobulinas no está del todo claro (Smith et al, 2005). Al tratarse de un tratamiento muy caro y con posible toxicidad, debe ser recomendado sólo para pacientes con hipogammaglobulinemia e historia de infecciones severas recurrentes (San Miguel et al, 1999; Barosi et al, 2004; Kyle & Rajkumar, 2004; Smith et al, 2005).

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Todo episodio febril en pacientes con MM debe ser tratado de forma precoz con antibióticos de amplio espectro, por vía intravenosa en el caso de infecciones sistémicas severas, evitando en lo posible el uso de aminoglucósidos (4, D).*
- *No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con MM. Puede emplearse Trimetoprim-Sulfametoxazol profiláctico durante los dos primeros meses de tratamiento con agentes alquilantes (I-, C), así como en pacientes que reciben tratamientos prolongados con corticosteroides (4, D).*
- *Es recomendable para todos los pacientes con MM la vacunación contra la gripe, Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae, aunque la eficacia no está garantizada (3, D).*
- *En pacientes con MM en fase de “plateau” que presentan hipogamma-globulinemia e infecciones severas de repetición, puede ser beneficioso la administración de inmunoglobulinas IV (I+, A). La dosis recomendada es 0.4 g/Kg cada 3-4 semanas, ajustando la dosis para mantener una concentración sérica de IgG superior a 500 mg/dl.*

5.6 Síndrome de hiperviscosidad

El síndrome de hiperviscosidad es una complicación rara en pacientes con MM. No existe correlación entre el nivel de viscosidad del suero y la sintomatología. Para evaluar al paciente, es más importante el examen del fondo de ojo (dilataciones venosas y hemorragias retinianas) que el nivel de viscosidad del suero. La aparición del síndrome tampoco se correlaciona con la cantidad de proteína monoclonal, aunque lo habitual es que ocurra en pacientes con concentraciones séricas de CM superiores a 4 g/dl (Mehta et al, 2003).

El tratamiento del síndrome de hiperviscosidad debe ir encaminado a prevenir complicaciones como hemorragias, pérdida de visión o trastornos neurológicos irreversibles. Los pacientes sintomáticos deben ser tratados de forma urgente con recambios plasmáticos. La evidencia de la eficacia de este procedimiento está basada en series de casos (Kornfeld et al, 1992; Reinhart et al, 1992; Kes et al, 1996). El recambio plasmático produce un alivio rápido de los síntomas desde la primera sesión, con escasos efectos adversos. El procedimiento debe repetirse a intervalos regulares, generalmente a diario, durante 3-5 días (McLeod, 2000). Sin embargo, la recurrencia del síndrome es rápida si no se administra el tratamiento específico anti-mieloma, por lo que este debe iniciarse tan pronto como sea posible.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Los pacientes con MM que presentan síndrome de hiperviscosidad deben ser tratados con recambios plasmáticos hasta la desaparición de los síntomas (3, D). El tratamiento específico del MM debe iniciarse tan pronto como sea posible.*

6. CRITERIOS DE RESPUESTA

Durante los últimos 25 años se han manejado varios criterios de respuesta, lo que en algunos casos suponía que un paciente pudiera ser considerado con diferentes grados de respuesta, según el sistema adoptado. Desde 1998 la mayoría de los grupos adoptaron los criterios del European Group for Blood and Marrow Transplantation (EMBT) (Blade et al, 1998) (Anexo IX). En el año 2006, dado que actualmente es factible obtener una mejor calidad en las respuestas y es posible monitorizar a los pacientes con nuevas metodologías, el International Myeloma Working Group (IMWG) (Durie et al, 2006) ha perfeccionado esos criterios incorporando nuevos conceptos (medición de cadenas ligeras séricas y clonalidad de las células plasmáticas), que permiten detallar alguno de los anteriores criterios que adolecían de inconcreción; con ello, se pretende facilitar comparaciones precisas de eficacia entre ensayos clínicos que incorporan las nuevas estrategias de tratamiento (Anexo VI). Asimismo, se definen los principales medidores de eficacia (Anexo VII).

Tanto estos criterios como los anteriores se han basado, fundamentalmente, en los cambios en la concentración de CM sérico y/o urinario y la desaparición de los síntomas relacionados con el daño orgánico ó tisular, pero en los nuevos se introducen varios cambios:

- Se incorpora una categoría de RC “estricta”, que requiere no solo la disminución del número de células plasmáticas en la médula ósea, sino demostración de ausencia de clonalidad de las existentes, medido por métodos inmunohistoquímicos ó inmunofluorescentes, y normalidad de la ratio K/L de las cadenas ligeras libres séricas (FLC) (Bradwell, 2001).
- Dado que dentro del grupo de pacientes que alcanza Remisión Parcial, se ha reconocido como factor de mejor pronóstico la presencia de muy baja concentración de CM residual, se da rango de categoría a un nuevo subgrupo de Respuesta: Respuesta Parcial “muy buena” ó “casi completa” (RPMB).
- La medición de la ratio de las cadenas ligeras libres en suero es precisa para evaluar la respuesta en los mielomas no-secretores u oligosecretores, y para definir la categoría de Remisión Completa “estricta”.
- Se ha eliminado la respuesta menor, ya que no se ha demostrado que los pacientes trasplantados que alcanzan esta respuesta evolucionen mejor que los que se mantienen con enfermedad estable.

7. ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MM SINTOMÁTICO

Los pacientes con MM no tienen curación, por lo que, incluso aquellos que han respondido y acabado el tratamiento de inducción y mantenimiento deben ser vigilados en Consulta de Hematología hasta la recaída ó fallecimiento.

Aunque no hay criterios homogéneos en la literatura, una posible estrategia sería la señalada en el Anexo X.

Los recientes criterios de respuesta del IMWG (Anexo IX) (Durie et al, 2006) con su nueva categoría de RC “estricta” hacen necesaria la realización de estudio medular con citometría de flujo y/ó inmunohistoquímica para evaluar clonalidad, así como la Inmunofijación sérica y/ó urinaria y determinación de FLC, en casos de desaparición del CM sérico y/ó urinario por EEF.

Sólo habrá que repetir estudios radiológicos óseos en caso de dolor ó cualquier otra sintomatología que sugiera afectación ósea.

En pacientes con criterios de progresión, no es preciso repetir el estudio medular , puesto que la infiltración por células plasmáticas de la médula ósea no es un criterio de progresión, aunque puede ser aconsejable realizarlo para una mejor evaluación posterior de la segunda respuesta

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Todas las recomendaciones recogidas en el Anexo X tienen grado de recomendación D.*

8. ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON GMSI

Un 60 % de los Componentes Monoclonales (CM) detectados en el laboratorio corresponden a la llamada Gammapatía Monoclonal de significado incierto (GMSI), Son aquellos pacientes que no presentan síntomas de daño orgánico relacionado con mieloma, y tienen CM menor de 3 g/dl y menos de 10% de células plasmáticas en médula ósea.

El nivel de CM sérico de 3 g/dl que marcaría el límite entre MM asintomático y GMSI es arbitrario y ha sido discutido, pues posiblemente si la Gammapatía es IgA este nivel podría bajarse a 2 ó 2,5 g/dl, pero se ha adoptado el nivel de 3 g/dl para todos los pacientes en un afán de simplificación (International Myeloma Working Group, 2003).

La GMSI ocurre en el 3,2 % de la población mayor de 50 años, en el 5,3 % de los mayores de 70 años y en el 7,5 % de los mayores de 85 años (Kyle, 2006).

Se ha demostrado que las GMSI nunca dejan de tener riesgo de progresión a MM, estimándose este riesgo en un 1 % anual (Kyle, 2002). Sin embargo, hay que tener en cuenta que cuando se considera que los pacientes pueden fallecer por otras causas a lo largo de los años, la probabilidad real de progresión disminuye (11,2% en 25 años).

La presencia de pequeñas cantidades de cadenas ligeras en orina ocurre en un 30% de los pacientes y no tiene valor pronóstico (Kyle, 2002). No obstante, debe ser estudiada al diagnóstico y en el seguimiento.

Se han descrito múltiples factores de riesgo de progresión a Mieloma, de los cuales los que tienen más valor son:

- Cantidad de CM sérico (el riesgo de progresión en 10 años vendría a ser de un porcentaje similar a la cuantía del CM (Kyle et al, 2002).
- Tipo de CM: los tipos IgA e IgM tienen un mayor riesgo de progresión a mieloma u otros cánceres relacionados (Kyle et al, 2002).
- Porcentaje de células plasmáticas medulares (Baldini et al, 1996; Cesana et al, 2002).
- Células plasmáticas circulantes.
- Ratio Kappa/Lambda patológico en la medición de cadenas ligeras libres séricas (Kumar et al, 2005).
- Porcentaje de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes ó clonales ($\geq 95\%$).
- Aneuploidia de ADN.

Algunos autores propugnan que en el estudio diagnóstico de aquellos pacientes con fuerte sospecha de GMSI y baja concentración de Componente-M, la serie ósea y el estudio medular podría ahorrarse (Bladé, 2006).

La monitorización de estos pacientes (Anexo XII) consistirá en evaluación clínica, hemograma, concentración de creatinina, calcio y proteínas totales en suero, proteinograma, proteinuria de 24 horas y electroforesis urinaria. Recientemente una ratio anormal de cadenas ligeras libres séricas (kappa y lambda) se ha descrito como un factor determinante del riesgo de progresión a malignidad de las GMSI, independiente de otros predictores como el tipo de CM y la cuantía de CM sérico, habiéndose diseñado una clasificación de riesgo con estos parámetros (Rajkumar et al, 2005). La medida de la Beta2microglobulina no es necesaria en los estudios evolutivos, pues no se ha demostrado que sea predictiva de transfor-

mación maligna (Kyle et al, 2004). El estudio radiológico óseo sólo se realizará si aparecen síntomas ó sospecha de progresión. El estudio de médula ósea sólo se repetirá si existe sospecha de progresión.

La primera visita de monitorización se realizará a los 3-4 meses del diagnóstico y posteriormente cada 6-12 meses de forma indefinida, si bien algunos expertos propugnan que en pacientes de "bajo riesgo" (Tipo IgG, baja concentración de CM <1 ó 1,5g/dl, células plasmáticas medulares < 5%, y/o ratio normal de cadenas séricas ligeras libres) los controles podrían realizarse cada 2 años ó incluso no realizarse (Kyle et al, 2002; Rajkumar et al, 2005; Bladé, 2006). Por el contrario, pacientes con "alto riesgo" en los que concurren todos los factores mencionados anteriormente y en los que la concentración de CM aumenta progresivamente (Rosiñol et al, 2007) pueden precisar controles cada 3-4 meses.

Las consideraciones sobre seguimiento deben tener en cuenta que actualmente y fuera de ensayos clínicos no se recomienda ningún tratamiento para las GMSI y que no hay evidencia de que la monitorización mejore la supervivencia de estos pacientes, si bien es posible que una detección temprana de Mieloma Múltiple pueda disminuir las complicaciones graves asociadas al mismo y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (Kyle et al, 2002).

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Para el diagnóstico de MGUS deben realizarse las pruebas analíticas reseñadas en el anexo II. No obstante, en casos de pacientes ancianos asintomáticos con tipo IgG y nivel sérico de CM < 1 ó 1,5 g/dl, puede obviarse la realización de estudio medular ó serie ósea (Grado de recomendación D).*
- *En todos los casos es obligado la evaluación clínica y analítica a los 3 a 6 meses del diagnóstico para evaluar la estabilidad inicial de la Gammapatía (Grado de recomendación D).*
- *Tras ello, se realizarán controles semestrales, anuales ó bianuales con evaluación clínica y los mismos parámetros, dependiendo del grado de riesgo inicial (fundamentado en: tipo de CM, concentración de CM sérica, porcentaje de células plasmáticas medulares y/o ratio de cadenas ligeras libres séricas (Grado de recomendación C).*
- *No es preciso incluir la radiología ósea en las evaluaciones, salvo que exista clínica sugere de afectación ósea. Tampoco será preciso la repetición del estudio medular, salvo que exista sospecha de progresión a Mieloma (Grado de recomendación C).*
- *Las GMSI deberían ser evaluadas de por vida, si bien algunos autores propugnan que los casos de bajo riesgo no precisarían seguimiento. No es necesario que el seguimiento se realice en una consulta de Atención Especializada. A la vista del grupo de riesgo y las características del paciente se decidirá si el seguimiento ha de realizarse en una consulta de Atención Especializada, Atención Primaria ó de forma mixta. Si se hiciera en la consulta de Atención Primaria, se le proporcionará desde A. Especializada instrucciones precisas de la forma de seguimiento, y la posibilidad de contacto inmediato y ágil para las dudas que pudieran surgir ó la derivación de los pacientes que progresen (Grado de recomendación D).*

9. ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MM ASINTOMÁTICO

Los pacientes con Mieloma indolente (asintomático/quiescente) son aquellos que teniendo un CM > 3g/dl ó un porcentaje de células plasmáticas mayor de 10%, no presentan síntomas ó daño orgánico relacionado con el mieloma. A señalar especialmente que aquellos pacientes que sólo presentan lesión lítica ósea asintomática deben ser tratados, pues presentan un alto riesgo de progresión sin tratamiento (Wisloff et al, 1991; Dimopoulos et al, 1993).

La mediana de tiempo de progresión a Mieloma sintomático en este grupo de pacientes es de 12 a 32 m. (Wisloff et al, 1991), por lo que requieren seguimiento estrecho e indefinido. No obstante, la evolución es muy variable, siendo interesante individualizar el patrón de seguimiento de acuerdo con el riesgo. Los principales factores de riesgo conocidos son:

- Cuantía de CM sérico y/o urinario (Weber et al, 1997).
- Tipo de CM (los MM tipo IgG tienen un tiempo hasta la progresión mas largo que el resto de los tipos) (Weber et al, 1997) .
- La presencia de lesiones óseas ocultas en la RM aumenta el riesgo de progresión a mieloma sintomático (Mariette et al, 1999), si bien algunos estudios lo han condicionado a la presencia adicional de otro rasgo adverso (Weber et al, 1997).
- Porcentaje de células plasmáticas inmunofenotépicamente aberrantes $\geq 95\%$.
- Hipogammaglobulinemia .

Como norma general estos pacientes deben ser seguidos en consulta hasta la progresión ó fallecimiento, cada 3-4 meses el primer año y cada 6 meses a partir del segundo año de seguimiento. No obstante, la frecuencia de monitorización debería ser cada 3 meses en aquellos pacientes con alto riesgo de progresión (CM sérico > 3 g/dl y/o CM orina > 500 mg/día, tipo no-IgG y/o lesiones en la RM).

La monitorización (Anexo XI) consistirá en: evaluación clínica, concentración sérica de proteínas totales, Espectro Electroforético sérico, niveles de Inmunoglobulinas, proteinuria de 24 horas y EEF orina, hemograma, creatinina sérica y calcio sérico. La repetición de la serie ósea radiológica se realizará anualmente, salvo sintomatología que aconseje otra frecuencia.

No debemos olvidar que el inicio de tratamiento en pacientes con MM asintomático no ofrece ninguna ventaja en la supervivencia, tal como indican varios estudios controlados incluyendo un meta-análisis (Hjorth et al, 1993; Riccardi et al, 2000; He et al, 2007) , por lo que estos pacientes no deben ser tratados fuera de ensayos clínicos. Tampoco los bisfosfonatos pueden recomendarse fuera de ensayos clínicos.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- *Los pacientes con MM asintomático no debe recibir tratamiento quimioterápico (Grado de recomendación A).*
- *Los pacientes con MM sin síntomas, pero con existencia de lesiones óseas en radiología convencional deben ser tratados y son, de hecho, considerados mielomas sintomáticos (Grado de recomendación B).*

- *Los pacientes con MM asintomático deben ser monitorizados de forma indefinida hasta la progresión ó fallecimiento por otra causa (Grado de recomendación C).*
- *La frecuencia de monitorización oscilará entre 3 y 6 meses, dependiendo del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, la cuantía de CM, el tipo de CM y la presencia de lesiones ocultas en la RM (Grado de recomendación B).*

10. CRITERIOS DE DERIVACIÓN DEL PACIENTE DE ATENCIÓN PRIMARIA A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

Como se ha expresado anteriormente, la participación de Atención Primaria en el seguimiento de pacientes con Gammopatías monoclonales, sean GMSI, MM asintomáticos ó MM sintomáticos en diferentes fases de tratamiento es fundamental, pues permite mantener al paciente alejado del medio hospitalario, lo que es tremendamente relevante para la calidad de vida de los mismos, evitando carga emocional injustificada.

Para que este principio no cree disfunciones en la atención directa del paciente ó en las relaciones entre el personal de A. Primaria y de A. Especializada, es fundamental la comunicación fluida entre todas las partes implicadas, mediante informes correctos, facilidad de comunicación oral instantánea y rápida disponibilidad tanto del Sº de Urgencias como de las Consultas de Hematología, sin demoras que pongan en peligro la situación de los pacientes con problemas.

En el ANEXO XIII se intenta sistematizar estas situaciones.

11. COMENTARIOS SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS Y POSIBLE DERIVACIÓN DEL PACIENTE A CENTROS DE REFERENCIA

Como se ha expresado anteriormente, los ensayos clínicos son la única posibilidad de avance en cualquier campo de la Medicina donde no se haya conseguido una curación del 100%. Por tanto, en la Oncohematología en general y en el Mieloma en particular es fundamental tratar a los pacientes en el seno de ensayos clínicos. Éstos pueden referirse a tres apartados:

- Ensayos clínicos referidos al tratamiento de primera línea del Mieloma, sea para pacientes susceptibles de tratamiento con altas dosis, ó en pacientes que no puedan recibir estos tratamientos: Todos los Hospitales de la Comunidad deberán hacer los máximos esfuerzos para acceder a estos ensayos. Sería deseable que aquellos centros que por la razón que fuera no tengan abiertos estos ensayos, consideraran proponer a los pacientes que sean candidatos adecuados a los mismos su derivación al Hospital mas cercano que los tenga disponibles.
- Ensayos con Fármacos experimentales para pacientes refractarios: Ver lo referido en el apartado 6.2.3.
- Ensayos referidos al tratamiento de las complicaciones y a la calidad de vida: son ensayos de fácil realización en cualquier centro, en los que es aplicable lo dicho hasta ahora.

10 GLOSARIO DE TÉRMINOS

GESTIÓN POR PROCESOS

ACTIVIDAD

Es la agrupación de tareas para facilitar su gestión. La secuencia ordenada de actividades da como resultado un subproceso o un proceso.

CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

Especificaciones o cualidades que deben cumplir los productos/servicios/procesos, para ser capaces de satisfacer las necesidades de los clientes

DEFINICIÓN FUNCIONAL DEL PROCESO

Definición clara y práctica del proceso a través de las funciones que realiza.

DESTINATARIOS DEL PROCESO

Quienes reciben o son usuarios de los productos y/o servicios que se obtienen del proceso. Personas o estructuras organizativas sobre los que la salida del proceso tiene impacto (y, por tanto, van a exigir que todo haya funcionado correctamente).

EXPECTATIVAS DE LOS DESTINATARIOS

Es lo que esperan del servicio que van a recibir.

GESTIÓN POR PROCESOS

Sistema de gestión enmarcado en los principios de Calidad Total, que pretende facilitar a los profesionales el conocimiento de aquellos aspectos que hay que mejorar y las herramientas para lograrlo.

La gestión por procesos implica “reordenar los flujos de trabajo de forma que aumenten la satisfacción del cliente y faciliten las tareas de los profesionales”

La gestión por procesos es un modelo de gestión que entiende a la organización como un conjunto de procesos globales orientados a la consecución de la calidad total y a la satisfacción del cliente, frente a la concepción clásica de la organización como una serie de departamentos con funciones específicas.

LIMITE INICIAL

Momento de entrada del paciente en el proceso. Se establece la actividad que pone en marcha el proceso.

LÍMITE FINAL

Momento de salida del paciente del proceso. Se establece la actividad que da por concluido el proceso.

LÍMITES MARGINALES

Constituidos por aquellas actividades que, aún estando relacionadas con el proceso, no se van a gestionar dentro del mismo.

MISIÓN DEL PROCESO

Descripción de la razón de ser del proceso: que, para qué y para quién.

PROCEDIMIENTO

Conjunto de instrucciones que hacen referencia a cómo se deben realizar una serie de tareas para conseguir un objetivo.

PUERTA DE ENTRADA EN EL PROCESO

Entendiendo como tal la vía de llegada del paciente al proceso.

PUERTA DE SALIDA DEL PROCESO

Entendiendo como tal la vía de salida del paciente del proceso

PROCESO

Organización lógica de personas, materiales, energía, equipos y procedimientos en actividades de trabajo, diseñadas para generar un resultado específico.

PROCESO ASISTENCIAL

Conjunto de actividades asistenciales interrelacionadas, necesarias para conseguir el objetivo de satisfacer las necesidades de salud del paciente.

PROCESO ASISTENCIAL ONCOLÓGICO

Proceso asistencial relacionado con el cáncer.

RESPONSABLE DEL PROCESO

Es el profesional que va a tener encomendada la responsabilidad de la gestión y mejora del proceso.

11

GLOSARIO DE SIGLAS

AEMPS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AINES

Antiinflamatorios no-esteroides.

CAE

Consulta de Atención Especializada.

CEIC

Comite Ético de Investigación Clínica.

CRO

Contract Research Organization” (Empresas de gestión de investigación por ensayos clínicos).

DUE

Diplomado/a Universitario en Enfermería.

EAC

Electroforesis en Acetato de Celulosa.

EC

Electroforesis en Acetato de Celulosa.

EEF

Espectro Electroforético.

EGA

Electroforesis en gel de azarosa.

EICH

Enfermedad injerto contra huésped.

EPO

Eritropoyetina.

FDG

18 Fluor Deoxi- Glucosa.

F-FDG PET

Tomografía de Emisión de Positrones con 18 Fluor Deoxi- Glucosa.

FLC

Cadenas ligeras libres (“Free light Caín”).

GMSI

Gammapatía Monoclonal de significado incierto.

HISF

Hibridación in situ Fluorescente.

HLA

“Human Leucocyte Antigen”.

IGH

Cadena pesada de inmunoglobulinas.

ISS

“International score system”.

MAP

Médico de Atención Primaria.

MM

Mieloma Múltiple.

PAAF

Punción Aspiración con aguja fina.

PCR

Proteína C Reactiva.

PET

Tomografía de Emisión de Positrones.

RM

Resonancia Magnética.

ROTI

Daño relacionado con órgano final (“Related organ or Tissue impairment”).

TC

Tomografía computarizada.

TEM

Técnico especialista en Medicina Nuclear.

TER

Técnico especialista en Radiología.

12 BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Alexanian,R., Haut,A., Khan,A.U., et al (1969) Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*, 208, 1680-1685.
- Alexanian,R., Gehan,E., Haut,A., et al (1978) Unmaintained remissions in multiple myeloma. *Blood*, 51, 1005-1011.
- Alexanian, R., Barlogie, B., & Dixon, D. (1986) High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Int Med*, 105, 8-11.
- Alexanian,R., Barlogie,B., & Tucker,S. (1990) VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*, 33, 86-89.
- Alexanian,R., Dimopoulos,M.A., Delasalle,K., et al (1992) Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, 80, 887-890.
- Alexanian, R., Dimopoulos, M.A., Hester, J., et al (1994) Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood.*, 84, 4278-82.
- Alexanian,R., Weber,D., Dimopoulos,M., et al (2000) Randomized trial of alpha-interferon or dexamethasone as maintenance treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*, 65, 204-209.
- Alexanian R, Barlogie B & Dixon D. (2001) Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*, 150: 1693-5.
- Alexanian, R., Weber, D., Delasalle, K., et al (2004) Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 34, 229-234.
- Almeida J., Orfao A., Ocqueteau M., et al (1999) High-sensitive immunophenotyping and DNA ploidy studies for the investigation of minimal residual disease in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 107, 121-31.
- Anagnostopoulos, A., Weber, D., Rankin, K., et al (2003) Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*, 121, 768-771.
- Attal,M., Harousseau,J.L., Stoppa,A.M. et al (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Eng J Med*, 335, 91-97.
- Attal,M., Harousseau,J.L., Facon,T. et al (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New N Eng J Med*, 349, 2495-2502.
- Attal,M., Harousseau,J.L., Leyvraz,S. et al (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood.*, .108:3289-94.
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al (2004) Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 22: 1301-7.
- Avet-Loiseau,H., Attal,M., Moreau,P. et al (2007) Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. Epub ahead of print.

- Badros,A., Barlogie,B., Siegel,E. et al (2001) Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*, 114, 600-607.
- Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al (2001) Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*, 114: 822-9.
- Badros A, Weikel D, Salama A, et al (2006) Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*, 24: 945-52.
- Baldini L., Guffanti A., Cesana B.M. et al (1996) Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in Monoclonal Gammopathy. *Blood*, 87, 912-18.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 23: 8580-7.
- Bataille R, Durie BGM, Grenier J, et al (1986) Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol*, 4, 80-87.
- Bataille R., Boccadoro M., Klein B., et al (1992) C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*, 80, 733-37.
- Barlogie, B., Smith, L., & Alexanian, R. (1984) Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Eng J Med*, 310, 1353-1356.
- Barlogie,B., Jagannath,S., Desikan,K.R. et al (1999) Total Therapy With Tandem Transplants for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, 93, 55-65.
- Barlogie, B. (2001) High-dose therapy and innovative approaches to treatment of multiple myeloma. *Sem Hematol*, 38, 21-27.
- Barlogie, B., Desikan, R., Eddlemon, P., et al (2001) Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*, 98, 492-494.
- Barlogie, B., Tricot, G., Anaissie, E., et al (2006) Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Eng J Med.*, 354, 1021-1030.
- Barlogie,B., Kyle,R.A., Anderson,K.C. et al (2006) Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy for Multiple Myeloma: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*, 24, 929-936.
- Barosi,G., Boccadoro,M., Cavo,M. et al (2004) Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica*, 89, 717-741.
- Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al (2004) Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney International*, 65: 634-41.
- Bartlett, J.B., Tozer, A., Stirling, D., et al (2005) Recent clinical studies of the immunomodulatory drug (IMiD) lenalidomide. *Br J Cancer*, 19; 93, 613-619.
- Belch,A., Shelley,W., Bergsagel,D. et al (1988) A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer*, 57, 94-99.

- Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al (2004) Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Eng J Med*, 351: 1403-8.
- Bensinger, W.I. (2006) The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia*, .
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Eng J Med* 334: 488-93.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al (1998) Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*, 16: 593-602.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al (2001) Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 91: 1191-200.
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al (2002) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 20: 3719-36.
- Berenson, J.R., Crowley, J.J., Grogan, T.M. et al (2002) Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood*, 99, 3163-3168.
- Bilezikian JP. (2006) Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Eng J Med*, 355: 2278-81.
- Bladé J, San Miguel JF, Sanz-Sanz MA et al (1992) Treatment of melphalan-resistant multiple myeloma with vincristine, BCNU, doxorubicin, and high-dose dexamethasone (VBAD). *Eur J Cancer*, 29: 57-60.
- Blade J., Kyle R.A. (1998) Multiple myeloma in young patients: Clinical presentation and treatment approach. *Leukemia Lymphoma*; 30: 493-501.
- Bladé J., Samson D., Reece D. et al (1998a) Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 102: 1115-23
- Blade J, Fernandez-Llana P, Bosch F, et al (1998b) Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Int Med*, 158: 1889-93.
- Bladé J, San Miguel JF. *Gammopatías monoclonales*. En *Medicina Interna*, Farreras-Rozman (Eds.). Elsevier ediciones Madrid, 2004; 1758-64.
- Blade, J., Rosiñol, L., Sureda, A., et al (2005) High-dose therapy intensification versus continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*, 106, 3755-3759.
- Boccia R, Malik IA, Raja V, et al (2006). Darbepoetin alfa administered every three weeks is effective for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Oncologist*, 11: 409-17.
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al (2006) Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 98: 708-14.

- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al (2007) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*; 43: 258-70.
- Bosanquet, A.G. & Gilby, E.D. (1982) Pharmacokinetics of oral and intravenous melphalan during routine treatment of multiple myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 18, 355-362.
- Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P. et al (2001) Highly Sensitive, Automated Immunoassay for Immunoglobulin Free Light Chains in Serum and Urine. *Clin Chem*, 47, 673-80.
- Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P. (2003) Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet*, 361, 489-91.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al (2007) A Comparison of Allografting with Autografting for Newly Diagnosed Myeloma. *N Eng J Med*, 356: 1110-1120.
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. History and methods. Disponible en: <http://www.ctfphc.org>
- Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al (2006) Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Every-3-Week Darbepoetin Alfa for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia. *J Natl Cancer Inst.* 98:273-84.
- Caravita, T., Siniscalchi, A., Santinelli, S., et al (2003) Low dose thalidomide plus dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a single center experience. *Haematol.J.*, 4, S237 Abstract 333.
- Carlson, K., Hjorth, M., & Knudsen, L.M. (2005) Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure--a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *Br J Haematol*, 128, 631-635.
- Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al (1990) Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*, 12, 1779-86.
- Cavenagh JD, Croucher PJ. (2004) Bone disease. En: Richardson PG & Anderson KC (eds.). *Multiple Myeloma*. Remedica Publishing, London and Chicago: 121-46.
- Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., et al (2004) First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*, 89, 826-831.
- Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., et al (2005) Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 106, 35-39.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V, et al (1995) Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood*, 86: 4446-53.
- Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, et al (2003) Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol*, 122: 386-93.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al (2002) Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 20, 1625-34.

- Chanan-Khan,A.A., Kaufman,J.L., Mehta,J., et al (2007) Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood*, 109, 2604-2606.
- Chang JT, Green L, Beitz J. (2003) Renal failure with the use of zoledronic acid (Correspondence). *N Engl J Med*, 349: 1676-9.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al (1994)Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*, 343: 1059-63.
- Child,J.A., Morgan,G.J., Davies,F.E., et al (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348, 1875-1883.
- Clark AD, Shetty A, Soutar R. (1999) Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev*, 13: 79-90.
- Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al (2005) Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 143: 777-84.
- Cohen,H.J., Bartolucci,A.A., Forman,W.B., et al (1986) Consolidation and maintenance therapy in multiple myeloma: randomized comparison of a new approach to therapy after initial response to treatment. *J Clin Oncol*, 4, 888-899.
- Cook, G., Sharp, R.A., Tansey, P., et al (1996) A phase I/II trial of Z-Dex (oral idarubicin and dexamethasone), an oral equivalent of VAD, as initial therapy at diagnosis or progression in multiple myeloma. *Br J Haematol.*, 93, 931-934.
- D'Sa, S., Yong, K., Kyriakou, C., et al (2004) Etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin successfully cytoreduces resistant myeloma patients and mobilizes them for transplant without adverse effects. *Br J Haematol*, 125, 756-765.
- D'Sa S, Abilgaard N, Thige j et al (2007) Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol*, 137: 49-63 .
- Dammacco F, Silvestris F, Castoldi GL, et al (1998) The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res*, 28: 127-34.
- Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. (2001) Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 113: 172-9.
- De la Rubia,J., Blade,J., Lahuerta,J.J., et al (2006) Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica.*, 91, 621-627.
- Desikan K.R., Dhodapkar M.V., Hough A et al (1997) Incidence and impact of light chain

associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leukemia Lymphoma*, 27, 315-19.

Desikan R, Veksler Y, Raza S, et al (2002) Nephrotic proteinuria associated with high-dose pamidronate in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 119: 496-9.

Di Raimondo, F., Pennisi, A., Buglio, D., et al (2003) Combination of Thalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in refractory-relapsed multiple myeloma. *Hematol J*, 4, S241 (Abstract 343).

Diamond TH, Hartwell T, Clarke W, Manoharan A. (2004) Percutaneous vertebroplasty for acute vertebral body fracture and deformity in multiple myeloma: a short report. *Br J Haematol*, 124: 485-7.

Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T, et al (1993) Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med*, 94, 57-61.

Dimopoulos, M.A., Zervas, K., Kouvatseas, G., et al (2001) Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann.Oncol.*, 12, 991-995.

Dimopoulos, M.A., Anagnostopoulos, A., & Weber, D. (2003) Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol*, 21, 4444-4454.

Dimopoulos, M.A., Hamilos, G., Zomas, A., et al (2004) Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol.J.*, 5, 112-117.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al (2006) Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*, 91: 968-71.

Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. (2004) Multiple Myeloma. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2583-636.

Djulfbegovic, B., Blumenreich, M., Hadley, T., et al (1992) Meta-analysis of chemotherapy in multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 10, 1366-1367.

Djulfbegovic B, Wheatley K, Ross J, et al (2002) Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003188.

Drayson M, Tang L.X., Drew R. et al (2001) Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma, *Blood*, 97, 2900-02.

Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, et al (2002) Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 20: 2382-7.

Durie BGM, Salmon SE. (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 36, 842-854.

- Durie B, Waxman A, D'Agnolo D. (2002) Whole-Body F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* ; 43:1457-1463.
- Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al (2003) Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*, 4: 379-98.
- Durie,B.G., Jacobson,J., Barlogie,B., et al (2004) Magnitude of response with myeloma front-line therapy does not predict outcome: importance of time to progression in south-west oncology group chemotherapy trials. *J Clin Oncol*, 22, 1857-1863.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. (2005) Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 353: 99-102.
- Durie BG, Harousseau JL, San Miguel JF et al International Myeloma Working Group (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-1473.
- Ely S. (2006) Using aspirates for multiple myeloma research probaly excludes important data. *Br J Haematol*, 134, 245-6.
- Esparis-Ogando A, Alegre A, Aguado B, et al (2005) Bortezomib Is An Efficient Agent In Plasma Cell Leukemias. *Int J Cancer*, 114, 665-7.
- Facon,T., Mary,J.L., Hulin,C. et al (2006) Major Superiority of Melphalan – Prednisone (MP) + Thalidomide (THAL) over MP and Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Elderly Patients with Multiple Myeloma. (Abstract).*Blood*, 106.
- Fernand,J.P., Katsahian,S., Divine,M. et al (2005) High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*, %20;23, 9227-9233.
- Fernand, J.P., Ravaud, P., Chevret, S., et al (1998) High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 92, 3131-3136.
- Findlay GF. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. (1984) *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47: 761-8.
- Fonseca,R., Barlogie,B., Bataille,R. et al (2004) Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.*, 64, 1546-1558.
- Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al (2003) Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg*, 98: 21-30.

- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al (2001) Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol*, 19: 2875-82.
- García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. (2001) Empleo de bisfosfonatos en el tratamiento del mieloma múltiple. En: García-Conde J (ed.). *Hematología, citocinas, inmunoterapia y terapia celular*. Arán Ediciones, Madrid; 1011-25.
- García-Sanz, R., González-Fraile, M.I., Sierra, M., et al (2002) The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J*, 3, 43-48.
- García-Sanz, R., González-Porras, J.R., Hernández, J.M., et al (2004) The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 18, 856-863.
- García-Sanz, R. (2006) Thalidomide in multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*, 7, 195-213.
- Galton, D.A. & Brito-Babapulle, F. (1987) The management of myelomatosis. *Eur J Haematol*, 39, 385-398.
- Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, et al (1995) Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Intern Med*, 155: 2069-74.
- Gertz, M.A., Lacy, M.Q., Inwards, D.J., et al (1999) Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 23, 221-226.
- Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. (1978) Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol*, 3: 40-51.
- Glasmacher, A., Hahn, C., Hoffmann, F., et al (2006) A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 132, 584-593.
- Goldschmidt, H., Hegenbart, U., Wallmeier, M., et al (1997) Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 98, 736-744.
- Greipp P.R., Raymond N.M., Kyle R.A, et al (1985) Multiple Myeloma: Significance of Plasmablastic Subtype in Morphological Classification. *Blood*, 65, 305-10.
- Greipp P. R., Leong T., Bennett J.M. et al (1998) Plasmablastic Morphology—An Independent Prognostic Factor With Clinical and Laboratory Correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Myeloma Trial E9486 Report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood*, 91, 2501-07.

- Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG et al International Myeloma Working Group (2005) International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 25, 3412-20.
- Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, et al (1992) Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol*, 10: 134-42.
- Gucalp R, Theriault R, Gill I, et al (1994) Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med*, 154: 1935-44.
- Gutierrez, N.C., Castellanos, M.V., Martin, M.L. et al (2007) Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia*, 21, 143-150.
- He, Y., Wheatley, K., Clark, O., Glasmacher, A. et al (2007) Tratamiento precoz versus tardío para el mieloma múltiple en estadio temprano (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, Número 1 John Wiley & Sons, Ltd.), Chichester, UK.
- Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al (2003) Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*, 122: 394-403.
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al (2007) Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*; 12: 231-42.
- Hentschel SJ, Burton AW, Fourney DR, et al (2005) Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty performed at a cancer center: refuting proposed contraindications. *J Neurosurg Spine*, 2: 436-40.
- Hernandez, J.M., Garcia-Sanz, R., Golvano, E., et al (2004) Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 127, 159-164.
- Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al (1993) Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur J Haematol* 50, 95-102.
- Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, et al (2001) Second Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 13: 88-90.
- Hussein, M.A. (2003) Modifications to therapy for multiple myeloma: pegylated liposomal Doxorubicin in combination with vincristine, reduced-dose dexamethasone, and thalidomide. *Oncologist*., 8 Suppl 3:39-45., 39-45.

- Iggo N, Palmer AB, Severn A, et al (1989) Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure: a worthwhile treatment. *Q J Med*, 73: 903-10.
- International Myeloma Working Group. (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*, 121, 794-757.
- Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. (1997) Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM*, 90: 773-80.
- Jacobson DR, Zolla-Pazner S. (1986) Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Semin Oncol*, 13: 282-90.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, et al (2003) A new staging system for multiple myeloma patients based on the southwest oncology group (SWOG) experience. *Br J Haematol*, 122, 441-50.
- Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J., et al (2004) A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*, 127, 165-172.
- Jagannath,S., Barlogie,B., Berenson,J.R., et al (2005) Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer*, 103, 1195-1200.
- Jang JS, Lee SH. (2005) Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine*, 2: 243-8.
- Jensen ME, Kallmes DE. (2002) Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J*, 8: 194-206.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA et al (1990) Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med*, 150: 863-9.
- Juliusson, G., Celsing, F., Turesson, I., et al (2000) Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol*, 109, 89-96.
- Kastritis,E., Anagnostopoulos,A., Roussou,M., et al (2007) Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica*, 92, 546-549.
- Katzmann JA, Clark R, Wiegert E, et al (1997) Identification of monoclonal proteins in serum: a quantitative comparison of acetate, agarose gel, and capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, 18, 1775-80.
- Kumar S., Rajkumar S.V., Kyle R.A., et al (2005) Prognostic Value of Circulating Plasma Cells in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *J Clin Oncol*, 23, 5668-5674.

- Keren D.F., Warren J.S., Lowe J.B. (1988) Strategy to diagnose monoclonal gammopathies in serum: high-resolution electrophoresis, immunofixation, and kappa/lambda quantification. *Clin Chem*, 34, 2196-01.
- Kes P, Pecanic Z, Getaldic B, et al (1996) Treatment of hyperviscosity syndrome in the patients with plasma cell dyscrasias. *Acta Med Croatica*, 50(4-5):173-7.
- Knop S, Gerecke C, Topp MS et al (2006). Lenalidomide (Revlimid[®]), Adryamicin and Dexamethasone is safe, and effective in treatment of relapsed Multiple Myeloma –First results of a German Multicenter phase I/II trial. *Blood*, 108 (11): 125a.
- Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al (1994) Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*, 53: 207-12.
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. (2000) Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*, 65: 175-81.
- Kornfeld P, Fox S, Maier K, Mahjoub M. (1992) Ten years experience with therapeutic apheresis in a community hospital. *J Clin Apher*, 7: 63-8.
- Korzets A, Tam F, Russell G, et al (1990) The role of continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal failure due to multiple myeloma. *Am J Kidney Dis*; 16: 216-23.
- Kroger,N., Zeller,W., Hassan,H.T., et al (1998) Successful mobilization of peripheral blood stem cells in heavily pretreated myeloma patients with G-CSF alone. *Ann.Hematol.*, 76, 257-262.
- Kropff, M.H., Lang, N., Bisping, G., et al (2003) Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 122, 607-616.
- Kyle J.A. (1975) Multiple myeloma-review of 869 cases. *Mayo Clinical Proceedings*, 50, 29-40.
- Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al (2002) A Long-Term Study Of Prognosis In Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance. *N Eng J Med*, 346, 564-69.
- Kyle,R.A. & Rajkumar,S.V. (2004) Multiple myeloma. *N Eng J Med*, 351, 1860-1873.
- Kyle R.A., Bladé J., Rajkumar S.V., Monoclonal Gammopathies of undetermined significance. En: Malpas J.S., Bregsagel D.E., Kyle R.A., Anderson K.C.(eds.) *Myeloma: biology an management*. 3^a ed. Philadelphia: Saunders. (2004): 315-52.
- Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al (2006) Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Eng J Med*, 354, 1362-9.
- Kyriakou, C., Thomson, K., D'Sa, S., et al (2005) Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 129, 763-770.

- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al (1992) Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet*; 340: 1049-52.
- Lahuerta J.J., Grande C., Martinez-Lopez J., et al (2003) Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Espanol de Sindromes Linfoproliferativos/Transplante Autologo de Medula Osea phase II trial. *Br J Haematol*, 120, 296-303.
- Lane JM, Hong R, Koob J, et al (2004) Kyphoplasty enhances function and structural alignment in multiple myeloma. *Clin Orthop Relat Res*; 426: 49-53.
- Lazzarino M., Corso A., Barbarano L., et al (2001) DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 28, 835-839.
- Lecouvet F.E., Malghem J., Michaux L., et al (1997) Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology*, 204, 201–205.
- Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, et al (1999) Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus magnetic resonance imaging survey. *Br J Haematol*, 106,35-39.
- Lee CK, Barlogie B, Zangari M, et al (2002) Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant*; 30: 873-8.
- Lee, C.K., Barlogie, B., Munshi, N., et al (2003) DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol*, 21, 2732-2739.
- Lenhoff S., Hjorth M., Westin J et al (2006) Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol*, 133, 389-396.
- Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, et al (2001) Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine*; 26: 1631-8.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al (2001) Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*; 19: 2865-74.
- Litwin CM, Anderson SK, Philipps G, et al (1999) Comparison of capillary zone and immunosubtraction with agarose gel and immunofixation electrophoresis for detecting and identifying monoclonal gammopathies. *Am J Clin Pathol*, 112, 411-7.
- Loblaw DA, Laperriere NJ. (1998) Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol*; 16: 1613-24.

- Lopez L., Portero J.A., Borrego D. et al (1998) Alto gasto cardíaco en pacientes con Mieloma. Su prevalencia y características clínicas. *Med Clin*, 108, 214-6.
- Ludwig H, Rai K, Blade J, et al (2002) Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J*; 3: 121-30.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al (2001) Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*; 19: 558-67.
- Malani,A.K., Gupta,V., & Rangineni,R. (2006) Bortezomib and dexamethasone in previously untreated multiple myeloma associated with renal failure and reversal of renal failure. *Acta Haematol.*, 116, 255-258.
- Malpas J.S. Clinical presentation and diagnosis. En “Myeloma : Biology and management” (1998) .Edited by Malpas J.A., Bergsagel D.E., Kyle R. And Anderson K. Oxford Medical Publications.
- Mariette, X., Zagdanski, A.M., Guermazi, et al (1999) Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol*, 104,723–729.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al (2001) Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol*; 12: 1164-72.
- Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, et al (2003) Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int*; 64: 281-9.
- Martin A, Garcia-Sanz R, Hernandez J, et al (2002) Pamidronate induces bone formation in patients with smouldering or indolent myeloma, with no significant anti-tumour effect. *Br J Haematol*; 118: 239-42.
- Mateos Manteca MV. (2005) Resultados clínicos de la eritropoyetina recombinante humana en el mieloma múltiple. En: Alegre A, García-Sanz R, Giraldo P, Remacha AF, de la Rubia J y Steegmann JL (eds.). *Eritropoyetina en Hematología*. Editorial Médica Panamericana, Madrid; 149-61.
- Mateos,M.V., Hernandez,J.M., Hernandez,M.T., et al (2006) Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.*, 108, 2165-2172.
- McCarthy CS, Becker JA. (1992) Multiple myeloma and contrast media. *Radiology*; 183: 519-21.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al (1998) A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukemia in Adults. *Br J Haematol*; 100: 317-25.
- McClure D, Lai L.C., Cornell C. (1992) Pseudohyperphosphatemia in patients with multiple myeloma *J Clin Pathol*, 45, 731-2

- McLeod BC. (2000) Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher*; 15: 1-5.
- Mehta, J., Tricot, G., Jagannath, S., et al (1998) Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant*, 21, 887-892.
- Mehta J, Singhal S. (2003) Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*; 29: 467-71.
- Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, et al (2002) Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol*; 20: 2353-9.
- Mill WB, Griffith R. (1980) The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer*; 45: 647-52.
- Mirels H. (1989) Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res*; 249: 256-64.
- Misiani R, Tiraboschi G, Mingardi G, Mecca G. (1987) Management of myeloma kidney: an anti-light-chain approach. *Am J Kidney Dis*; 10: 28-33.
- Moehler, T.M., Neben, K., Benner, A., et al (2001) Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood*, 98, 3846-3848.
- Moist L, Nesrallah G, Kortas C, et al (1999) Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series. *Am J Nephrol*; 19: 45-50.
- Morgan,G.J., Davies,F.E., Cavenagh,J.D., & Jackson ,G.H. Position statment on the use of bortezomib in muliple myeloma. Confidential draft document 1. <http://www.myelomaonline.org.uk/Netcommunity/Document.Doc?&id=39> . 14-6-2005.
- Morineau,N., Tang,X.W., Moreau,P., et al (2000) Lack of benefit of CD34+ cell selected over non-selected peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a single center study. *Leukemia*, 14, 1815-1820.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al (1993) Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol*, 11, 1311-5.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al (1995) Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 13, 251-256.
- Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, et al (2005) Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol*, 16, 1824-8.

- MRC Working Party [No authors listed]. (1984) Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. MRC working party on leukaemia in adults. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 288: 1411-6.
- Mulligan M.E. (2005) Imaging techniques used in the diagnosis, staging and follow-up of patients with myeloma. *Acta Radiol*, 46: 716-724.
- Musto P, Carotenuto M. (1997) Vaccination against influenza in multiple myeloma. *Br J Haematol*; 97: 505-6.
- Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, et al (2003) Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*; 44: 1545-8.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. (1998) Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*, 16, 3832-3842.
- Nadav L., Katz B.Z., Baron S. et al (2006) Diverse niches within multiple myeloma bone marrow aspirates affect plasma cell enumeration. *Br J Haematol*, 133, 530-2.
- Nanni C, Zamagni E, Farsad M et al (2006) Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nuclear Med Imag*, 33,525-31.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods- Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. http://www.nice.org.uk/pdf/GDM_Chapter7_0305.pdf [acceso 24 de marzo del 2005].
- Nicola P, Arcuri E, Giovannini M, et al (2004) Pain syndromes in haematological malignancies: an overview. *Hematol J*, 5: 293-303.
- No authors listed (2001) Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol*, 113, 1020-1034.
- Nowrousian M.R., Brandhorst D., Sammet C. Et al (2006) Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Canc Res*, 11, 8706-14.
- Ocqueteau M., Orfao A., Almeida J., et al (1998) Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Clin Pathol*, 152, 1655-65.
- Offidani, M., Corvatta, L., Piersantelli, M.N. et al (2006a) Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 108, 2159-2164.

- Offidani M, Corvatta L, Polloni C et al (2006b). Thalidomide-Dexamethasone (Thal-Dex) vs. Interferon- α - Dexamethasone (IFN-dex) as maintenance treatment after ThaDD induction for Multiple Myeloma (MM): First analysis of a prospective randomized study. *Blood*, 108(11): 1018a.
- Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, et al (1996) Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*, 100 :624-8.
- Olujohungbe, A.B., Dunn, J.A., Drayson, M.T. et al (1996) Prednisolone added to the ABCM as treatment for multiple myeloma increases serological responses but not overall survival or the number of stable clinical responses. (Abstract). *Br J Haematol*, 92, 77.
- Ong F, Hermans J, Noordijk EM et al (1995) Is the Durie and Salmon diagnostic classification system for plasma cell dyscrasias still the best choice?. Application of three classification systems on a large population-based registry on paraproteinaemia and multiple myeloma. *Ann Hematol*, 70, 19-24.
- Osterborg, A., Ehrsson, H., Eksborg, S. et al (1989) Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25, 899-903.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al (1996) Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, 87: 2675-82.
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al (2002) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, 20: 2486-94.
- Palumbo, A., Giaccone, L., Bertola, A., et al (2001) Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, 86, 399-403.
- Palumbo, A., Bertola, A., Falco, P., et al (2004a) Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J*, 5, 318-324.
- Palumbo, A., Bringhen, S., Petrucci, M.T., et al (2004b) Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*, 104, 3052-3057.
- Palumbo, A., Bertola, A., Musto, P., et al (2005a) Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. *Cancer*, 104, 1428-1233.
- Palumbo, A., Falco, P., Ambrosini, et al (2005b) Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. *Eur J Haematol*, 75, 391-395.

- Palumbo,A., Bringhen,S., Caravita,T. et al (2006) Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 367, 825-831.
- Palumbo, A., Avonto, I., Bruno, B., et al (2006) Intravenous melphalan, thalidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 76, 273-277.
- Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Greipp PR, et al (1997) Prosthetic hip replacement for pathologic or impending pathologic fractures in myeloma. *Clin Orthop Relat Res*; 341: 192-205.
- Parameswaran, R., Giles, C., Boots, M., et al (2000) CCNU (lomustine), idarubicin and dexamethasone (CIDEX): an effective oral regimen for the treatment of refractory or relapsed myeloma. *Br J Haematol*, 109, 571-575.
- Patriarca, F., Prosdocimo, S., Tomadini, V., et a. (2005) Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation. *Haematologica*, 90, 278-279.
- Perez-Simon,J.A., Martino,R., Alegre,A. et al (2003) Chronic but not acute graft-versus-host disease improves outcome in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation. *Br J Haematol*, 121, 104-108.
- Perez-Simon,J.A., Martin,A., Caballero,D., et al (1999) Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 24, 1279-1283.
- Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, et al (2003) Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer*; 11: 539-47.
- Perez-Simon,J.A., Caballero,M.D., Corral,M., et al (1998) Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, 38, 385-391.
- Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. (1981) Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med*, 71: 935-40.
- Peter R, Mishra V, Fraser WD. (2004) Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *Br Med J*; 328: 335-6.
- Prince,H.M., Imrie,K., Sutherland,D.R. et al (1996) Peripheral blood progenitor cell collections in multiple myeloma: predictors and management of inadequate collections. *Br J Haematol*, 93, 142-145.
- Raje,N., Powles,R., Kulkarni,S. et al (1997) A comparison of vincristine and doxorubicin infusional chemotherapy with methylprednisolone (VAMP) with the addition of weekly cyclophosphamide (C-VAMP) as induction treatment followed by autografting in previously untreated myeloma. *Br J Haematol*, 97, 153-160.

- Raje, N., Hideshima, T., & Anderson, K.C. (2006) Therapeutic use of immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 6, 1239-1247.
- Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ et al (1999) Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 17, 1551-7.
- Rajkumar, S.V., Fonseca, R., Lacy, et al (1999) Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 23, 1267-1272.
- Rajkumar,S.V., Hayman,S., Gertz,M.A., et al (2002) Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin.Oncol*, 20, 4319-4323.
- Rajkumar,S.V., Gertz,M.A., Lacy,M.Q. et al (2003a) Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*, 17, 775-779.
- Rajkumar,S.V. (2003b) Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematol*, 40, 17-22.
- Rajkumar SV, Kyle RA. (2004) Approach to management and supportive care. En: Richardson PG & Anderson KC (eds.). *Multiple Myeloma*. Remedica Publishing, London and Chicago; 147-72.
- Rajkumar,S.V., Hayman,S.R., Lacy,M.Q., et al (2005) Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 106, 4050-4053.
- Rajkumar,S.V., Blood,E., Vesole,D. et al (2006a) Phase III Clinical Trial of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 24, 431-436.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N et al (2006b). A randomised phase III trial of Lenalidomide plus high -dose Dexamethasone versus Lenalidomide plus low-dose Dexamethasone in newly diagnosed Multiple Myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*, 108 (11): 239a-240a.
- Rawstron A. C., Davies F. E., DasGupta R et al (2002) Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. *Blood*, 100, 3095-100.
- Ramos L, de Las Heras JA, Sanchez S, et al (2006) Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 77: 7-13.
- Rayner HC, Haynes AP, Thompson JR, et al (1991) Perspectives in multiple myeloma: survival, prognostic factors and disease complications in a single centre between 1975 and 1988. *Q J Med*, 79: 517-25.

- Reinhart WH, Lutolf O, Nydegger UR, et al (1992) Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenstrom and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J Lab Clin Med*, 119: 69-76.
- Riccardi,A., Mora,O., Tinelli,C. et al (2000) Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer*, 82, 1254-1260.
- Richardson, P.G., Barlogie, B., Berenson, J., et al (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 348, 2609-2617.
- Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., et al (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 352, 2487-2498.
- Rifkin,R.M., Gregory,S.A., Mohrbacher,A., et al (2006) Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer*, 106, 848-858.
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al (2002) Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood*, 100: 2303-20.
- Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al (2000) Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*, 82: 1261-5.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*, 98: 1735-44.
- Rosiñol, L., Cibeira, M.T., Uriburu, C., et al (2006a) Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 76, 405-408.
- Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV et al (2006b). Alternating Bortezomib and Dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed younger patients with Multiple Myeloma: Results of a PETHEMA phase II trial. *Blood*, 108(11): 879a-880a.
- Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S, et al (2007) Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc*, 82:428-34.
- Russell JA, Fitzharris BM, Corringham R, et al (1978) Plasma exchange v peritoneal dialysis for removing Bence Jones protein. *Br Med J*; 2: 1397.

- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, et al (1996) Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ*;312:71-72.
- Sahebi,F., Spielberger,R., Kogut,N.M. et al (2006) Maintenance thalidomide following single cycle autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 37, 825-829.
- Sakhuja V, Jha V, Varma S, et al (2000) Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail*, 22: 465-77.
- San Miguel J.F., Garcia-Sanz R., Gonzalez M. et al (1995) A New Staging System for Multiple Myeloma Based on the Number of S-Phase Plasma Cells. *Blood*, 85, 448-455.
- San Miguel JF, Bladé J, García-Sanz R. (1999) Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 84: 36-58.
- San Miguel JF, Lahuerta JJ, Garcia-Sanz R. et al (2000) Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematol J*; 1: 28-36.
- San Miguel JF, Sánchez-Guijo FM. (2002) *Cuestiones en Hematología*. Harcourt ediciones Madrid. 135-41.
- San Miguel J.F., Almeida J., Mateo G., et al (2002) Immunophenotypic evaluation of the plasma cell compartment in multiple myeloma: a tool for comparing the efficacy of different treatment strategies and predicting outcome. *Blood*, 99, 1853-56.
- San Miguel J.F., Gutierrez N.C., Mateo G., et al (2006) Conventional diagnostics in multiple myeloma. *Eur J Cancer*, 42, 1510-19.
- San Miguel,J., Blade,J., Boccadoro,M. et al (2006) A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *Oncologist*, 11, 51-61.
- Sarasquete M.e., Garcia-Sanz R., Gonzalez D., et al (2005) , Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica*, 90, 1365-72.
- Sarosy,G., Leyland-Jones,B., Soochan,P., et al (1988) The systemic administration of intravenous melphalan. *J Clin Oncol*, 6, 1768-1782.
- Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. (1982) Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med*, 96: 47-50.
- Segeren,C.M., Sonneveld,P., van der,H.B. et al (1999) Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol*, 105, 127-130.
- Sharland A, Snowdon L, Joshua DE, et al (1997) Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma-induced renal failure. *Am J Kidney Dis*, 30: 786-92.

- Silvestris F, Romito A, Fanelli P, et al (1995) Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in progressing multiple myeloma. *Ann Hematol*, 70: 313-8.
- Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., et al (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 341, 1565-1571.
- Singhal, S., Powles, R., Sirohi, B., et al (2002) Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 30, 673-679.
- Smetana S, Michlin A, Rosenman E, et al (2004) Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis a case report. *Clin Nephrol*, 61: 63-7.
- Smith A, Wisloff F and Samson D - UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. (2005) Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 132, 410-451.
- Solling K, Solling J. (1988) Clearances of Bence-Jones proteins during peritoneal dialysis or plasmapheresis in myelomatosis associated with renal failure. *Contrib Nephrol*, 68: 259-62.
- Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al (1994) Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer*, 30A: 22-7.
- Speed, D.E., Galton, D.A., & Swan, A. (1964) Melphalan in the treatment of myelomatosis. *Br Med J*, 1, 1664-1669.
- Spencer A, Prince M, Roberts AW et al (2006). First analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) trial of Thalidomide and alternate day Prednisolone following autologous stem cell transplantation (ASCT) for patients with Multiple Myeloma (ALLG MM6). *Blood*, 108 (11): 22a.
- Srkalovic, G., Elson, P., Trebisky, B., et al (2002) Use of melphalan, thalidomide, and dexamethasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Med Onco.*, 19, 219-226.
- Stewart, A.K., Vescio, R., Schiller, G. et al (2001) Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 19, 3771-3779.
- Sundaresan N, Sachdev VP, Holland JF, et al (1995) Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. *J Clin Oncol*; 13: 2330-5.
- Sureda, A., Bladé, J., Lahuerta, J.J. et al (2004) Influence of Age on Survival after a Tandem Hematopoietic Stem Cell Transplantation Procedure in Patients with Multiple Myeloma: Results of the Prospective GEM-2000 Protocol. (Abstract). *Blood*, 104, 930a.

- Terstra W.E., Lochorst H.M., Blomjous F. et al (1992) Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biosies and aspirates in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 82, 46-49
- Tertti R, Alanen A, Remes K. (1995) The value of MRI in screening myeloma lesions of the lumbar spine *Br J Haematol*, 91,658–60.
- Torra R, Blade J, Cases A, et al (1995) Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol*; 91: 854-9.
- TosiP, Zamagni E, Cellini C et al (2004) Thalidomide alone or in combination with Dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haemat*, 73 : 98-103.
- Tricot, G., Barlogie, B., Jagannath, S., et al (1995a) Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood*, 86, 4250-4256.
- Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D., et al (1995b) Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood*, 85, 588-596.
- Tricot,G., Alberts,D.S., Johnson,C., et al (1996) Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res*, 2, 947-952.
- UK myeloma forum (2001) British Committee for Standards in Haematology. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 115, 522-540.
- Van de Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, et al Stage I multiple myeloma: value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis. *Radiology* 1996; 201:243-246
- Van Gameraen II, Hazenberg BP, Bijzet J et al (2006) Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheumatoid*; 54, 2015-21.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL et al (1989) Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology*, 39: 1255-7.
- Vesole, D.H., Crowley, J.J., Catchatourian, R., et al (1999) High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol.*, 17, 2173-2179.
- Vigneau,C., Ardiet,C., Bret,M., et al (2002) Intermediate-dose (25mg/m²) IV melphalan for multiple myeloma with renal failure. *J Nephrol.*, 15, 684-689.
- Wahlin A, Lofvenberg E, Holm J. (1987) Improved survival in multiple myeloma with renal failure. *Acta Med Scand*, 221: 205-9.
- Wallington M, Mendis S, Premawardhana U, et al (1997) Local control and survival in spinal cord compression from lymphoma and myeloma. *Radiother Oncol*, 42: 43-7.
- Wang,M., Delasalle,K., Giralt,S., et al (2005a) Rapid Control of Previously Untreated Multiple Myeloma with Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Followed by Early Intensive Therapy. (Abstract).*Blood*, 106, 784.

- Wang,M., Weber,D.M., Delasalle,K., et al (2005b) Thalidomide-dexamethasone as primary therapy for advanced multiple myeloma. *Am J Hematol*, 79, 194-197.
- Weber DM, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, et al (1997) Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*, 97, 810-14
- Weber,D., Rankin,K., Gavino,M., et al (2003) Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J.Clin.Oncol.*, 21, 16-19.
- Weber, D. (2005) Lenalinomide (CC-5013, Revlimid) and other Imids. *Haematologica*, 90, 24-25. Abstract PL5.02.
- WHO. WHO Guidelines: Cancer Pain Relief, 2nd edn. World Health Organization, Geneva, 1986.
- Winearls CG. (1995) Acute myeloma kidney. *Kidney Int*, 48: 1347-61.
- Wisloff F, Andersen P, Andersson TR, et al (1991) Incidence and follow-up of asymptomatic multiple myeloma. The myeloma project of health region I in Norway. II. *Eur J Haematol* 47, 338-41.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. (2006) Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*, 144: 753-61.
- Wu MJ, Kumar KS, Kulkarni G, et al (1987) Multiple myeloma in naproxen-induced acute renal failure. *N Engl J Med*, 317: 170-1.
- Young RF, Post EM, King GA. (1980) Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*, 53: 741-8.
- Yussim E, Schwartz E, Sidi Y, et al (1998) Acute renal failure precipitated by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in multiple myeloma. *Am J Hematol*, 58: 142-4.
- Zangari, M., Anaissie, E., Barlogie, B., et al (2001) Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, 98, 1614-1615.
- Zangari, M., Siegel, E., Barlogie, B., et al (2002) Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*, 100, 1168-1171.
- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al (2006) Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol*, 134: 620-3.
- Zonder,J.A., Barlogie,B., Durie,B.G.M. et al (2006) Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood*, 108, 403-404.
- Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, et al (1988) Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int*, 33: 1175-80.

CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. BMJ 1996;312:71-72.

Canadian Task Force on Preventive Health Care. History and methods. Disponible en: <http://www.ctfphc.org>

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods- Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. http://www.nice.org.uk/pdf/GDM_Chapter7_0305.pdf [acceso 24 de marzo del 2005].

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods - Chapter 11 Creating guideline recommendations http://www.nice.org.uk/pdf/GDM_Chapter11_0305.pdf [acceso 24 de marzo del 2005].

GESTIÓN POR PROCESOS

JUNTA DE ANDALUCÍA. Guía de Diseño y Mejora Continua de Procesos Asistenciales. Sevilla: Consejería de Salud; 2001.

Guía para la Gestión de Procesos. Dirección de Asistencia Sanitaria. Servicio Vasco de Salud. 1999.

Guías de Práctica Clínica en Cáncer en Cataluña. Oncoguía de Pulmón. Plan Director de Oncología de Cataluña. 2001-2004.

Guías para la gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el Cáncer: "Proyecto Oncoguías". Junta de Castilla y León.

