

Hematoguía MiELOMA



versión 5.2

Grupo de Estudio de Gammopatías
Monoclonales de Castilla y León

2024



Sociedad Castellano-Leonesa de
Hematología y Hemoterapia

Editado por: **Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia**

ISBN: **978-84-09-63242-8**

© Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción o transmisión
por procedimientos electrónicos o mecánicos sin el permiso del autor.

Autores

Carlos Aguilar Franco

Complejo Asistencial de Soria

Abelardo Báñez García

Complejo Asistencial de Ávila

Alejandra Blum Domínguez

Hospital Campo Grande.
Grupo Recoletas. Valladolid

Julio Dávila Valls

Complejo Asistencial de Ávila

Fernando Escalante Barrigón

Complejo Asistencial
Universitario de León

Alfonso García de Coca

Hospital Clínico
Universitario de Valladolid

Aránzazu García Mateo

Complejo Asistencial de Segovia

Verónica González de la Calle

Complejo Asistencial
Universitario de Salamanca

Comité de revisión

Abelardo Bárez García
Complejo Asistencial de Ávila

Fernando Escalante Barrigón
Complejo Asistencial
Universitario de León

Verónica González de la Calle
Complejo Asistencial
Universitario de Salamanca

María Victoria Mateos Manteca
Complejo Asistencial
Universitario de Salamanca

Noemí Puig Morón
Complejo Asistencial
Universitario de Salamanca

Índice interactivo

1. Diagnóstico

8

Sección 1	Criterios de Sospecha	10
Sección 2	Criterios Diagnósticos de Gammopatías Monoclonales (IMWG-2014)	12
Sección 3	Pruebas y Exámenes Complementarios	16
Sección 4	Estadía	22
Bibliografía		24

2. Estrategias de seguimiento

28

Sección 1	Mieloma Múltiple	30
Sección 2	Mieloma Quiescente	32
Sección 3	GMSI	34
Sección 4	Criterios de Derivación de Atención Primaria a Atención Especializada	36
Bibliografía		37

3. Tratamiento

40

Consideraciones generales		42
Sección 1	Primera Línea. Candidatos a TAPH	43
	Bibliografía	49
Sección 2	Primera Línea. No-Candidatos a TAPH	51
	Algoritmo de tto. de 1ª línea	56
	Bibliografía	57
Sección 3	Mieloma en recaída/refractario	61
	Esquema de tto. del MMRR	70
	Bibliografía	72

4. Criterios de respuesta

76

Sección 1	Criterios de Respuesta IMWG-2016	78
Sección 2	Criterios de Progresión / Recaída	84
Sección 3	Medidores de Eficacia en Ensayos Clínicos	88
Bibliografía		90

5. Tratamiento de soporte

92

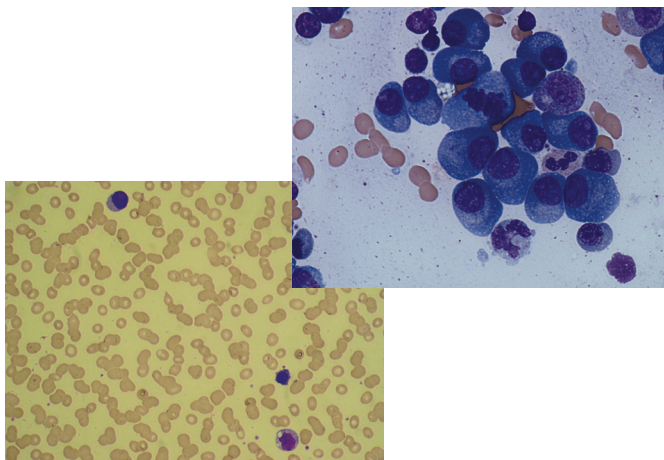
Sección 1	Enfermedad ósea. Hipercalcemia	94
Bibliografía		97
Sección 2	Manejo del Dolor	98
Sección 3	Insuficiencia Renal	103
Bibliografía		105
Sección 4	Anemia	106
Bibliografía		107
Sección 5	Compresión medular	108
Bibliografía		108
Sección 6	Neuropatía periférica	109
Bibliografía		110
Sección 7	Enfermedad Tromboembólica	111
Bibliografía		112
Sección 8	Infecciones	113
Bibliografía		116

6. Anexos

118

Glosario

152



Diagnóstico

SECCIÓN 1

Criterios de Sospecha

CLINICA CRAB

1. **Dolor óseo** (aparece hasta en el 75% de los pacientes)
 - Es de características mecánicas.
 - Afecta sobre todo al esqueleto axial.
 - En radiología simple (Rx) o en TAC se pueden ver lesiones osteolíticas o “en sacabocados”.
 - Rx: Osteoporosis con aplastamientos vertebrales, recomendamos realizar una prueba de imagen más sensible que descarte que la causa de la lesión vertebral sea el mieloma.
 - Hay que ampliar el estudio ante una fractura patológica.
2. **Anemia** (65%): debilidad, astenia, palpitaciones... Habitualmente normocítica / normocrómica y de mecanismo central.
3. **Insuficiencia renal** (25-30%): sed, poliuria, edemas...
 - La mayoría muestran proteinuria de cadenas ligeras (Bence-Jones) y/o hipercalcemia.
4. **Hipercalcemia (25%)**: se manifiesta con síntomas como poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, astenia, estreñimiento, alteración del nivel de consciencia...

La hipercalcemia se produce por desmineralización ósea.

En caso de que hipercalcemia no tenga síntomas, recomendamos determinar el calcio iónico.

OTRAS MANIFESTACIONES

1. Alteraciones **neurológicas**: compresión medular o de raíces nerviosas.
2. **Síndrome general**: fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso.
3. **Infecciones** de repetición:
 - Pulmonares o urinarias.
 - Bacterianas: neumococo, *Haemophilus* u otros bacilos gram-negativos (BGN).
4. **Hiperviscosidad**: astenia, cefalea, vértigo, somnolencia, diplopia, insuficiencia cardíaca, sangrado.
5. **Hemorragias** por trombopenia o alteraciones en la coagulación por interferencia de la paraproteína con las plaquetas o con los factores de coagulación.
6. **Alteraciones analíticas**: hallazgo casual, en ocasiones sin clínica CRAB asociada:
 - VSG elevada.
 - Hiperuricemia.
 - Hiperproteinemia y/o hipogammaglobulinemia y/o hipoalbuminemia.
 - Identificación de una proteína monoclonal en suero y/o en orina.

SECCIÓN 2

Criterios Diagnósticos de Gammopatías Monoclonales (IMWG-2014)

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI)

GMSI_no_IgM

Se requieren los 3 siguientes criterios:

- Componente monoclonal (CM) (IgG o IgA) en suero < 3 g/dL.
- Células plasmáticas (CP) clonales en médula ósea (MO) <10%.
- Sin evidencia de daño orgánico atribuible a la neoplasia de CP (CRAB), ni biomarcadores / criterios SLIM.

GMSI_IgM

Se requieren los 3 siguientes criterios:

- CM sérico IgM < 3 g/dL.
- Infiltración medular por linfoplasmocitos <10%
- Ausencia de clínica de anemia, síndrome constitucional o síntomas B, hiperviscosidad, adenopatías u organomegalias u otro daño orgánico (p.ej. neuropatía) atribuible al síndrome linfoproliferativo.

GMSI_de cadenas ligeras

Se requieren los 3 siguientes criterios:

- Aumento de la CLL involucrada con alteración del cociente de cadenas ligeras libres en suero (<0.26 o >1.65) en ausencia de cadena pesada por inmunofijación.
- Células plasmáticas (CP) clonales en médula ósea (MO) <10%.
- CM en orina < 500 mg/ día (orina de 24 horas).
- Sin evidencia de daño orgánico atribuible a la neoplasia de CP (CRAB), ni biomarcadores / criterios SLIM.

GAMMAPATÍAS MALIGNAS

PLASMOCITOMA SOLITARIO

Se requieren los siguientes criterios:

- Lesión ósea o de tejidos blandos única, infiltrada por CP clonales (estudio IHQ o por CMF).
- Células plasmáticas (CP) clonales en médula ósea (MO) <10%.
- Sin evidencia de daño orgánico atribuible a la neoplasia de CP (CRAB), ni biomarcadores / criterios SLIM.
- Prueba de imagen de alta sensibilidad (RM, TAC o PET-TAC) que confirme que sólo existe una única lesión.

MIELOMA MÚLTIPLE MACROFOCAL

Se requieren estos criterios:

- Infiltración medular por CP clonales (usualmente <20% CPMO).
- Lesiones líticas o plasmocitomas múltiples (≥2) en ausencia de anemia, insuficiencia renal o hipercalcemia.

MIELOMA MÚLTIPLE INDOLENTE, ASINTOMÁTICO o QUIESCENTE (MMq)

Requiere los 2 siguientes criterios:

1. CM en suero (IgG or IgA) ≥ 3 g/dL y/o CM en orina ≥ 500 mg en 24 h y/o CP en MO entre 10-60%.
2. Sin evidencia de daño orgánico atribuible a la neoplasia de CP (CRAB) ni de amiloidosis, ni biomarcadores / criterios SLIM.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (LCP) PRIMARIA

Se aplica en los pacientes con diagnóstico de MM sintomático con $\geq 5\%$ de células plasmáticas circulantes (CPC) cuantificadas en frotis de SP.

- Se debe demostrar clonalidad de estas CPC.
- El porcentaje de CPC sólo aplica al frotis (microscopio óptico).
- En le LCP secundaria se mantienen los criterios clásicos de $\geq 20\%$ y ≥ 2000 CP/mm³.

MIELOMA MÚLTIPLE (con indicación de inicio de tratamiento)

Requiere $\geq 10\%$ de CP clonales¹ en MO o una biopsia diagnóstica de plasmocitoma (óseo o extramedular) y 1 o más de los siguientes criterios:

- ☒ Daño Orgánico Atribuible al Mieloma (CRAB):
 - * Hipercalcemia: calcio sérico ≥ 1 mg/dL (≥ 0.25 mmol/L) del límite superior de la normalidad o ≥ 11 mg/dL (≥ 2.75 mmol/L).
 - * Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL/min y/o creatinina sérica ≥ 2 mg/dL (≥ 177 μ mol/L).
 - * Anemia: Hb < 10 g/dL o > 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad.
 - * Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas ≥ 5 mm en TAC, PET-TAC o Rx convencional².
- ☒ Uno o más de estos marcadores –en ausencia de CRAB– “SLIM CRITERIA”:
 - CP clonales en MO $\geq 60\%$.
 - CLL en suero alterada / no alterada ≥ 100 (además la CLL alterada debe ser ≥ 100 mg/L).
 - Presencia de > 1 lesión focal ≥ 5 mm en RMN.

1 Clonalidad: se establecerá en base a la restricción de cadenas ligeras κ/λ por CMF, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. Se recomienda estimar la infiltración (en porcentaje) de CP por biopsia de MO. En caso de disparidad entre aspirado y biopsia, se debe emplear el resultado de mayor valor.

2 Si en MO hay $< 10\%$ CP clonales, se requieren > 1 lesiones óseas para diferenciarlo del plasmocitoma solitario con mínima infiltración medular.

SECCIÓN 3

Pruebas y Exámenes Complementarios

Se debe realizar una historia clínica y exploración física completa.

* PRUEBAS DE LABORATORIO:

- ☐ Hemograma y examen de frotis de sangre periférica (% de CPC y Rouleaux). Estudio de coagulación.
- ☐ Bioquímica sérica: creatinina, urea, calcio y fósforo, proteínas totales, albúmina, beta2-microglobulina sérica, LDH y PCR. *Marcadores cardiacos.*
- ☐ Estudio de proteínas en suero
 - Electroforesis (EF) y cuantificación del CM.
 - Inmunofijación (IF).
 - Dosificación de Inmunoglobulinas (Igs).
 - Cadenas ligeras libres en suero (CLL) (κ y λ y cociente κ/λ)³.
- ☐ Estudio de proteínas en orina de 24 horas (o)
 - determinación de proteinuria total, albuminuria y cuantificación de Bence Jones (BJ)
 - EF y cuantificación del CM
 - Estudio por IF para confirmar tipo de paraproteína.

* OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

(se valorarán individualmente)⁴:

- ☐ ECG.
- ☐ Radiografía de tórax.
- ☐ Serologías víricas (VHB, VHC, VIH, SARS-CoV-2).
- ☐ Ecocardiograma.

* PRUEBAS DE IMAGEN (cualquiera de las siguientes; ver siguiente sección):

- ☐ TAC de cuerpo entero de baja dosis.
- ☐ PET-TAC.
- ☐ RMN de cuerpo entero o de columna y pelvis.
- ☐ Serie ósea (si no hay disponibilidad de otras técnicas de imagen).

* ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA (MO):

- ☐ Aspirado y/o biopsia.
- ☐ Inmunofenotipo.
- ☐ FISH (en CP purificadas).
 - Se deben realizar el estudio de: del (17/17p)⁵, t(4;14), t(11;14), t(14;16), +1q, 1p.

3 Especialmente útil en MM no secretor/oligosecretor, Mieloma de cadenas ligeras, Plasmocitoma solitario y Amiloidosis AL.

4 Valorar estudio por HLC (Heavy/light chain), espectrometría de masas y CMF en SP según disponibilidad.

5 Valorar estudio de mutaciones en TP53+ (según disponibilidad).

- * PAAF o biopsia de grasa abdominal: si hay sospecha de amiloidosis.
- * Revisión odontológica antes del inicio de tratamiento con bifosfonatos (BF)⁶.
- * Estudio con fenotipaje eritrocitario:
 - Preferiblemente al diagnóstico.
 - Recomendable antes de transfundir al paciente.
 - Imprescindible antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38 (*fenotipaje extendido*).

⁶ Si no se ha podido llevar a cabo (por la necesidad de administrarlos con urgencia), realizarla lo antes posible.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

ESTUDIO DE PROTEÍNAS EN SUERO

- La cuantificación del (de) debe realizarse por medición directa en la electroforesis (EF) (A).
- La IF o Inmunostrucción (IS) sérica son obligadas para confirmar la monoclonalidad y establecer el isotipo del componente monoclonal (A).
- Para evaluar la enfermedad mínima utilizar la IF, que es más sensible que la IS (B).
- La cuantificación de las CLL en suero se debe realizar siempre, pero es especialmente útil en:
 - MM no secretor y oligosecretor (B)⁷.
 - MM de cadenas ligeras (sobre todo con insuficiencia renal oligoanúrica).

Los valores de referencia de cociente de CLLs varían según la función renal.

ESTUDIO DE PROTEÍNAS EN ORINA

- Se recomienda: cuantificar la proteinuria total y de Bence Jones mediante EF y confirmar el tipo de cadena ligera mediante IF.
- No se recomienda cuantificar las CLL en orina (B).

PRUEBAS DE IMAGEN

La evaluación de las lesiones tanto óseas como extramedulares secundarias al MM se puede realizar mediante los siguientes métodos de imagen:

- TAC
 - Más sensible que la Rx convencional para detectar lesiones óseas y masas de partes blandas asociadas.
 - El TAC de cuerpo entero con dosis bajas de radiación debe considerarse la técnica de elección.
 - Es útil si existe dolor óseo en zonas de difícil valoración (costillas, esternón, escápulas) y para explorar regiones sintomáticas en la que la Rx no muestra hallazgos.
 - Método de elección para la obtención de biopsias percutáneas (B).
- PET-TAC con 18F-FDG
 - Recomendable en el estudio/estadiaje inicial y para la valoración de la respuesta en pacientes con plasmocitomas solitarios.
 - Necesario para la nueva definición de respuesta *“Imaging plus MRD-negative”*.
Son posibles resultados falsamente negativos en caso de hiperglucemia, tratamiento con esteroides o déficit de hexoquinasa en las CP tumorales.
- RMN (de cuerpo entero o de columna/pelvis)
 - Estudio *inicial* de Plasmocitomas Solitarios (C) y MMq (obligatorio en pacientes con MMQ y TAC de cuerpo entero normal).

– De elección en el estudio de la compresión medular (B).

- RADIOLOGÍA CONVENCIONAL (Rx):
 - Método “tradicional”.
 - De escasa sensibilidad, usar sólo cuando no se disponga de ninguna de las técnicas anteriores.
La serie ósea convencional incluye: tórax, columna cervical, dorsal y lumbar, húmeros, fémures, calota y pelvis.

ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA

- Obligado en el momento del diagnóstico del MM (A).
 - Un aspirado (AMO) puede ser suficiente, pero se aconseja la realización de biopsia (BMO) si la infiltración en el AMO es escasa y/o plantea dudas diagnósticas (B).
- Indicaciones para la repetición del estudio:
 - Confirmar la respuesta completa (RC) al tratamiento y analizar la presencia de enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría de flujo (CMF) o *Next Generation Sequencing* (NGS).
 - Estudio de citopenias no explicadas.
 - Sospecha de progresión en forma de MM oligosecretor.
 - Se debe realizar estudio FISH en CP seleccionadas para analizar: del(17/17p), t (11;14), t(4;14), t(14;16), y del1p / +1q (B).

SECCIÓN 4

Estadaje

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

- En el momento del diagnóstico todos los pacientes deberán tener calculado el estadio ISS (A, 1b).
- Se recomienda calcular el estadio ISS-R en todos los pacientes salvo en los pacientes que sólo vayan a recibir tratamiento de soporte o paliativo.

SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIAJE (ISS)

- **Estadio I**
 - Beta2-microglobulina < 3,5 mg/L y
 - Albúmina sérica ≥ 3,5 g/dL
- **Estadio II:** no cumple criterios de estadio ISS-I ni del ISS-III.
- **Estadio III:** Beta2-microglobulina ≥ 5,5 mg/L.

ISS REVISADO (ISS-R)⁷

- **ISS-R-I:**
 - ISS-I
 - Sin
 - Citogenética adversa⁸ ni LDH elevada⁹.

- **ISS-R-II:** no cumplen criterios de estadio I ni de estadio III
- **ISS-R-III:** ISS-III + Citogenética adversa⁸ o LDH elevada⁹.

R2-ISS: ISS REVISADO-2

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN	R2-ISS (riesgo)	PUNTUACIÓN
ISS-III	1.5	I (bajo)	0
ISS-II	1	II (intermedio-bajo)	0.5-1
del(17p)	1		
LDH elevada	1		
t (4;14)	1	III (intermedio-alto)	1.5-2.5
1q+	0.5		
TOTAL		IV (alto)	3-5

	I	II	III	IV
ISS	62	44	29	
R-ISS	NA	83	43	
R2-ISS	NA	109.2	68.5	37.9

Mediana de SG según índices pronósticos
NA: no alcanzada

7 Valorar otras alteraciones CG para calcular R2_ISS.

8 t(4;14), t(14;16) o del(17p).

9 Por encima del límite superior de la normalidad.

BIBLIOGRAFÍA

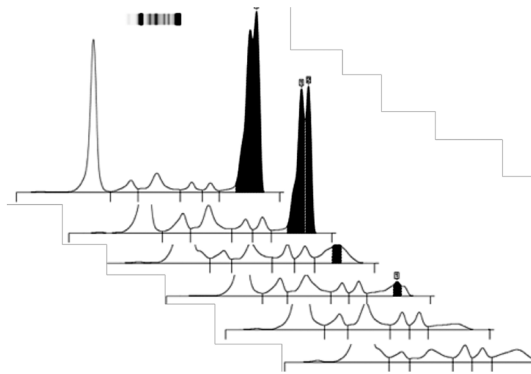
1. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):410-427. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Bladé J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):538-48. doi: 10.1016/S14702045(14)70442-5.
3. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1772-84. doi: 10.3324/haematol.2018.189159.
4. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4701-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529.
5. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J*. 2021 Dec 2;11(12):192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.
6. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
7. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):785-9. doi: 10.1182/blood-2007-08-108357.
8. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):941-6. doi: 10.1038/leu.2012.296.
9. Ríos-Tamayo R, Puig N, Algarín M, García de Veas Silva JL, Barbosa N, Encinas C, et al. The Current Role of the Heavy/Light Chain Assay in the Diagnosis, Prognosis and Monitoring of Multiple Myeloma: An Evidence-Based Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 30;11(11):2020. doi: 10.3390/diagnostics11112020.
10. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1606-10. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5356.
11. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009 Dec; 23(12):2210-21. doi: 10.1038/leu.2009.174.
12. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e302-e12. doi: 10.1016/S14702045(19)30309-2.
13. Mouloupoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Querretá JD, Roche CL, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J*. 2018 Oct 4;8(10):95. doi: 10.1038/s41408-018-0124-1.
14. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):e206-e217. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
15. Hill E, Mena E, Morrison C, Dew A, Choyke P, Lindenberg L, Kazandjian D. Diagnostic performance of 18 F-FDG-PET/CT compared to standard skeletal survey for detecting bone destruction in smoldering multiple myeloma: time to move forward. *Br J Haematol*. 2021 Apr;193(1):125-128. doi: 10.1111/bjh.17088.
16. Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Mye-

loma Working Group. Blood Cancer J. 2017 Aug 25;7(8):e599. doi: 10.1038/bcj.2017.78.

17. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016 Jun 16;127(24):2955-62. doi: 10.1182/blood-2016-01631200. Epub 2016 Mar 21.
18. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia. 2019 Jan;33(1):159-70. doi: 10.1038/s41375-018-0196-8.
19. ISS: Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):341220. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
20. R-ISS: Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
21. R2-ISS. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol. 2022 Oct 10;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.



Estrategias de Seguimiento

SECCIÓN 1

Mieloma Múltiple

Frecuencia de las visitas médicas

- Mensuales en pacientes recibiendo tratamiento activo (inducción, consolidación o mantenimiento).
- Cada 2-3 meses en pacientes en seguimiento sin tratamiento.

PRUEBAS A REALIZAR SIEMPRE

- Hemograma.
- Bioquímica general con creatinina y calcio.
- Estudios en suero:
 - Proteínas totales, dosificación de Igs y EF¹.
 - CLL en suero en MM oligo/no-secretor y de cadenas ligeras.
- Estudios en orina de 24 horas².
 - Cuantificación de la proteinuria total y de Bence Jones/EF³.

¹ En MM de cadenas ligeras se puede realizar cada 3-4 ciclos.

² Utilidad limitada en casos sin proteinuria de Bence Jones al diagnóstico.

³ Repetir cada 3-4 ciclos en casos sin proteinuria de BJ al diagnóstico para identificar un posible "escape con cadenas ligeras".

SI EL CM EN SUERO Y ORINA HA DESAPARECIDO EN LA EF

- IF en suero y en orina de 24 horas.
- Determinación de CLL en suero.

SI LA IF (S/O) SON NEGATIVAS Y LAS CLL SON NORMALES

Confirmar la RC y realizar:

- Estudio de MO: para evaluar la EMR mediante CMF y/o NGS (aplicar los criterios IMWG MRD: *"flow and/or sequencing MRD-negative"*).
- Pruebas de imagen:
 - No se recomienda repetir la serie ósea convencional.
 - Se recomienda realizar PET/TAC (aplicar el criterio de EMR del IMWG: *"imaging plus MRD-negative"*).

Estos estudios (MO y PET-TAC) se deberán repetir anualmente para confirmar la duración de la respuesta (aplicar el criterio de EMR del IMWG MRD: *"sustained MRD-negative"*).

- Otras pruebas⁴.

⁴ Determinación de HLC y espectrometría de masas (si se realizó al diagnóstico).

SECCIÓN 2

Mieloma Quiescente

- Se debe clasificar al paciente según su riesgo de progresión a MM sintomático (ver factores de riesgo).
- Los pacientes con alto riesgo de progresión a MM sintomático (>50% a los 2 años) deben ser informados y valorados individualmente:
 - Los resultados de los estudios GEM-Quiredex y ECOG E3A06 con lenalidomida ± dexametasona (1, A) avalan este tratamiento.
 - Se puede iniciar un tratamiento según los estándares de tratamiento de MM sintomático.
- Los pacientes con MMq de bajo riesgo no deben recibir tratamiento, salvo en el contexto de un ensayo clínico.

Tabla 1. TTP de MMq según criterios IMWG y Pethema

	Nº criterios	TTP (meses)
IMWG (2/20/20)	0	110
	1	68
	2	29
Pethema (CPP + inmunoparesis)	0	n.r.
	1	73
	2	23

TTP: time-to progression (tiempo hasta la progresión)

Factores de riesgo de progresión de MMq a MMs:

- **IMWG:** CM $\geq 2\text{g/dL}$; CP en MO $\geq 20\%$; cociente CLL involucrada/no involucrada ≥ 20 .
- **PETHEMA:** CPP/CPT $\geq 95\%$ e inmunoparesis.
- Otros factores que influyen en el riesgo de progresión:
 - % CP circulantes ($\geq 0.02\%$ por CMF), evolución del CM (“evolving”), HISF con [(t(4,14), 1q amp o del17p)], PCLI, proteinuria / BJ.

PRUEBAS DE IMAGEN a realizar en MMq
(exploración de cuerpo entero)

- TAC o PET/TAC.
- RMN si no se identifican lesiones líticas en la TAC o PET/TAC.

Estas pruebas se repetirán:

- a los 6 meses si había 1 lesión en el estudio por RMN basal.
- Anualmente si no había ninguna lesión en el estudio basal.
- No se recomienda realizar el estudio sólo con un serie ósea radiológica.
- Los pacientes con MMq deben ser monitorizados de forma indefinida.
- La primera monitorización tras el diagnóstico deberá realizarse a los 2-3 meses para confirmar el diagnóstico de MMq o identificar un posible patrón de progresión rápida (“evolving”).
- Se recomienda realizar una revisión cada 4-6 meses durante los 2 primeros años y después según el riesgo de progresión (B).

- Bajo: como una GMSI (ver algoritmo de seguimiento de GMSI).
- Intermedio: cada 6 meses el primer año; después, valorar la realización de revaluaciones anuales.
- Alto: cada 3-4 meses (B).

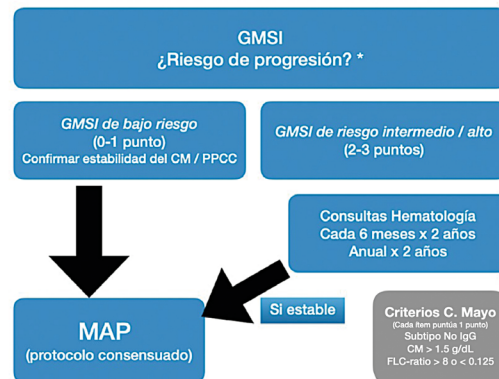
SECCIÓN 3

GMSI

- Para el diagnóstico correcto como GMSI se deben realizar las pruebas complementarias reseñadas en el cap 1.
- En los pacientes asintomáticos con GMSI IgG y CM < 1.5 g/dL se puede obviar o retrasar la realización del estudio medular y de las pruebas de imagen (D).
 - Su realización se debe valorar individualmente en el paciente joven.
 - La probabilidad de que en el AMO haya $\geq 10\%$ de CP puede calcularse con esta herramienta:
<https://istopmm.com/riskmodel/>
- Se recomienda realizar en todos los casos una evaluación clínica y analítica a los 3 y a los 6 meses del diagnóstico para confirmar la estabilidad del CM (D).
- Posteriormente se harán controles con frecuencia variable (6/12/24 meses) según el riesgo de progresión (C).
- No se debe repetir ni el estudio medular ni las pruebas de imagen realizadas al diagnóstico en las revisiones, salvo que

exista clínica sugestiva de afectación ósea o sospecha de progresión a MMs (C).

- Los pacientes con GMSI deben monitorizarse de forma indefinida, aunque el beneficio en casos de muy bajo riesgo es marginal.
- No es necesario que el seguimiento se realice en una consulta de Atención Especializada. Según el grupo de riesgo y las características del paciente se decidirá si el seguimiento ha de realizarse en una consulta de Atención Especializada, Atención Primaria (MAP) o de forma mixta.
- Si se hiciera en la consulta de Atención Primaria, se proporcionarían instrucciones precisas sobre la forma de seguimiento y se ofrecerá la posibilidad de contacto inmediato y ágil para las dudas que pudieran surgir y la derivación de los pacientes con sospecha de progresión. (D) (ver siguiente sección).



SECCIÓN 4

Criterios de Derivación de Atención Primaria a Especializada

MIELOMA MÚLTIPLE

(EN TRATAMIENTO O EN PERIODO DE OBSERVACIÓN)

1. Síndrome febril en paciente en tratamiento con neutropenia severa ($<500/\text{mm}^3$) (*derivación urgente*).
2. Síndrome febril que no responde a tratamiento antibiótico por vía oral.
3. Hemorragia en paciente en tratamiento.
4. Clínica de compresión medular (*derivación urgente*).
5. Datos sugestivos de progresión.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

1. Aumento significativo del CM, definido por:
 - CM $> 3 \text{ g/dL}$ ó
 - Aumento del CM $>25\%$ (en valores absolutos $> 0,5 \text{ g/dL}$).
2. Clínica sugerente de progresión a MM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.
2. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. Blood. 2015 May 14;125(20):3069-75. doi: 10.1182/blood-2014-09-568899.
3. González-Calle V, Dávila J, Escalante F, de Coca AG, Aguilera C, López R, et al. Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma. Leukemia. 2016 Oct;30(10):2026-2031. doi: 10.1038/leu.2016.123.
4. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J. 2020 Oct 16;10(10):102. doi: 10.1038/s41408-020-00366-3.
5. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood. 2008 Jan 15;111(2):785-9. doi: 10.1182/blood-2007-08-108357. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17942755; PMCID: PMC2200851.
6. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood. 2007 Oct 1;110(7):2586-92. doi: 10.1182/blood-2007-05-088443.
7. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2013 Aug 1;369(5):438-47. doi: 10.1056/NEJMoa1300439.
8. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1126-1137. doi: 10.1200/JCO.19.01740.

9. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia.2010 Jun;24(6):1121-7. doi: 10.1038/leu.2010.60.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.



Tratamiento

CONSIDERACIONES GENERALES

Aplicable a pacientes con MM de nuevo diagnóstico (candidatos o no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH))

- Sólo se debe iniciar el tratamiento en pacientes con criterios de mieloma múltiple con indicación de inicio de tratamiento.
- Los pacientes con MM quiescente de alto riesgo pueden beneficiarse del inicio de tratamiento precozmente, antes de cumplir los criterios de MM sintomático.
- Siempre que sea posible, ofrecer al paciente la posibilidad de recibir tratamiento como parte de un ensayo clínico.

SECCIÓN 1

Primera Línea. Candidato a TAPH

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

- El paciente debe ser valorado globalmente (incluyendo edad y comorbilidad) para decidir si es o no candidato a TAPH. Los pacientes de hasta 70 años sin comorbilidades deben ser considerados candidatos a TAPH (I-A)¹.
- El objetivo del tratamiento de inducción es alcanzar la mejor respuesta posible, pero no se debe utilizar la EMR para rápidamente modificar el tratamiento de (I-B).
- El tratamiento de inducción recomendado por el GAMMCyL está basado en un esquema con terapia cuádruple que incluya un inhibidor del proteosoma (IP), un inmunomodulador (IMiD), un AcMOanti-CD38 y esteroides. Los tratamientos de elección avalados son DVTD⁴ (I-A) (estudio *Cassiopeia*) y DVRD^{5+*} (I-A) (estudios *Griffin* y *Perseus*).
- Otra opción de tratamiento de inducción es el esquema VRD^{3*} (II-B), donde incluye un IP, un IMiD y esteroides (estudio *GEM12MENOS65*).
- El nº de ciclos de inducción recomendados es de 4 a 6^{1,2}, según respuesta y toxicidad. Si el paciente alcanza RC tras el 4º ciclo se puede hacer la colecta de CPSP y realizar TAPH.
- Los esquemas DVTD (*Cassiopeia*⁴) y DVRD⁵⁺ (*Perseus*⁵) incluyen 4 ciclos de inducción, TAPH y otros 2 ciclos de consolidación.

* Esquema no aprobado en ficha técnica.

+ El Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León avala la praxis según criterio clínico.

RECOGIDA DE CPSP

- Se recomienda realizarla tras 3-4 ciclos. Más de 4 ciclos con IMiDs puede perjudicar la colecta de CPSP de inducción (II-B).
 - Recomendamos no movilizar tras terminar un ciclo de inducción de lenalidomida (esperar al menos 7-10 días inmediatamente de descanso para evitar problemas en la movilización).
- Es preferible la recogida de precursores hematopoyéticos de sangre periférica con respecto a la médula ósea (III-B).

TAPH

- La decisión de realizar un TAPH debe consensuarse con el paciente.
 - En los pacientes sin contraindicación se realizará TAPH en primera línea (I-A)¹.
 - No se debe demorar hasta una futura recaída (trasplante diferido), excepto en casos seleccionados o por decisión del paciente (I-A).
- Los pacientes con enfermedad en progresión no se benefician de la realización de trasplante. Recomendamos que se realice en pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial con el tratamiento de inducción. (II-B).
- ACONDICIONAMIENTO: El acondicionamiento estándar se realiza con Melfalán 200 mg/m² (I-A) con reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal (MEL140). No se recomienda uso de dosis menores.
 - Otros acondicionamientos como Busulfán-Melfalán** o Bortezomib-Melfalán, no han demostrado beneficio de forma global e incrementan la toxicidad¹.

** Según subanálisis para estos grupos de riesgo, ensayo GEM2012MENOS65

- TAPH ÚNICO/TÁNDEM: en los pacientes con alto riesgo citogenético recomendamos recoger CPSP para realizar 2 TAPH ($\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/Kg peso para cada TAPH) (II-B).
 - El TAPH en tándem no se recomienda de forma rutinaria (I-A).
 - El TAPH en tándem se debe considerar en pacientes de alto riesgo citogenético [t(4;14); t(14;16) o del17p].
 - Se desconoce el papel del TAPH_tándem tras un esquema de inducción con una terapia cuádruple (DVTd/DVRD*).
 - El 2º TAPH se deberá valorar según la tolerancia y la profundización de la respuesta obtenida tras el 1º.
 - Para pacientes de alto riesgo [del 1p, t (14;16) e ISS 3] se puede valorar el acondicionamiento con el esquema BU-MEL si sólo se va a realizar un TAPH.
 - En los pacientes de riesgo estándar se valorará de manera individual / según política de cada centro la recogida de CPSP para un 2º TAPH.
- No hay indicación para realización de trasplante alogénico en primera línea fuera de ensayo clínico.

INSUFICIENCIA RENAL

- La presencia de insuficiencia renal no contraindica la realización del trasplante (II-B).
- Su realización debe ser valorada individualmente.
- Se recomienda realizar el TAPH en centros experimentados (III-C).
- En pacientes con respuesta óptima y duradera al tratamiento se puede plantear realizar un trasplante renal posteriormente (III-C).

CONSOLIDACIÓN

- No se considera un estándar de tratamiento¹.
- Puede mejorar la profundidad de respuesta y la tasa de EMR negativa, con resultados controvertidos en cuanto a SLP y SG.
- DVTd⁴ (2 ciclos) es el único esquema de consolidación aprobado tras trasplante autólogo. En el estudio PERSEUS, también se administran 2 ciclos de DVRd como consolidación.
- El tratamiento con otros esquemas (VRd) se puede considerar de forma individual, basándonos en las siguientes consideraciones:
 - Se recomienda administrar 2-3 ciclos iguales a los empleados en el tratamiento de inducción.
 - Considerar en pacientes que no van a recibir tratamiento de mantenimiento (II-B); aquellos que tengan una respuesta subóptima (EMR positiva en el día +100 tras TAPH) o en aquellos que no hayan recibido inmunomoduladores en la inducción (II-B).
 - » Ensayo STAMINA (BMT CTN 0702)⁵: Inducción (VRD) + TAPH + 2ºTAPH vs Consolidación (VRD) vs no consolidación + Mantenimiento (Lenalidomida): SLP y SG similares en los tres grupos de pacientes.
 - » Ensayo EMN027: Inducción (VCD) + Intensificación (VMP vs TAPH) ± Consolidación (VRD): beneficio de TAPH sobre VMP y ligero beneficio de consolidación con VRD con respecto a no consolidación.

MANTENIMIENTO

- El tratamiento se debe mantener hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
 - Se está generando evidencia para poder discontinuar el tratamiento de mantenimiento basándose en la respuesta o el riesgo citogenético. Aún no hay evidencia suficiente como para recomendar la discontinuación de forma generalizada. Estos subestudios se pueden considerar a nivel individual en casos seleccionados, tras una decisión consensuada con el paciente.
- No se recomienda modificar el esquema de tratamiento según la profundidad de respuesta / EMR.

LENALIDOMIDA:

- Único fármaco aprobado como mantenimiento tras TAPH (I-A).
- Tratamiento continuo, en ciclos de 28/28 días.
- Se iniciará a los 3 meses del TAPH con 10 mg diarios. Si la tolerancia es buena se puede aumentar a 15 mg diarios a partir del 4º ciclo.
- El beneficio es mayor en pacientes con CG de riesgo estándar y/o ISS I ó II.
- En el grupo de pacientes con ISS-III y/o CG de alto riesgo, el beneficio es menor, pero sigue siendo superior a no recibir tratamiento (III-C).

BORTEZOMIB*

- Especialmente efectivo en pacientes con CG de alto riesgo del 17p y t(4;14)².
- Aparente beneficio en pacientes con ISS III, LDH elevada, IR o con alto riesgo citogenético.
- Valorar su uso con / sin Lenalidomida (III-B) en el grupo de pacientes de alto riesgo citogenético.
- El tratamiento con Bortezomib (BTZ) quincenal también es una opción de tratamiento de mantenimiento para pacientes que no puedan recibir LEN (III-B).
- La frecuencia de administración y la duración del tratamiento es variable, basados en estos ensayos:
 - » HOVON⁷: pacientes post-TAPH. Frecuencia quincenal. Duración de 24 meses. En ausencia de efectos adversos, valorar su empleo hasta progresión o intolerancia.
 - » GEM2005MENOS65⁸: pacientes no candidatos a TAPH. Frecuencia: pulsos de 4 dosis (días +1, +4, +8 y +11) cada 3 meses. Duración de 3 años (12 pulsos en total).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-22.
2. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(16):1337-45.
3. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2019;394(10192):29-38.
4. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-45.
5. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(7):589-97.
6. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e456-68.
7. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-55.
8. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120(8):1589-96.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

SECCIÓN 2

Primera Línea. No-Candidatos a TAPH

CONSIDERACIONES PREVIAS AL INICIO DE TRATAMIENTO

Ver consideraciones generales para el inicio de tratamiento en MMs (pág 17).

- Recomendamos valorar individualmente el tratamiento, sobre todo en los pacientes de más de 80 años, con criterios de fragilidad y/o comorbilidades.
- Se recomienda realizar a estos pacientes ancianos al menos una escala de valoración geriátrica para reconocer la fragilidad del paciente y determinar el tipo de tratamiento y el ajuste de dosis:
 - Escala → GAH: avalada por el Grupo Español de Mieloma, ayuda a identificar a los pacientes “fit”, que se pueden beneficiar de tratamiento activo¹. (enlace: www.geheg.net/escalas-de-valoracion/).
 - Escala → Escala de fragilidad simplificada (Modified IMWG frailty scale) avalada por el IMWG a partir del ensayo FIRST. Está basada en la edad, el índice de comorbilidad de Charlson y ECOG. Agrupa a los pacientes en frágiles y no frágiles². (enlace: <https://istopmm.com/>).
- Con esta valoración individual se pretende diferenciar a los pacientes con buen estado general –que pueden beneficiarse de un tratamiento estándar–, de los vulnerables –que se beneficiarán de un tratamiento adaptado– y de los pacientes que recibirán candidatos a recibir un tratamiento de muy baja intensidad o un tratamiento con fines sintomáticos / paliativos (IV, D).

TRATAMIENTO RECOMENDACIONES

- Los tratamientos recomendados por el GAMMCL para el paciente de primera línea no candidato a TAPH están basados en las combinaciones con daratumumab, apoyándose en los resultados de eficacia y seguridad de los estudios MAIA³ - ALCYONE⁴ y las guías de tratamiento ESMO-EHA_MM_2021⁶.
 - DRd: Daratumumab, lenalidomida y dexametasona: en el ensayo MAIA³ se alcanzó una mediana de SLP muy superior al resto de los esquemas, y un beneficio significativo en supervivencia global (SG)³, por lo que es el tratamiento priorizado (IA).
 - DVMP: Daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona, recomendación basada en el ensayo ALCYONE⁴ (IA), constituye una alternativa al esquema DRd.

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

- VRD (Ensayo SWOG S0775; IA): este tratamiento sería una alternativa solo en pacientes “fit” cuando los esquemas basados en daratumumab (DRd y DVMP) no estuvieran disponibles (ESMO_MM⁶).
- VRD-Lite^{7*} (IV-B): Puede tener una eficacia equiparable a VRd, pero con mejor tolerancia (IV-B), incluye mantenimiento con BTZ s.c. en pauta quincenal en todos los casos.
- DVMP *optimizado*^{8#}: Consiste en realizar un mantenimiento

* Sin indicación según ficha técnica.

Estudio GEM-OPTIMAL.

daratumumab mensual añadiendo BTZ sc en pauta quincenal, tras finalizar el tratamiento con los 9 ciclos iniciales.

- Rd: Lenalidomida y dexametasona. Es una opción a valorar en pacientes muy frágiles que tengan dificultades para acudir al hospital para administrarse la medicación.
- Ciclofosfamida-Prednisona: tratamiento paliativo (ciclofosfamida 50 mg vo/24 horas, prednisona 50 mg vo /48 horas).

SITUACIONES ESPECIALES

INSUFICIENCIA RENAL (IR):

- En pacientes con IR severa (ClCr<30 mL/min) se recomienda utilizar esquemas basados en daratumumab y BTZ o daratumumab y lenalidomida.
 - En caso de emplear los esquemas con lenalidomida, se recomienda realizar los ajustes de dosis necesarios y recogidos en ficha técnica según la función renal en el momento de iniciar el tratamiento.
- Daratumumab y BTZ no precisan ajustes de dosis, incluso en casos con insuficiencia renal severa o en pacientes en diálisis.
- Melfalán: no existen claras recomendaciones sobre los ajustes necesarios según la ficha técnica, pero se recomienda precaución en su uso a dosis plenas en pacientes con ClCr<50 mL/min (recomendable reducir dosis iniciales desde 9 mg/m² a 6 mg/m² y ajustar después según la tolerancia hematológica inicial).
- Si la opción contemplada es DVMP, en aquellos casos con un ClCr<30 mL/min al diagnóstico puede valorarse la administración de un único ciclo inicial sin melfalán con el fin de tra-

tar de conseguir una mejoría rápida de la función renal antes de iniciar el tratamiento definitivo con el esquema completo.

PACIENTES DE EDAD AVANZADA

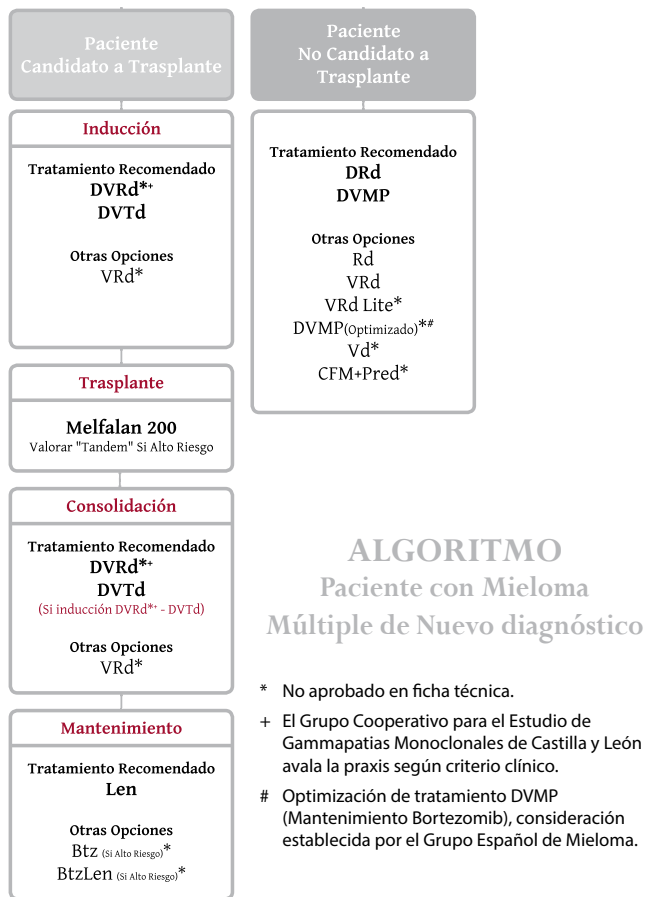
[Fit/Unfit/Frágil (valoración individual)]

Los estudios MAIA³ - ALCYONE⁴ han sido evaluados en diferentes poblaciones según perfil de fragilidad, con resultados que han demostrado mejoras significativas en eficacia y seguridad en estas subpoblaciones. Así, recomendamos el uso de DRD y DVMP en los pacientes ancianos frágiles y/o con comorbilidades, haciendo los ajustes de dosis necesarios según las características individuales y la tolerancia.

No obstante, se pueden valorar combinaciones de 2 fármacos en pacientes que al diagnóstico presenten determinadas características (mayores de 85 años, con elevada fragilidad y con comorbilidades múltiples) o que tengan dificultades para acudir al hospital de modo frecuente o que deseen un esquema de tratamiento exclusivamente oral. Entre estas podemos mencionar:

- Rd: Lenalidomida-Dexametasona (I-A). Puede elegirse este esquema en pacientes muy frágiles o con múltiples comorbilidades. Recomendamos reducir la dosis de dexametasona a 10 mg semanal; tras alcanzar una respuesta máxima y estable, se debe valorar su suspensión a los 12 meses de tratamiento. En algunos pacientes, según los resultados del ensayo FIRST (escasas diferencias en tasas de respuesta y PFS, diferencias en SG entre Rd_continuo y Rd_18 meses), se puede valorar un esquema con un número de ciclos de Rd limitado (18-24 meses).

- Vd: BTZ-dexametasona. Constituye otra alternativa de tratamiento en caso de existir algún motivo por el que lenalidomida no sea una opción recomendable.
- En aquellos esquemas que incluyan melfalán se recomienda reducir inicialmente la dosis de melfalán (a 6-7 mg/m²) en especial si el ClCr < 50 mL/min, hasta confirmar la tolerancia al mismo y ajustar las dosis posteriormente.
- Ciclofosfamida-Prednisona: tratamiento paliativo.



ALGORITMO

Paciente con Mieloma Múltiple de Nuevo diagnóstico

- * No aprobado en ficha técnica.
- + El Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León avala la praxis según criterio clínico.
- # Optimización de tratamiento DVMP (Mantenimiento Bortezomib), consideración establecida por el Grupo Español de Mieloma.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonadad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. J Ger Onc 2015;6:353-361. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.03.003>.
- Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood 2015;125(13):2068-2074. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187>.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1607751.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018 Feb 8;378(6):518-528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase3 trial. Lancet. 2017 Feb 4; 389 (10068): 519 - 527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. Ann Oncol 2021; 32 (3): 309 - 322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. Br J Haematol. 2018 Jul;182(2):222-230. doi: 10.1111/bjh.15261.

8. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. NEng J Med. 2014 Sep 4; 371 (10): 906 - 17. doi: 10.1056/NEJMoa1402551.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

SECCIÓN 3

Mieloma en recaída/ refractario (MMRR)

- El tratamiento se debe iniciar o en los pacientes con progresión clínica o progresión significativa de la paraproteína.
- Los pacientes con Recaída Biológica (MMBR) se pueden beneficiar del inicio de tratamiento de forma precoz, sobre todo si la enfermedad fue agresiva al diagnóstico.
- La mejor opción para estos pacientes es su inclusión en un ensayo clínico.
- Es esencial realizar un tratamiento de soporte adecuado.

- Se aconseja **individualizar** el tratamiento dependiendo de:

I. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

- Edad.
- Comorbilidades.
- Reserva medular.

II. CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS PREVIOS EMPLEADOS

A. Tipo de tratamiento(-s) utilizado(-s) previamente

- Refractariedad a lenalidomida y/o antiCD38.
- Consideración especial –por el mal pronóstico– en pacientes triple-refractarios (lenalidomida, IP y AcMo_anti-CD38).

B. Toxicidad: tipo, grado y toxicidad residual.

C. Profundidad y duración de la respuesta (-s) obtenidas con los tratamientos previos.

III. OTRAS CONSIDERACIONES

- Disponibilidad de fármacos.
- Facilidad de acceso al hospital.
- Conveniencia de administración.

NOTA: Recomendamos consultar el estado de financiación de los esquemas de tratamiento en la siguiente página:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>

COMBINACIONES BASADAS EN IMiDs

I. LENALIDOMIDA

Recomendamos emplear combinaciones triples basadas en LenDex porque han mostrado mayor eficacia que LenDex (en biterapia).

- Rd + Daratumumab (DRd)¹ es superior a Rd en SLP y SG (I-A). La mediana de SLP en 1ª Recaída es de 53,3m (rama DRd), por ello el GAMMCyL prioriza este tratamiento en los pacientes sensibles a Lenalidomida.

- Rd + Carfilzomib (KRd)² superior a Rd en SLP y SG (I-A).

Estos esquemas triples están indicados en MMRR que hayan recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.

- Rd (MM009-MM010) fue superior a Dex a altas dosis (en casos seleccionados en que no se considere indicado un tratamiento triple).

II. POMALIDOMIDA

- La combinación con DEX (PomDex) fue superior a DEX a altas dosis (I-A).
 - MMRR con 2 tratamientos previos (inc LEN y BORT) y progresión al último tratamiento empleado.

Recomendamos emplear combinaciones triples basadas en PomDex porque han mostrado mayor eficacia que PomDex en biterapia.

- PomDex + Bortezomib (PVd)³: superior a VelDex en SLP. **Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.

- PomDex + Ciclofosfamida (Pocydex*)⁴ superior a PomDex en SLP.

- Belantamab Pomalidomida Dexametasona: fue superior a PVd en PFS¹⁴.

- Pomdex + Isatuximab (IsaPD)⁵ superior a PomDex en SLP y SG. **Indicación:** MMRR tras 2 líneas previas, con exposición a IPs y LEN, y refractarios a la última línea.
- Pomdex + Daratumumab (DPd^Λ)⁶: superior a PomDex en SLP. **Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.

COMBINACIONES BASADAS EN INHIBIDORES DE PROTEASOMA (IP)

I. BORTEZOMIB

Recomendamos usar combinaciones triples basadas en BtzDex porque han mostrado mayor eficacia que BtzDex en biterapia.

- BtzDex + Daratumumab (DVd)⁷: fue superior a Vd tanto en SLP como en SG (I-A). **Indicación:** MMRR que hayan recibido 1 línea de tratamiento previa.
- PomDex + Bortezomib (PVd)⁴ fue superior a VelDex en SLP. **Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.
- Selinexor + Bortezomib (SVd^Λ)⁸: fue superior a VelDex. **Indicación:** MMRR tras una línea previa.
- Belantamab-Vd *: fue superior a DaraVd ¹⁵
- Otras opciones:
 - PAD: BtzDex + Adriamicina Liposomal (casos seleccionados, p.ej pacientes con IR).
 - BTZ en monoterapia o con DEX (Vd) fue superior a DEX a altas dosis (casos seleccionados en que no se considere indicado un tratamiento triple).

El retratamiento es posible si la respuesta a un tratamiento previo

con BTZ fue duradera (>6-9m).

II. CARFILZOMIB

- Carfilzomib + LenDex (KRd)²: superior a Rd en SLP y SG (IA) **Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.
- Carfilzomib + Dex (Kd)⁹: superior a Vd en SLP y SG (IA). **Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.
- Carfilzomib + Dex + Isatuximab (IsaKd¹⁰) superior a Kd en SLP (IA). **Indicación:** pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.
- Carfilzomib + Dex + Daratumumab (DKd^{Λ11}) superior a Kd en SLP (IA). **Indicación:** pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.
- Carfilzomib + Dex + Ciclofosfamida (KyCyDex*¹²): sin diferencias respecto a Kd en SLP, aunque superior a Kd en refractarios a LEN.

COMBINACIONES BASADAS EN ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMo)

I. DARATUMUMAB (administración s.c.)

- Daratumumab + LenDex (DRd)^{1+*} superior a Rd en SLP y SG (I-A). **Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1 línea de tratamiento previa.
- Daratumumab + BtzDex (DVd)⁷: superior a Vd en SLP y SG (I-A). **Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1 línea de tratamiento previa.

- Pomdex + Daratumumab (DPd^Δ): superior a PomDex en SLP. **Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.
- Carfilzomib + Dex + Daratumumab (DKd^{Δ11}) superior a Kd en SLP (IA). **Indicación:** pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.
- Daratumumab en monoterapia¹³: beneficio en SLP y SG en pacientes de MM pretratados (I-A). **Indicación:** paciente MMRR que haya recibido un IP y un IMID y que haya progresado al último tratamiento empleado.

II. ISATUXIMAB (administración i.v.)

- Isatuximab + Pomdex (IsaPD)⁵ superior a PomDex en SLP. **Indicación:** MMRR tras 2 líneas previas, con exposición a IPs y LEN, y refractarios a la última línea.
- Isatuximab + Carfilzomib + Dexametasona (IsaKd¹⁰) superior a Kd en SLP (IA). **Indicación:** pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.

TAPH

- TAPH: se puede plantear un 2º TAPH, tras tratamiento de rescate, si la duración de la RC1 fue al menos de 24 meses (sin mantenimiento) ó 36 meses (pacientes con mantenimiento) (B, 2++).
 - Su indicación es controvertida con los tratamientos de rescate con mantenimiento posterior actuales, se debe valorar individualmente con el paciente.
- Si la duración de la respuesta es <12 meses se deben valorar nuevas estrategias de tratamiento en EECC (inmunoterapia) o trasplante alogénico siempre que se haya obtenido al menos una MBRP tras el tratamiento de rescate (EECC, esquemas tipo VRD-PACE o las distintas combinaciones descritas previamente).

- En las recaídas intermedias (12-36 meses): la utilidad del TAPH es dudosa y se deben plantear estrategias de tratamiento con inmunoterapia o en el contexto de EECC (AcMo biespecíficos, terapia CAR-T...) o trasplante alogénico siempre que el paciente haya sido expuesto a IP, IMID y AcMo-antiCD38.
- Trasplante alogénico: se realizará siempre que sea posible dentro del contexto de EECC o estudios controlados.
 - En casos muy seleccionados, si no hay donante familiar y la enfermedad es de mal pronóstico, se podría plantear un trasplante con DNE, también dentro de algún EECC.

PACIENTES REFRACTARIOS

i. Doblemente expuestos y/o refractarios (IP + IMID)

- Recomendamos su inclusión en un ensayo clínico.
- Los pacientes deben ser valorados individualmente.
- Tratamientos basados en IsaKd, IsaPd, DKd^Δ o DPd^Δ.

ii. Triple expuestos y/o triple-refractarios (IP + IMID + AcMo_antiCD38) Ver siguiente tabla

- La SLP y SG de los pacientes con MM cuando la enfermedad se hace refractaria a IP, IMiDs y AcMo antiCD38 es inferior a 5 meses y un año, respectivamente.
- Se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.
- Se necesitan nuevos fármacos con mecanismos de acción diferentes. Los fármacos inmunoterápicos dirigidos frente a BCMA tienen mayor desarrollo clínico.

MMRR. Esquemas en pacientes triple-expuestos / triple-refractarios

Fármaco	Ensayo	Respuestas globales (%)	Respuestas completas (%)	Mediana SLP	Toxicidades relevantes	Indicación
Terapias anti-BCMA						
Teclistamab ¹⁵ ^ (Ac Mo biespecífico)	Fase I/II MajesTEC-1	63	46	11,4 m (15,1 m con censura COVID)	Neutropenia CRS Infecciones	MMRR ≥ 3 tratamientos previos, expuesto a IP, IMiD y anti-CD38
Elranatamab ¹⁶ & (Ac Mo biespecífico)	Fase II MagnetisMM-3	61	37	17,2 m		MMRR ≥ 3 tratamientos previos, expuesto a IP, IMiD y anti-CD38
Ciltacabtagene autoleucl (CART BCMA cilta-cel, CARVIKTY®) ¹⁷ ^	Fase Ib/II, CARTITUDE-1	98	83	34,9 m	Citopenias CRS ICANS Infecciones	MMRR ≥ 3 tratamientos previos y expuesto a IP, IMiD y anti-CD38
	Fase III CARTITUDE-4	84% (ITT) 99% (infundidos)	73% (ITT) 86% (infundidos)	76% a 12 m (ITT) 90% a 12 m (infundidos)		MMRR ≥ 1 línea de tratamiento previo, expuesto a IP, IMiD y refractario a lenalidomida
Idecabtagene vicleucl (CART BCMA ide-cel, ABECMA®) ¹⁸ ^	Fase II KarMMa	81 (dosis de 450 x 10 ⁹ /kg)	39 (dosis de 450 x 10 ⁹ /kg)	8,8 m 12 m (dosis de 450 x 10 ⁹ /kg)		MMRR ≥ 3 tratamientos previos y expuesto a IP, IMiD y anti-CD38
	Fase III KarMMa-3	71	40	13,3 m (ITT)		
Ari0002h (CART BCMA) ¹⁹ #	CARTBCMA-HCB-01	100	50	14,5 m		Posible indicación futura pendiente exención hospitalaria: MMRR ≥ 2 líneas previas y expuesto a IP, IMiD y anti-CD38 \$
Terapia anti- GPRC5D						
Talquetamab ²⁰ ^ (Ac Mo biespecífico)	Fase II MonumentAL-1 (dosis 0,8 mg/kg Q2W)	70	40	11,2 m	CRS Infecciones Onicodistrofia Disgeusia Xerostomía	MMRR ≥ 3 tratamientos previos y expuesto a IP, IMiD y anti-CD38
Otras terapias						
Selinexor ²¹ ^ (Inhibidor XPO-1)	Fase II STORM	26	2	3,7 m	Trombopenia Diarrea Náuseas Anorexia	MM RR ≥ 4 líneas previas y refractario a dos IP, dos IMiD y anti-CD38
Melflufen ²² ^\$ (melfalán flufenamida)	Fase II HORIZON	29	1	4,2 m	Trombopenia Neutropenia Infecciones	MM RR ≥ 3 líneas previas, expuesto a IP, IMiD y anti-CD38 y >36m tras TAPH

^ Aprobado por la EMA. Consultar estado de Financiación en MSCBS (<https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>). & En proceso de aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). \$ En pacientes sometidos a TAPH, melfufen puede utilizarse después de tres años desde el trasplante. # En proceso de aprobación de exención hospitalaria por la AEMPS.

Tratamiento del Mieloma Múltiple en Recaída / Refractario

LÍNEA DE TRATAMIENTO	Sensible a anti-CD38		Refractario a anti-CD38		Triple expuesto (incluido IMiD, IP y anti-CD38)	
	Sensible a lenalidomida	Refractario a lenalidomida	Sensible a lenalidomida	Refractario a lenalidomida	Anti-BCMA	Anti-GPRC5D
2ª y sucesivas	DRd+ KRd DVd Kd SVd^ BPd* / BVd*	IsaKd DVd PVd Kd Cilta-cel^ SVd^ DKd^ / DPd^ BPd* / BVd*	KRd PVd Kd Pd SVd^ BPd* / BVd* PoCydex* KyCydex*	PVd Kd Pd / -d Cilta-cel^ SVd^ BPd* / BVd* KyCydex* PoCydex*		Talquetamab^
3ª y sucesivas		IsaPd			Ari0002h# Ide-cel^	
4ª y sucesivas		IsaPd			Melflufen-d\$	
Recomendación del Grupo Gammopatías Monoclonales de Castilla y León		Ensayo Clínico / Programas de Acceso Temprano / Exención hospitalaria#				

+ Priorización avalada por el Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León
 ^ Consultar estado de Financiación en MSCBS (<https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>)
 \$ Si TAPH previo, la remisión hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante.

* No aprobado en ficha técnica
 # Ari0002h aprobación de exención hospitalaria

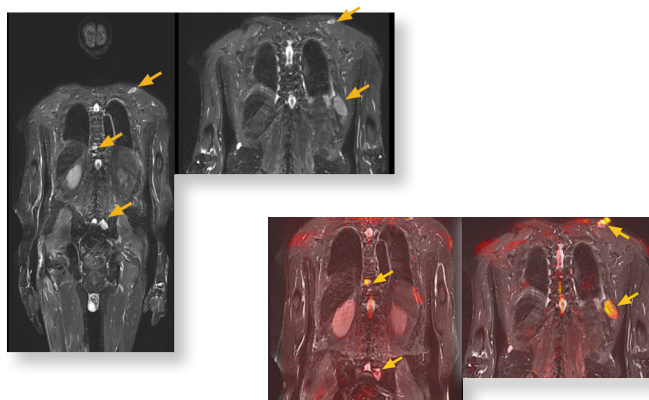
BIBLIOGRAFÍA

- POLLUX: Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020 Jan 30; <https://doi.org/10.1038/s41375-020-07111-6>
- ASPIRE: Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- OPTIMISMM: Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):781-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
- POCYDEX: Baz RC, Martin TG, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016 May 26;127(21):2561-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682518>
- ICARIA: Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2022 Mar 1;23(3):416-27. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00019-5)
- APOLLO: Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jun 1;22(6):801-12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
- CASTOR Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *JCO*. 2022 Nov 22;JCO.21.02734. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02734>
- BOSTON: Richard S, Chari A, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk. *Am J Hematol*. 2021 Sep 1;96(9):1120-1130. doi: 10.1002/ajh.26261.
- ENDEAVOR: Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
- IKEMA: Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2361-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
- CANDOR: Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2020 Jul;396(10245):186-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0)
- KYCYDEX: Puertas B, González-Calle V, Sureda A, Moreno MJ, Oriol A, González ME et al. Randomized phase study of weekly carfilzomib 70mg/m2 and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory MM patients (GEM-KyCyDex). *Submitted for publication*.
- SIRIUS: Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-60. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01120-4)
- DREAM-8. Dimopoulos MA, Beksac M, Ludek Pour, Delimpasi S, Vorobyev V, Quach H, et al. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024 DOI: 10.1056/NEJMoa2403407.
- Hungria V, Robak P, Marek Hus M, Zhrebtsova V, Ward Ch, Ho J, et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2405090.

16. MAJESTEC. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 11;387(6):495-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
17. MAGNETISM: Lesokhin AM, Arnulf B, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Tomasson MH, et al. Initial safety results for MagnetisMM-3: A phase 2 trial of elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM). *JCO*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):8006-8006. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8006
18. CARTITUDE. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Cil cabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *JCO*. 2022 Jun 4;JCO.22.00842. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00842>
19. KARMMA. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):705-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>
20. ARI0002h: Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, Español-Rego M, Rodríguez-Otero R, Reguera JL et al. ARI0002h, an academic BCMA-directed CAR-T Cell therapy with fractionated initial infusion and booster dose in patients with relapsed/refractory multiple mieloma. Submitted for publication.
21. MONUMENTAL. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2232-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
22. STORM. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 22;381(8):727-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455>
23. HORIZON. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodríguez-Otero P, et al. HORIZON (OP-106) Investigators. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):757-767. doi: 10.1200/JCO.20.02259.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.



Criterios de Repuesta

SECCIÓN 1

Criterios de Respuesta IMWG-2016

CRITERIOS DE RESPUESTA IMWG (CLÁSICOS)

RESPUESTA COMPLETA (RC)

Se requieren estas 3 condiciones:

- Ausencia de CM en suero y orina, comprobada por IF.
- Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea.
- Desaparición de plasmocitomas de partes blandas (si existían al diagnóstico).

Si enfermedad sólo medible por CLL: cociente CLL normal.

RESPUESTA COMPLETA “ESTRICTA” (RCs)

Remisión Completa y además:

- Cociente CLL normal
- y
- Ausencia de células clonales en médula ósea por IHQ

MUY BUENA RESPUESTA PARCIAL (MBRP)

- CM sérico o urinario detectable por IF, pero no en electroforesis.
- o
- Reducción mayor ó igual del 90% en el CM sérico,
- y
- CM urinario < 100mg/24h.

- En pacientes cuya enfermedad sólo sea medible por CLL: disminución $\geq 90\%$ en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs no alterada con ratio persistentemente anormal.

RESPUESTA PARCIAL (RP)

- Reducción $\geq 50\%$ -<90% del CM sérico.
- y
- Reducción $\geq 90\%$ del CM urinario o <200 mg/24h.
- En pacientes cuya enfermedad sólo sea medible por CLL: disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs no alterada con ratio persistentemente anormal.
- Disminución del tamaño de plasmocitomas de partes blandas $\geq 50\%$ (si aplicable)

Si el CM (s/o) y las CLL no son medibles, se requerirá una disminución $\geq 50\%$ de las células plasmáticas, suponiendo que el porcentaje basal de CP es $\geq 30\%$.

RESPUESTA MÍNIMA (RM)

- Reducción $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del CM en suero y reducción del CM en orina de 24 horas entre el 50%-89%.
- Disminución del tamaño de plasmocitomas de partes blandas entre el 25-49% (si aplicable).

ENFERMEDAD ESTABLE (EE)

Todos los enfermos que no cumplen criterios de RC, MBRP, RP, RM ó enfermedad progresiva (EP).

OBSERVACIONES

Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas, realizadas en cualquier momento antes de la instauración de cualquier nueva terapia.

Las categorías RC y MBRP requieren estudios séricos y urinarios independientemente de si al diagnóstico había enfermedad sérica, urinaria o ninguna.

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.

No es necesario repetir biopsia medular para confirmación.

La presencia ó ausencia de células clonales se basa en la ratio κ/λ por inmunohistoquímica. Un 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 $< 1:2$.

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

- CM sérico ≥ 1 g/dL.
- CM urinario ≥ 200 mg/24h.
- CLL: Concentración CLL afectada ≥ 10 mg/dl, suponiendo que la ratio CLL es anormal.

CRITERIOS RESPUESTA ADICIONAL IMWG

Todos estos escenarios requieren tener una Respuesta Completa (Criterios IMWG “clásicos”).

EMR negativa por INMUNOFENOTIPO (“Flow MRD-negative”)

Ausencia de CPMO clonales fenotípicamente aberrantes usando criterios EuroFlow o método equivalente validado para la detección de la EMR con una sensibilidad mínima de 10^{-5} .

EMR negativa MOLECULAR (“Sequencing MRD-negative”)

Ausencia de CPMO clonales por NGS. La definición de clonalidad requiere 2 lecturas de secuenciación idénticas utilizando una plataforma LymphoSIGHT o método equivalente validado para la detección de la EMR con una sensibilidad mínima de 10^{-5} .

Prueba de Imagen y EMR-negativas (“Imaging Plus MRD-negative”)

MRD-negativa (por NGS y/o Flow) + desaparición de cualquier área de captación PET/TAC respecto al diagnóstico o descenso de la captación SUV respecto al mediastino o al tejido de partes blandas adyacente.

EMR-negativa mantenida (“Sustained MRD-negative”)

Criterios Imaging Plus MRD-negative confirmados con al menos un año de diferencia. En los casos en los que se realicen as reevaluaciones consecutivas debe especificar la duración de la negatividad (p.ej. EMR negativa a los 5 años).

- Estos estudios (MO y PET-TAC) se deberán repetir cada año para confirmar la duración de esta respuesta (Nuevo Criterio de respuesta IMWG: “Sustained MRD-negative”).

	Variación de la PARAPROTEÍNA (respecto al dx)				CP en MO	IHQ/ CMF	Plasmocitomas	CLL-ratio	
	CM (s)	CM (o)	IF(s)	IF(o)					
RCs	NEGATIVO				<5%	NEG	NO	normal	
RC						POSITIVO		N/A	N/A
VGPR	↑>90%	<100mg/24h	N/A	N/A					
RP	↑51-89%	↑>90% y/o <200mg/24h	↑>50% (si al dx>30%)	↑>50% del tamaño del plasmocitoma (si aplica)					
RM	↑26-49%	↑51-89%	N/A	↑25-49% del tamaño del plasmocitoma (si aplica)					
EE	No cumple criterios de RC, VGPR, RP, RM ni EP								

SECCIÓN 2

Criterios de Progresión / Recaída

Incluye los criterios de progresión biológica, así como progresión significativa de la paraproteína, recaída desde RC y progresión clínica.

No todas las categorías requieren iniciar una nueva línea de tratamiento.

ESCENARIOS SIN INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

PROGRESIÓN BIOLÓGICA

No requiere inicio de tratamiento (análisis individualizado)

Se contempla si existe uno o más de estos supuestos:

- Aumento del CM*¹ sérico >25% + incremento absoluto ≥ 0,5 g/dl^a.
- Aumento del CM*² urinario >25% + incremento absoluto ≥200 mg/24h.

* El incremento del CM se calcula desde los valores más bajos de CM alcanzados con el tratamiento.

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

a. Si el CM inicial era ≥ 5 g/dl, son necesarios incrementos ≥ 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.

- En pacientes sin enfermedad medible en suero u orina: incremento > 10 mg/dL en la diferencia entre los niveles de CLL afectada y no afectada.
- Sólo en pacientes sin enfermedad medible en suero / orina ni por CLL: Incremento en el porcentaje de células plasmáticas medulares ≥ 10%.

RECAÍDA DESDE RC^b (sirve para medir Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

Se requiere uno ó más de los siguientes:

- Reaparición de CM sérica ó urinaria por inmunofijación ó electroforesis.
- Aparición de ≥ 5% células plasmáticas en médula ósea^c.
- Aparición de cualquier signo de progresión clínica (sólo requiere iniciar tratamiento en caso de aparición de cualquier signo de progresión clínica-véase más adelante).

RECAÍDA DESDE RC

Sólo existe indicación de tratamiento si conlleva cualquier signo de la progresión clínica.

ESCENARIOS CON INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

PROGRESIÓN CLÍNICA

Se requiere el inicio de tratamiento en cualquiera de estas situaciones:

- Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o incremento claro^{***} de lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas preexistentes.
- Hipercalcemia (Ca sérico corregido > 11 mg/dL ó 2,65 mmol/L) atribuible exclusivamente a la proliferación de células plasmáticas.
- Anemia: disminución de la Hb $\geq$ 2 g/dL (1,25 mmol/L) por debajo de lo normal o a una concentración < 10 g/d: (12,5 mmol/L) atribuible exclusivamente a la proliferación de células plasmáticas.
- Descenso >35% en el filtrado glomerular estimado o descenso <50 ml/min atribuible a la proliferación de células plasmáticas.

^{***} un incremento claro se define como aumento de tamaño > 50% y al menos >1 cm - medido seriadamente por la suma de los productos de los diámetros cruzados de las lesiones medibles

PROGRESIÓN SIGNIFICATIVA DE LA PARAPROTEÍNA

Se considera una recaída significativa de la paraproteína con criterios de tratamiento cuando ocurre al menos uno de los siguientes indicadores, aún en ausencia de síntomas:

- Duplicación del CM en dos medidas consecutivas separadas por <2 meses (el incremento mínimo del CM debe ser de 0.5 g/dL), o
- Incremento absoluto >1 g/dL del CM en suero, o
- Incremento absoluto >500 mg/24 h del CM en orina, o
- Incremento de FLC de la cadena ligera patológica >20 mg/dL con ratio anormal o un aumento superior al 20%.

MM REFRACTARIO

PRIMARIAMENTE REFRACTARIO

RECAÍDA Y REFRACTARIO

SECCIÓN 3

Medidores de Eficacia en Ensayos Clínicos

TIEMPO DE PROGRESIÓN (TTP)

Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, con muertes por causas diferentes a progresión de la enfermedad “censuradas”.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP-PFS1)

Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte (independientemente de la causa de la muerte), lo que ocurra primero.

SLP2-PFS2

Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la 2ª recaída (incluye 1ª y 2ª remisiones). Incluye la evaluación del riesgo de resistencia tumoral inducida por el tratamiento continuo. (Definición EMA).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO (SLE-EFS)

La definición depende de a qué se considera “evento”. La mayoría de los estudios la definición de EFS es la misma que de PFS. EFS puede incluir “eventos” que son considerados importantes, además de la muerte o la progresión, incluyendo toxicidad seria por el fármaco.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (DFS)

Tiempo desde el inicio de la RC al momento de la recaída desde RC. Se aplica sólo a pacientes en RC.

DURACIÓN DE LA RESPUESTA (DOR)

Tiempo desde la primera observación de RP hasta la progresión de la enfermedad, con muertes por causas diferentes a progresión de la enfermedad “censuradas”. Las duraciones de RC y RP serían informadas de forma separada.

TIEMPO HASTA EL SIGUIENTE TRATAMIENTO (TNT)

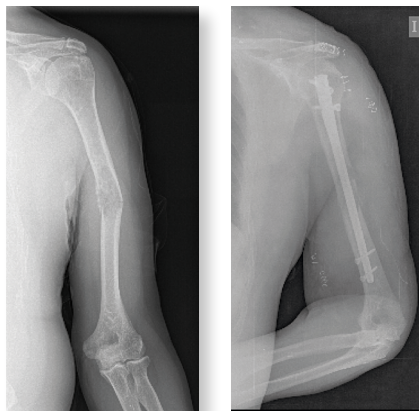
Tiempo transcurrido entre la inclusión en un ensayo o el inicio del tratamiento hasta el siguiente tratamiento o la muerte por cualquier causa. La indicación del siguiente tratamiento definida por progresión clínica o por progresión significativa de la para-proteína=MMBR de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-46. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
3. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
4. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4701-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.



Tratamiento de Soporte



SECCIÓN 1

Enfermedad ósea. Hipercalcemia

BISFOSFONATOS (BF)

El uso de bifosfonatos está indicado en todos los casos de MMs, siendo de elección el ácido zoledrónico (AZ) tras haber demostrado mejoría en SG y SLP, independientemente de que presenten o no enfermedad ósea relacionada con el MM¹.

- PAM: 90 mg en 2 horas cada 4 semanas.
- AZ: 4 mg en 15 minutos cada 3-4 semanas.

En los pacientes con MMq, plasmocitoma óseo solitario o GMSI no existen datos suficientes para recomendar su empleo, salvo si hay coexistencia con osteoporosis¹, en cuyo caso se tratarán de acuerdo a las guías de osteoporosis.

Las dosis de AZ se tienen que ajustar en pacientes con IR (ClCr < 60 ml/min):

- ClCr 50-59 ml/min: 3.5 mg.
- ClCr 40-49 ml/min: 3.3 mg.
- ClCr 30-39 ml/min: 3.0 mg.
- IR severa (ClCr <30 ml/min o Cr(s) >3.0 mg/dL): la administración de AZ está contraindicada. Valorar la administración de Denosumab.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se recomienda su uso durante al menos 12 meses.

Si se alcanza al menos MBRP o mayor se puede discontinuar, administrar de forma trimestral o semestralmente².

Si no se obtiene al menos una MBRP se debe mantenerse de forma mensual.

Finalización del tratamiento: El AZ debe administrarse durante 2 años. El uso durante 4 años no ha demostrado beneficio en SG aunque sí una incidencia menor de eventos óseos relacionados con la enfermedad³.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL USO DE BIFOSFONATOS

1. Durante el tratamiento con bifosfonatos, debe prescribirse suplementos de calcio y vitamina D (salvo en situación de hipercalcemia).
2. Osteonecrosis de mandíbula: se deben considerar los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis como:
 - a. Realización de extracción dentaria u otro tipo de cirugías dentales invasivas.
 - b. El mayor tiempo de exposición a BF.
 - c. Mala higiene bucal.
 - d. Edad avanzada.
 - e. Mayor supervivencia.
3. Se recomienda antes del inicio del tratamiento realizar una revisión dental, y si es preciso realizar los procedimientos necesarios.
 - a. En caso de precisar una intervención dental es necesario administrar los BF al menos 90 días después del procedimiento dental.

- En caso de deterioro de la función renal y/o aparición de albuminuria se debe descartar que la causa sea el BF.

DENOSUMAB

El denosumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra RANKL ha demostrado no inferioridad respecto al AZ para retrasar la aparición de lesiones óseas relacionadas con MM⁴.

Dosis: 120mg s.c. de forma mensual, de forma indefinida.

Puede utilizarse en insuficiencia renal, con ClCr < 30ml/min, bajo estricta monitorización (D).

Puede utilizarse en la hipercalcemia relacionada con MM cuando el AZ no ha sido eficaz (B)^{1,5}.

Se debe administrar otro tratamiento alternativo-bifosfonatos (p.ej AZ) si se suspende el tratamiento con denosumab, para evitar el llamado “efecto rebote” a nivel óseo⁶.

El tratamiento con BF o denosumab debe reiniciarse desde la recaída bioquímica para reducir el riesgo de nuevos eventos óseos (B).

HIPERCALCEMIA

Es una complicación potencialmente mortal.

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

- HIDRATACIÓN intensiva con suero fisiológico, para conseguir una diuresis >100ml/h.
- Diuréticos: Preferentemente de asa.

- Corticoides: Dexametasona 40mg/24h ó hidrocortisona 100mg /8-12h.
- BIFOSFONATOS: Idealmente usar AZ 4mg IV dosis única, siempre que el ClCr lo permita (> 30ml/min). En caso de que la ClCr sea < 30 ml/min se debe valorar el uso de Denosumab.
- CALCITONINA: Poco empleada, de acción rápida y corta, por lo que se puede emplear junto con los BF, hasta conseguir el control de la hipercalcemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Evangelos T, Zamagni E, Lentzsch S. et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e119-30. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3)
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22: 809-16.
- Aviles A, Nambo MJ, Huerta-Guzman J, Cleto S, Neri N. Prolonged use of zoledronic acid (4 years) did not improve outcome in multiple myeloma patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17: 207-10.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29: 1125-32.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma- related complications. *Hematologica* 2015; 100:1254-66.
- Tsouri E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105: 11-17.

SECCIÓN 2

Manejo del Dolor

- Es recomendable utilizar una escala para “medir” el dolor.
 - La más utilizada es la escala análogo-visual (EVA)
- Desde el punto de vista fisiopatológico, se pueden distinguir cuatro tipos de dolor:
 - Somático.
 - Visceral.
 - Neuropático.
 - Psicógeno-psicosocial.
- Existen cuadros mixtos y coexistencia de distintos dolores.
- Diferencias entre dolor nociceptivo y dolor neuropático:

	DOLOR NOCICEPTIVO	DOLOR NEUROPÁTICO
Patogenia	Excesos de la estimulación nociceptiva	Lesión Nerviosa
Evolución	Agudo o crónico	A menudo crónico
Trastornos de la sensibilidad dolorosa	No	Hipoestesias Hiperestesia Alodinia
Respuesta al tratamiento	AINE +/+++ Opioides +/+ Antiepilépticos - Antidepresivos +/++	AINE - Opioides +/++ Antiepilépticos +/+ Antidepresivos +/+++

CAUSAS DEL DOLOR

- I. Por efecto directo del tumor
- Afectación ósea:
 - Síndrome vertebral.
 - Dolor óseo generalizado.
 - Infiltración o compresión del tejido nervioso:
 - Radiculopatías.
 - Polineuropatías.
 - Plexopatías.
 - Compresión medular espinal.
 - Metástasis leptomeningeas.
 - Cefaleas por metástasis cerebrales o tumor primario.
 - Dolor muscular.
 - Dolor visceral abdominal.
- II. Asociados al tratamiento antineoplásico
- Postcirugía / COT.
 - Relacionado con la quimioterapia:
 - Polineuropatía dolorosa.
 - Necrosis ósea aséptica.
 - Pseudorreumatismo.
 - Mucositis dolorosa.
 - Secundario a radioterapia:
 - Agudo: mucositis, proctitis, cistitis, etc.
 - Fibrosis (plexos braquial y lumbosacro).
 - Osteorradionecrosis.
 - Mielopatía rádica.

III. Sin relación con el tumor ni su tratamiento o indirectamente relacionados

- Neuralgia post-herpética
- Osteoporosis
- Osteopatía hipertrófica
- Poliomiositis paraneoplásica, etc.

TRATAMIENTO. (VER ANEXOS)

- Se recomienda iniciar el tratamiento anti-mieloma a la mayor brevedad posible.
- El origen y el tipo de dolor deben establecerse antes del inicio del tratamiento analgésico.
- El tratamiento del dolor debe realizarse en el contexto de una atención global y continua donde se integren las terapias antineoplásicas, la analgésica, la psicológica y física y las técnicas intervencionistas.
- Los pacientes con MM deben mantener la mayor actividad física posible, para lo cual es fundamental lograr un adecuado control del dolor.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS

RADIOTERAPIA

- La RT local (dosis de 10-30 Gy en fracciones o una única fracción de 8 Gy) es recomendable para el tratamiento del dolor refractario provocado por lesiones óseas focales.
- Puede emplearse también como tratamiento coadyuvante a la cirugía ortopédica en fracturas patológicas de huesos lar-

gos o en situaciones de osteólisis intensa con alto riesgo de fractura patológica (D, 3).

CIRUGIA ORTOPÉDICA

- La cirugía ortopédica está indicada para tratar o prevenir fracturas de huesos largos o cadera (D, 3).
- Debe emplearse vertebroplastia o cifoplastia en pacientes con aplastamientos o colapsos vertebrales que provocan dolor refractario al tratamiento conservador (A, 1+).
- La cifoplastia puede proporcionar algunos beneficios sobre la vertebroplastia y se asocia con menos fuga de cemento (B, 1-).

UTILIZACIÓN DE ANALGESICOS EN EL DOLOR

DECÁLOGO DE PRINCIPIOS BÁSICOS

- I. La prescripción del tratamiento analgésico debe fundamentarse en el conocimiento de las características del dolor que lleguen a un diagnóstico y evaluación adecuadas (distinguir entre causas y tipo de dolor).
- II. Se deben utilizar los analgésicos de *forma regular, a intervalos fijos* (evitar la prescripción "a demanda").
- III. Deben utilizarse a las dosis correctas, individualizado para cada paciente. Considerar la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento.
- IV. Se debe evitar en lo posible la vía parenteral. Excepciones:
 - A. No sea posible controlar el dolor de forma eficaz.
 - B. No es posible utilizar la vía oral (náuseas o vómitos persistentes, disfagia severa, coma...).
- V. Sigue siendo válida la escalera terapéutica propuesta por la OMS, en la que intervienen 4 grupos de medicamentos:
 - A. Analgésicos no opioides
 - B. Opioides menores
 - C. Opioides mayores
 - D. Tratamientos adyuvantes
- VI. Lo que determina el paso de un escalón a otro es la ineficacia a dosis máximas.
- VII. Para iniciar un tratamiento o para titular dosis se preferirá el uso de formas de liberación rápida. Una vez establecida la dosis calcular la dosis en las formas de liberación sostenida.
 - A. En pacientes con dolor severo, mal controlado con técnicas habituales, puede titularse rápidamente la dosis con bombas PCA de administración subcutánea o endovenosa.
- VIII. La utilización simultánea de 2 opiáceos distintos no reporta ningún beneficio y por lo tanto se debe evitar.
- IX. Se evitará la polifarmacia.
- X. Al iniciar un tratamiento se empezará con el escalón 1 ó 2 para dolores leves o moderados y con el escalón 3 para dolores severos.

SECCIÓN 3

Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal es una de las complicaciones más frecuentes y graves del MM. Puede estar causada por exceso de Igs nefrotóxicas, o bien otras situaciones como hipercalcemia, infecciones, etc.¹.

La principal causa de la IR es la nefropatía por cilindros (riñón de mieloma), presente entre 40-63% de los pacientes; seguida por la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (20-25%) y amiloidosis (15-35%)¹.

El manejo de los pacientes con IR en MM incluye:

- I. Debe considerarse el inicio de tratamiento anti-mieloma de forma URGENTE/ PREFERENTE, con ajuste de dosis en caso de utilizar agentes que se eliminen vía renal.
- II. MEDIDAS GENERALES:
 - A. Evitar contrastes yodados.
 - B. Evitar fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos o AINEs.
 - C. Hidratación intensiva ($\geq 3 \text{ L/d}$ o $2 \text{ L/m}^2/\text{d}$), uso de diuréticos (preferentemente no "de asa" ya que pueden empeorar el depósito de cilindros).
 - D. Tratamiento precoz de la hipercalcemia (ver apartado).
- III. PLASMAFÉRESIS:
 - A. La única indicación de ésta técnica es la hiperviscosidad plasmática asociada a MM por IgA, IgM o IgG3.

IV. TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL (DIÁLISIS):

- A. Debe considerarse cuando la hiperhidratación no es bien tolerada, no hay respuesta a las medidas generales, complicaciones secundarias a hipercalcemia, o síndrome de lisis tumoral refractario a rasburicasa.
- B. Hasta 88% de los pacientes que la precisan son tratados con hemodiálisis, mientras que el resto con diálisis peritoneal.

V. TRASPLANTE RENAL:

- A. No existe evidencia suficiente para recomendar el trasplante renal en pacientes con enfermedad renal terminal. Podría ser una opción en pacientes con una respuesta buena y duradera del MM.
- B. No se debe indicar el trasplante renal en pacientes con alto riesgo de recaída (citogenética de alto riesgo, recaída precoz, enfermedad extramedular, etc.).

TRATAMIENTO ANTIMIELOMA E INSUFICIENCIA RENAL: AJUSTE DE DOSIS

Inhibidores de proteasoma

- **Bortezomib:** NO requiere ajuste de dosis. Es el fármaco de elección en este contexto.
 - El régimen **Bortezomib** y Dexametasona ($\pm$ Adriamicina) ha demostrado eficacia en este contexto (B, 2).
- **Carfilzomib:** NO se requiere ajuste de dosis
 - (ERET: administrar después del procedimiento de diálisis).
 - Esquema KRD: ajustar según ficha técnica de lenalidomida (ver).

IMiD

- **Talidomida** puede utilizarse en este contexto, aunque la experiencia es menor.
- **Lenalidomida** requiere ajuste de dosis (ver enlace).
- **Pomalidomida** NO requiere ajuste de dosis.

Anticuerpos Monoclonales:

- **Daratumumab:** NO requiere ajuste de dosis.
 - (Análisis de farmacocinética (FC) poblacional y estudio Dare).
- **Isatuximab:** NO se requiere ajuste de dosis.

Otros fármacos

- **Melfalán:**
 - ClCr 15-60 mL/min: 0,11-0,19 mg/kg;
 - ClCr <15 y/o diálisis: 0, 0175-0,125 mg/k
- **Belantamab:** ClCr > 30 ml/min.
- **Ac Biespecíficos:** ClCr > 30 ml/min.
- **CAR-T (ide-cel, cilta-cel)** ClCr > 40 ml/min.
- **Selinexor:** ClCr > 20 ml/min.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kundu S, Jha S B, Rivera A P, et al. (February 25, 2022) Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus* 14(2): e22585. DOI 10.7759/cureus.22585.

SECCIÓN 4

Anemia

La anemia es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes del MM, presente en hasta el 75% de los pacientes.

- Se deben excluir otras causas de anemia.
- Su tratamiento incluye: manejo del propio MM, administración de agentes estimulantes de la eritropoyetina (ESA) solos o en combinación con hierro IV, o la transfusión de concentrados de hematíes.
- Se debe monitorizar el estado de las reservas de hierro durante el tratamiento con ESA, administrando tratamiento con hierro IV si el índice de saturación de la transferrina es <20% (B, I).
- Se puede administrar un agente ESA a los pacientes con MM en tratamiento quimioterápico que presenten un nivel Hb <10 g/dL o con anemia sintomática. (A, 1+).
- Se debe valorar individualmente el riesgo / beneficio en pacientes que presentan factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, como historia previa de trombosis, cirugía, inmovilización prolongada o tratamiento con IMiDs (D, 4).

ERITROPOYETINAS

- I. rEPO- α vía subcutánea (s.c.) a dosis fija de 10.000 UI 3 veces por semana ó 40.000 UI semanales.
- II. rEPO- β vía s.c. a dosis fija de 30.000 UI semanales.
- III. Darbepoetina- α vía SC a dosis de 2.25 microg/Kg semanal ó dosis fija de 500 microg. cada 3 semanas (A, 1).

AJUSTE DE DOSIS

La dosis puede ser doblada si no se evidencia respuesta tras 4 semanas de tratamiento (C, 3).

Se debe ajustar la dosis de forma individualizada para mantener un nivel de Hb entre 11-12 g/dL.

Se deberá suspender si:

- Se consigue respuesta con Hb >12 g/dL.
- Si no hay respuesta a las 6-8 semanas de tratamiento.
- Al finalizar el tratamiento quimioterápico (D, 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015 Oct;100(10):125466. doi: 10.3324/haematol.2014.117176.

SECCIÓN 5

Compresión medular

La compresión medular (lumbar) se caracteriza por dolor lumbar + debilidad motora + alteraciones sensitivas de las extremidades inferiores. Puede presentar además alteración de esfínteres.

Puede deberse a un plasmocitoma óseo con extensión posterior, crecimiento de plasmocitoma extramedular, o por fragmentos óseos por fracturas vertebrales¹.

Al tener la sospecha diagnóstica, debe realizarse de forma urgente una RMN (de elección) o un TAC, ya que esta entidad se considera una urgencia médica, y debe ser tratada de forma muy precoz para prevenir el daño neurológico irreversible.

TRATAMIENTO:

- Iniciar con corticoides a dosis medias-altas: Dexametasona 20-40 mg/24 h. (A, 1+) • Radioterapia local (D, 3).
- Cirugía (laminectomía) en caso de:
 - Diagnóstico desconocido.
 - Progresión neurológica.
 - Compresión medular secundaria a impactos óseos por fractura o aplastamiento vertebral.
 - Inestabilidad vertebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen B, Cai L, Zhou F. Management of acute spinal cord compression in multiple myeloma. Critical reviews in Oncology / Hematology 160 (2021)103205. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103205>

SECCIÓN 6

Neuropatía periférica

Puede producirse tanto por el propio MM como secundaria a fármacos como la talidomida o el bortezomib, que inducen neuropatía periférica relacionada con el tratamiento. Los IMiDs/IPs de 2º generación como carfilzomib y pomalidomida tienen un perfil de neurotoxicidad mucho menor².

La escala del National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria Score es la más utilizada para medir de forma objetiva la neuropatía periférica.

En pacientes con dolor neuropático se debe considerar un tratamiento analgésico multimodal que incluya un opioide bloqueantes de los canales de iones e inhibidores de la recaptación de la serotonina (A, 1b).

La evidencia de un empeoramiento significativo (ej. NCI-grado2) o de NP progresiva respecto al momento del diagnóstico debe ser investigada para identificar causas tratables, incluyendo el apoyo del neurólogo si fuera necesario (D, 4).

Los pacientes con dolor neuropático no controlado deben ser remitidos a una unidad del dolor para asesoramiento especializado (D, 4).

Tabla 1. Dosis de fármacos (adaptado s/Guía NICE)

Medicamento	Dosis de inicio (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Amitriptilina	10	75
Pregabalina	150 (en 2 dosis)	600 (en 2 dosis)
Duloxetina	60	120
Tramadol	50-100	400
Gabapentina	600-900 (en 2 ó 3 dosis)	3600

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. Haematologica. 2010;95(2):311-319.

2. Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. Blood Lymphat Cancer. 2016;6: 37–47. Published online 2016 Jun 29. doi: 10.2147/BLCTT.S91251.

SECCIÓN 7

Enfermedad Tromboembólica

Factores de riesgo de TVP en MM

Ver tabla 1: factores de riesgo para ETEV (tabla 1).

Como en otras áreas de tromboprofilaxis, en los pacientes con MM se debe realizar un enfoque ajustado al riesgo (D, 3).

La duración de la tromboprofilaxis no está clara: generalmente es administrada mientras continúe el tratamiento antimieloma (1).

El riesgo de ETEV parece ser mayor en los primeros 6-12 meses de tratamiento.

Los IMiDs (lenalidomida, talidomida, pomalidomida) son fármacos que aumentan el riesgo de trombosis, por lo que deben recibir una tromboprofilaxis adecuada.

El diagnóstico y el tratamiento de la ETEV se realiza de manera similar al de cualquier paciente con cáncer y trombosis venosa.

Tabla 1. Recomendaciones de trombopofilaxis para pacientes con MM

Factores de riesgo	
FdR individuales	obesidad, TV previa, CVC, trombofilia, inmovilización, cirugía, tabaquismo, comorbilidades.
FdR por el MM	estatus de la enfermedad, hiperviscosidad
FdR por el tratamiento	IMiDs, altas dosis de dexametasona, ESA
Recomendaciones	
Aspirina 81-325 diarios a pacientes de bajo riesgo	
HBPM (enoxaparina 40 mg/d) o ACO a dosis plenas (INR 2-3) para pacientes con >2 factores de riesgo	

FdR: factores de riesgo, TC: trombosis venosa; CVC: catéter venoso central; MM: mieloma múltiple; IMiDs: inmunomoduladores; ESA: agentes estimulantes de la eritropoyesis; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ACO: anticoagulante oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. 1.- Li W, García D, Cornell F y col. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies. JAMA Oncol. 2017; 3(7):980-988.

2.- García EC. Thromboembolic complications in the treatment of oncohematological patients, focusing on the use of immunomodulators. HEMATOLOGÍA. Volumen 22 • Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT: 140-147 Septiembre 2018.

SECCIÓN 8

Infecciones

PROFILAXIS

I. ANTIBACTERIANA

A. Se recomienda profilaxis para los pacientes candidatos a tratamiento activo, sean o no candidatos a TAPH, durante los 3 primeros meses, particularmente a los que reciben IMiDs, presenten historial de infecciones frecuentes, o bien, con ISS elevado².

B. De acuerdo al estudio TEAMM del grupo inglés, el uso de levofloxacin 500 mg diarios durante las primeras 12 semanas, ha demostrado beneficio respecto a la reducción de las infecciones bacterianas y muertes relacionadas a las mismas, sin aumentar la tasa de infecciones que precisen tratamiento hospitalario¹.

* Puede prescribirse también profilaxis con ciprofloxacino 500mg diarios².

C. Recordar que en la coadministración de ciprofloxacino y pomalidomida debe reducirse ésta última al 50%, o bien, debe evitarse. No hay interacción de levofloxacin con pomalidomida.

II. ANTIFÚNGICA

A. La profilaxis contra P. Jiroveci está recomendada en pacientes con linfopenia <500/mm³ (D, 4), sobre todo si reciben IPs, corticoides a largo plazo, así como en MMRR².

B. Puede realizarse con TMP/SMX 2-3 veces a la semana, o alternativas: pentamidina inhalada, dapsona o atovacuona.

III. ANTIVIRAL

A. Los enfermos en tratamiento con IP y/o AcMo deben recibir profilaxis antiviral (ej. Aciclovir 400mg/12h ú 800mg/24 h; Valaciclovir 500mg/8h; Famciclovir 500mg/8h) contra VHZ y VHS. Se recomienda mantener este tratamiento profiláctico al menos hasta 3 meses después de la finalización del tratamiento.

B. En caso de VHB crónica positiva, debe tratarse con tenofovir, entecavir o lamivudina, realizando controles serológicos de forma trimestral.

C. En pacientes con VHC, debe pautarse tratamiento antivírico específico por parte de Infecciosas o Hepatología.

IV. ANTITUBERCULOSO

A. En los pacientes con Mantoux y/o quantiFERON® positivos, se debe descartar infección activa.

Si ha recibido tratamiento adecuado en el pasado no precisa profilaxis.

B. En el resto de los casos, se debe pautar profilaxis con cefidón_B6 300 mg/d durante al menos 6 meses.

V. INMUNOGLOBULINAS

A. Se recomienda una profilaxis primaria en pacientes trata-

dos con fármacos antiBCMA que presenten una IgG <400.

B. Para el resto de esquemas, se debe realizar profilaxis secundaria en estas situaciones:

a) Es útil en pacientes con MM que presenten IgG <400 e infecciones de repetición o severas.

b) La dosis recomendada es de 0.4 g/Kg IV/SC^ cada 3-4 semanas para mantener una IgG sérica >500 mg/dL.

VI. VACUNAS

A. La protección que otorgan las vacunas es mayor si se administran en etapas iniciales (GMSI, MM smoldering) que si se administran cuando el paciente ya está bajo tratamiento activo o ha alcanzado respuesta.

B. Se recomienda la vacuna inactivada contra *H. Influenzae* de forma anual; la doble vacunación para lograr protección completa (separada 30 días entre las dosis) puede ser considerada.

C. Debe vacunarse contra *S. Pneumoniae* tras el diagnóstico de MM, o bien, antes de iniciar tratamiento activo.

D. Se recomienda vacunar frente a SARS-COV2 a todos los pacientes.

E. Respecto a la vacunación post-TAPH debe seguirse el protocolo de cada centro.

F. Se recomienda la administración de la vacuna recombinante para VHZ (Shingrix®). Dos dosis, cada una separada 2 meses entre ellas. Los pacientes vacunados, especialmente

los que reciben tratamiento con IP o AcMo_antiCD38, deben mantener la profilaxis con aciclovir al no conocerse del todo el grado de protección alcanzado por la vacuna.

TRATAMIENTO

Cualquier episodio febril en pacientes con MM debe ser tratado de forma precoz con antibióticos de amplio espectro.

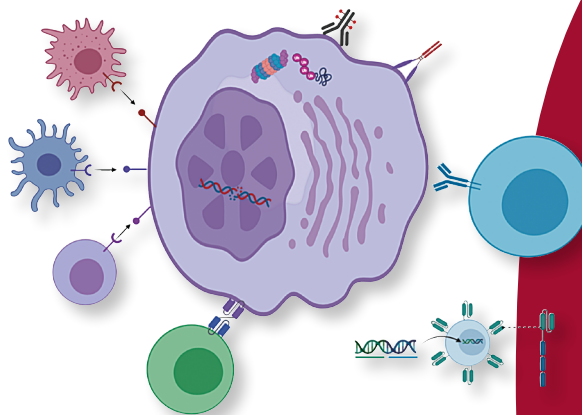
- La vía i.v. se recomienda en el caso de infecciones severas sistémicas.
- Se debe evitar el uso de aminoglucósidos, especialmente si hay alteración de la función renal (D, 4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Drayson M., Bowcock S., Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Published online October 23, 2019 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30506-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30506-6)
2. Girmenia C., Cavo M, Offidani M., et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. Blood Reviews 34(2019)84-94. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.01.001>
3. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. Lancet Haematol. 2022 Feb;9(2):e143-e161. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00283-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00283-0).

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.



Anexos

MMND: pacientes candidatos a TAPH: esquemas de elección

Recomendamos revisar las dosis, frecuencias y duración de estos esquemas antes de su prescripción

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACION (SEMANAS)	NÚMERO
DVTD	DARATUMUMAB sc	1800 mgs	Semanal x 8 dosis cada 15 d x 4 dosis cada 15 d x 4 dosis (cont)	4	4 (inducción) (+ 2 consolid)
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m²	1, 4, 8, 11		
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	TALIDOMIDA vo	100 mg	1-28	CONTINUA	
DVRD* (PERSEUS)	DARATUMUMAB sc	1800 mgs	1, 8, 15, 22 (C1-C2) 1, 15 (C3-C6)	4	4 (inducción) (+ 2 consolid)
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m²	1, 4, 8, 11		
	LENALIDOMIDA vo	25 mg	1-21		
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	d1-4, d9-12		
VRD* (INDUCCIÓN) (CONSOLIDACIÓN)	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m²	1, 4, 8, 11	4 (GEM)	4-6
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA vo GEM2012	25	1-21	3 (IFM)	
	LENALIDOMIDA vo IFM		1-14		
VTD (INDUCCIÓN)	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m2	1, 4, 8, 11	4	4-6
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	TALIDOMIDA vo	50 --> 100 --> 200	1-14 -->15-28 -->ss	CONTINUA	
VTD* (CONSOLIDACIÓN)	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m²	1, 8, 15, 22	5	2-3
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
	TALIDOMIDA vo	100 mgs	1-35		

* No aprobado en ficha técnica

MMND: pacientes NO-candidatos a TAPH: esquemas de elección

Recomendamos revisar las dosis, frecuencias y duración de estos esquemas antes de su prescripción.

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACION (SEMANAS)	NÚMERO
DRD	DARATUMUMAB sc	1800 mgs	Ciclos 1-2: semanal (8 dosis)	4 semanas	Hasta progresión/ intolerancia
			Ciclos 3-6: cada 15 días (8 dosis)		
			Ciclos +7: Cada 28 días		
	RD: SEGÚN		ESQUEMA RD		
DVMP (ALCYONE)	DARATUMUMAB sc	1800 mgs	Semanal x 6 dosis (1º ciclo) cada 21 d x 16 dosis (cs 2º-9º) mto: cada 28 d	6 semanas	Hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m²	1º ciclo: 1,4,8,11,22,25,29,32 CICLOS 2º-9º: 1, 8, 22, 29		9 ciclos **
	MELFALÁN vo	0.25 mg/kg o 9 mg/m²	Días 1-4 de cada ciclo (hasta 9º ciclo)		
	PREDNISONA vo	60 mg/m²			
VRD	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m²	1, 4, 8, 11	4	Hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg (20 mg >75 a)	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA vo	25	1-21		
VRD-LITE *	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m²	1, 8, 15, 22	5	Hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg (20 mg >75 a)	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA vo	15	1-21		

MMND: pacientes NO-candidatos a TAPH: otros esquemas

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACION (SEMANAS)	NÚMERO
VMP (VISTA)	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m2	CICLOS 1º-4º: 1,4,8,11,22,25,29,32 CICLOS 5º-9º: 1, 8, 22, 29	6	9
	MELFALÁN	0.25 mg/kg o 9 mg/m2	1-4		
	PREDNISONA	60 mg/m2			
VMP (GEM2005)	BORTEZOMIB sc (GEM2005)	1.3 mg/m²	1º ciclo: días 1,4,8,11,22,25,29,32 CICLOS 2º-9º: días 1, 8, 15, 22	6 (VISTA Y 1ºCICLO GEM) [5 GEM2005]	9 *
	BORTEZOMIB sc (VISTA)		CICLOS 1º-4º: días 1,4,8,11,22,25,29,32 CICLOS 5º-9º: 1, 8, 22, 29		
	MELFALÁN	0.25 mg/kg o 9 mg/m²	1-4		
	PREDNISONA	60 mg/m²			
RD	LENALIDOMIDA vo	25	1-21	4	Hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg (20 g >75 a)	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
DVCD* (LYRA)	DARATUMUMAB sc	16 mg/kg [1800 mgs]	Semanal x 8 dosis (1º-2º ciclos) cada 14 días (ciclos 3º-6º) mensual: 7º-8º y mantenimiento	4 semanas	Hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB sc	1.5 mg/m²	1, 8, 15		8 ciclos *
	CICLOFOSFAMIDA VO	300 mg/m²	1, 8, 15, 22		
	DEXAMETASONA	40 mg	semanal		

* No aprobado en ficha técnica

MMRR: 1-3 líneas previas sensibles a Lenalidomina

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS		
				DURACION (SEMANAS)	NÚMERO	
KRD	CARFILZOMIB (iv)	C1D1 C1D2	20 mg/m ²	1,2	4	18 (combinación triple) Rd: hasta intolerancia/ progresión (valorar indiv CFZ +18º ciclo)
		Resto dosis hasta C13	27 mg/m ²	8, 9, 15, 16		
				1, 2, 8, 9, 15 y 16		
				1, 2, 15 y 16		
	CC 13+					
	DEXAMETASONA iv/vo	SEGÚN esquema Rd				
LENALIDOMIDA vo						
DVD	DARATUMUMAB sc	1800 mgs	Ciclos 1-3: semanal	Semanal 1-9	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia	
			Ciclos 4º - 8º	Cada 3 semanas		
			Cc >9º (mto)	Cada 4 semanas		
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m ²	Días 1,4,8,11	Cada 3 semanas	8 ciclos *	
	DEXAMETASONA vo	20 mg	Días 1-2, 4-5, 8-9, 11-12			
DRD ^	DARATUMUMAB SC	1800 mgs	Ciclos 1-2: semanal (8 dosis)	4 semanas	Hasta progresión/ intolerancia	
			Ciclos 3-6: cada 15 días (8 dosis)			
			Ciclos +7: Cada 28 días			
	RD: SEGÚN ESQUEMA RD					

^ autorizada en 2º recaída o posteriores

MMRR: 1-3 líneas previas refractarios a Lenalidomina

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA		DÍAS	CICLOS	
					DURACION (SEMANAS)	NÚMERO
ISA-KD	ISATUXIMAB iv	10 mg/kg		Ciclo 1: 1, 8, 15, 22 Siguiente ciclos: 1, 15	4	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia
	CARFILZOMIB iv	C1D1 C1D2	20 mg/m ²	1 y 2		
		Sigüientes dosis*	56 mg/m ²	8, 9, 15 y 16 (1º ciclo)		
				1, 2, 8, 9, 15 y 16		
DEXAMETASONA iv/vo	20 mg (10 mg > 70ª)		1-2, 8-9, 15-16, 22-23			
ISA-PD	ISATUXIMAB iv	10 mg/kg		Ciclo 1: 1, 8, 15, 22 Siguiente ciclos: 1, 15	4	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia
	POMALIDOMIDA vo	4 mg		1-21		
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg (20 mg >70ª)		semanal (1,8,15,22)		
PVD	POMALIDOMIDA vo	4 mg		1-14	3 semanas	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m ²		8 ciclos: 1, 4, 8, 11		
				ss ciclos: días 1 y 8		
	DEXAMETASONA vo	20 mg (10 mg >75)		C1-C8: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
ss ciclos: 1-2, 8-9						
SVD^	SELINEXOR vo	100 mg		1, 8, 15, 22, 29	5 semanas	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m ²		1, 8, 15, 22		
	DEXAMETASONA vo	20 mg (10 mg >75)		1-2, 8-9, 15-16, 22-23, 29-30		

^ Aprobado en ficha técnica. Consultar estado de financiación (↔mscbs)

* valorar administración semanal (dosis de 70 mg/m²)

MMRR: 1-3 líneas previas refractarios a Daratumumab

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA		DÍAS	CICLOS	
					DURACION (SEMANAS)	NÚMERO
KRD	CARFILZOMIB (iv)	C1D1 C1D2	20 mg/m ²	1-2	4	18 (combinación triple) Rd: hasta intolerancia/ progresión (valorar indiv CFZ +18º ciclo)
		CC Resto dosis hasta C13	27 mg/m ²	8, 9, 15, 16		
				1, 2, 8, 9, 15 y 16		
	CC 13+	1, 2, 15 y 16				
	DEXAMETASONA iv/vo	SEGÚN esquema Rd				
LENALIDOMIDA vo						
PVD	POMALIDOMIDA	4 mg	1-14	3 semanas	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia	
	BORTEZOMIB	1.3 mg/m ²	8 ciclos: 1, 4, 8, 11			
			ss ciclos: días 1 y 8			
	DEXAMETASONA	20 mg (10 mg >75)	C1-C8: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12			
			ss ciclos: 1-2, 8-9			
POM-DEX POMALIDOMIDA-DEXAMETASONA	POMALIDOMIDA	4 mgs	1-21	4	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia	
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg (20 mgs en >75)	Una vez a la semana			
POCYDEX*	+ciclofosfamida	50 mgs (Guía-CEM-MMRR)	1-21			
		400 mg/m2	1, 8, 15			
KYCYDEX*	CARFILZOMIB iv	C1D1 C1D2	20 mg/m ²	d1	4	INDEFINIDO hasta progresión/intolerancia
		Sigüientes dosis	70 mg/m ²	d8 y d15 (1º ciclo)		
				Días 1, 8 y 15 (d 8 y 15 tras ciclo 12)		
	DEXAMETASONA iv/vo	20 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23			
	CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m ²	1, 8, 15 (d 8 y 15 tras ciclo 12)			

* No combinados en ficha técnica

MMRR: Triple refractarios

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACION (SEMANAS)	Nº
TECLISTAMAB^	TECLISTAMAB 2 escaladas de dosis con premedicación	60 mcg/Kg sc	Primera escalada dosis		INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		300 mcg/kg sc	Separada 2-4 días de la 1ª escalada de dosis (siempre con CRS y/o ICAN resuelto)		
		1500 mcg/Kg sc	Separada 2-4 días de la 2ª escalada de dosis (si CRS y/o ICANS resuelto)		
		1500 mcg/Kg sc	Semanal hasta progresión o intolerancia		
ELRANATAMAB*	ELRANATAMAB 2 escaladas de dosis con premedicación	12 mg s.c.	Primera escalada dosis		INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		32 mg s.c.	Separada 2-4 días de la 1ª escalada de dosis (siempre con CRS y/o ICAN resuelto)		
		76 mg s.c.	Separada 2-4 días de la 2ª escalada de dosis (si CRS y/o ICANS resuelto)		
		76 mg s.c.	Semanal hasta progresión o intolerancia		
TALQUETAMAB*	TALQUETAMAB 3 escaladas de dosis con premedicación	0.01 mg/kg	d1	En ausencia de CRS y/o ICANS	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		0.06 mg/kg	Entre d3-6		
		0.4 mg/kg	Entre d5-10		
		0.8 mg/kg	Entre d7-15 (1ª dosis completa)		
		0.8 mg/kg	Entre d22-29 (2ª dosis)	Cada 14 d (±3d)	
MELFLUFEN^	MELFLUFEN	40 mg (pacientes≤60 kgs: 30 mg)	1	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA	40 mg (pacientes>75*: 20 mg)	1, 8, 15, 22		
CAR-T ^	Contactar con centro autorizado				

[^] Aprobado en ficha técnica. Consultar estado de financiación (≈mscbs)
* No aprobado en ficha técnica

MMRR: Otros esquemas de tratamiento (I)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS		
				DURACION (SEMANAS)	Nº	
KD CARFILZOMIB- DEXAMETASONA	CARFILZOMIB iv	C1D1 C1D2	20 mg/m²	1 y 2	4	Hasta progresión/ intolerancia
		Sigüientes dosis	56 mg/m²	8, 9, 15 y 16 (1º ciclo)		
				1, 2, 8, 9, 15 y 16		
	DEXAMETASONA iv/vo	20 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23			
KD* CARFILZOMIB- DEXAMETASONA* (ENSAYO ARROW)	CARFILZOMIB iv	C1D1 C1D2	20 mg/m²	d1	4	Hasta progresión/ intolerancia
		Sigüientes dosis	70 mg/m²	d8 y d15 (1º ciclo)		
				Días 1, 8 y 15		
	DEXAMETASONA iv/vo	20 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23			
RD LENALIDOMIDA- DEXAMETASONA	LENALIDOMIDA vo	25 mg/d	1-21	4	Hasta progresión/ intolerancia	
	DEXAMETASONA-D: dosis estándar	20 mg/m2 o 40 mg totales (20 mg totales en >65 a)	1-4, 9-12, 17-20 (4º ciclos) 1-4 (ss ciclos)			
			1, 8, 15 y 22 (una vez a la semana)			
	DEXAMETASONA-d: bajas dosis					
DARATUMUMAB MONOTERAPIA	DARATUMUMAB SC	1800 mgs	Ciclos 1-2: semanal	Semanas 1-8 (8 dosis)	Hasta progresión/ intolerancia	
			Ciclos 3-6: cada 2 semanas	Semanas 9-24 (8 dosis)		
			Ciclos 7º y posteriores: Cada 4 semanas	Ss 24+ (mto)		

Premedicación AcMo antiCD38 (independientemente de la vía administración: IV o SC)

Corticoides 100 mg metilprednisolona (1ª infusión) // ss: 60 mg v.o./ iv [monoterapia] o [combinaciones] + 20 mg Dexametasona iv (1ª infusión) // v.oral (ss)

antipirético (paracetamol 650-1000 mgs) +

antihistamínicos 25-50 mg difenhidramina o equivalente +

Montelukast 10 mgs; aplicable a administración de **Daratutumab**, únicamente durante el primer ciclo

Carfilzomib semanal no está aprobado en ficha técnica

DARATUMUMAB S.C

- Administración en 3-5 minutos
- En la 1ª administración el paciente debe permanecer cerca del centro hospitalario en las 3-4 horas tras la administración para vigilar potenciales efectos adversos

MMRR: Otros esquemas de tratamiento (II)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS		
				DURACION (SEMANAS)	NÚMERO	
VEL-DEX	BORTEZOMIB (sc)	1.3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	3	4-6	
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12			
PAD*	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	4	4-6	
	ADRIAMICINA liposomal iv	30 mg/m ²	1			
	DEXAMETASONA	40 mgs	1-4			
CYBORDEX* (KROPFF)	8 ciclos	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	3	11
		DEXAMETASONA	20 mgs	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12	3	
	CICLOFOSFAMIDA		50 mg	continuo	N/A	
	3 ciclos	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m ²	1, 8, 15, 22	5	
		DEXAMETASONA	20 mg	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 Y 23	5	
	CYBORDEX* (DAVIES // “EVOLUTION”)	BORTEZOMIB sc		1.3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	
CICLOFOSFAMIDA vo/iv		500 mg (total) (“EVOLUTION: 500 mg/m ²)	1, 8 y 15			
DEXAMETASONA		20 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12			

* No aprobado en ficha técnica

MMRR: Otros esquemas de tratamiento (III)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	Nº
VELCADE	BORTEZOMIB (sc)	1.3 mg/m ²	1, 4, 8, 11	3	6-8
CICLOFOSFAMIDA- PREDNISONA	CICLOFOSFAMIDA vo	50 mg / 24 horas		continuo	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	PREDNISONA vo	50 mg / 48 horas			
CICLOFOSFAMIDA ALTAS DOSIS	CICLOFOSFAMIDA iv	600 - 1000 mg/m ²		4-6	6
BENDAMUSTINA- PREDNISONA	BENDAMUSTINA	120-150 mg/m ²	1 y 2	4-6	6
	PREDNISONA	60 mg/m ²	1-4		
BEN-VEL-PRES	BENDAMUSTINA	90 mg/m ²	1 y 4	1º ciclo: 6 semanas Sigüientes 8: cada 5 sem	9
	VELCADE	1.3 mg/m ²	1º ciclo: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 CICLOS 2º - 9º: 1, 8, 15, 22		
	PREDNISONA	60 mg/m ²	1-4		

Otros esquemas de tratamiento: Miscelania/Quimioterapia (I)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACION (SEMANAS)	Nº
VAD	VINCISTINA iv	0.4 mg	1-4	4	6
	ADRIAMICINA iv	9 mg/m²			
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-4, 9-12, 17-20		
CVAD	VAD + CICLOFOSFAMIDA VO	120 mg / m² (oral)	1-4	4	6
DVD	DOXORRUBICINA LIPOSOMAL iv	40 mg/m²	1	4	6
	VINCISTINA iv	2 mg			
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-4		
DVD-T	DVD + TALIDOMIDA vo	50 --> 100 -->200 mg/d (en pac mayores máximo 100)	1-14-->15-28 --> siguientes	4	6
VAMP (alternando con THACYDEX)	BORTEZOMB sc/iv	1.3 mg/m²	1, 4, 8, 11	4	3+3
	ADRIAMICINA iv	40 mg/m²	1		
	MP vo	dosis estándar MP	1-4		
QT ALTERNANTE VBMCP (M2)/ VBAD	VINCISTINA iv	0.03 mg / kg (máx 2 mg)	1	El intervalo entre VBAD y VBMCP es de 5 sem. Entre VBMCP y VABD de 4	3 + 3
	CARMUSTINA iv	0.5 mg /kg			
	CICLOFOSFAMIDA iv	10 mg / kg			
	MELFALÁN vo	0.25 mg / kg	1-4		
	PREDNISONA vo	1-->0.5-->0.25 (mg/kg)	1-4-->5-8-->9-12		
	VINCISTINA iv	1 mg	1		
	CARMUSTINA iv	30 mg/m²			
	ADRIAMICINA iv	40 mg/m²			
DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-4, 9-12, 17-20			

Otros esquemas de tratamiento: Miscelania/Quimioterapia (II)

ESQUEMA	FÁRMACO		DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
					DURACION (SEMANAS)	Nº
VDT(L)-PACE	BORTEZOMB sc		1.0 mg/m²	1, 4, 8, 11	variable	2 + 2xTAPH (+/-ALO) +2 ciclos de consolida- ción
	A elegir entre:	TALIDOMIDA vo	100 mgs	continuo		
		LENALIDOMIDA	25 mgs	1-21		
	DEXAMETASONA		40 mg	4-7		
	CISPLATINO		10 mg/m²			
	ADRIAMICINA		10 mg/m²			
	CICLOFOSFAMIDA		400 mg/m²			
	ETOPÓSIDO		40 mg/m²			

ESQUEMAS de ANALGESIA

AINES. PARACETAMOL. METAMIZOL

MEDICAMENTO	DOSIS (MG/H)	DOSIS MÁXIMA (MG)
AAS	500-1000/4-6	4000
PARACETAMOL	500-1000/4-6	4000-6000
NAPROXENO	500/8-12	1500
METAMIZOL	575-2000/6-8	8000
DICLOFENACO	50/8	150

OPIOIDES MENORES

MEDICAMENTO	DOSIS (MG/H)	DOSIS MÁXIMA (MG)
CODEINA	30-60/4-6	360
DIHIDROCODEINA	60-180/12	360
TRAMADOL	50-100/6-8	4000-6000
CODEINA+TRAMADOL	1-2 comp/ 4-6	8 comp

OPIOIDES MAYORES

		DOSIFICACIÓN (MG/H)	
FÁRMACO	PRESENTACIONES (EN MGS)	Sin opioides previos	Con opioides previos
MORFINA	Liberación rápida (SEVREDOL 10, 20; Oramorph)	5/4	10/4
		15/12	30/12
FENTANILO TRANSDÉRMICO	DUROGESIC (12.5, 25, 50, 75, 100)	12.5/72	25/72
OXICODONA	OXYCONTIN (10, 20, 40, 80)	5/12	10/12
BUPRENORFINA transdérmico	TRANSTEC (35, 52.5, 70)	17.5/72	35/72

DOSIS EQUIANALGÉSICAS DE OPIOIDES

OPIOIDE ACTUAL	OPIOIDE NUEVO	FACTOR DE CONVERSIÓN
CODEINA	MORFINA	Dividir por 10
TRAMADOL	MORFINA O HIDROMORFONA	Dividir por 5
MORFINA v.o.	OXICODONA	Dividir por 2
	FENTANILO transd	
	MORFINA s.c.	
OXICODONA	FENTANILO transd	Sin cambios
	MORFINA s.c.	

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA
1++	Meta-análisis (MA) de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o EECC bien realizados con poco riesgo de sesgo
1-	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con ALTO riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-contrroles. Estudios de cohortes o de casos-contrroles con riesgo MUY bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	TIPO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA
A	Al menos un MA, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN (II)

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	TIPO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA
Ia	RS con homogeneidad de estudios nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. RS de estudios de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3. RS de estudios nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: · Comparación enmascarada con una prueba de referencia (gold standard) válida. · Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan solo uno de estos sesgos: · Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). · Comparación con el patrón de referencia («patrón oro») inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). · Comparación no enmascarada · Estudios casos-control
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

Glosario



AAS	Ácido acetilsalicílico
AcMo	Anticuerpo Monoclonal
AL	Amiloidosis primaria
AMO	Aspirado de médula ósea
AZ	Ácido zoledrónico
BF	Bisfosfonatos
BGN	Bacilos Gram Negativos
BJ	Bence Jones
BMO	Biopsia de Médula Ósea
BTZ	Bortezomib
BUMEL	Acondicionamiento con esquema Busulfán-Melfalán
Ca	Calcio
CAR-T	Chimeric-Antigen-Receptor T
CFM	Ciclofosfamida
CG	Citogenética
CICr	Aclaramiento de Creatinina
CLL	Cadenas ligeras libres (suero) = Free Light Chain
CM	Componente Monoclonal (medido en electroforesis / proteínograma)
CM (o)=	CM en orina
CM (s)=	CM en suero
CMF	Citometría de flujo
CP	Células Plasmáticas
CPN	Células plasmáticas normales
CPP	Células plasmáticas patológicas

CPSP	Células Progenitoras de Sangre Periférica
Cr / CICr	Cr: Creatinina
CRAB	Acrónimo: hiperCalcemia, fallo Renal, Anemia y afectación ósea (Bone)
Dex/Dexa	Dexametasona
DFS	Disease Free Survival
DM	Diabetes Mellitus
DNE	Donante No Emparentado
DOR	Duration of Response = Duración de la Respuesta
DS	Durie-Salmon
ECG	Electrocardiograma
EE	Enfermedad Estable
EECC	Ensayos Clínicos
EF	Electroforesis = proteinograma
EMR (MRD)	Enfermedad Mínima Residual = Minimal Residual Disease
EP	Enfermedad Progresiva
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent
EVA	Escala Visual Analógica
FISH / HIS	Hibridación Fluorescente in Situ
GAH	Geriatric Assessment in Hematology
GEM	Grupo Español de Mieloma
GMSI (MGUS)	Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

Hb	Hemoglobina	MMq	Mieloma Múltiple Quiescente, Asintomático o Smoldering
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular	MMRR	Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario
HLC	Heavy Light Chain	MMs	Mieloma múltiple sintomático
HTA	Hipertensión Arterial	MO	Médula ósea
i.v.	Intravenosa	MP	Melfalán-Prednisona
IF	Inmunofijación	MPT	Melfalán-Prednisona-Talidomida
Ig G / A / M	Inmunoglobulinas G / A / M	NGS	Next Generation Sequencing
IHQ	Inmunohistoquímica	NP	Neuropatía
IMID	Inmunomoduladores	NP	Neuropatía
IMWG	International Myeloma Working Group	ONM	Osteonecrosis de Mandíbula
IP	Inhibidor de Proteosoma	PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
IR	Insuficiencia Renal	PCLI	Plasma Cell Labeling Index
ISS	Sistema Internacional de Estadaje (International Staging System)	PCR	Polymerase Chain Reacción
ISS-R	ISS-revisado		Proteína C-Reactiva
LDH	Lactado Deshidrogenasa	PET	Positron Emission Tomography = tomografía por emisión de positrones
LEN	Lenalidomida	PPCC	Pruebas complementarias
MAP	Médico de Atención Primaria	RC	Remisión completa = RC = CR [complete remission]
MEL200 / MEL140	Acondicionamiento con Melfalán a dosis de 200 (convencional) ó 140 mg/m2 (reducción de dosis)	RCs	Remisión Completa Estricta (Stringent)
MFI	Myeloma Frailty Index	RM / RMN	Resonancia Magnética (Nuclear)
MM	Mieloma Múltiple	RP / PR	Respuesta Parcial Partial Response
MMBR	Mieloma Múltiple en Recaída Biológica	RX	Radiología simple
MMND (NDMM)	Mieloma Múltiple de Nuevo Diagnóstico		

s.c.	SubCutánea
SG / OS	Supervivencia Global Overall Survival
SLE	Supervivencia Libre de Eventos
SLP / PFS	Supervivencia Libre de Progresión Progression-Free Survival
TAC / TC	Tomografía Axial Computarizada
TAPH	Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
TTP	Tiempo hasta la progresión
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VHB	Virus de la Hepatitis B
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.

Notas

Puedes incluir tus notas en el siguiente recuadro interactivo.



**Grupo de Estudio de Gammopatías
Monoclonales de Castilla y León**