HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Programa de aprendizaje del mieloma múltiple

Estimado compañero:

Es un gran placer presentar el programa de aprendizaje **„Una introducción al mieloma múltiple: un recurso para profesionales sanitarios“** en nombre del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group.

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group es una facultad de enfermeros que trabajan en el campo de la hematología/oncología (hematólogos/oncólogos) que junto a organizaciones dedicadas a la atención de pacientes con estas patologías han unido esfuerzos para desarrollar este programa dedicado a aprender sobre el mieloma.

Este programa presenta temas de vital relevancia para la expansión del enfoque de todo el equipo multidisciplinario en cuanto a los cuidados pertinentes de pacientes con mieloma así como también para sus familiares. Los enfermeros, otros profesionales médicos y organizaciones de pacientes juegan un papel importante en este proceso. El grupo está entusiasmado por compartir usted la información más actual y recomendaciones actualizadas para atender la particular evolución a largo plazo de las necesidades de los pacientes.

El Programa de aprendizaje del mieloma múltiple ha sido posible gracias a una subvención por parte de Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis Oncology y Takeda Pharma AG Switzerland.

En nombre de la facultad y del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group que ha desarrollado este recurso, esperamos que el programa de aprendizaje del mieloma le resulte valioso en su cuidado de pacientes con mieloma múltiple.

Atentamente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece sinceramente a las siguientes personas por su revisión y contribuciones a este programa de aprendizaje.

Facultad:

Erik Aerts (CH)

Ruth Bähler (CH)

Corien Eeltink (NL)

Andrea Guy (UK)

Sarah Liptrott (IT)

Matthias Nägele (DE)

Panagiotis Samaras (CH)

Revisores:

Niccolò Frungillo (IT)

Nicolaus Kröger (DE)

Mairéad NíChonghaile (IRL)

Markus Rubeli (CH)

Agradecimientos

La finalización de este Programa de aprendizaje del mieloma múltiple no habría sido posible sin el respaldo editorial de Carol Krcmar.

El programa de aprendizaje del mieloma múltiple también está disponible en línea en la siguiente página web:

www.hemcare.org

Indice

Prólogo 3

Módulo I: Entendiendo el mieloma múltiple 7

Módulo II: Mieloma múltiple: Diagnóstico y etapas 19

Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple 29

Módulo IV: Gestión integral del paciente con mieloma múltiple 47

Programa de aprendizaje sobre el mieloma múltiple - Glosario 63

Datos básicos

- El mieloma múltiple es una enfermedad maligna incurable derivada de células plasmáticas, la forma más madura de linfocitos B.
- Los linfocitos B, un tipo de célula del sistema inmune, maduran en la médula ósea y en una fase posterior se convierten en células plasmáticas; anomalías en el microambiente de la médula ósea causan una proliferación incontrolada de células plasmáticas clonales, la característica típica del mieloma.
- El mieloma normalmente viene precedido por un periodo premaligno asintomático que, si se detecta, se denomina gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) o mieloma múltiple latente (SMM), dependiendo del grado del compromiso de la médula ósea y los niveles de proteína monoclonal.
- Mediante la inmunidad innata (inmunidad no-específica, natural o nativa) y adaptable (inmunidad adquirida), el sistema inmune reconoce y elimina los patógenos.
- El mieloma rara vez se diagnostica antes de los 40 años, después de los cuales la incidencia aumenta rápidamente alcanzando su máximo a los 84 años; la mayoría de los pacientes son mayores de los 70 años en el momento del diagnóstico.
- Descifrar los subgrupos moleculares del mieloma múltiple puede proporcionar una valiosa información para mejorar los resultados del paciente.

Módulo I: Entendiendo el mieloma múltiple

A. Entendiendo el mieloma múltiple.

1. Resumen del sistema inmune y de la respuesta inmune.
    - a. Inmunidad innata.
    - b. Inmunidad adaptable.
    - c. Inmunidad humoral y celular.

B. Fisiopatología y epidemiología.

1. La fisiopatología del mieloma múltiple.
    - a. El papel de la genética.
2. Etiología.
    - a. Factores de riesgo.
3. Epidemiología.
4. Perspectivas de futuro.

C. Recursos

D. Preguntas de repaso

E. Referencias

Entendiendo el mieloma múltiple

El mieloma múltiple o mieloma, es un cáncer procedente de las células plasmáticas, la forma más madura de linfocitos B (ver Figuras 1 y 2, Tabla 1). El mieloma pertenece a un grupo de anemias relacionadas con la paraproteína caracterizadas por una infiltración anormal de células plasmáticas clonales en la médula ósea (Morgan 2012). El primer caso de mieloma múltiple fue registrado desde 1844. El descubrimiento del reemplazo de la médula ósea con una sustancia roja fue seguido de la identificación de la proteína Bence-Jones en la orina de pacientes con mieloma.

El curso normal de la enfermedad en el mieloma múltiple está caracterizado por periodos de enfermedad activa en los cuales los pacientes requieren tratamiento, seguidos por periodos de remisión y después, de una recaída. Este patrón se repite con remisiones que se vuelven cada vez más cortas a lo largo del tiempo hasta que la enfermedad finalmente se vuelve refractaria a tratamientos adicionales (NCNN 2016).

Tres características clásicas del mieloma múltiple están presentes en el diagnóstico:

- Células plasmáticas monoclonales.
- Proteína monoclonal.
- Deterioro del tejido y del órgano asociado al mieloma incluyendo lesiones óseas (Durie 2003).

Los síntomas más comunes que se presentan son:

- Fatiga.
- Dolor óseo.
- Infecciones recurrentes.
- Daño renal.

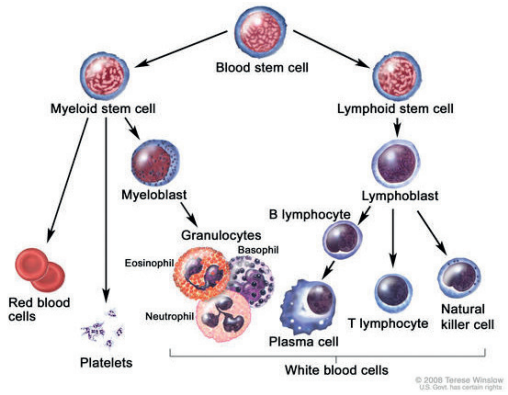

Figura 1. Desarrollo de las células cancerosas. Una célula madre pasa por varias fases para convertirse en un glóbulo rojo, en un glóbulo blanco o en plaqueta. En el mieloma múltiple, las mutaciones desregulan el desarrollo de las células plasmáticas causando una proliferación anormal de células plasmáticas en la médula ósea.

El mieloma múltiple representa aproximadamente un 0,8% de todos los casos de cáncer recién diagnosticados en todo el mundo. La incidencia global es de aproximadamente 120.000 casos al año. Debido a que la media de diagnóstico es alrededor de los 70 años, el rápido envejecimiento de la población mundial significa que la incidencia del mieloma es probable que aumente significativamente a alrededor de 350.000 casos para el año 2050 (Ludwig 2013). En un estudio de 1027 pacientes con mieloma múltiple, un 38% tenían 70 años o más en el momento del diagnóstico, mientras que un 2% tenían 40 años o menos (Kyle 2003). Los índices para los nuevos casos de mieloma han estado aumentando en una media de un 0,8% cada año durante los últimos 10 años. En cambio, la tasa de mortalidad ha estado cayendo en una media de 0,8% cada año desde 2004 hasta 2013.

Hasta la fecha, las medidas terapéuticas disponibles aún no han proporcionado una cura para el mieloma. Sin embargo, los avances en comprender la etiología del mieloma múltiple, incluyendo el conocimiento de las anomalías genéticas subyacentes al mieloma, y opciones terapéuticas más efectivas disponibles para los pacientes, han mejorado la supervivencia de los mismos y ahora fallecen con su enfermedad, en lugar de por su enfermedad. Las nuevas opciones terapéuticas con modos de acción únicos e impacto sobre el resultado de la enfermedad también han ayudado en la calidad de vida de los pacientes con mieloma.

Resumen del sistema inmune y de la respuesta inmune

La función primaria del sistema inmune es defender el cuerpo contra microorganismos patógenos. Estos organismos pueden ser microbios infecciosos, tales como virus, bacterias, hongos, protozoos y parásitos, o sustancias medioambientales inocuas, tales como polen o alimentos. El sistema inmune diferencia lo „propio“ del „no propio“; las sustancias extrañas reconocidas como no propias actúan como un estímulo para activar la respuesta inmune.

Existen dos mecanismos usados por el sistema inmune para reconocer y eliminar patógenos:

- Inmunidad Innata (también conocida como inmunidad no-específica, natural o nativa): abarcando más elementos primitivos del sistema inmune incluyendo macrófagos, células asesinas naturales (NK) y células presentadoras de antígenos (CPA).
- Inmunidad Adaptable (inmunidad adquirida): abarcando linfocitos T y B.

Inmunidad innata

El sistema inmunitario innato se activa inmediatamente o horas después de detectar la presencia de un patógeno

intruso y es la primera línea de defensa del cuerpo. La respuesta inmunitaria innata es un mecanismo de defensa antígeno-independiente (o no específica). Como tal, no se puede reconocer o „memorizar" el mismo patógeno en caso de que ocurriera una segunda exposición. Recientemente, los científicos han propuesto que las respuestas inmunitarias innatas incluyen características adaptables comparables con la memoria inmunológica.

La función primaria de la inmunidad innata es atraer a las células inmunes a los lugares de la infección e inflamación mediante la producción de citocinas (proteínas pequeñas que participan en la comunicación entre células). En la inmunidad, existen varias categorías de citocinas importantes para el crecimiento, activación y función de las células inmunitarias.

Categorías de las Citocinas
Factores de Estimulantes de Colonias (CSF): esenciales para el desarrollo y diferenciación de las células.
Interferones: necesarios para la activación de las células inmunitarias. Los interferones de tipo I median las respuestas inmunes antivíricas, el interferón de tipo II es importante para las respuestas antibacterianas.
Interleucinas: proporcionan instrucciones específicas del contexto, con respuestas activadoras o inhibidoras.
Quimiocinas: producidas en lugares específicos en el cuerpo o en el lugar de la infección para atraer a células inmunitarias. Las diferentes quimiocinas atraerán a diferentes células inmunitarias al lugar de la infección.
Factor de Necrosis Tumoral (TNF): familia de citocinas, estimula la proliferación y activación de células inmunitarias; crítico para activar respuestas inflamatorias.

La producción de citocina causa la liberación de anticuerpos y otras proteínas y glicoproteínas que activan el sistema del complemento, una cascada bioquímica que sirve para identificar y cubrir (opsonizar) los antígenos extraños haciéndoles susceptibles a la fagocitosis (Warrington 2011).

La protección inmunológica innata afecta a células tanto de origen hematopoyético como no-hematopoyético. Las células hematopoyéticas incluyen macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, células asesinas naturales (NK) y linfocitos T asesinos naturales (Tabla 1, Figura 2) (Turvey 2010). Las células no-hematopoyéticas incluyen células epiteliales de la piel, y de los tractos respiratorio y gastrointestinal.

Inmunidad adaptable

La inmunidad adaptativa o adquirida, lo contrario a la inmunidad innata, es una respuesta más lenta a los patógenos y produce células de memoria longevas que existen en un estado inactivo hasta que la sustancia extraña retrocede. La inmunidad adaptativa se desarrolla cuando la inmunidad innata no es efectiva a la hora de eliminar los patógenos y cuando se establece la infección (Warrington 2011). Las funciones primarias del sistema inmunitario adaptativo son:

- Reconocer los antígenos „no propios" específicos.
- Generar canales efectores inmunológicos específicos de patógenos para eliminar los patógenos específicos o células infectadas por patógenos.
- Desarrollar una memoria inmunológica para eliminar los patógenos específicos (Bonilla 2010).

Las células del sistema inmunitario adaptativo incluyen: células T y B (o linfocitos) (Tabla 1, Figura 2). Los linfocitos T derivan de células madre hematopoyéticas en la médula ósea y maduran en el timo; estimulan las respuestas inmunológicas celulares mediante las cuales su papel principal en la respuesta inmunológica es identificar y destruir las células infectadas. Los linfocitos T tienen un receptor de unión al antígeno únicos en sus membranas, conocidos como el TCR (receptor de células T), el cual requiere la activación a través de CPAs para poder reconocer un antígeno específico. Las CPAs se encuentran en el epitelio, la piel y los tractos gastrointestinales y respiratorio. Las CPAs son esenciales a la hora de reconocer a antígenos específicos.

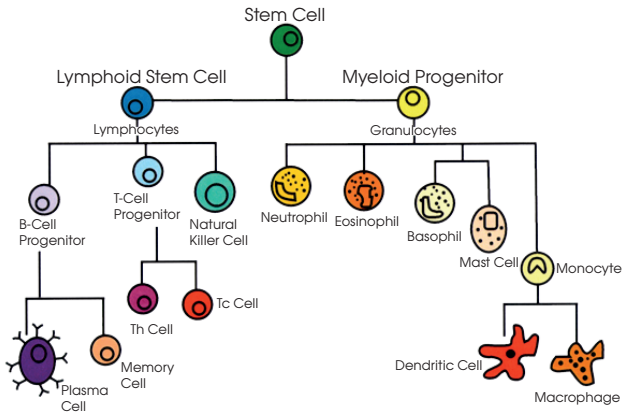

Figura 2. Células del sistema inmune. Todas las células están derivadas de una célula madre multipotente en la médula ósea.

Las superficies de las CPAs indican un complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las proteínas CMH (o antígeno leucocitario humano [ALH]) tienen dos papeles generales:

- Las proteínas CMH funcionan como portadores para presentar antígenos en las superficies de las células. Las proteínas CMH de clase I son esenciales para presentar antígenos víricos y se expresan en casi todos los tipos de células, excepto los glóbulos rojos. Las proteínas CMH de clase II son importantes para presentar antígenos a los linfocitos T colaboradores (también conocidos como células CD4).

- Las proteínas CMH también indican si una célula es una célula huésped o una célula extraña. En el trasplante de órganos, las proteínas CMH son compatibles con riesgos de rechazo bajos.

Los linfocitos T se activan cuando encuentran una CPA que ha digerido un antígeno y posteriormente, muestra fragmentos de antígeno unidos a sus moléculas CMH (Warrington 2011). Una vez activada, el linfocito T segrega citocinas, que a su vez estimula a los linfocitos T para diferenciar entrelinfocitos T citotóxicos o linfocitos T colaboradores. El papel principal de los linfocitos T es reconocer las células infectadas por virus, bacterias intracelulares u otros parásitos intracelulares y destruirlos (Chaplin 2010).

Las células B desarrollan células madres hematopoyéticas en la médula ósea. Una vez maduras, dejan la médula trasmitiendo un antígeno unido a un receptor único en sus membranas (Warrington 2011). Aproximadamente un 1% de las células B se convierten en células plasmáticas; una célula B activada puede generar hasta 4.000 células plasmáticas. La proliferación de células B y la diferenciación en anticuerpos que segregan células plasmáticas se activa mediante los antígenos extraños. Las células B también ayudan en la activación, la anergia (inactivación de la respuesta de linfocitos T tras encontrarse con un antígeno), diferenciación y expansión de linfocitos T (Noonan 2015). Los linfocitos B activados producen citocinas proinflamatorias, tales como Il-1 e IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y factor de necrosis tumoral (TNF).

Inmunidad humoral y celular

Como se ha mencionado anteriormente, la función principal de las células B es la producción de anticuerpos contra antígenos extraños: la inmunidad humoral o mediada por anticuerpos es la rama de la inmunidad adaptativa mediada por la producción de anticuerpos de células B. Los linfocitos T y otras células, tales como células dendríticas, median la producción de anticuerpos mediante células plasmáticas desarrolladas a partir de células B. Los anticuerpos, que se encuentran en sueros y fluidos mucosos, reconocen los antígenos microbianos extracelulares y neutraliza y elimina los microbios. Las células B producen cinco tipos de anticuerpos: inmunoglobulina A (IgA), IgD, IgE, IgG e IgM. Cada uno de estos anticuerpos tienen funciones biológicas distintas y cada uno reconoce y neutraliza patógenos específicos (Warrington 2011).

Tabla 1. Resumen de las características de las células en el sistema inmune

Tipo de célula	Origen	Función
Células B	Maduran en la médula ósea; participan en la respuesta inmune humoral, son un componente esencial del sistema inmune adaptativo.	Se convierten en células plasmáticas; las células plasmáticas producen y segregan anticuerpos tras la exposición a los antígenos, presentan antígenos a los linfocitos T.
Linfocitos T	Maduran en el timo; participan en la inmunidad mediada por células, son un componente del sistema inmune adaptativo.	Se subdividen en linfocitos T tóxicos y colaboradores; los linfocitos T colaboradores liberan citocinas para estimular la defensa contra antígenos específicos; los linfocitos T citotóxicos tienen receptores TCR en las superficies las cuales matan las células víricas cuando los receptores se unen con antígenos víricos.
Linfocitos T asesinos naturales (NK)	Características de los sistemas inmunes innatos y adaptativos; especializados en la población de linfocitos T.	Compartes características de células NK; produce grandes cantidades de citocinas cuando se estimulan; contribuyen a las respuestas inmunes antivíricas y antibacterianas; promueven la vigilancia inmunológica relacionada con un tumor.
Células asesinas naturales (NK)	Se desarrollan en la médula ósea, son un componente del sistema inmune adaptativo.	Proporcionan una respuesta rápida a las células infectadas víricamente y responden a las células tumorales en la respuesta inmune adaptativa; causan la muerte celular por apoptosis. Pueden reconocer células estresadas en la ausencia de anticuerpos y CMH mientras mantienen la tolerancia a las células normales y sanas.
Células presentadoras de antígenos (CPA) Célula dendrítica	Derivadas de células mieloides precursoras; componente de los sistemas inmunes innatos y adaptativos.	Capturan y procesan los antígenos para ayudar a los receptores de las células B y T. Célula presentadora de antígenos importante; evolucionan de los monocitos. Producen niveles altos de interferón de tipo I y juegan un papel de autoinmunidad y defensa del huésped antivírica.
Macrófago	Componente de los sistemas inmunes innatos y adaptativos.	Proporcionan una respuesta rápida y amplia a los patógenos; crítica para la defensa del huésped.
CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; receptor TCR y de linfocitos T.		Basado en el contenido de Noonan 2015; Warrington 2012.

La inmunidad mediada por células no envuelve a los anticuerpos, pero en su lugar, proporciona protección a través de:

- Activación de linfocitos T citotóxicos de antígenos específicos.
- Activación de macrófagos y células NK.
- Estimulación de la producción de citocinas, la cual media la respuesta inmunológica.

La inmunidad mediada por células es principalmente una función de los linfocitos T que protegen el cuerpo contra microbios tales como virus (Noonan 2015).

Los sistemas inmunes innatos y adaptativos no son mecanismos separados, si no que funcionan sinérgicamente; muchas respuestas inmunes adaptativas se crean sobre la base de la inmunidad innata. La habilidad de los neutrófilos para matar las bacterias, por ejemplo, mejora cuando los anticuerpos producidos de las células B y T opsonizan primero las bacterias. Las células presentadoras de antígenos (CPA) del sistema inmune innato, tales como las células dendríticas, ayudan en la activación de células T y B del sistema inmune adaptativo.

Fisiopatología y epidemiología

La fisiopatología del mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tumor maligno de células plasmáticas que provoca una sobreproducción de cadenas ligeras y pesadas e inmunoglobulina monoclonal. La enfermedad se caracteriza frecuentemente por plasmacitosis en la médula ósea, la producción de proteínas monoclonales, lesiones osteolíticas, enfermedad renal, anemia, hipercalcemia y/o inmunodeficiencia.

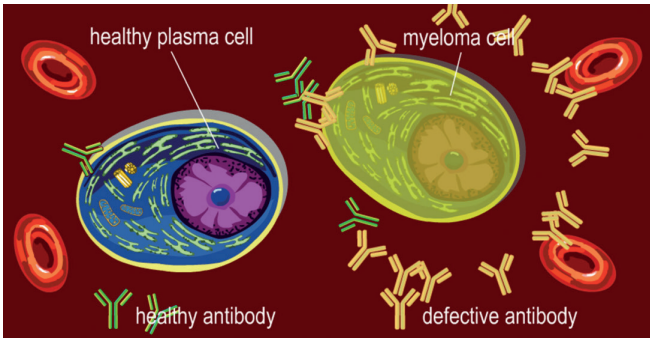

Figura 3. Presentación de una célula plasmática sana y una célula de mieloma.

Si bien la fisiopatología del mieloma múltiple es un proceso complicado, también está bien organizado incluyendo interacciones secuenciales. El mieloma sintomático normalmente viene precedido por un periodo premaligno asintomático que, si se detecta, se denomina gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) o una fase asintomática conocida como mieloma múltiple latente (SMM), dependiendo del grado del compromiso de la médula ósea y los niveles de proteína monoclonal (Morgan 2012; Rajkumar 2013). SMM está considerada como una fase intermedia entre el GMSI y el mieloma. El riesgo de progresión a partir del GMSI a un mieloma es de alrededor de un 1% al año, y el riesgo de progresión del mieloma a partir de SMM es de cerca de un 10% por año (Figura 4). El proceso de la enfermedad comienza con la aparición de un pequeño número de células plasmáticas monoclonales.

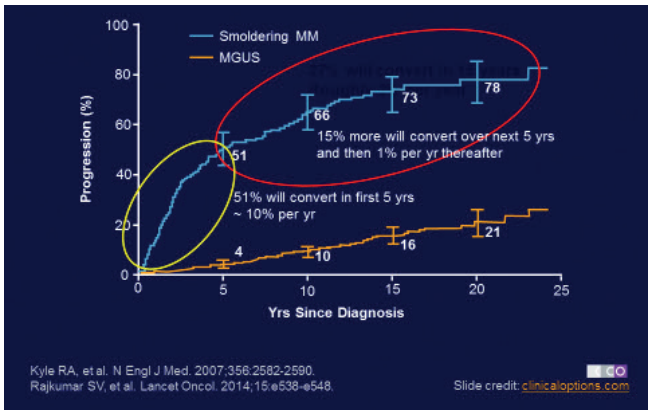

Figura 4. Progresión al mieloma múltiple sintomático. Una estrategia para asegurar un mejor resultado para el paciente es identificar a los pacientes con un riesgo alto de progresión y establecer un tratamiento precoz antes de que se produzcan daños en los órganos.

El cambio fisiopatológico en el mieloma múltiple consiste en anomalías en el microambiente de la médula ósea, interacciones de citocina y células estromales de la médula ósea, que causa la progresión de la enfermedad y resistencia al tratamiento (Noonan 2015). Normalmente, las células plasmáticas comprenden cerca de un 4% de la composición de la médula ósea: en el mieloma, las concentraciones de células plasmáticas pueden ser superiores a un 10%. La premisa básica subyacente a la progresión del mieloma es que la mutación múltiple en diferentes vías desregulan la biología de la célula plasmática, causándola cambiar en formas que generan las características del mieloma. Aunque muchos de los genes y vías subyacentes a esta transformación se han caracterizado, parece que no existe un único cambio genético subyacente al proceso que se pueda atacar de manera terapéutica (Morgan 2012).

Más adelante en la progresión de la enfermedad, las células plasmáticas del mieloma ya no están limitadas al crecimiento dentro de la médula ósea y se pueden encontrar en lugares extramedulares como células leucémicas circulantes. Parece que la transición a través de estos diferentes estados requiere la adquisición de

anomalías genéticas que llevan al desarrollo de los distintivos biológicos del mieloma (Figura 5).

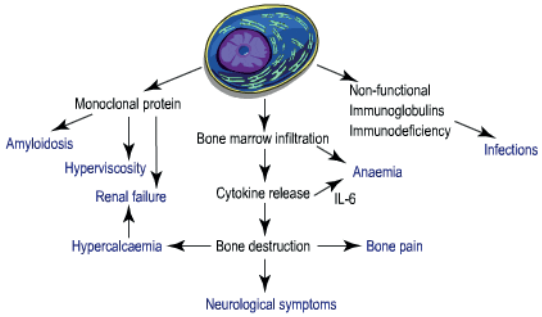

Figura 5. Los efectos en el cuerpo causados por el desplazamiento de la médula ósea con células plasmáticas: características biológicas del mieloma.

El papel de la genética en el mieloma múltiple

Ahora se sabe que las anomalías cromosómicas son extremadamente comunes y ocurren al comienzo del mieloma múltiple (Fonesca 2004). En un estudio de 1.064 pacientes, las anomalías cromosómicas se identificaron en un 90% (Avet-Loiseau 2007). Las anomalías cromosómicas en pacientes recién diagnosticados con mieloma se han estudiado usando hibridación in-situ fluorescente (FISH o iFISH). Usando esta técnica, se han identificado varias anomalías genéticas superpuestas y no-superpuestas en pacientes con mieloma. Basándose en las anomalías genéticas, se hace una diferenciación entre el mieloma hipodiploide (no-hiperdiploide) y el hiperdiploide.

Hipodiploide	Una translocación del locus IgH en el cromosoma 14 y una translocación recurrente en los cromosomas 4, 6, 11, 16 y/o 20.
Hiperdiploide	Trisomía de 1 o más de los cromosomas impares 3, 7, 9, 11, 15 o 17.

Mientras que muchas de las anomalías hipodiploides están asociadas con una supervivencia mucho más corta en pacientes recién diagnosticados, las hiperdiploide están asociadas con una mejor supervivencia (Kumar 2012). Ahora se cree que las anomalías genéticas son la razón principal para la heterogeneidad del mieloma en términos de características clínicas, respuesta del tratamiento y supervivencia.

Etiología

La etiología del mieloma múltiple es difícil de entender, lo cual se debe en parte a la baja frecuencia de la enfermedad. Los factores de riesgo conocidos para el mieloma múltiple incluyen el aumento de la edad, los antecedentes familiares, los antecedentes personales de GMSI y la raza afroamericana. Los factores que están contribuyendo a la progresión a partir del GMSI al mieloma no están claros.

Factores de riesgo

La relación genética en el mieloma múltiple no se ha ni confirmado ni desestimado y en un estudio amplio, el 42% de los pacientes con mieloma tenían antecedentes familiares de cáncer, que no era mieloma, en un pariente de primer grado (Kyle 2003). Se han evaluado varios factores del estilo de vida como factores de riesgo para el mieloma múltiple (Tabla 2). La obesidad se ha asociado sistemáticamente con un aumento del riesgo del mieloma múltiple (Alexander 2007; Becker 2011). Por el contrario, un alto nivel de verduras verdes y pescado en el aporte dietético está asociado con una disminución del riesgo. La relación entre el tabaco y el mieloma es inconsistente: la latencia entre el uso del tabaco y la aparición de tumores hematológicos malignos es demasiada larga para confirmar una asociación (Becker 2011). Los informes que evalúan el riesgo de mieloma múltiple y el trabajo han producido resultados inconclusos ya que muchos estudios estaban basados en poblaciones pequeñas que hacían difícil sacar conclusiones definitivas en cualquier asociación al riesgo.

Tabla 2. Resumen de la asociación entre factores de riesgo establecidos o supuestos y el mieloma múltiple

Factores de riesgo aceptados	Posibles factores de riesgo	Datos epidemiológicos incoherentes	Ningún riesgo asociado
Aumento de la edad. Sexo masculino. Raza negra. Antecedente familiar positivo. GMSI.	Obesidad. Bajo consumo de pescado. Bajo consumo de verduras verdes. SIDA. Herpes zóster/ herpes.	Tabaco. Uso de tinte para cabello. Agricultura como profesión. Enfermedades de estimulación inmune crónicas. Enfermedades autoinmunes.	Alcohol. Pesticidas. Disolventes orgánicos. Radiación. Amianto. Enfermedades alérgicas. Hormonas.

Adaptado de Alexander 2007; Becker 2011
SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; GMSI, gammapatía monoclonal de significado indeterminado

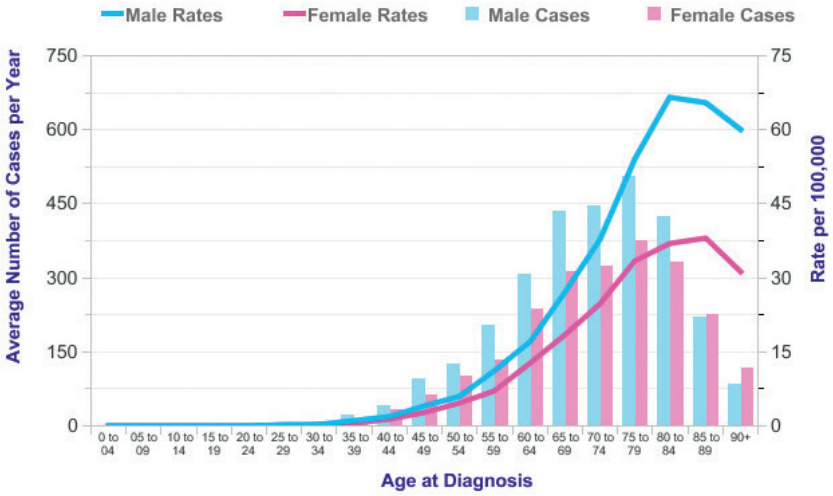

Figura 6. Promedio de los casos nuevos de mieloma múltiple al año y tasas de incidencia específicas de edad, Reino Unido, 2011-2013. Fuente: CancerResearch UK, http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One

Epidemiología

La frecuencia del mieloma múltiple se distribuye de forma desigual en el mundo: las incidencias más altas se encuentran en las regiones industrializadas de Australia/Nueva Zelanda, Europa y Norte América.

La estimación para el mieloma múltiple en EE.UU. de la American CancerSociety para 2016 es:

- El mieloma representará un 1,8% de todos los casos nuevos de cáncer y el 2,1% de todas las muertes por cáncer.
- Se diagnosticarán alrededor de 30.330 casos nuevos (17.900 en hombres y 12.430 en mujeres)
- Se espera que haya 12.650 muertes (6.430 en hombres y 6.220 en mujeres) (ACS 2016).

El mieloma rara vez se diagnostica antes de los 40 años, después de dicha edad la incidencia aumenta rápidamente hasta los 84 años y luego desciende (Alexander 2007). Según con las estadísticas estadounidenses, la edad media de diagnóstico es de aproximadamente 70 años y sólo un 15% de los pacientes tienen < de 60 años (Bird 2011). Como se indicó en Reino Unido, las tasas de incidencias aumentan considerablemente alrededor de los 55 a los 59 años, donde se encuentran las tasas más altas en hombres entre 80 y 84 años y en mujeres entre los 85 y 89 años con una caída en las tasas después de los 89 años.

En Europa, las tasas de incidencia más altas para el mieloma en 2012 fueron en Noruega tanto para hombres como mujeres y las tasas más bajas son en Albania para los hombres y en Bosnia Herzegovina para las mujeres (Figura 7).

La supervivencia relativa de 5 años (2006-2012) para pacientes con mieloma fue del 48,5% según el National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER 2016) (Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos por sus siglas en inglés). Es interesante que la tendencia en la tasa de supervivencia de 5 años aumentó significativamente entre 1975 a 1977 y entre 2005 y 2001 para el mieloma en los Estados Unidos (Siegel 2016). El porcentaje de las muertes por mieloma es más alto en pacientes entre los 75 a los 84 años.

Perspectivas de futuro

El mieloma múltiple se ha sabido que está asociado con diversas anomalías citogenéticas (Fonesca 2004). La interacción entre los genes y las proteínas ha sido asociada con la patogénesis del mieloma y el pronóstico en los pacientes con mieloma múltiple depende en gran medida en la composición genética de la célula del mieloma. Sin embargo, las dificultades en la investigación de los clones de células plasmáticas malignas han hecho difícil investigar completamente los aspectos genéticos del mieloma (Zhang 2015). Afortunadamente, las técnicas moleculares más nuevas ahora hacen más fácil el analizar los acontecimientos genéticos que desencadenan el mieloma.

Los modelos desarrollados más recientemente para identificar a los factores de riesgo de los pacientes consideran las características citogenéticas del mieloma, tales como la aparición de translocaciones cromosómicas que activan el oncogén y las características de la enfermedad molecular. El perfil de expresión genética ha contribuido significativamente a entender mejor la biología subyacente del mieloma y ha llevado a unas mejores estimaciones de los resultados clínicos (Chng 2016). El descubrimiento de las anomalías genéticas en pacientes con mieloma puede facilitar el desarrollo de los tratamientos específicos. Se han realizado estudios para descubrir los mecanismos regulatorios potenciales de los genes que influyen en el pronóstico y posible prevención del mieloma (Zhang 2015). Por ejemplo, FOXM1, un oncogén confirmado en carcinomas, se descubrió que era un gen de mieloma de alto riesgo (Gu 2016).

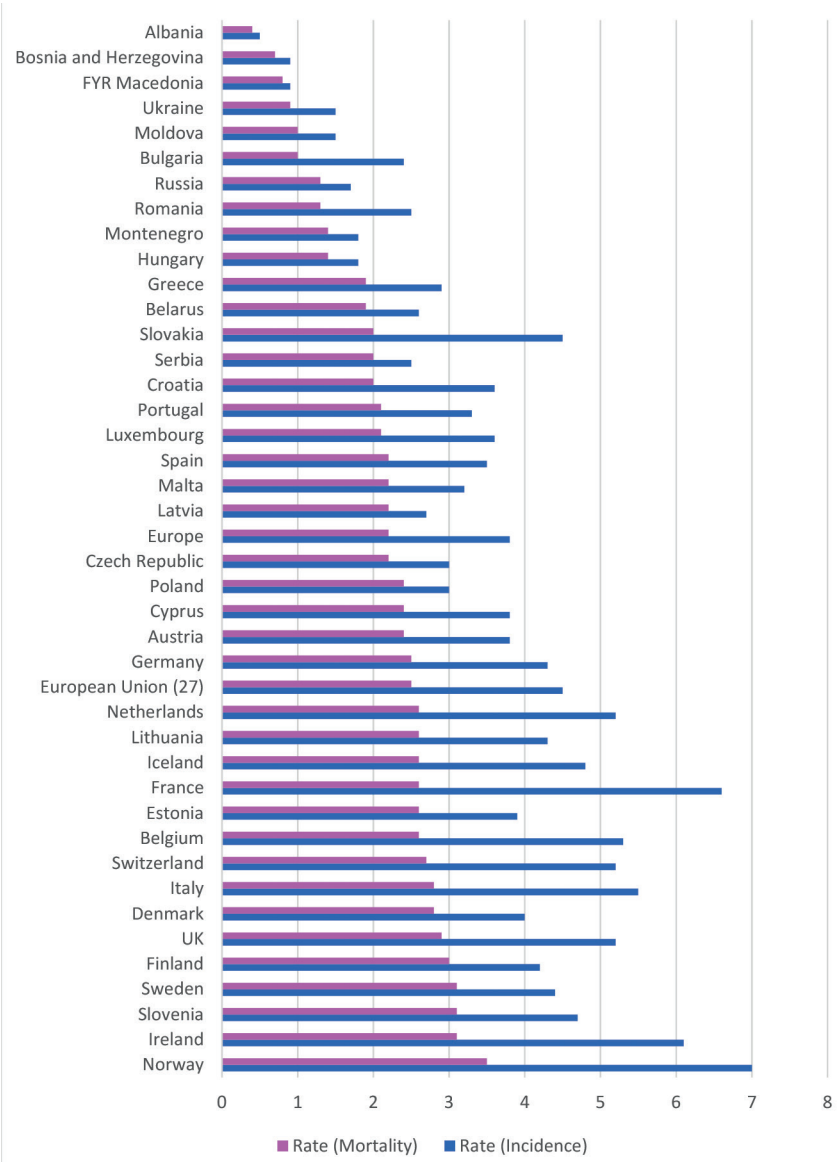

Figura 7. Incidencia y mortalidad estimada del mieloma múltiple y enfermedades inmunoproliferativas en ambos sexos en países europeos por rango de incidencia, 2012.Tasa estándar de edad (europea) por 100.000.

EUCAN. http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39. Accedido en junio 2016

Aunque la mayoría de los pacientes desarrollan lesiones osteoblásticas, algunos no; las razones por las cuales no se comprenden totalmente. Estudios recientes identificaron causas genéticas para estas diferencias que pueden aportar pruebas para estrategias futuras para la prevención de la enfermedad ósea en el mieloma definiendo pacientes en riesgo de desarrollar lesiones osteolíticas (Johnson 2016).

El mieloma múltiple se diagnostica basándose en manifestaciones clínicas graves evidentes tales como lesiones osteolíticas y fallo renal. De este modo, en comparación con otros tumores malignos, el tratamiento se inicia bastante tarde en la trayectoria de la enfermedad. Si bien las opciones de tratamiento han mejorado, también lo han hecho los avances en el diagnóstico del mieloma. Los micro ARN, presentes como moléculas circulantes en los fluidos corporales, pueden servir como una nueva clase de diagnóstico potente y mínimamente invasivo y biomarcadores de pronóstico del mieloma. Se ha realizado una investigación para identificar micro ARNs circulantes que se expresan de manera distinta en mieloma recién diagnosticados y pacientes GMSI comparados con pacientes sin la enfermedad (Kubiczkova 2013; Jones 2012).

Está en curso un debate relacionado con el tratamiento del mieloma múltiple latente, en lugar de continuar observando a pacientes con la enfermedad, como una intervención temprana. Puesto que una gran proporción de pacientes permanecen libres de una progresión durante largos periodos de tiempo, la práctica debería cambiar de la observación al tratamiento activo, se necesitaría proporcionar pruebas que demuestren cualquier beneficio de este enfoque, incluyendo una supervivencia prolongada, seguridad de medicamentos y la restricción del desarrollo de clones de células plasmáticas resistentes (Salem 2015).

Recursos	
American Cancer Society (ACS) (Sociedad Americana del Cáncer) www.cancer.org	Organización sin ánimo de lucro que proporciona recursos online sobre el cáncer y servicio comunitario.
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) (Asociación Americana para el trasplante de sangre y médula) www.asbmt.org	Asociación profesional internacional que promueve la educación, estándares clínicos e investigación.
European Myeloma Network (EMN) (Red Europea del Mieloma) myeloma-europe.org.linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Apoyo al desarrollo de nuevos diagnósticos y terapias para el mieloma múltiple.
European Oncology Nursing Society (ONS) (Sociedad Europea de Enfermería Oncológica) www.cancernurse.eu	Organización paneuropea dedicada al apoyo y desarrollo de enfermeras de cáncer
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Sociedad Europea para el trasplante de sangre y de médula) www.ebmt.org	Asociación profesional europea envuelta en promover todos los aspectos del trasplante de células madre hematopoyéticas.
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Section (Sociedad Europea para el trasplante de sangre y de médula) www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Promoción de la excelencia en el suministro de trasplantes de médula y de sangre y cuidado en hematología.
International Myeloma Foundation (IMF) (Fundación Internacional del Mieloma) www.myeloma.org	Información sobre el mieloma, tratamiento, esfuerzos de investigación, ayuda disponible en varios idiomas.
International Myeloma Working Group (IMWG) (Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	Una división del IMF. Investigaciones básicas, clínicas y traslativas para mejorar los resultados en el mieloma.
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) (Fundación para la investigación del mieloma múltiple) www.themmrf.org	Información sobre el mieloma, esfuerzos de investigación, ayuda.
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Información profesional y para pacientes, educación profesional.
National Cancer Institute (Insituto Nacional del Cáncer) www.cancer.gov	Información sobre tipos de enfermedades e investigación.

Preguntas de repaso

1. El mieloma múltiple está caracterizado por:

A. La presencia de linfocitos T anormales en la sangre periférica.

B. Infiltración de células plasmáticas clonales anormales de la médula ósea.

C. La presencia de células B infiltradas en el hígado.

D. La producción de citocinas por células asesinas naturales.

2. Verdadero o falso:

En la inmunidad adaptativa o adquirida, las células de memoria existen en un estado inactivo hasta que una sustancia extraña se reintroduce en el cuerpo.

A. Verdadero

B. Falso

3. La inmunidad mediada por células proporciona protección mediante:

A. La producción de factores de estimulantes de colonias.

B. La activación de linfocitos T citotóxicos de antígenos específicos.

C. La activación de macrófagos y células NK.

D. La estimulación de la producción de citocina

4. Siguiendo a la exposición de antígenos, las células B producen:

A. Citocinas.

B. Patógenos.

C. Anticuerpos.

D. Inmunoglobulinas.

5. Los factores de riesgo aceptados para el mieloma múltiple incluyen:

A. Tabaco, alcohol, amianto

B. Enfermedades alérgicas, enfermedad autoinmune y tabaco.

C. Pesticidas, enfermedades autoinmunes y exposición a radiación.

D. GMSI, aumento de la edad y antecedentes familiares positivos.

6. Verdadero o falso:

El descubrimiento de anomalías genéticas en pacientes con mieloma múltiple puede facilitar el desarrollo del tratamiento específico.

A. Verdadero

B. Falso

Respuestas disponibles en línea en

www.hemcare.org

Referencias

Alexander DD, Mink PJ, Adam H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. International Journal of Cancer 2007; 120: 40-61

American Cancer Society (ACS). Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society 2016

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood 2007; 109: 3489-3495

Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res 2011; 183: 25-35

Bird JM, Owen RG, Snowden JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154: 32-75

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 125(Suppl 2): S33-40

Cancer Research UK, http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One. Accedido en junio 2016

Chaplin DD. Overview of the immune response. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 125(Suppl 2): S3-S23

Chng WJ, Chung T-H, Kumar S, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients. Leukemia 2016; 30: 1071-1078

Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J 2003; 4: 379–398.

Fonesca R, Barloqie B, Bataile R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. Cancer Research 2004; 64: 1546-1558

Gu C, Yang Y, Sompallae R, et al. FOXM1 is a therapeutic target for high-risk multiple myeloma. Leukemia 2016; 30: 873-882

Johnson DC, Weinhold N, Mitchen J, et al. Genetic factors influencing the risk of multiple myeloma bone disease. Leukemia 2016; 30: 883-888

Jones CI, Zabolotskaya MV, King AJ, Stewart HJS, Horne GA, Chevassult TJ, Newbury SF. Identification of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for use in multiple myeloma. British Journal of Cancer 2012; 107:1987-1996

Kubiczkova L, Kryukov F, Slaby O, et al. Circulating serum microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Journal of the European Hematology Association 2013; haematol.2013.093500; Doi:10.3324/haematol.2013.093500

Kumar S, Fonesca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. Blood 2012; 119: 2100-2105

Kyle RA, Remstein ED, Themeau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2007; 356: 2282-2290

Kyle, RA, Gertz, MA, Witzig, TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings 2003; 78: 21–33

Ludwig H, Miquel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia 2013; 1-12

Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nature Reviews Cancer 2012; 12: 335-348

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2017: Multiple Myeloma. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accedido en octubre 2016

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. Science Translational Medicine 2015; 7(288):288ra78

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology 2014; 15: e538-e548

Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. Leukemia 2013; 27: 1738-1744

Salem KZ, Ghobrial IM. The road to cure in multiple myeloma starts with smoldering disease. Expert Opinion on Orphan Drugs 2015; 3: 653-661

SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD,http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html. Accedido en junio 2016

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016; CA: A Cancer Journal for Clinicians 2016; 66: 7-30

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. Journal of Clinical Immunology 2010; 125(Suppl. 2): S24-S32

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Alergy, Asthma and Clinical Immunology 2011; 7(Suppl. 1): S1

Zhang K, Xu Z, Sun Z. Identification of the key genes connected with plasma cells of multiple myeloma using expression profiles. Onco Targets and Therapy 2015; 8: 1795-1803

Datos básicos

- Las manifestaciones clínicas típicas del mieloma múltiple, conocidas como síntomas CRAB, son: aumento del nivel de calcio, disfunción renal, anemia y lesiones óseas destructivas.
- Muchas de las características clínicas del mieloma múltiple están relacionadas con la proliferación de las células plasmáticas en la médula ósea.
- Aproximadamente un 15% de los pacientes presentan hipercalcemia, cuyos signos y síntomas incluyen confusión, debilidad muscular, estreñimiento y sed.
- Aproximadamente el 80% - 90% de los pacientes presenta entre los tumores hematológicos malignos una única frecuencia de lesiones óseas del mieloma.
- Las anomalías citogenéticas se están volviendo cada vez más importantes como medio para revelar las diferentes categorías de la enfermedad dentro del mieloma múltiple.

Módulo II: Mieloma múltiple: Diagnóstico y etapas

A. Introducción

B. Presentación y resultados físicos.

1. Laboratorio.
2. Estudios de imágenes y radiografías.
3. Biopsias.
4. Diagnóstico diferencial.

C. Etapas y supervivencia.

D. Factores pronósticos.

E. Manifestaciones clínicas del mieloma en el diagnóstico y secuelas.

1. Aumento del calcio sérico.
2. Insuficiencia renal.
3. Anemia.
4. Lesiones óseas.

F. Recursos

G. Preguntas de repaso

H. Referencias

Introducción

La proliferación de las células plasmáticas en la médula ósea conduce a los clásicos síntomas del mieloma, incluyendo la anemia y la destrucción ósea con lesiones líticas. Las células plasmáticas malignas producen factores que activan los osteoclastos, tales como el factor de necrosis tumoral e interleucina-6, y mejoran su actividad, lo que a su vez aumenta la resorción ósea y causa una hipercalcemia. La gran cantidad de inmunoglobulinas producidas por las células plasmáticas malignas sobrecarga los riñones con proteínas que no pueden ser reabsorbidas o filtradas, cosa que conduce a un daño tubular, una proteinuria y, finalmente, un fallo renal (Dvorak 2006). Las manifestaciones clínicas típicas del mieloma múltiple se resumen en los síntomas CRAB (también conocidos como síntomas asociados con el mieloma):

- Aumento del nivel de calcio.
- Disfunción renal.
- Anemia.
- Lesiones óseas destructivas.

Normalmente, el mieloma viene precedido por una enfermedad asintomática llamada gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI). Del mismo modo, el mieloma múltiple latente (SMM), o mieloma múltiple asintomático, también tiene un alto riesgo de progresión a mieloma múltiple sintomático o activo. Actualmente se considera que los pacientes con un alto riesgo de progresión a una enfermedad sintomática pueden beneficiarse de la terapia, ya que aumenta el tiempo de supervivencia si se inicia el tratamiento antes de que afecte gravemente al órgano. Para diagnosticar a los pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad sintomática o activa, el International Myeloma Working Group (IMWG) (Grupo de trabajo Internacional del Mieloma, por sus siglas en inglés), propone añadir tres biomarcadores de tumores malignos al mieloma determinado, y define las manifestaciones CRAB: la presencia de al menos uno de estos marcadores se considera suficiente para el diagnóstico del mieloma múltiple, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas o de las manifestaciones CRAB (Figura 1). Cada uno de estos marcadores está asociado a aproximadamente un 80% de mayor riesgo de desarrollar en dos años algún daño en el órgano relacionado con el mieloma.

Presentación y resultados físicos

Las primeras investigaciones en los pacientes con supuesto mieloma (Tabla 1) se realizan para investigar la enfermedad, establecer un diagnóstico, estimar la carga tumoral y el pronóstico, y evaluar el daño del órgano relacionado con el mieloma (Bird 2014).

Definición según el IMWG del mieloma múltiple:

Células plasmáticas clonales de la médula ósea ≥10% o plasmacitoma extramedular u óseo diagnosticado por biopsia y por cualquiera de uno o más de los siguientes síntomas asociados con el mieloma:

Síntomas asociados al mieloma: prueba de daño en el órgano final atribuido al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacentes que se caracterizan por el acrónimo CRAB:

- Hipercalcemia: calcio sérico > 0,25 mmol/L (>1mg/dl) más alto que el límite máximo normal o > 2,75 mmol/L (>11mg/dl).
- Insuficiencia renal: depuración de la creatinina <40 mL/min o creatinina sérica >177 µmol/L (>2 mg/dL).
- Anemia: hemoglobina de >20 g/L por debajo del límite mínimo normal, o una hemoglobina de <100 g/L.
- Lesiones óseas: ≥1 lesión osteolítica en radiografía del esqueleto, CT o PET-CT.

Uno o más de los siguientes biomarcadores de tumores malignos:

- ≥ 60% de células plasmáticas clonales en el examen de la médula ósea.
- Implicados: proporción no implicada de cadenas ligeras libres en suero ≥100.
- > 1 lesión focal en IRM que sea de un tamaño de al menos 5 mm o superior.

TC, tomografía computarizada, TEP, tomografía de emisión de positrones; IRM, imágenes por resonancia magnética

Adaptado de: Rajkumar 2014.

Figura 1. Criterios revisados por el International Myeloma Working Group (IMWG) para el diagnóstico del mieloma múltiple.

La evaluación del historial médico previo debería incluir información sobre las afecciones comórbidas, tales como enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, trastornos hepáticos y renales y enfermedades pulmonares, ya que estas afecciones podrían afectar las opciones del tratamiento. Se debería preguntar al paciente por la existencia de algún pariente de primer grado que haya sido diagnosticado de tumores hematológicos malignos, especialmente linfomas, leucemia linfocítica crónica y discrasia de células plasmáticas (Dimopoulos 2011).

Los hallazgos clínicos variarán desde una presentación totalmente asintomática, en pacientes cuya enfermedad se descubre accidentalmente, hasta los síntomas mortales. Se debería sospechar de la presencia del mieloma múltiple en adultos mayores que presenten dolor de espalda (espalda o costillas) y síntomas constitucionales, tales como sudoración o pérdida de peso.

Existen diversas manifestaciones que no tienen porqué ser CRAB del mieloma (Talamo 2010). La manifestación más común que resulta no ser CRAB es el dolor de espalda. Debido a que el mieloma múltiple se origina en la médula ósea, muchos de sus manifestaciones clínicas derivan de:

- La proliferación de células plasmáticas en la médula ósea que causa anemia, leucopenia, trombocitopenia y sus síntomas asociados.
- La destrucción macroscópica de los huesos causada por lesiones líticas y hipercalcemia.
- La presión mecánica de las masas tumorales en los huesos que da lugar a una compresión de la médula espinal y de la raíz nerviosa (Talamo 2010).

Estas anomalías óseas están presentes en las radiografías convencionales de aproximadamente un 60% - 80% de los pacientes recién diagnosticados. La anemia está presente en un 70%; la hipercalcemia, en un 15%; y la creatinina elevada en suero, en un 20%. La destrucción macroscópica de los huesos se ve normalmente en la presentación: las áreas afectadas más a menudo son la espalda, las costillas y las caderas. Aproximadamente un 25% de los pacientes no presentan síntomas y se les identifica de manera accidental con los resultados del laboratorio, tales como una presencia elevada de proteína total, encontrada durante las pruebas rutinarias o en evaluaciones de otros problemas de salud (Katzel 2007).

Laboratorio

La característica distintiva del mieloma es la presencia en sangre y/u orina de proteínas monoclonales (proteína M) producidas por las células plasmáticas anormales. Por consiguiente, se evalúan tanto la sangre como la orina para detectar y caracterizar la inmunoglobulina monoclonal. Se debería realizar una electroforesis de la proteína del suero, una electroforesis de la proteína urinaria a partir de una muestra de orina de 24 horas para detectar la proteína Bence-Jones, una inmunofijación en el suero y la orina, y una determinación de las cadenas ligeras libres en suero y su proporción (Tabla 1). Para evaluar el alcance y el nivel de actividad del mieloma, se necesitan la albúmina y la ß2-microglobulina para el International Staging System (ISS) (Sistema Internacional de Estadificación, por sus siglas en inglés). Además, se recomienda un hemograma completo, un análisis de los niveles de calcio, creatinina y de lactato deshidrogenasa, así como una evaluación citogenética de las características de alto riesgo como el del17p. Si se sospecha que pueda haber una infección, resulta útil determinar los niveles de proteína C reactiva.

Estudios de imágenes y radiografías

Las pruebas diagnósticas estándar para el mieloma múltiple incluyen rayos-X óseos completos, que constan de una radiografía de la columna, cráneo, hombros, caja torácica, pelvis y huesos largos de los brazos y piernas. Los rayos X óseos completos aún son el modelo de referencia radiológico para el mieloma, pero existe un consenso internacional para usar imágenes de resonancia magnética de todo el cuerpo (IRM-TC), una tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o una tomografía por ordenador de dosis baja (TC-DB) para el estudio de los huesos, en lugar de los rayos X convencionales, para mejorar el valor predictivo positivo en enfermedades óseas (Harousseau 2010). Las fracturas patológicas de los huesos largos son especialmente comunes en pacientes recién diagnosticados que toman corticoesteroides y a menudo son la razón por la que el paciente busca atención médica (Melton 2005).

Biopsias

La proliferación de células plasmáticas monoclonales se detecta mediante la aspiración de la médula ósea y/o biopsia de la médula ósea (Ludwig 2014). Estos procesos son esenciales a la hora de establecer el diagnóstico del mieloma múltiple (Bird 2014).

Diagnóstico diferencial

Debería realizarse un diagnóstico diferencial entre el mieloma múltiple latente y el activo. Se deben cumplir ambos de los siguientes criterios para establecer un diagnóstico del mieloma múltiple latente (asintomático):

- Proteína monoclonal en suero (IgG o IgA) ≥30 g/L o proteína monoclonal urinaria ≥500 mg cada 24 h y/o células plasmáticas clonales de la médula ósea 10% a 60%.
- Falta de manifestaciones que definen al mieloma o amiloidosis.

Tabla 1. Procedimientos para el diagnóstico del mieloma múltiple

Parámetro de interés	Información proporcionada
Células plasmáticas monoclonales	
Aspiración unilateral y/o biopsia de la médula ósea	La infiltración de células plasmáticas en la médula ósea facilita la citogenética FISH, la inmunofenotipificación, la inmunocitoquímica, el caripotipado convencional y la matriz genética
Proteína monoclonal	
Electroforesis de proteínas séricas (SPEP)	Componente-M, posible supresión de las inmunoglobulinas que no son proteínas; aparición de un componente-M nuevo (extraño)
Electroforesis de proteína en orina (UPEP) (orina de 24 horas)	Componente-M, indica un daño glomerular cuando hay presencia de albúmina (amiloidosis)
Nefelometría del suero inmunoglobulinas	Cálculo de IgA, sobreestimación de la concentración del componente-M en pacientes con mieloma IgG e IgM. Proporciona información sobre la supresión de las inmunoglobulinas que no están implicadas
Inmunofijación electroforesis	Identifica el tipo de isoptipo y la cadena ligera, confirma el CR en la línea de base del suero y en la orina en aquellos con proteinuria
Medida de las cadenas ligeras libres en suero (suero)	Detecta niveles moderadamente elevados de cadenas ligeras libres, las cuales indican la presencia de proteína monoclonal anormal (proteína-M); ayuda al seguimiento de la enfermedad y a la respuesta del tratamiento; mayor sensibilidad que SPEP y UPEP
Lesiones óseas específicas del mieloma	
Estudio esquelético óseo mediante radiografía convencional.	Evaluación del alcance de la enfermedad ósea y enfermedad ósea progresiva.
CT, IRM, TEP, TEP/CT TEP/IRM	Mayor sensibilidad a las lesiones óseas específicas del mieloma, evaluación de la enfermedad extramedular; el TEP proporciona información sobre la actividad de la enfermedad
Parámetros de laboratorio adicionales	
Albúmina, ß2 -Microglobulina, lactato deshidrogenasa (LDH), CRP, hemograma completo y diferencial, muestra de sangre periférica, análisis químicos (con calcio y creatinina)	Proporciona información sobre la función del órgano y la agresividad de la enfermedad (LDH), y las infecciones bacterianas (CRP)

CPMO, célula plasmática de la médula ósea; TC, tomografía por ordenador; RC, respuesta completa; CRP, proteína reactiva C; FISH, hibridación in situ fluorescente; FU, seguimiento; LDH, lactato deshidrogenasa; IRM, imágenes por resonancia magnética; EP, enfermedad progresiva; PET, tomografía por emisión de positrones.
Adaptado de: Ludwig 2014; Dimopoulos 2011

También es importante distinguir entre GMSI y mieloma múltiple activo. Algunos de los hallazgos clínicos indicativos del GMSI incluyen:

- Ausencia de daños del órgano final, tales como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (criterio CRAB).
- Células plasmáticas clonales de la médula ósea <10%.
- Proteína monoclonal en suero (IgM y no-IgM) <30% (Rajkumar 2014).

Otras enfermedades con una presentación clínica similar al mieloma múltiple son el plasmacitoma solitario y otros síndromes linfoproliferativos de células B.

Etapas y supervivencia

El International Staging System (ISS) es un algoritmo de estratificación del riesgo sencillo basado en los parámetros biológicos importantes suero beta2-microglobulina ($ß_2M$) y albúmina de suero (Greipp 2005). La puntuación derivada del ISS identifica tres grupos de pacientes con pronósticos diferentes (Tabla 2).

Factores pronósticos

La supervivencia del paciente depende de la fase de la enfermedad en la que se encuentre. Sin embargo, existe un consenso general que, aunque la estadificación proporciona información pronóstica, ésta no es útil para tomar decisiones terapéuticas. Los pacientes con sospecha de mieloma deben acudir urgentemente a un oncólogo.

Tabla 2. Sistema de estadificación para el mieloma múltiple

International Staging System (ISS)		ISS revisado (R-ISS)	
Fase I	$ß_2M$ < 3.5 mg/L y albúmina de suero > 3.5 g/dL	Fase I R-ISS	La fase I de ISS y riesgo estándar CA por iFISH[a] y suero LDH < límite máximo normal.
Fase II	$ß_2M$ < 3.5 mg/L y albúmina de suero > 3.5 g/dL o $ß_2M$ 3.5-5.5 mg/L	Fase II R-ISS	No Fase I R-ISS o III
Fase III	$ß_2M$ > 5.5 mg/L	Fase III R-ISS	La fase III de ISS y riesgo estándar CA por iFISHa o suero LDH < límite máximo normal

$ß_2M$, $ß_2$-microglobulina; iFISH, hibridación in situ fluorescente en interfase
Riesgo estándar: No hay riesgo alto de anomalía cromosómica. Alto riesgo: Presencia de del(17p) y/o translocación t(4:14) y/o t(14:16)
Adaptado de: Palumbo 2015; NCCN 2016

Los biomarcadores, tales como anomalías citogenéticas, se están volviendo cada vez más importantes como medio para revelar las diferentes categorías de la enfermedad dentro del mieloma múltiple. Las anomalías cromosómicas, detectadas por FISH, son claves para definir las características biológicas del mieloma y para proporcionar un pronóstico e información predictiva (Ross 2012). La lactato deshidrogenasa en suero (LDH) también es un marcador del suero relevante en el mieloma. Una LDH elevada indica una agresividad elevada de la enfermedad y sugiere una tasa de proliferación alta de células plasmáticas y/o la presencia de una masa tumoral. El sistema de estadificación IMWG incorpora el ISS, anomalías cromosómicas y datos LDH para definir a subgrupos de pacientes con diferentes pronósticos (Tabla 2) (Palumbo 2015).

La compresión de la médula espinal, la hipercalcemia y el fallo renal son emergencias médicas que requieren investigación y tratamiento inmediato (Bird 2014).

Se ha demostrado que la aparición de varias anomalías genéticas moleculares y citogenéticas afectan el resultado del mieloma múltiple (Tabla 3).

Manifestaciones clínicas del mieloma en presentaciones iniciales: secuelas y control

Debido a que el mieloma múltiple es un cáncer de hueso, muchas de sus manifestaciones clínicas derivan de

Tabla 3. Factores asociados con resultados de riesgo más altos y estándar

Factores asociados con riesgo estándar	Factores asociados con riesgo más alto/peor resultado
Presencia de hiperdiploide, t(11:14), t(6:14). Niveles normales de suero $ß_2$-microglobulina. Niveles normales de lactato deshidrogenasa. Cariotipo normal. Ausencia de factores de alto riesgo.	Cualquier anomalía cromosómica detectada en análisis citogenéticos estándar. Translocaciones de genes de cadenas pesadas de inmunoglobulina t(4:14), t(14:16) y t(14:20), o depleción 17p13 o anomalías del cromosoma 1. Niveles altos de suero ß2-microglobulina. Niveles altos de lactato deshidrogenasa. Fase III del International Staging System

Adaptado de: Rajkumar 2011; Bird 2014

infiltraciones difusas microscópicas de la médula ósea, de la destrucción macroscópica de los huesos y de la presión mecánica de masas tumorales que aparecen en los huesos (Talamo 2010). Las pruebas de tejido o de daños del órgano son fundamentales para decidir si se debería comenzar el tratamiento. En la Figura 1 se presentan las características clínicas más comunes del mieloma relacionado con el daño del órgano o del tejido, denominado por las siglas CRAB.

Las células plasmáticas malignas segregan paraproteínas, que pueden ser responsables directamente de un espectro de manifestaciones. Otras manifestaciones clínicas posibles del mieloma en el diagnóstico son: hiperviscosidad sintomática (rara), amiloidosis, infecciones recurrentes, daño neurológico de la compresión de la médula espinal, neuropatía periférica y plasmacitomas extramedulares (Blade 2010; Talamo 2010)..

Aumento del calcio sérico

Aproximadamente un 15% de los pacientes presentan hipercalcemia (Katzel 2007), que se produce más a menudo en el contexto de la enfermedad sintomática. Los signos y síntomas de la hipercalcemia pueden incluir:

- Disfunción del sistema nervioso (confusión, coma y obnubilación).
- Debilidad muscular.
- Pancreatitis.
- Estreñimiento.
- Sed.
- Poliuria.
- Acortamiento del intervalo Q-T en electrocardiograma.
- Insuficiencia renal aguda.

Si el paciente presenta hipercalcemia, se debería iniciar inmediatamente el tratamiento contra el mieloma. Se debe iniciar el tratamiento activo de la hipercalcemia para reducir al mínimo el daño renal a largo plazo (Bird 2014).

La hipercalcemia leve (calcio corregido 2,6-2,9 mmol/l) se puede tratar con rehidratación oral y/o intravenosa. La hipercalcemia moderada a grave (calcio corregido ≥2.9 mmol/l) debería tratarse con suero fisiológico intravenoso. Debería asegurarse un resultado urinario adecuado, así como la administración de un diurético del asa para evitar la sobrecarga de volumen y favorecer la excreción del calcio urinario.

El control de la hipercalcemia se trata en el Módulo IV.

Insuficiencia renal

El daño de la función renal es una complicación común y potencialmente grave del mieloma. Aproximadamente entre el 20% - 25% de los pacientes presentan insuficiencia renal (Bird 2014), y a la mayoría se les revocan los síntomas a lo largo de la enfermedad. El resto de pacientes tienen algún grado de daño renal persistente que puede necesitar terapia renal sustitutiva. El fallo renal es el resultado de un daño causado en los túbulos renales por las cadenas ligeras libres (conocidas como nefropatía de cilindros o „riñón del mieloma“). Otros problemas fisiológicos, tales como la deshidratación, hipercalcemia e infecciones, pueden contribuir al daño renal. Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de muerte prematura.

Un diagnóstico a tiempo, tanto de mielomas nuevos como en recaída, ayuda a empezar un tratamiento precoz del daño renal para poder prevenirlo. La ingesta de al menos 3 litros/día puede optimizar la función renal. Debería proporcionarse información a los pacientes sobre la importancia del aumento de la toma de líquidos durante el curso de la enfermedad.

El control y las secuelas de la disfunción renal se tratan en el Módulo IV.

Anemia

La anemia está presente en un 70% de los pacientes recién diagnosticados (Katzel 2007) y se manifiesta en casi todos los pacientes con mieloma durante su enfermedad. A menudo se debe a la supresión osteolítica de eritropoyesis mediante las citocinas relacionadas con el tumor, insuficiencia renal y/o deficiencia de hierro o vitamina (Katzel 2007). En la presentación, el paciente puede tener síntomas de anemia, incluyendo disnea, fatiga o mareo. El tratamiento del mieloma probablemente mejorará la eritropoyesis. La anemia sintomática suele mejorar mediante la administración de eritropoyetina exógena.

El control de la anemia se trata en el Módulo IV.

Lesiones óseas

Entre un 80% - 90% de los pacientes presentan entre los tumores hematológicos malignos una única frecuencia de las lesiones óseas del mieloma. A diferencia de la pérdida ósea en otros tumores malignos, donde la destrucción ósea es seguida por una nueva formación del hueso, las lesiones óseas del mieloma son puramente osteolíticas (Silberman 2010). La enfermedad ósea debido a las lesiones óseas líticas puede ser o focal o difusa, y puede causar dolor, fracturas patológicas/compresión de la médula espinal e hipercalcemia. El dolor de huesos es presente en hasta un 60% de pacientes en la presentación de la enfermedad y las fracturas patológicas se desarrollan en cerca de un 60% de los pacientes durante el curso de la enfermedad (Melton 2005). Las lesiones óseas y sus secuelas pueden comprometer la movilidad, las actividades de la vida diaria y la calidad de vida del paciente (Roodman 2009).

Las lesiones óseas situadas en vértebras, pelvis, fémur o húmero provocan en el paciente un riesgo a sufrir fracturas óseas. Las fracturas óseas requieren estabilización y radioterapia posterior: la radioterapia es útil a la hora de mejorar el dolor y favorecer la curación (Bird 2014).

El control y las secuelas de las lesiones óseas se tratan en el Módulo IV.

Recursos

Directrices profesionales sobre el diagnóstico del mieloma múltiple
European Myeloma Network (EMN) (Red Europea del Mieloma) Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders (2012). Disponible en: www.haematologica.org/content/97/8/1272
European Society for Medical Oncology (ESMO). (Sociedad Europea de Oncología Médica) Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Disponible en: www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma
Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis: A Practical Guide for Nurses and Other Allied Health Care Professionals. European Group for Blood and Marrow Transplantation-Nurses Group.
International Myeloma Working Group (IMWG) (Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. Disponible en: http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma/
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Red Nacional de Integral de Cáncer) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma, Version 3.2016. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
UK Myeloma Forum (UKMF) and the British Society for Haematology (BSH) (Forum del myeloma de Reino unido y la Sociedad Británica de Hematología) Guidelines for the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma 2014. Disponible en: www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf

Preguntas de repaso

1. Las manifestaciones clínicas comunes del mieloma múltiple en el momento del diagnóstico incluyen:

A. Disfunción hepática

B. Anemia

C. Disfunción renal

D. Hipercalcemia

2. Las características clínicas del mieloma múltiple se atribuyen generalmente a la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea.

A. Verdadero

B. Falso

3. Los factores asociados con riesgo más alto y peores resultados incluyen:

A. Cariotipo normal

B. Anomalía cromosómica

C. Fase I según ISS

D. Niveles altos de suero ß2-microglobulina

E. Niveles altos de lactato deshidrogenasa

4. Al igual que el tumor hematológico maligno, el mieloma múltiple es único debido a la frecuencia de qué síntoma a la hora del diagnóstico:

A. Hipercalcemia

B. Disfunción renal

C. Trombocitopenia

D. Lesiones óseas

5. La anemia, presente en un 70% de los pacientes recién diagnosticados con mieloma, se caracteriza por cuál de los siguientes tres síntomas:

A. Fatiga

B. Mareo

C. Sangrado

D. Disnea

Respuestas disponibles en línea en

www.hemcare.org

Referencias

Bird, JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. Disponible en: www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf. Accedido: julio 2016

Blade J, Cibeira MT, de Larrea CF, Rosinol L. Multiple myeloma. Ann Onc 2010; 21(Suppl 7): vii 313-vii319

Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 2011; 117: 4701-4705

Dvorak C. Common complaints, difficult diagnosis: multiple myeloma. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 2006; 18: 190-194

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 3412-3420

Harousseau J-L, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010; 21(Suppl 5): v155-v157

Katzel JA, Parameswaran H, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. CA A Cancer Journal for Clinicians 2007; 57: 301-318

Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia 2014; 28: 981-992

Melton III LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. J Bone Miner Res 2005; 20: 487–493

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2016: Multiple Myeloma

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. Journal of Clinical Oncology 2015; 33: 2863-2869

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncology 2014; 15: e538-548

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology 2011; 86: 57-65

Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Leukemia 2009; 23: 435-441.

Ross, FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. Haematologica 2012; 97: 1272-1277

Silbermann R, Roodman GD. Clinical Presentation of Myeloma Bone Disease. In: Roodman GD (Ed): Myeloma Bone Disease. Humana Press, Pittsburgh, USA 2010

Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, Epner E. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2010; 10: 464-468

Datos básicos

- Independientemente de si un paciente es apto o no para un trasplante de células madre autógenas, el enfoque para tratar el mieloma debería basarse en factores individuales tales como: características de la enfermedad, edad del paciente, presencia de comorbilidades y preferencias personales.
- Antes del trasplante de células madre autógenas (ASCT por sus siglas en inglés), se deberían tener en cuenta las cuestiones relacionadas con los cuidados de apoyo para evitar complicaciones tempranas que puedan comprometer los resultados terapéuticos.
- La edad mayor con trastornos concurrentes aumenta la vulnerabilidad y reduce la resistencia a los estresantes tales como el mieloma y su tratamiento, dando como resultado una eficacia y tolerancia del tratamiento más pobre.
- La administración de múltiples fármacos combinados puede exacerbar los efectos secundarios conocidos de fármacos individuales o causar interacciones farmacológicas.
- Los agentes nuevos proporcionar un mejor control de la enfermedad pero están asociados con una toxicidad significativa, que frecuentemente persiste después de la finalización del tratamiento.

A. Tratamiento.

1. Trasplante de células madre autógenas para pacientes recién diagnosticados y aptos para el trasplante
    a. Proceso de trasplante autógeno
    b. Consolidación y mantenimiento del tratamiento
    c. Tratamiento del mieloma en recaída y refractario
2. Trasplante de células madre alogénicos para pacientes recién diagnosticados y aptos para el trasplante
3. Tratamiento de pacientes recién diagnosticados no aptos para trasplante
    a. Tratamiento de mantenimiento
4. Tratamiento de la recaída de la enfermedad
5. El papel de la radioterapia en el tratamiento del mieloma múltiple
6. Tratamiento en poblaciones especiales
    a. Pacientes frágiles y mayores
    b. Pacientes con comorbilidades
    c. En el embarazo
7. Medidas enfermeras relacionadas con los fármacos usados comúnmente en el tratamiento del mieloma múltiple
8. Terapias complementarias
9. Perspectivas futuras del tratamiento

B. Recursos

C. Preguntas de repaso

D. Referencias

Tratamiento del mieloma múltiple

Aunque la introducción de tratamientos nuevos, más efectivos y menos tóxicos ha mejorado la supervivencia en el mieloma múltiple, la cura continúa siendo un objetivo difícil del tratamiento con muchos pacientes desarrollando resistencia a los fármacos y recaída de la enfermedad. Un mejor conocimiento del microentorno de la médula ósea ha llevado al uso de nuevas combinaciones de terapias y al desarrollo de nuevos fármacos.

Debido a que las células del mieloma dependen del microentorno de la médula ósea para crecer y sobrevivir, el trastorno del microentorno puede resultar eficaz a la hora de controlar la enfermedad. Los agentes novedosos no sólo se centran las células del mieloma en sí, sino también en varios mecanismos de apoyo dentro del microentorno de la médula ósea. Debido a que los agentes diferentes tienen objetivos moleculares distintos, el uso de agentes con mecanismos de acción diferentes combinados puede tener un efecto sinérgico y proporcionar una mejor respuesta del tratamiento.

Los fármacos nuevos talidomida, lenalidomida y pomalidomida (fármacos inmunomoduladores [IMiDs]) y bortezomib y carfilzomib (inhibidores de la proteasoma), han tenido un profundo impacto en la terapia inicial para el mieloma. En un estudio de adultos mayores con mieloma, la terapia inicial con IMiDs mejoró la supervivencia y redujo la mortalidad prematura, atribuida al uso de nuevos fármacos con toxicidad reducida que conseguían un control de la enfermedad más rápido y temprano (Kumar 2014a).

Los pacientes con mieloma múltiple fueron tratados previamente con quimioterapia convencional. Varios estudios indican ahora una prolongación en la supervivencia libre de progresión (PFS) y una supervivencia global (SG) entre pacientes recién diagnosticados con mieloma tratados con terapia de dosis elevada (HDT) más trasplante autólogo de células madre (ASCT) en comparación con la quimioterapia convencional. La supervivencia libre de progresión se prolongó significativamente en pacientes que recibían HDT más ASCT frente a la terapia convencional (73% vs 54% respectivamente) aunque la supervivencia global de 2 años era similar entre los grupos (90% vs 87% respectivamente) (Palumbo 2011). En un estudio reciente, los pacientes ≤65 años que recibían melfalán de dosis elevada más ASCT tenían una supervivencia libre de progresión de 43 meses y una supervivencia global de 4 años del 82% (Palumbo 2014).

Independientemente de si un paciente es apto o no para un trasplante, el enfoque para cada fase de la terapia debería basarse en factores individuales tales como las características de la enfermedad, edad del paciente, presencia de comorbilidades y preferencias personales. La terapia inicial para el mieloma debería:

- Proporcionar un control rápido de la enfermedad y un cambio de las complicaciones relacionadas con la enfermedad tales como la disfunción renal.
- Proporcionar una extensión del control de la enfermedad.
- Estar bien tolerada con una toxicidad mínima y manejable.
- Disminuir el riesgo de muerte prematura.
- Mantener la calidad de vida.
- Permitir una recogida con éxito de células madre cuando el ASCT sea una opción terapéutica (Kumar 2010).

(Ver Tabla 1; Página 36, para las definiciones de los términos usados comúnmente en ASCT).

Trasplante autólogo de células madre para pacientes recién diagnosticados y aptos para el trasplante

El trasplante de células madre, un procedimiento usado para tratar varios tipos de cáncer, consiste en reunir células madre hematopoyéticas de la sangre y después implantar estas células siguiendo un tratamiento de acondicionamiento usando quimioterapia con o sin radioterapia. Un ASCT usa células madre derivadas de la propia sangre periférica del paciente. Las células madre se implantan de manera intravenosa después de varios ciclos de quimioterapia.

Tras la finalización de las pruebas diagnósticas y antes del inicio de cualquier tratamiento, todos los pacientes son evaluados para la elegibilidad para un trasplante de células madre hematopoyéticas (Figura 1). Existen dos razones principales de por qué es importante evaluar la elegibilidad de un trasplante después de que se establezca un diagnóstico del mieloma:

- Una HDT proporciona una opción terapéutica adicional y puede prolongar la remisión en la mayoría de los pacientes.
- La elegibilidad del ASCT debe establecerse antes de empezar cualquier tratamiento que pueda afectar a las células madre pluriponteciales; por ejemplo, los agentes alquilantes (p.ej. melfalán), pueden interferir en la movilización de las células madre (Eberhardt 2014; Kumar 2014b).

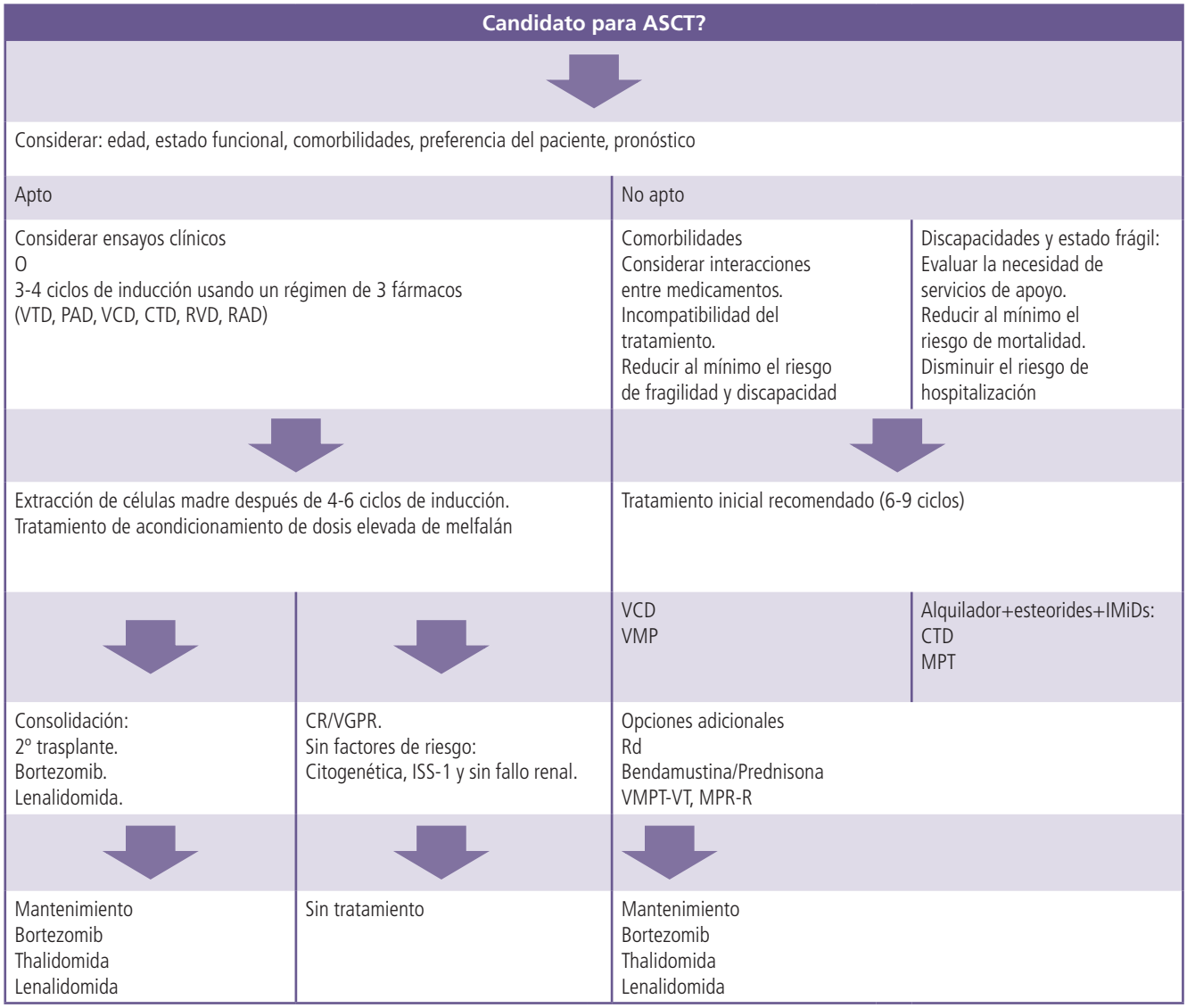

Figura 1. Algoritmo para considerar el tratamiento en pacientes recién diagnosticados.

RC, respuesta completa; CTD, ciclofosfamida, talidomida, dexametasona; IMiDs, inmunomodulador; ISS, International StagingSystem (Sistema Internacional de Estadificación); MPR-R, melfalán, prednisona, lenalidomida seguida de lenalidomina de mantenimiento; MPT, melfalán, prednisona, talidomida; PAD, bortezomib, doxorubicina, dexametasona; RAD, lenalidomina, doxurbicina, dexametasona; Rd, lenalidomida, dosis baja de dexametasona, RVD, lenalidomida, bortezomib, dexametasona; VCD, bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VGPR, muy buena respuesta parcial; VMP, bortezomib, melfalán, prednisona; VMP-VT, bortezomib, melfalán, prednisona, bortezomib, talidomida; VTD, bortezomib, talidomida, dexametasona

Adaptado de: Engelhardt 2014

HDT junto con el trasplante de células madre es un tratamiento establecido y aceptado para el mieloma y, desde mediados de los años 90, se ha considerado un tratamiento de primera línea estándar en todos los pacientes con función renal normal (Harousseau 2009) (Figura 2).

Los pacientes con mieloma que son considerados aptos para un trasplante pueden someterse tanto a un ASCT único o un ASCT tándem. Los trasplantes autólogos dobles o en tándem, usados con éxito durante más de dos décadas, hacen referencia al segundo curso planeado de HDT y ASCT en los 6 meses del primer curso. Como era de esperar, los trasplantes en tándem están asociados con mayores efectos secundarios y un riesgo más alto de morbilidad. Los pacientes pueden ser buenos candidatos para un segundo trasplante si consiguen menos que una

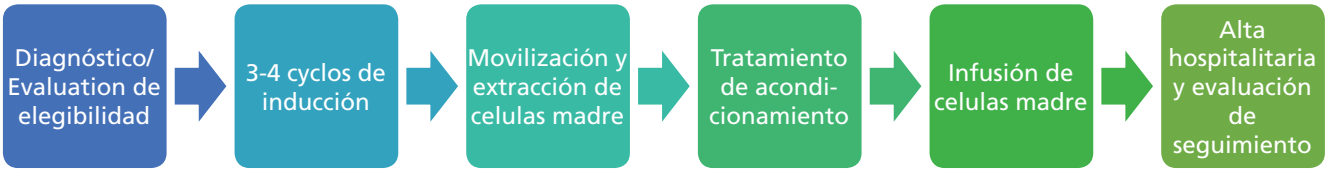

Figura 2. Fases del trasplante de células madre autólogas (ASCT). ASCT es un proceso de varias etapas. Después de establecer la elegibilidad, los pacientes reciben terapia de inducción. Se pueden administrar agentes únicos o de combinación para movilizar el movimiento de las células madre desde la médula ósea a la sangre periférica. La extracción de células madre puede llevar de 4-6 horas y puede implicar varias sesiones de aféresis para obtener una cantidad suficiente de células. Melfalán es el agente de quimioterapia de elección usado en el acondicionamiento para tratar la enfermedad subyacente antes del ASCT. Los hemogramas se encuentran en su nivel más bajo (nadir) en torno a 5-10 días después del trasplante. Los signos de injerto se hacen normalmente visibles a los 10-14 días tras el trasplante. El tratamiento del mieloma después del trasplante puede implicar un segundo trasplante o terapia de mantenimiento o consolidación, dependiendo de la respuesta. Adaptado de Miceli 2013

muy buena respuesta parcial (VGPR) pero muestran signos de respuesta al tratamiento, hayan tolerado el primer trasplante con toxicidades manejables y tengan un estado funcional satisfactorio (Cavo 2011; Moreau 2011; Bladé 2010).

Paso 1 del proceso del trasplante: Evaluación pre-trasplante

La decisión de usar ASCT como el tratamiento más apropiado y mejor tolerado implica la evaluación de varios factores incluyendo:

- El estado de salud general del paciente.
- Estado funcional.
- Salud cardíaca o pulmonar.
- Función renal.
- Características de riesgo del mieloma.
- Discapacidad y fragilidad (Engelhardt 2014).

Un estado funcional deficiente y disfunción del órgano antes del trasplante están asociados con peores resultados. Sin embargo, mientras las consideraciones más importantes a la hora de evaluar a los pacientes para la elegibilidad sonsi el ASCT puede realizarse de manera segura: la edad, el estado funcional y la función renal no se consideran exclusiones para un trasplante seguro (Gertz 2014). Aunque los pacientes más mayores puede que hayan sido excluidos previamente como candidatos de trasplante, los estudios más nuevos indican una supervivencia mejorada en pacientes mayores cuando los agentes novedosos se usan en el proceso de trasplante (Kumar 2014a; Wijermans 2010; Hulin 2009).

Antes del ASCT, se deberían tener en cuenta las cuestiones relacionadas con los cuidados de apoyo para evitar complicaciones tempranas que puedan comprometer los resultados terapéuticos. Los problemas concomitantes, tales como la hipercalcemia, hiperviscosidad y casos de coagulación/trombosis, deberían tratarse con las medidas complementarias apropiadas antes de que se inicie el proceso de trasplante (NCCN 2016).

Paso 2 del proceso del trasplante: terapia de inducción

Para pacientes aptos para un trasplante, la primera fase del tratamiento es la terapia de inducción seguida por la extracción de células madre y HDT, después, la terapia de consolidación y mantenimiento. El tratamiento de inducción se inicia una vez se haya establecido un diagnóstico confirmado del mieloma múltiple sintomático y el paciente haya sido considerado como apto para un ASCT. La prueba apoya el procedimiento justo después de la terapia de inducción al HDT y el trasplante de células madre frente a reservar el ASCT para un tratamiento de rescate: la supervivencia general es equivalente entre los dos procedimientos, aunque la supervivencia libre de progresión se puede prolongar por el trasplante precoz (NCCN 2016).

Anteriormente, la vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD) fue el régimen de inducción más utilizado antes que el ASCT y fue considerado el estándar de cuidado. Sin embargo, la introducción de agentes novedosos ha cambiado el escenario de los trasplantes de dos formas:

1. Añadiendo estos agentes al HDT, ya sea antes o después del ASCT, parece aumentar el índice de respuesta y prolongar la duración de la primera remisión.
2. La administración de los agentes novedosos combinado con dexametasona o agentes alquilantes como terapia inicial produce una remisión completa e índices de supervivencia libres de progresión comparables a los índices alcanzados con HDT (Moreau 2011).

Los agentes novedosos seguidos por ASCT se recomienda actualmente por la NCCN (2016) y la EuropeanMyeloma Network (Red Europea del mieloma) (Eberhardt 2014) como parte de la estrategia del tratamiento inicial en pacientes recién diagnosticados con menos de 65 años.

Los objetivos de la inducción son:

- Reducir la carga del mieloma.
- Mejorar los síntomas.
- Crear condiciones para una extracción de células madre con éxito.

Los regímenes de inducción generalmente abarcan entre 3 a 4 clases de fármacos y se administran 3 o 4 ciclos de inducción seguidos de la extracción de células madre y ASCT (Engelhardt 2014). Cuatro combinaciones de fármacos han producido una supervivencia libre de progresión y supervivencia general similar a las combinaciones de tres fármacos, pero están asociadas a más efectos secundarios. Por tanto, la inducción usando regímenes de tres fármacos se usa más comúnmente en la práctica clínica (Kumar 2012). Aunque existe una falta de consenso sobre una terapia de inducción „correcta" antes del ASCT, hay un amplio acuerdo sobre que el régimen debería incluir un agente novedoso (Gertz 2014). El objetivo de usar agentes novedosos combinados con ASCT es la mejora en la calidad de la respuesta, la extensión de la supervivencia libre de progresión y prolongación de la supervivencia general (Moreau 2013a).

Los regímenes de inducción en pacientes aptos para trasplantes		Toxicidad del fármaco que se produce en >10% de pacientes
PAD	Bortezomib, doxorubicina y dexamethasona	Neuropatía periférica e infección
VTD	Bortezomib, talidomida y dexametasona.	Neuropatía periférica, infección y trastornos gastrointestinales
VCD	Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona	Trombocitopenia, neutropenia y anemia
RVD	Lenalidomida, bortezomib y dexametasona	Linfopenia
Rd	Lenalidomida y baja dosis de dexametasona	Neutropenia y trombosis venosa
Adaptado de: Engelhardt 2014		

Paso 3 del proceso del trasplante: recogida o extracción de células madre

La movilización de las células madre es un proceso en el cual, los fármacos, tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), puede usarse para causar un movimiento de células madre de la médula ósea en la sangre, facilitando así la recogida de células madre periféricas. La movilización de células madre usando quimioterapia, a menudo combinada con citocinas, no se ha demostrado que sea claramente superior para usar el factor de crecimiento por sí solo. El almacenamiento a largo plazo de células madre es factible para el trasplante de rescate (Gertz 2014).

La aféresis se usa para recoger o extraer células madre de la sangre del sistema vascular periférico y se inicia normalmente en tan solo 4 a 5 días o de 2 a 4 semanas después de que se hayan proporcionado los fármacos de movilización. Durante la aféresis, la sangre se extrae del paciente usando una máquina, que hace girar a velocidad altas en una cámara de centrifugado, la cual separa las células de la sangre. El resto de componentes sanguíneos se vuelven a reimplantar. Pueden necesitarse varias sesiones de aféresis para obtener una cantidad suficiente de células madre y las células extraídas pueden almacenarse para un uso posterior (consultar EBMT HaematopoieticStemCellMobilisation and ApheresisGuide para más información).

Paso 4 del proceso del trasplante: Tratamiento de acondicionamiento

El acondicionamiento se refiere al tratamiento iniciado inmediatamente antes de la infusión de las células madre. Este tratamiento prepara el microentorno de la médula ósea para aceptar las células trasplantadas (Garcia 2015). Una dosis alta de melfalán (200 mg/m^2) continúa siendo el régimen de acondicionamiento estándar para el mieloma múltiple (Roussel 2010). Sin embargo, está asociado con la mucositis severa, posible cardiotoxicidad y raramente, la encefalopatía. La dosis de melfalán puede reducirse a 100 mg/m^2-140 mg/m^2 si el paciente es frágil o tiene comorbilidades o la creatinina en suero es ≥2 mg/dL.

A medida que se reúnen más pruebas clínicas, los agentes novedosos pueden añadirse en el futuro al régimen de acondicionamiento.

Paso 5 del proceso del trasplante: Implantación de células madre

La implantación de células madre generalmente se produce 24 a 48 horas después de la administración de melfalán para permitir una completa eliminación de la quimioterapia del cuerpo, para evitar la citotoxicidad de las células madres implantadas. Las células madres extraídas se implantan de manera similar a una transfusión de sangre.

Paso 6 del proceso del trasplante: Injerto

El injerto, o la recuperación del hemograma, es el tiempo necesario para que las células madre hematopoyéticas migren de la sangre periférica a la médula ósea y empiecen a repoblar la médula ósea. El injerto generalmente se

produce a los 10 días después de la infusión de células madre y se define como el primero de los 3 días con recuento de neutrófilos >0.5 x 10^9/L y recuento de plaquetas >20 x 10^9/L (sin transfusiones) (Ruutu 2011).

Seguimiento

Los criterios de respuesta uniforme del International MyelomaWorkingGroup (IMWG) son los criterios preferidos para determinar la respuesta al tratamiento (Kyle 2009). La evaluación para el tratamiento se realiza normalmente entre 2 a 3 meses después del ASCT; se sigue a los pacientes cada 3 a 4 meses posteriormente. Las pruebas en la evaluación de seguimiento a menudo incluyen:

- Análisis del suero y/o orina para la proteína-M.
- Análisis de las cadenas ligeras libres en suero.
- Biopsia de la médula espinal en pacientes sin enfermedad cuantificable.
- Evaluación de la enfermedad mínima residual usando una citometría de flujo multiparamétrica para identificar a los pacientes en riesgo de resultados más deficientes (Engelhardt 2014; Shah 2015).

Terapia de consolidación y mantenimiento

El enfoque anterior para consolidar una respuesta favorable con un primer ASCT fue para implementar un segundo trasplante o tándem. La prueba de los ensayos prospectivos y metaanálisis sobre la ventaja del ASCT tándem y sobre la reducción de la recaída y prolongación de la supervivencia son contradictorios (Shah 2015). Los agentes novedosos ahora se están administrando poco después del ASCT para mejorar más la cantidad y calidad de la respuesta (Moreau 2011).

La consolidación se define como un curso planificado de ciclos de dosis completos o intermedios (Shah 2015) destinado a mejorar la cantidad y profundidad de las respuestas alcanzadas con HDT y ASCT (Moreau 2013a). La American Society for Blood and Marrow Transplantation no recomienda la consolidación de forma rutinaria, pero puede considerarse en el marco de un ensayo clínico (Shah 2015). Las directrices ESMO son ambivalentes en cuanto al beneficio de la consolidación siguiendo al ASCT (Harousseau 2010). La European Myeloma Netowork recomienda un segundo trasplante siguiendo a la administración de bortezomib y lenalidomida (Eberhardt 2014).

Se han realizado varias estrategias para ampliar la respuesta de la enfermedad siguiendo al ASCT. A pesar de la implementación de estas estrategias, el papel de la terapia de mantenimiento en el mieloma continúa siendo controvertida (Blade 2010).

Los objetivos de la terapia de consolidación y mantenimiento son:

- Prevenir la recaída de la enfermedad.
- Prolongar la duración de la remisión tras el ASCT.
- Ampliar la supervivencia general.
- Mantener la calidad de vida (Matsui, 2012; Moreau 2011).

Se han implementado varios regímenes para la terapia de mantenimiento usando corticoesteroides, talidomida e interferón-α con resultados mixtos o insatisfactorios. La talidomida de mantenimiento se asoció con una supervivencia general mejorada (SG) (Attal 2006) pero está asociada con toxicidades y resultados inferiores en términos de la calidad de vida (Stewart 2013). La lenalidomida de mantenimiento ha demostrado una mejora de la supervivencia libre de progresión (PFS), pero algunos ensayos han demostrado un aumento en segundos cánceres primarios en pacientes tratados con lenalidomida de mantenimiento (Shah 2015). Varios ensayos están evaluando bortezomib y bortezomic más talidomida o bortezomib más prednisona. La European Myeloma Network recomienda el mantenimiento con talidomida o lenalidomida después del ASCT, ya que estos agentes aumentan la PFS y posiblemente la SG, y un régimen basado en bortezomib para pacientes a los que les fue mal la VGPR o respuesta completa (RC) tras el ASCT (Engelhardt 2014).

Para un control del mieloma a más largo plazo después de un ASCT, se recomienda la terapia de bifosfonato y anticoagulación profiláctica o terapia antiplaquetas para pacientes que estén recibiendo terapia de talidomida o lenalidomida. Se debería seguir de cerca a los pacientes debido al riesgo de tumores malignos secundarios siguiendo a la terapia de mantenimiento de lenalidomida (Shah 2015).

Tratamiento del mieloma en recaída y refractario

Hay una gran probabilidad de recaída de la enfermedad tras la quimioterapia convencional y ASCT. Aunque falta la prueba clínica prospectiva sobre los resultados y las recomendaciones de las organizaciones profesionales son contradictorias, un segundo ASCT (también conocido como ASCT de rescate) puede ser una opción viable para la enfermedad refractaria y en recaída (pacientes con menos de una respuesta parcial a la terapia de inducción) (Shah 2015).

La NCCN recomienda repetir el ASCT para la recaída de la enfermedad dependiendo del intervalo de tiempo entre el anterior ASCT y la progresión de la enfermedad documentada. Basándose en evidencias, la NCCN sugiere de 2 a 3 años como la duración mínima de remisión para considerar un segundo ASCT para la recaída de la enfermedad (NCCN 2016).

Tabla 1. Definición de términos usados comúnmente en el trasplante de células madre en el mieloma múltiple	
Trasplante alogénico	Un procedimiento en el cual la médula ósea o células madre de la sangre periférica de un donante (normalmente emparentado) se extraen, almacenan e infusionan en un recipiente siguiendo una quimioterapia de dosis elevada y/o radioterapia.
Trasplante autólogo	Un procedimiento en el cual la médula espinal o células madre de la sangre periférica del propio paciente se extraen e infusionan.
Extracción	Extracción o recogida de las células madre mediante aféresis. Las sesiones pueden durar de 4 a 6 horas; el número de necesarias para extraer una cantidad específica de células es variable. Las células extraídas son criopreservadas en DMSO para prevenir la descomposición de las células. Las células se pueden almacenar durante un periodo de tiempo indefinido. La dosis de células madre de la sangre periférica infusionada es crítica para el éxito e índice de la recuperación hematopoyética después del trasplante.
Acondicionamiento	El régimen de quimioterapia administrado para tratar la enfermedad subyacente anterior al ASCT y preparar el microentorno de la médula ósea para aceptar las células trasplantadas. Melfalán 200 mg/m^2 se usa normalmente en el mieloma.
Injerto	Recuperación del hemograma, a menudo se considera a los 10 días después de la infusión de las células madre. Definido como el primero de los 3 días con recuento de neutrófilos > 0.5 x 10^9/L, plaquetas > 20 x 10^9/L (sin transfusión).
Célula madre hematopoyética	Una célula inmadura que puede derivar en todos los tipos de células sanguíneas, incluyendo glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Las células madre hematopoyéticas se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea. También llamada célula madre sanguíneas.
Inducción	Tratamiento iniciado una vez que se haya establecido un diagnóstico confirmado de mieloma múltiple sintomático.
Nadir	El punto más bajo o valor más bajo del recuento de células sanguíneas; se produce en diferentes momentos para distintas células, pero normalmente entre el día +5 y día +10 tras el ASCT.
Implantación de células madre	Implantación o trasplante de células madre extraídas. El tiempo de la implantación varía dependiendo de la cantidad de células madre. El conservante DMSO causa a los pacientes un olor característico que proviene de la boca y la piel.
Movilización de células madre	Estimulación y movimiento de células madre de la médula ósea a la sangre periférica. Los agentes usados por sí mismos o combinados para mejorar la movilización de las células madre incluyen G-CSF y agentes quimioterapéuticos o plerixafor. Puede llevar 1-2 semanas dependiendo de los agentes que se usen.
ASCT, trasplante autólogo de células madre; DMSO, dimetilsulfóxido; G-CSF, factor estimulante de colonias granulocíticas.	
Duarte 2011; Faiman 2013; Ruutu 2016	

Trasplante alogénico de células madre para pacientes recién diagnosticados y aptos para el trasplante

El papel del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-SCT) continúa siendo controvertido y no se recomienda de manera rutinaria. El alo-SCT puede tenerse en cuenta para pacientes jóvenes con un alto riesgo de mieloma que estén dispuestos a los efectos adversos relacionados con el tratamiento de este procedimiento (Eberhardt 2014)..

Tratamiento de pacientes recién diagnosticados no aptos para trasplante

Aunque las opciones de tratamiento para los pacientes considerados como no aptos para el trasplante eran bastante limitada hace varios años, existen ahora numerosos tratamientos disponibles proporcionando unos índices de respuesta a los fármacos cada vez mejores.

El esquema del tratamiento para los pacientes con mieloma sintomático no aptos para ASCT generalmente incluye la terapia de inducción seguida por el tratamiento de mantenimiento y observación, después la terapia de rescate si fuera necesario (Mehta 2010). La European Myeloma Network recomienda la inducción con bortezomib, melfalán y prednisona o melfalán, prednisona y talidomida (Engelhardt 2014). Las ventajas de los programas de administración semanal de bortezomib, especialmente en pacientes mayores o frágiles, se tolera mejor, tiene menos riesgo de gravedad de polineuropatía y una resistencia de terapia más larga (Engelhardt 2014).

En Europa, el melfalán-prednisona-talidomida (MPT) y melfalán-prednisona-bortezomib (VMP) están considerados tratamientos estándar para pacientes mayores de 65 o para aquellos no aptos para el ASCT. Los ensayos de la fase 3 recientes han demostrado el beneficio de los regímenes que contienen lenalidomina sobre regímenes estándar (Palumbo 2012; Benboubker 2014).

Regímenes de inducción en pacientes no aptos para trasplantes		Toxicidad del fármaco que se produce en >10% de pacientes
VMP	Bortezomib, melfalán y prednisona	Neutropenia, trombocitopenia, anemia y neuropatía periférica
MPT	Melfalán, prednisona y talidomida	Neutropenia, trombosis venosa, neuropatía periférica e infección
MPR	Melfalán, prednisona y lenalidomida	Neutropenia, anemia, trombocitopenia e infección
Adaptado de: Engelhardt 2014		

Terapia de mantenimiento

El papel de la terapia de mantenimiento en pacientes no aptos para trasplante recién diagnosticados es controvertido. Aunque el objetivo de la terapia después de la inducción es mantener un resultado favorable, no existe un consenso claro sobre la duración de la terapia. La necesidad para el tipo de tratamiento de mantenimiento dependerá en la respuesta individual de los pacientes a la terapia de inducción.

Tratamiento de la recaída

La elección de la terapia en el mieloma en recaída dependerá de varios parámetros incluyendo edad, estado funcional, comorbilidades, el tipo, eficacia y tolerancia de tratamientos anteriores, el número de tratamientos anteriores, las opciones de tratamiento restantes disponibles y el intervalo desde la última terapia (Moreau 2013b). Los regímenes idénticos a aquellos usados como tratamiento inicial pueden inducir una segunda remisión, cuando la recaída se produzca fuera de la terapia (Harousseau 2010). La European Society of Medical Oncologists (ESMO) recomienda talidomida combinado con dexametasona y/o quimioterapia para el tratamiento del mieloma en recaída/refractario (Harousseau 2010). Otros regímenes de farmacológicos recomendados por la ESMO incluyen: bortezomib ya sea solo o combinado con dexametasona o como quimioterapia; lenalidomina combinado con dexametasona. Recientemente, panobinostat (un inhibidor HDAC) y daratumumab y elotuzumab (anticuerpos monoclonales) fueron aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para usar en pacientes tratados previamente cuyo mieloma haya recaído o sea refractario para tratamientos aprobados. Los tres agentes están siendo investigados actualmente como agentes únicos o en combinación con otros agentes novedosos en ensayos clínicos.

El papel de la radioterapia en el tratamiento del mieloma

Las células plasmáticas son generalmente sensibles a los efectos de la radiación. Por lo tanto, aproximadamente dos tercios de los pacientes requerirán radioterapia en algún momento durante el curso de su enfermedad (Tabla 2). Las indicaciones tradicionales para la radioterapia en el mieloma son el control del dolor para lesiones osteolíticas grandes, tratamiento profiláctico de fracturas patológicas inminentes, dolor post-fractura, compresión de la médula espinal y el tratamiento de la enfermedad extramedular (Talamo 2015). La radiación se puede administrar a pacientes que no sean candidatos para un tratamiento sistemático o como un complemento al tratamiento sistemático (Palumbo 2014).

En pacientes con enfermedad refractaria que sean candidatos para un segundo ASCT, la conservación

Tabla 2. Efectos secundarios de la radioterapia para campos específicos

Campo de radiación	Efectos secundarios potenciales
Piel	Rojez, irritación, hinchazón, formación de ampollas, decoloración, sequedad, picor y descamación
Cabeza y cuello	Llagas orales Dificultades al tragar
Área del mediastino	Nauseas Pérdida de apetito Dolor al tragar
Cualquier campo	Fatiga
Adapted from: Brigle 2015	

de la médula ósea debería tenerse en cuenta cuando se planifique un curso de radiación. Sin embargo, un estudio reciente no indicó una disminución significativa en el número medio de células madre de la sangre periférica extraídas para un trasplante autólogo con una radioterapia anterior a la columna y la pelvis (Talamo 2015). Este estudio también informó que, a pesar del uso extendido de agentes novedosos, la radioterapia fue una modalidad terapéutica fundamental en un 34% de los pacientes incluidos en el estudio (Talamo 2015).

Tratamiento del mieloma en poblaciones especiales

Pacientes frágiles y mayores

Aunque los agentes novedosos y los avances en las medidas de cuidados de apoyo hayan mejorado los resultados en el mieloma, los pacientes ≥75 años continúan teniendo unos índices de supervivencia más bajos (Larocca 2015) y se consideran una población particularmente vulnerable (Mehta 2010). Sin embargo, en la mayoría de ámbitos clínicos, la edad avanzada no es una contraindicación absoluta para el ASCT (NCCN 2016).

Los pacientes mayores aptos para un ASCT deberían recibir un régimen de inducción ya sea con una dosis reducida de melfalán o un régimen que excluya el uso de melfalán para evitar un daño irreversible en las células madre. Por ejemplo, de 2 a 3 agentes novedosos combinados con corticoesteroides con o sin agente citotóxico, o 2 agentes novedosos combinados con corticoesteroides (Mehta 2010). Se pueden usar talidomida, bortezomib y lenalidomida, solos o combinados, como terapia de consolidación/mantenimiento (Mehta 2010).

Se han presentado varios enfoques para tratar a pacientes mayores con mieloma múltiple no aptos para HDT con ASCT. En un estudio de los países nórdicos, un régimen de inducción incluyendo talidomida añadida al melfalán estándar más prednisona en pacientes mayores de 65 años proporcionó un efecto antimelioma significativo en términos de respuestas de alta calidad, pero no tuvo un gran impacto sobre la supervivencia libre de progresión o supervivencia general (Waage 2010). La interrupción de Talidomida fue común y un número significativamente mayor de pacientes que tomaban Talidomida que aquellos que tomaban placebo presentaron un grado 3 o 4 de estreñimiento, neuropatía, toxicidad neurológica que no es neuropatía (ataxia, confusión, ictus y mareo), exantema (sarpullido) y efectos adversos no hematológicos.

Los resultados de un estudio retrospectivo indican que la efectividad (un índice de respuesta completa alto) y viabilidad (administración semanal de bortezomib, talidomida de dosis baja) son ambos esenciales para mejorar los resultados en pacientes frágiles y de edad muy avanzada (mayores de 75) (Gay 2011). En un estudio más reciente, Gay y compañeros usaron un enfoque de trasplante de intensidad reducida en pacientes de edad muy avanzada y descubrieron que, aunque el régimen era efectivo, estaba asociado con un mayor número de muertes relacionadas con sucesos adversos en pacientes de ≥70 años que indicaban la necesidad de una selección cuidadosa de pacientes (Gay 2013). En personas mayores (≥80 años) que puedan tener también otras comorbilidades graves, la terapia paliativa puede ser una opción razonable. En estos pacientes, el uso de corticoesteroides puede resultar en una paliación efectiva, así como de alguna citorreducción (Mehta 2010).

Tabla 3. Precauciones a adoptar en la presencia de comorbilidades comunes

Enfermedad	Precauciones
Diabetes	Coloca a los pacientes en riesgo de hiperglucemia con regímenes de tratamiento incluyendo esteroides: supervisar el nivel de azúcar en sangre, adaptar la medicación hipoglucémica para la administración de esteroides; en todo caso, administrar esteroides de alta dosis con extremo cuidado. Evaluar cuidadosamente cualquier beneficio de los agentes neuropáticos en pacientes con neuropatía diabética.
Enfermedad cardíaca	Vigilar el balance electrolítico y de fluidos en pacientes con cardiopatía congestiva o arritmias; evitar las antraciclinas en pacientes con una disminución de la fracción de eyección; evitar la talidomida en pacientes con bradicardia; se ha informado de sucesos adversos cardíacos raros, pero potencialmente graves con bortezomib.
Enfermedad pulmonar	Se ha informado de sucesos adversos pulmonares raros pero graves (tales como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración en los pulmones y síndrome de dificultad respiratoria agudo) con bortezomib. Controlar para la tos, falta de aire, dificultad respiratoria y cambio en el estado respiratorio. Informar de falta de aire severa al equipo clínico.

Adaptado de: Gay 2010

Aproximadamente, un tercio de los pacientes con mieloma pueden caracterizarse como frágiles. La fragilidad debida a las comorbilidades aumenta la vulnerabilidad y reduce la resistencia a los estresantes tales como el mieloma y su tratamiento, dando como resultado una eficacia y tolerancia del tratamiento más pobre. (Larocca 2015). Muy pocos regímenes de tratamiento están diseñados específicamente para pacientes frágiles; por lo tanto, estos pacientes reciben regímenes probados en pacientes mayores en forma que pueden ser demasiado tóxicos y causar una interrupción temprana del tratamiento, una eficacia baja y una calidad de vida deficiente.

En un subanálisis basado en el nivel de fragilidad, las toxicidades hematológicas en tres regímenes farmacológicos triples y dobles diferentes que contenían lenalidomida en pacientes ≥65 años fueron similares, mientras que la fragilidad influyó en el riesgo de toxicidades no hematológicas, interrupción de los fármacos y las muertes relacionadas con el tratamiento (Magarotto 2016).

A la hora de tratar a pacientes frágiles, los tratamientos efectivos deberían ser personalizados para controlar la enfermedad mientras se reduce al mínimo la toxicidad e interrupción del tratamiento: el objetivo de la terapia debería ser mantener asintomáticos el mayor tiempo posible a los pacientes, preservar el estado funcional e independencia y mejorar la calidad de vida (Larocca 2015; Mehta 2010).

Pacientes con comorbilidades

La presencia de una o más enfermedades coexistentes con el mieloma puede afectar las decisiones sobre el tratamiento y los resultados. Puesto que las interacciones entre las enfermedades coexistentes pueden empeorar el curso de la enfermedad, se deberían adoptar varias precauciones (Tabla 3).

Médicos en la Universidad de Freiburg desarrollaron un índice de comorbilidades para calcular el pronóstico y posibles riesgos asociados a la terapia para pacientes con mieloma. Este análisis fácil de usar está disponible en: http://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html.

En el embarazo

El mieloma múltiple, normalmente considerada una enfermedad de edad más avanzada, recientemente se ha vuelto más frecuente en mujeres en edad fértil que están embarazadas, más probable debido al aumento de embarazos en la mediana edad (Mahmoud 2016; Lavi 2014). Generalmente, las biopsias de aguja gruesa o de extirpación y biopsias de la médula ósea se consideran procedimientos seguros para realizarse durante el embarazo. Una tomografía axial computarizada (TAC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) no se aconsejan debido al riesgo de exposición a la radiación del feto, mientras que, con una protección abdominal adecuada, se pueden usar los rayos X simples de tórax. El efecto de la exposición a IRM en el periodo prenatal no se ha evaluado a fondo, pero probablemente, se deberían evitar durante el primer trimestre.

Se recomienda un tratamiento temprano en pacientes embarazadas (Mahmoud 2016). La talidomida, lenalidomida y pomalidomida pueden inducir anomalías congénitas y las mujeres en edad fértil no deberían tomarlas. Debido a la falta de datos sobre el uso de bortezomeb en el embarazo, tampoco debería usarse. Los corticoesteroides son la terapia más segura y pueden administrarse como monoterapia en la enfermedad sintomática leve hasta el parto. Si se necesitara una terapia más intensa debido a unas condiciones de la enfermedad más agresivas, se aconsejaría a las mujeres interrumpir el embarazo, si está en el primer trimestre, llevar a cabo una terapia de combinación intensiva. En casos de progresión rápida en las últimas etapas del embarazo, la quimioterapia es aconsejable, aunque el estándar de atención no se ha establecido (Lavi 2014).

Los cambios psicológicos normales que se producen durante el embarazo pueden influir en la farmacocinética y farmacodinámica de los agentes quimioterapéuticos.

Medidas enfermeras relacionadas con los fármacos usados comúnmente en el tratamiento del mieloma múltiple

Los agentes novedosos no se usan frecuentemente para tratar el mieloma. La administración de varios fármacos combinados puede exacerbar los efectos secundarios conocidos de los fármacos individuales o causar interacciones farmacológicas. Además, aunque los agentes novedosos proporcionan un mejor control de la enfermedad, ninguno de ellos está libre de una toxicidad significativa, la cual frecuentemente persiste tras la finalización del tratamiento (Boland 2013). En relación con cualquiera y con todos los medicamentos y agentes quimioterapéuticos administrados, se debería proporcionar información tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre:

- Mecanismo de actuación.
- Forma y duración de la administración.
- Efectos secundarios posibles y previstos.
- Medidas de cuidados personales.

Tabla 4. Implicaciones enfermeras de agentes usados comúnmente a la hora de tratar el mieloma múltiple

Fármaco/Clase/Forma	Efectos secundarios potenciales	Gestión
Bisfosfonato (Pamidronato)[a] IV	Pirexia transitoria, hiperalbuminuria y osteonecrosis de la mandíbula	Evaluación dental antes del tratamiento después de la consulta con el médico, posiblemente se interrumpa el bisfosfonato antes del procedimiento dental; higiene dental regular
Bisfosfonato (Ácido zoledrónico)[b] IV	Náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, anemia, dolor de huesos, pirexia, disnea, efectos renales adversos en pacientes con insuficiencia renal y osteonecrosis de la mandíbula	Evaluación dental anterior al tratamiento, higiene dental regular; asegurar una hidratación adecuada; controlar estado GI
Bortezomib (Velcade)[c] Inhibidor de la proteasoma IV o SQ	Mielosupresión; neuropatía periférica, neuralgia; náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento; irritación/ eritemaen el punto de la inyección; activación del virus varicela-zóster; insomnio	Controlar CBC, supervisar síntomas de mielosupresión y neuropatía periférica, Supervisar estatus GI, administración SQ mejor tolerada con eficacia similar a la IV,rotar puntos de inyección SQ, riesgo aumentado de reactivación del virus varicela-zóster, administración de aciclovir profiláctico o valaciclovir recomendado
Carfilzomib (Kyprolis)[d] inhibidor de la proteasoma IV	Anemia, fatiga; diarrea; disnea; neutropenia, trombocitopenia; pirexia; dolor de cabeza; infección respiratoria superior; hipocalemia; fallo renal agudo; reacciones a la infusión; síndrome de lisis tumoral	Supervisar CBC, supervisar síntomas de mielosupresión, asegurar una hidratación adecuada, informar a los pacientes del riesgo y síntoma de la reacción a la infusión y notificarlo a profesionales sanitarios si ocurrieran, pre-medicar para reducir la gravedad. Riesgo aumentado de la reacitvación del virus varicela-zóster: administración de aciclovir profiláctico o valaciclovir recomendado
Corticoesteroides (dexametasona, prednisona)	Fatiga, adelgazamiento de la piel, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, riesgo aumentado de infección, leucocitosis, perdida de la densidad de los huesos, osteosporosis, cambios de humor, cambios de personalidad, aumento de peso y disminución del lívido	Supervisar por hiperglucemia/hipoglucemia; Educar a los pacientes sobre los efectos secundarios incluyendo el aumento de riesgos de infección, signos/síntomas de infección y cuando contactar con profesionales sanitarios
Doxorubicina Antraciclina IV	Náuseas, vómitos; fatiga; alopecia; ulceraciones orales; sensibilidad a la luz solar; ojos llorosos y pérdida de la fertilidad	Educar a los pacientes sobre los efectos secundarios; Administración de intervenciones farmacológicas para la profilaxis de náuseas/vómitos (benzodiacepinas), para náuseas/vómitos agudos (antagonistas del receptor 5-HT_3, dexametasona, aprepitant, benzodiacepina); mantener trocitos de hielo en las mejillas o chupar trozos de hielo/agua helada durante la administración; consultar con un especialista en fertilidad
G-CSF/filgrastim (Neupogen)[e] Citocina SQ	Dolor de huesos y articulaciones; WBCs elevado; pirexia, alcalina en suero elevada; dolor de cabeza	Evaluar y medicar para dolor/malestar
Lenalidomida (Revlimid)[f] Inmunorregulador	Diarrea, estreñimiento, náuseas, anemia, fatigas, neutropenia, trombocitopenia; edema periférico, insomnio; calambres musculares, espasmos, dolor de espalda; pirexia; infección de las vías respiratorias altas; erupción cutánea; disnea; mareo; temblor; tromboembolias combinadas en combinación con esteroides	Supervisar CBC; Supervisar para síntomas de mielosupresión; Supervisar estatus GI; Tromboembolismo profiláctico; erupción cutánea; riesgo de infección

Tabla 4. Implicaciones enfermeras de agentes usados comúnmente a la hora de tratar el mieloma múltiple		
Melfalán (Alkeran)[g] Agente alquilante Administración oral o IV	Mielosupresión; náuseas, vómitos, diarrea, ulceraciones orales; alopecia; insuficiencia renal; tumores secundarios malignos	Excretado a través de los riñones: se aconseja precaución en pacientes con función renal alterada. Evaluar los parámetros del laboratorio antes de cada ciclo; evaluar CBC para las alteraciones en el estado hematológico; tener en cuenta la reducción de la dosis para prevenir la mielosupresión y el riesgo aumentado de infección; chupar trozos de hielo durante la administración para reducir la mucositis oral
Plerixafor (Mozobil)[h] Inhibidor de la quimiocina SQ	En conjunto con G-CSF: diarrea, náuseas, vómitos; fatiga; reacciones en el punto de la inyección; dolor de cabeza, artralgia; mareo	Supervisar estado GI, tratamiento intestinal
Pomalidomida (Pomalyst)[i] Inmunorregulador Oral	Combinado con esteroides: tromboembolias, mielosupresión, mareo/confusión, neuropatía Infección respiratoria superior; pirexia; diarrea, estreñimiento; dolor de espalda; edema periférico; tumores secundarios malignos; síndrome de lisis tumoral	Supervisar por la mielosupresión especialmente combinado con esteroides; supervisar el estatus GI; supervisar el estado cardíaco; evitar la coadministración con inhibidores CYP1A2 fuertes
Talidomida (Thalomid)[j] Inmunorregulador Oral	Mielosupresión; tomboembolias combinada con esteroides; hipocalcemia; neuropatía periférica (efecto tardío); somnolencia, fatiga; estreñimiento, anorexia, náuseas; edema	Supervisar CBC; supervisar status GI; tromboembolismo profiláctico; evaluar para neuropatía periférica
CBC, hemograma completo; GI, gastrointestinal; IV, intravenoso; SQ, subcutáneo; WBCs, glóbulos blancos;		
Adaptado de Miceli 2013. [a] Pamidronate 2009; [b] Zoledronic acid 2016; [c] Velcade 2015; [d] Kyprolis 2012; [e] Neupogen 2016; [f] Revlimid 2015; [g] Alkeran 2008; [h] Mozobil 2015; [i] Pomalyst 2015; [j] Thalomid 2015		

Terapias complementarias

La terapia complementaria puede definirse como terapias usadas junto a o integradas con, atención médica convencional (Tavares 2003). En cambio, las terapias alternativas son generalmente aquellas usadas en lugar de la terapia convencional. Un estudio dirigido en Reino Unido calculó el uso de terapias complementarias por pacientes con neoplasias hematológicas incluyendo el mieloma para ser >25% (Molassiotis 2005a). La terapia complementaria tiene un papel gestionando el mieloma cuando se usa como complemento a la terapia convencional y puede mejorar la calidad de vida y hacer frente a los efectos de la enfermedad (Snowden 2011).

Aunque hay una falta de pruebas clínicas sobre la terapia complementaria en la gestión del mieloma, algunos estudios indican que la terapia complementaria puede ayudar a pacientes a:

- Gestionar mejor los síntomas.
- Vivir con una imagen corporal alterada.
- Promover la relajación.
- Aliviar la ansiedad.
- Reducir los efectos secundarios de la quimioterapia.
- Mejorar el patrón del sueño.
- Reducir el estrés y la tensión.
- Mejorar el bienestar (Molassiotis 2005b).

Las terapias complementarias más comúnmente usadas por pacientes con mieloma incluyen la acupuntura, homeopatía, terapias de contacto (aromaterapia, masajes y reflexología), terapias de curación y energía (reiki), sanación espiritual y tacto terapéutico, hipnosis e hipnoterapia, hierbas medicinales e intervenciones dietéticas (Molassiotis 2005a). El té verde y el comino están ganando reconocimiento como terapias complementarias para el mieloma (Snowden 2011).

Se debería preguntar a los pacientes sobre el uso de cualquier terapia complementaria, incluyendo infusiones. Los pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios deberían tener acceso a información de alta calidad sobre el papel de la terapia complementaria en el mieloma. Es más, los profesionales sanitarios deberían mantener la información actualizada sobre las terapias complementarias y considerar detenidamente estas terapias antes de recomendarlas.

Perspectivas futuras del tratamiento

Con el desarrollo e implementación de fármacos nuevos, algunos investigadores han empezado a considerar el uso deagentes novedosos sin la administración inicial del ASCT como una alternativa al trasplante precoz; el

papel del ASCT se ha convertido en un tema de debate: ¿debería utilizarse como tratamiento inicial o de rescate en el momento de la progresión para pacientes tratados inicialmente con agentes novedosos? (Moreau 2013a).

Una de las estrategias más prometedoras en el tratamiento es la inmunoterapia. Aunque el interferón se haya usado en el mieloma, su uso fue interrumpido debido a la baja tolerancia, algunos beneficios se han demostrado con interferón usado como terapia de mantenimiento. Los agentes y combinaciones de agentes que conducen el propio sistema inmune del cuerpo para generar una respuesta antitumoral se han evaluado en estudios preclínicos. Varios fármacos basados en mecanismos inmunológicos, tales como anticuerpos monoclonales que están dirigidos a las moléculas superficiales de las células plasmáticas malignas, se están probando actualmente (Ocio 2014).

Se está prestando un mayor énfasis en la terapia más personalizada. Los biomarcadores para la sensibilidad/resistencia a fármacos particulares están bajo investigación. Se podría proponer que las opciones terapéuticas deberían elegirse dependiendo en los resultados de evaluaciones clonales en serie, comparando el genoma de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de la recaída. El tiempo y la elección de una terapia específica también podría ser importante para reducir la diversidad clonal en el diagnóstico o en el momento de la recaída en el caso de la aparición de un nuevo clon, o, por el contrario, en caso de un clon estable que permanece sensible a un antiguo régimen. (Moreau 2013a).

Recursos

American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Organización sin ánimo de lucro que proporciona recursos en línea sobre el cáncer y servicio comunitario.
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) (Asociación Americana para el trasplante de sangre y médula) www.asbmt.org	Asociación profesional internacional que promueve la educación, estándares clínicos e investigación.
European Myeloma Network (EMN) (Red Europea del Mieloma) myeloma-europe.org.linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Apoya al desarrollo de nuevos diagnósticos y terapias para el mieloma múltiple.
European Oncology Nursing Society (ONS) www.cancernurse.eu	Organización paneuropea dedicada al apoyo y desarrollo de enfermeras de cáncer.
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Sociedad Europea para el trasplante de sangre y de médula) www.ebmt.org	Asociación profesional europea envuelta en promover todos los aspectos del trasplante de células madre hematopoyéticas.
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Grupo de enfermos (Sociedad Europea para el trasplante de sangre y de médula) www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Promoción de la excelencia en el suministro de trasplantes de médula y de sangre y cuidado en hematología.
International Myeloma Foundation (IMF) (Fundación Internacional del Mieloma) www.myeloma.org	Información sobre el mieloma, tratamiento, esfuerzos de investigación, ayuda disponible en varios idiomas.
International Myeloma Working Group (IMWG) (Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	Una división del IMF. Investigaciones básicas, clínicas y traslativas para mejorar los resultados en el mieloma.
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) (Fundación para la investigación del mieloma múltiple) www.themmrf.org	Información sobre el mieloma, esfuerzos de investigación, ayuda.
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Información profesional y para pacientes, educación profesional.
National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer) www.cancer.gov	Información sobre tipos de enfermedades e investigación.

Preguntas de repaso

1. Los objetivos de la terapia inicial para el mieloma son:

A. Proporcionar un control rápido de la enfermedad y anulación de las complicaciones relacionadas con la enfermedad

B. Estar bien tolerada con una toxicidad mínima y manejable

C. Disminuir el riesgo de muerte prematura

D. Permitir una recogida con éxito de células madre cuando el ASCT sea una opción terapéutica

2. Los agentes novedosos desarrollados recientemente (talidomida, lenalidomida y bortezomib) son más efectivos y menos tóxicos que los agentes quimioterapéuticos convencionales.

A. Verdadero

B. Falso

3. Los pacientes mayores y frágiles pueden ser más vulnerables a los efectos secundarios y toxicidades del tratamiento del mieloma debido a:

A. La edad avanzada por sí sola

B. Presencia de comorbilidades

C. Enfermedad más grave

D. Aumento en el riesgo de toxicidades

4. Las toxicidades comunes asociadas con el régimen de inducción VTD (bortezomib, talidomina, dexametasona) incluyen:

A. Neuropatía peroférica, trombocitopenia y anemia

B. Linfopenia, trombocitopenia y estomatitis

C. Neuropatía periférica, infección y trastornos gastrointestinales

D. Tumores secundarios malignos, linfopenia e infección

Respuestas disponibles en línea en

www.hemcare.org

Referencias

Alkeran 2008. Disponible en: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=13952. Accedido: julio 2016

Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006; 108: 3289-3294

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. New England Journal of Medicine 2014; 371: 906-917

BladéJ, Rosinol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. Blood 2010; 115: 3655-3663

Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study oft he symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. Journal of Pain and Symptom Management 2013; 46: 671-680

Brigle K. Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. Multiple Myeloma: a textbook for nurses, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Cavo, M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood 2011; 117: 6063-6073

Duarte RF, Shaw BE, Marin P et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. Bone Marrow Transplantation 2011; 46: 52-58

Engelhardt M, Terpos E, Kleber M et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Haematologica 2014; 99: 232-242

European Group for Blood and Marrow Transplantation - Nurses Group (EBMT). Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis: A Practical Guide for Nurses and Other Allied Health Care Professionals. Disponible en: www.ebmt-swiss-ng.org/practical-guides-for-nurses.html. Accedido en octubre 2016.

Faiman B, Miceli T, Noonan K, Lilleby K. Clinical updates in blood and marrow transplantation in multiple myeloma. Clinical Journal of Oncology Nursing 2013; 17(Suppl): 33-41

Garcia IN. High-dose therapy and stem cell transplantation. In: Tariman JD and Faiman B, eds. Multiple Myeloma: a textbook for nurses, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Gay F, Magarotto V, Crippa C et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. Blood 2013; 122: 1376-1383

Gay F, Larocca A, Wijermans P et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with nove agents: analysis of 1175 patients. Blood 2011; 117: 3025-3031

Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. Medical Oncology 2010; 27: S43-S52

Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. Blood 2014; 124: 882-890

Harousseau J-L, Dryling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc 2010; 21 (Suppl 5): v155-157

Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2009; 360: 2645-2654

Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial. Journal of Clinical Oncology 2009; 27: 3664-3670

Kumar SK, Dispenzieri A, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014a; 28: 1122-1128

Kumar SK, Mikhael J, Laplant B, et al. Phase 2 trial of intravenously administered plerixafor for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma following lenalidomide-based initial therapy. Bone Marrow Transplantation 2014b; 49: 201-205

Kumar S, Flinn I, Richardson PG et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood 2012; 119: 4375-4382

Kumar S. Multiple myeloma – current issues and controversies. Cancer Treatment Reviews 2010; 36(Suppl 2): S3-S11

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009; 23: 3-9

Kyprolis 2012. Disponible en: http://pi.amgen.com/united_states/kyprolis/kyprolis_pi.pdf. Accedido: julio 2016

Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. Blood 2015; 126: 2179-2185

Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. Women's Health (Lond) 2014; 10: 255-266

Magarotto V, Bringhen S, Offidani M et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2016; 127: 1102-1108

Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: a review. J Adv Res 2016; 7: 589-596

Matsui W, Borrello I, Mitsiades C. Autologous stem cell transplantation and multiple myeloma cancer stem cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2012; 18(Suppl 1): S27-S32

Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. Blood 2010; 116: 2215-2223

Miceli T, Lilleby K, Noonan K, Kurtin S, Faiman B, Mangan PA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: an overview for nurses in community practice. Clinical Journal of Oncology Nursing 2013: 17(Suppl): 13-24

Molassiotis A, Margulies A, Fernandez-Ortega P, et al. Complementary and alternative medicine use in patients with haematological malignancies in Europe. Complementary Therapies in Clinical Practice 2005a; 11: 105-110

Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. (2005b) Complementary and alternative medicine use in colorectal cancer patients in seven European countries. Complementary Therapies in Medicine 2005b; 13: 251-257

Moreau P, Minvielle S. Multiple myeloma: so much progress, but so many unsolved questions. Haematologica 2013a; 98; 487-489

Moreau P, Miguel JS, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc 2013b; 24 (Suppl6): vi133-vi137

Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. Journal of ClinicalOncology 2011; 29: 1898-1906

Mozobil 2015. Disponible en: http://products.sanofi.us/Mozobil/mozobil.html. Accedido en julio 2016

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2017: MultipleMyeloma. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accedido en octubre 2016

Neupogen 2016. Disponible en: http://pi.amgen.com/united_states/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf. Accedido en julio 2016

Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). Leukemia 2014; 28: 525-542

Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2014; 371; 895-905

Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2012; 366:1759-1769

Palumbo A, Cavallo F, Hardan I et al. Melphalan/prednisone/lenidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200)in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients <65 years: Results of a randomized phase III study (Abstract). 53rd ASH Annual Meeting and Exposition 2011. Disponbileen:https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper36073.html. Accedido: julio 2016

Pamidronate 2009. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021113s008lbl.pdf. Accedido: julio 2016

Pomalyst 2015. Disponible en: http://ir.celgene.com/releasedetail.cfm?releaseid=908418. Accedido en julio 2016

Revlimid 2015. Disponible en: www.revlimid.com/wp-content/uploads/full-prescribing-information.pdf. Accedido: julio 2016

Roussel M, Moreau P, Huynh A et al. Bortezomib and high-dosemelphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Blood 2010; 115: 32-37

Ruutu T. Engraftment. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EMBT). Recuperado de: www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Documents/EBMT%202011%20SC%20Slide%20Bank/1439%20Ruutu.pdf. Accedido: julio 2016

Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: gudelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2015; 21: 1155-1166

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. British Journal of Haematology 2011; 154: 76-103

Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canda Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial. Blood 2013; 121: 1517-1523

Talamo G, Dimaio C, Abbi KKS, et al. Current role of radiation therapy for multiple myeloma. Frontiers in Oncology 2015; 5: 1-6

Tavares, M. National Guidelines for theuse of complementary therapies in supportivepalliative care. Disponible en: www.fih.org.uk/information_library/publications/health_guidelines/complementary.html. Accedido: julio 2016

Thalomid 2015. Disponible en: www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf. Accedido: julio 2016

Velcade 2015. Disponible en: www.velcade.com/files/pdfs/velcade_prescribing_information.pdf. Accedido: julio 2016

Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood 2010; 116: 1405-1412

Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. Journal of Clinical Oncology 2010;28:3160–3166

Zoledronic acid 2016. Disponibleen: www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/Zometa.pdf. Accedido en julio 2016

Datos básicos

- Las nuevas terapias de talidomida y bortezomib, así como el mieloma en sí mismo, pueden causar neuropatía periférica, un difícil suceso adverso que puede afectar la calidad de vida y poner en peligro el tratamiento óptimo.
- La anemia, neutropenia y trombocitopenia son efectos secundarios previstos de terapias novedosas; los pacientes deberían supervisarse de cerca y educarse sobre los signos y síntomas de estos efectos secundarios.
- Los eventos tromboembolicos o la embolia pulmonar son efectos secundarios importantes de la talidomida, pomalidomida o lenalidomida cuando estos agentes se usan combinados con corticoesteroides o quimioterapia.
- Identificar las estrategias personalizadas a las necesidades de los pacientes individuales y centradas en prevenir un compromiso en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL por sus siglas en inglés) es esencial para mantener y mejorar el HRQoL.
- Para los cuidadores, proporcionar un cuidado a menudo es estresante y se debería asesorar a los cuidadores si su bienestar general puede estar afectado negativamente por sus actividades.
- El equipo interdisciplinario debería reconocer cuando el mieloma está avanzado y es intratable y ofrecer diálogos con el paciente y el cuidador sobre aceptar o rechazar más tratamiento y gestión de los síntomas.

Módulo IV: Gestión integral del paciente con mieloma múltiple

A. Gestión integral del paciente con mieloma múltiple.

1. Problemas comunes asociados con el tratamiento del mieloma.
2. Problemas comunes asociados con el mieloma.
   a. Anemia.
   b. Enfermedad ósea.
   c. Disfunción renal.

B. Enfermedades comórbidas y efectos tardíos del tratamiento.

1. Enfermedades comórbidas.
2. Efectos tardíos del tratamiento.

C. Consideraciones especiales a la hora de gestionar al paciente mayor con mieloma.

D. Problemas psicosociales relacionados con el mieloma y su tratamiento.

1. Calidad de vida relacionada con la salud.
2. Problemas de adherencia.

E. Cuidados de apoyo.

1. Cuidadores.

F. Supervivencia.

G. Asistencia a enfermos terminales.

H. Recursos.

I. Preguntas de repaso.

J. Referencias.

Gestión integral del paciente con mieloma múltiple

El tratamiento del mieloma ha cambiado drásticamente en los últimos años, proporcionando ahora una mejora importante en los índices de respuesta y de supervivencia en comparación con opciones de tratamiento anteriores. Con pocas excepciones, es difícil categorizar los problemas experimentados por pacientes con mieloma, al estar relacionados estrictamente con la enfermedad o con el tratamiento. Proporcionar el tratamiento de apoyo necesitado por estos problemas es una parte esencial de la gestión general del mieloma.

El tipo y gravedad de los problemas experimentados por el paciente variarán basándose en las características personales y de la enfermedad, el tipo y duración de los tratamientos administrados y el historial de sucesos adversos del paciente (Kurtin 2015).

Uno de los desafíos a la hora de abordar los problemas del paciente es alcanzar y mantener un equilibrio entre la mitigación de los síntomas y no causar más complicaciones mediante las intervenciones. Por ejemplo, proporcionar alivio del dolor de manera segura a través de la administración de narcóticos mientras se supervisa de cerca al paciente para efectos secundarios comunes de estos agentes, tales como el estreñimiento o las náuseas. Esto significa que la gestión de los pacientes con mieloma es compleja y multifacética. El suministro de un cuidado óptimo requiere un enfoque amplio, que integre a profesionales sanitarios provenientes de una variedad de entornos clínicos, así como a cuidadores y pacientes (Garcia 2015).

Problemas comunes asociados con el tratamiento del mieloma múltiple

Alopecia puede producirse tras la administración de algunos agentes quimioterapéuticos y es un fenómeno común después del trasplante. La alopecia, que supone la pérdida del cabello de la cabeza y el vello del cuerpo, es una afección temporal y el pelo volverá a crecer después de que finalice la quimioterapia.

Problemas gastrointestinales (GI) son efectos secundarios comunes de la terapia del mieloma. Es probable que se produzca cierto grado de toxicidad GI siguiendo al ASCT y puede incluir:

- Mucositis oral.
- Esofagitis.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Diarrea.

El Estreñimiento es un efecto secundario de la talidomida y la **diarrea** ocurre frecuentemente junto con la lenalidomida (Gay 2010). Ambas dolencias GI se han presentado con regímenes basados en bortezomib. **Mucositis oral**, que es el resultado del daño en el epitelio mucoso causado por la administración de melfalán, puede ser extremadamente dolorosos y llevar a otros problemas como la pérdida de peso, anorexia, deshidratación e infecciones (Pallera 2004; Sonis 2004; Brown 2004). Se presentaron incidencias menores de grados 3 a 4 de mucositis en pacientes que mantenían trocitos de hielo en las mejillas durante dos horas siguiendo a la infusión de melfalán (Lilleby 2006) y en pacientes que chuparon trozos de hielo o aclarados con agua helada durante la administración de la quimioterapia (Svanberg 2010).

Mielosupresión, manifestado como una reducción de los glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (neutropenia) y plaquetas (trombocitopenia), es un efecto secundario común y previsto de las terapias nuevas usadas en el tratamiento del mieloma, así como una consecuencia del régimen de acondicionamiento para el ASCT. La gravedad de los efectos secundarios de la anemia, neutropenia y trombocitopenia dependerán de lo bajo que sea el hemograma real de los glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas y la duración del hemograma bajo (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la anemia, neutropenia y trombocitopenia

Suceso adverso/ Medida	Grado 1: Leve	Grado 2: Moderado	Grado 3: Grave	Grado 4: Mortal	Grado 5
Anemia/ Hemoglobulina	<LLN–10g/dL <LLN–6.2mmol/L <LLN–100g/L	<10–8g/dL <6.2–4.9mmol/L <100–80g/L	<8–6.5g/dL <4.9–4mmol/L <80–65g/L	<6.5g/dL <4mmol/L <65g/L	Muerte
Neutropenia/ Neutrófilos	<LLN–1500/mm^3 <LLN–1.5x10^9/L	<1500–1000/mm^3 <1.5–1.0x10^9/L	<1000–500/ mm^3 <1.0–0.5x10^9/L	<500/ mm^3 <0.5x10^9/L	Muerte
Trombocitopenia/ Plaquetas	<LLN–75000/mm^3 <LLN–75x10^9/L	<75000–50000/mm^3 <75–50x10^9/L	<50000–25000/mm^3 <50–25x10^9/L	<25000/ mm^3 <25x10^9/L	Muerte

LLN, límite inferior de lo normal
Fuente: CTCAE 2006

La **Anemia** puede estar causada por el mieloma o por el tratamiento mientras que la **neutropenia y trombocitopenia** están causadas más frecuentemente por el tratamiento con bortezomib (trombocitopenia) y lenalidomida y agentes alquilantes (neutropenia y trombocitopenia). La anemia y la trombocitopenia generalmente se tratan usando transfusiones de apoyo (Tabla 2). Los agentes estimulantes de la eritropoyesis se pueden usar en el tratamiento de la anemia. Sin embargo, estos agentes aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos. En pacientes con un alto riesgo de eventos tromboembólicos, incluyendo a pacientes tratados previamente con talidomida y lenalidomida combinados con doxorubicina y corticoesteroides, el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis se debería tener en cuenta cuidadosamente (Schrijvers 2010).

La **fatiga** se produce en la mayoría de los pacientes con mieloma y puede ser una causa importante de la reducción del funcionamiento y disminución de la calidad de vida (Snowden 2011). Desafortunadamente, la fatiga a menudo no es reconocida por los profesionales sanitarios. Las causas de la fatiga son multifactoriales e incluyen causas tratables (anemia, bajos niveles de la hormona testosterona) así como causas psicológicas y causas relacionadas con el tratamiento (medicamentos sedantes).

Osteonecrosis de la mandíbula, caracterizada por la exposición de un hueso necrótico en la región maxilofacial no es común, pero es potencialmente grave. El riesgo aumenta con la administración prolongada de bifosfonato y el trastorno tiende a ser una enfermedad crónica. Las características típicas son dolor e infección localizada, pérdida de dientes y desgarro espontáneo y ulceración de los tejidos blandos con formación de senos (Snowden 2011). Los pacientes deberían recibir un examen dental completo y un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de comenzar la terapia de bifosfonato. Durante la terapia, los pacientes deberían mantener una higiene bucal excelente y evitar los procedimientos dentales (Kyle 2007).

El **Dolor** es a menudo una de las razones por las que los pacientes buscan asistencia médica (Snowden 2011) y raramente se produce de manera aislada de otras enfermedades o problemas relacionados con el tratamiento. Más frecuentemente, el dolor viene acompañado de fatiga y depresión. La experiencia y sensación de dolor es altamente subjetiva. Hay disponibles varias herramientas de medición para evaluar mejor la ubicación, intensidad, tipo y experiencia del dolor según informó el paciente (Eaton 2009; EONS 2012a; Snowden 2011).

Aunque una **función inmunitaria disminuida** es una característica importante del mieloma que aumenta el riesgo de infecciones, la **neutropenia** también pone al paciente en riesgo de desarrollar infecciones (Kurtin 2015; Gay 2010). El uso prolongado de esteroides de dosis elevada puede comprometer las defensas del huésped contra infecciones víricas y fúngicas. El riesgo de intensidad para infecciones varía dependiendo de la enfermedad subyacente, la mielotoxicidad de los agentes administrados, las comorbilidades, edad, infecciones anteriores y exposición ambiental a microorganismos (Bevans 2009).

La **Neuropatía periférica** (NP), una disfunción neurológica de las neuronas periféricas, motoras, sensoriales y autonómicas (EONS 2012b), está asociada con el uso tanto de bortezomib como de talidomida y puede ser debilitante en algunos pacientes (Ludwig 2010). La NP asociada con el bortezomib es principalmente una neuropatía sensorial y dolorosa y en la mayoría de los pacientes es reversible (Gay 2010; Richardson 2009). La NP causada por talidomida es principalmente una neuropatía sensorial. Generalmente, la neuropatía periférica es una complicación tardía en el mieloma (Tariman 2008); el riesgo de desarrollan NP relacionada con el tratamiento aumenta con la administración prolongada de talidomida y no debería disminuirse o la talidomida debería interrumpirse si los síntomas empeoran (Palumbo 2008).

La NP puede estar causada también por el mieloma o por comorbilidades tales como la diabetes mellitus o síndromes de compresión nerviosa (Snowden 2011; Terpos 2015). Otras medicaciones o condiciones que posiblemente contribuyen al desarrollo de la NP incluyen: uso de alcohol, deficiencia de la vitamina B12, síndrome paraneoplástico, insuficiencia vascular (Garcia 2015).

La NP puede tener un impacto en la calidad de vida debido a los efectos físicos, sociales y psicológicos del dolor neuropático sin aliviar (Tariman 2008). Actualmente no existen mediaciones efectivas para aliviar los síntomas neuropáticos. Las herramientas de evaluación, tales como el Total Neuropathy Score (Puntuación Total de Neuropatía), están disponibles para medir la gravedad de la NP y debería usarse para proporcionar una evaluación objetiva de la NP (Snowden 2011).

Algunos agentes quimioterapéuticos se conocen por causar **complicaciones pulmonares**, que se calcula que se produzcan entre un 30% a 60% de los destinatarios de ASCT(Faiman 2013). La hemorragia difusa alveolar, caracterizada por un comienzo agudo de infiltrados alveolares e hipoxemia, es una complicación potencialmente mortal. Los factores de riesgo incluyen una mayor edad, trasplante alogénico y acondicionamiento mieloablativo (Majhail 2006). El tratamiento consiste en cuidado de apoyo y corticoesteroides.

Los sucesos adversos **dermatológicos** pueden ser un efecto secundario de los tratamientos con talidomida y lenalidomida. Estos sucesos son generalmente leves o moderados y pueden gestionarse fácilmente (Gay 2010). En casos raros, puede ocurrir una necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: ambos son

enfermedades potencialmente mortales y requieren intervenciones especializadas.

Los eventos tromboembolicos (trombosis venosa profunda [DVT], o embolismo pulmonar [EP]) son uno de los efectos secundarios más significativos asociados con el uso de IMiDs (fármacos inmunomodulatorios) tales como talidomida, pomalidomida y lenalidomida, cuando estos agentes se usan combinados con corticoesteroides o quimioterapia (Ludwig 2010). El riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos parece aumentar cuando se añaden los agentes estimulantes de la eritropoyesis a los IMiDs. Los factores de riesgo generales para los eventos tromboembólicos incluyen: el mieloma en sí; demografía individual (edad mayor, obesidad, inmovilidad); factores genéticos (fuerte historial familiar, trastornos de coagulación de la sangre); enfermedades comórbidas (enfermedades cardíacas, depranocitosis); algunos procedimientos (implantación de catéter venoso central); medicamentos (agentes estrogénicos, terapia antimieloma) (Terpos 2015; Rome 2008)..

Tabla 2. Gestión de problemas comunes relacionados con el tratamiento

Problema	Presentación clínica	Gestión
Alopecia	Pérdida completa del cabello	Enseñar al paciente la causa/duración de la alopecia; proporcionar apoyo psicosocial; aconsejar sobre pelucas/protección de la cabeza
Anemia	Fatiga, falta de aire y dolor torácico al hacer esfuerzos	Analizar los signos/síntomas; proporcionar formación sobre la aparición esperada de anemia; agentes estimulantes de la eritropoyesis (la administración requiere una consideración cuidadosa); transfusiones de sangre
Anorexia	Pérdida de peso; alteraciones del gusto; deterioro en el estado general; fatiga; náuseas, vómitos y diarrea	Medicación revisada como fuente de problemas; proporcionar suplementos nutricionales orales; hidratación IV; comidas frecuentes; recuento de calorías; peso semanal; consulta sobre nutrición; identificar y corregir la causa subyacente
Estreñimiento	Los síntomas pueden abarcar desde la disminución ocasional/intermitente en la defecación a consecuencias mortales (obstrucción)	Mantener una ingesta alta de fluidos y dieta alta en fibra si es médicamente apropiada; aumentar la actividad física; tener en cuenta los laxantes y estimulantes
Diarrea	Frecuencia de los movimientos intestinales aumentada, heces blandas/acuosas/sueltas, calambres abdominales, deshidratación y pérdida de peso	Revisar medicamentos como posible causa; evaluar los niveles de electrolitos; administrar medicación antidiarrea en la ausencia de infección GI; mantener/aumentar la ingesta de fluidos; proporcionar el reemplazo de electrolitos; obtener muestras de heces para evaluar patógenos intestinales; proporcionar suplementos nutricionales si está indicado
Hemorragia difusa alveolar	Falta de aire, hemoptisis, fiebre, dolor torácico y tos	Evaluar regularmente para complicaciones pulmonares; instruir a los pacientes a contactar inmediatamente al proveedor de atención médica si aparecen los síntomas
Fatiga	Disminución de la energía, incapacidad/dificultad para realizar actividades de la vida cotidiana, no sentirse descansado después de dormir durante la noche y debilidad generalizada	Fomentar la actividad física, evaluar la ingesta nutricional; establecer periodos regulares de sueño/vigilia; asesorar al paciente para planificar y priorizar las actividades diarias; consultar para derivación de terapia física
Infección	Fiebre, escalofríos, mialgia, malestar, náuseas, hipotensión, hipoxia y sepsis (temperatura > 38,5C, taquicardia, debilidad muscular, fatiga, confusión, caída de la presión sanguínea)	Supervisar de manera regular para signos y síntomas de infección (cavidad bucal, salida del catéter); administración de G-CSF hasta la recuperación de netrófilos; reducir o interrumpir la dosis farmacológica si el recuento de neutrófilos es <500/mm^3; infección profiláxis con antibacterianos, antivíricos y antifúngicos; supervisar para signos y síntomas de infección; en caso de fiebre, iniciar antibióticos de amplio espectro, acetaminofén, hidratación y gestión de los síntomas
Náuseas	Anorexia, pérdida de peso; disminución de turgencia cutánea, deshidratación; malnutrición si fuera severa	Evaluar patrones de las náuseas; determinar intolerancias alimentarias; determinar el tipo de náusea (aguda, tardía, anticipadas, avanzada, refractaria); puede requerir fluidos IV o apoyo nutricional si fuera severa
Ulceraciones orales (mucositis)	Dolor, eritema, ulceraciones, de mucosa oral; dificultad al tragar	Mantener trocitos de hielo o chupar trozos de hielo/tomar agua helada durante la administración de la quimioterapia; cuidado bucal; administración de analgésicos; consulta dietética

Tabla 2. Gestión de problemas comunes relacionados con el tratamiento

Problema	Presentación clínica	Gestión
Osteonecrosis de la mandíbula	Dolor en la mandíbula, los dientes se aflojan	Buen cuidado bucal; enseñar al paciente sobre los riesgos; cuidado dental anterior al tratamiento con bifosfonato; cuidado de mantenimiento dental
Dolor	El paciente informa de un dolor nuevo o cambio en el dolor existente	Evaluación rutinaria del dolor en todas las etapas de la enfermedad; evaluar el efecto de los analgésicos y modificar el tipo de agente y valorar la efectividad de las dosis; la radioterapia local puede proporcionar un alivio del dolor; consultar con especialistas del dolor si fuera necesario
Neuropatía periférica	Parestesia, dolor periférico; déficits sensoriales; dificultad para mantener el equilibrio; debilidad	Realizar una valoración preliminar de los signos y síntomas de la NP; disminución/interrupción de talidomida si los síntomas empeoran; asegurar un entorno seguro, tratamiento del dolor neuropático con medicamentos, acupuntura, masaje; consulta con terapia física; evaluar riesgos de caída (particularmente en pacientes de edad avanzada); enseñar a los pacientes los signos y síntomas de la NP
Erupción cutánea, piel seca	Síntomas generalmente autolimitados	Antihistamínicos para tratamiento sintomático; evaluar para reacciones farmacológicas potencialmente graves
Trombocitopenia	Sangrado mucoso/gastrointestinal; aumento de moretones, dificultad para detener el sangrado; petequias; exudado de la salida del catéter	Obtener antecedentes familiares de hemorragias; iniciar precauciones para las hemorragias; supervisar CBC, recuento diferencial y de plaquetas; examinar las membranas mucosas, escleróticas, piel; examen neurológico para síntomas de hemorragia intracraneal; reducir la dosis farmacológica o interrumpirla si el recuento de plaquetas es <25,000/mm^3
Trombosis (DVT o PE)	DVT: fiebre leve, taquicardia, inflamación/rojez en las extremidades, dolor sordo/sensación de opresión, signo de Homans positivo. EP: ansiedad, disnea súbita, molestia en el pecho, taquicardia/taquipnea, fiebre leve; roce pleural	Análisis del historial/riesgos de eventos tromboembólicos antes del inicio de la terapia; tromboprofilaxis usando aspirina, HBPM o warfarina; proporcionar formación sobre el reconocimiento de los signos y síntomas de DVT y EP
Vómitos	Leve (1 episodio/24 horas) a más grave (6 episodios/24 horas); consecuencias mortales si es grave	Puede ser autolimitado; ofrecer antiemético; evitar estímulos nocivos; puede necesitar fluidos IV o apoyo nutricional en casos graves

CBC, hemograma completo; DVT, trombosis venosa profunda; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IV, intravenoso; HBMP, heparina de bajo peso molecular; EP, embolismo pulmonar; NP, neuropatía periférica

Referencias: EONS 2012; Faiman 2013; Garcia 2015; Gay 2010; Kurtin 2015; Ludwig 2010; Miceli 2008; Rome 2008; Smith 2008; Snowden 2011; Tariman 2008; Terpos 2015.

Problemas comunes asociados con el mieloma

Anemia

Aproximadamente, el 75% de los pacientes presentan anemia, la cual se ve incluso más frecuente en pacientes con enfermedad refractaria o recurrente (Gay 2010). La anemia relacionada con el mieloma generalmente mejora con la respuesta de la enfermedad a la terapia. En casos en los que la anemia no mejora a pesar de la respuesta de la enfermedad al tratamiento, se pueden tener en cuenta transfusiones de glóbulos rojos y de agentes estimulantes de la eritropoyesis (Terpos 2015). Los estudios han demostrado que los agentes estimulantes de la eritropoyesis pueden aumentar los niveles de hemoglobina por 2 g/dL o más entre un 60% a 75% de los pacientes con anemia sintomática (Terpos 2015). La gestión de la anemia relacionada con la enfermedad es la misma que para la anemia relacionada con el tratamiento (Tabla 2).

Enfermedad ósea

Aproximadamente un 90% de los pacientes diagnosticados con mieloma desarrollarán lesiones osteolíticas durante el curso de su enfermedad (Bilotti 2011). La enfermedad ósea asociada con el mieloma es una causa importante de morbilidad y mortalidad (Gay 2010). Las fracturas patológicas pueden producirse en huesos largos (parte superior del brazo o fémur) y en cuerpos vertebrales (Tabla 3). El dolor óseo, un síntoma predominante en el diagnóstico o en la recaída, generalmente mejora con la quimioterapia y el control de la enfermedad, pero puede necesitar intervenciones específicas para aliviar el dolor (Gay 2010). La radiación para el control del dolor óseo debería usarse con cuidado. Los bifosfonatos,

recomendados para todos los pacientes con una función renal adecuada y enfermedad osteolítica en el diagnóstico (Terpos 2015), pueden prevenir, reducir y retrasar los eventos esqueléticos y la hipercalcemia, así como tratar la enfermedad ósea lítica y osteoporosis.

Disfunción renal

La disfunción renal (o daño) es una complicación grave del mieloma, que afecta a un importante subgrupo de pacientes. El daño renal leve (filtración glomerular estimada de <60 mL/min/1,73m^2) se calcula que se produzca en al menos entre un 25% y 50% de los pacientes durante el progreso del mieloma (Kleber 2009). Además de las causas relacionadas con la enfermedad, otras causas de la disfunción renal son la hipercalcemia, hiperuricemia e infecciones, así como la deshidratación y el uso de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, antibióticos, antihipertensor, regímenes basados en lenalidomida y agentes antiinflamatorios no esteroidales).

El tratamiento de acción rápida del mieloma usando agentes cuyos efectos adversos conocidos no dañan más la función renal, es necesario para reducir la carga tumoral. Bortezomib, por ejemplo, tiene un inicio rápido de acción y la eliminación del agente es independiente del aclaramiento renal, por lo que esos ajustes de la dosis no son necesarios en la presencia de la insuficiencia renal (Terpos 2015). Se descubrió que bortezomib, en combinación con doxorubicina y dexametasona derivó en respuestas renales en un 62% y en respuestas renales completas (GFR >60 ml/min) en un 31% de los pacientes (Ludwig 2009) y está recomendado por la European Myeloma Network (Terpos 2015). Lenalidomida es también una opción viable para tratar el daño renal con buenos índices de respuesta, tanto para la enfermedad y recuperación de la función renal (Terpos 2015).

Enfermedades comórbidas y efectos tardíos del tratamiento

Enfermedades comórbidas

Todos los pacientes con enfermedades comórbidas, tales como diabetes, fallo renal o enfermedad cardiopulmonar, tienen un mayor riesgo de infecciones y deberían recibir profilaxis antibiótica. La diabetes, la enfermedad cardíaca y otras comorbilidades graves pueden aumentar el riesgo de trombosis y estos pacientes deberían recibir profilaxis anti-trombótica. Las enfermedades comórbidas pueden empeorar durante la progresión de la supervivencia del cáncer.

Tabla 3. Gestión de problemas comunes relacionados con la enfermedad

Problema	Presentación clínica	Gestión
Enfermedad ósea	Fracturas patológicas de los huesos largos o cuerpos vertebrales; dolor óseo	Controlar para los efectos secundarios de bifosfonatos (disfunción renal, complicaciones GI, hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula), obtener evaluación dental antes del tratamiento. Para fracturas inminentes, compresión de la médula, plasmacitoma: terapia física, consulta ortopédica; evaluar la seguridad en el hogar; evaluación precisa y continua del dolor, proporcionar gestión del dolor; usar soporte espinal si se indica; suplementos de calcio y vitamina D; ejercicio con pesas si se toleran
Disfunción renal	Creatinina en suero ≥2 mg/dL O depuración de creatinina <30 ml/min O e-GFR < 60 ml/min (disfunción leve)	En pacientes recién diagnosticados empezar talidomida + bortezomib o lenalidomida; evitar factores agravantes tales como el líquido de contraste, agentes antiinflamatorios no esteroidales, deshidratación; supervisar de cerca los bifosfonatos. Asegurar una hidratación adecuada; alcalinización de la orina; tratar hipercalcemia

e-GFR, tasa de filtración glomerular estimada; GI, gastrointestinal

Fuente: Majhail 2012;Terpos 2015

Efectos tardíos del tratamiento

Existe muy pocas pruebas en las publicaciones sobre efectos tardíos del tratamiento específico a las pautas de tratamiento usado en el mieloma múltiple, incluyendo el trasplante de células madre hematopoyéticas. Los pacientes están en riesgo de desarrollar complicaciones tardías de la quimioterapia y, si se aplica, de la radioterapia (Tabla 4).

Un cáncer secundario es una complicación tardía devastadora del tratamiento del mieloma. Se ha informado de un riesgo dependiente de la dosis de terapia relacionada con la leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico después de casi todos los agentes alquilantes incluyendo el melfalán (Morton 2014). En el Reino Unido y en Estados Unidos, ahora se recomienda que la revisión de los supervivientes de cáncer debería tratarse antes (8 años después del tratamiento), son más frecuentes (anualmente) y abarcan más modalidades de diagnóstico (Morton 2014).

Tabla 4. Efectos tardíos comunes del tratamiento de cáncer*

Sistema/órgano	Complicación	Factores de riesgo generales
Sistema inmune	Infección	Inmunosupresión prolongada Dispositivos de acceso venoso
Ocular	Cataratas, cambios visuales, retinopatía Síndrome sicca, xerostomía Retinopatía microvascular	Uso prolongado de corticoesteroides Exposición a la radiación
Oral	Síndrome sicca y xerostomía Caries	Exposición a la radiación de cabeza y cuello
Pulmonar	Neumonia Fibrosis pulmonar Enfermedad pulmonar restrictiva	Enfermedad pulmonar preexistente Exposición a la radiación del tórax/ICT Uso del tabaco Agentes infecciosos
Cardiovascular	Cardiomiopatía Insuficiencia cardíaca congestiva Arritmias Enfermedad de la arteria coronaria Tromboembolismo	Dosis acumulativa y combinación de fármacos cardiotóxicos (antraciclinas) Exposición del tórax a la radiación Edad mayor en el trasplante Factores de riesgo preexistentes cardiovasculares Enfermedad renal crónica Síndrome metabólico Obesidad Duración más larga de la supervivencia
Hígado	Hepatitis B y C	Exposición acumulada de una transfusión
Renal y genitourinaria	Enfermedad renal crónica Disfunción vesical Infecciones del tracto urinario Incontinencia	Exposición farmacológica (inhibidores de la calcineurina, anfotericina, aminoglucósidos) CMV Cistitis hemorrágica
Tejido conjuntivo y muscular.	Miopatía y atrofia Fascitis/escleroderma Polimiositis	Corticoesteroides
Esquelético	Osteonecrosis (articulaciones) Osteoporosis	Enfermedad ósea preexistente Uso de esteroides a largo plazo Inactividad
Sistema nervioso	Neuropatía periférica Leucoencefalopatía Déficits cognitivos y neuropsicológicos	Exposición de la cabeza a la radiación Exposición a la fludarabina Quimioterapia intratecal
Endocrino	Hipotiroidismo Insuficiencia adrenal Hipogonadismo	Exposición a la radiación de cabeza y cuello Uso de esteroides a largo plazo Trasplante de células madre Radioinmunoterapia Terapias sistémicas: inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, IMiDs e inhibidores retinoides
Cánceres secundarios	Tumores sólidos Tumores hematológicos malignos PTLD	Exposición a la radiación Depleción de linfocito T Exposición a agentes alquilantes o etopósido
Psicosocial y sexual	Depresión Ansiedad Fatiga Trastorno del sueño Trastorno de estrés postraumático Disfunción sexual y pérdida de la libido	Trastornos psiquiátricos Hipogonadismo Experiencia del cáncer

Tabla 4. Efectos tardíos comunes del tratamiento de cáncer*

Sistema/órgano	Complicación	Factores de riesgo generales
Gonadal	Infertilidad Menopausa inducida por el tratamiento Deficiencia de la testosterona	Radiación pélvica Quimioterapia de dosis elevada IMiDs Edad

* El contenido de la tabla se aplica a tratamientos administrados para el mieloma, así como para otros tipos de cáncer.
CMV, citomegalovirus; IMiD, agentes inmunodulatorios; PTLD, trastorno linfoproliferativo post-trasplante; ICT, irradiación corporal total

Fuente: Kurtin 2015; Majhail 2012; Morton 2014; Treanor 2014

Consideraciones especiales a la hora de gestionar al paciente mayor con mieloma

Los efectos adversos del mieloma y su terapia, como la fatiga, debilidad, compromiso neurológico, trastornos metabólicos, pérdida y dolor óseo, pueden situar al paciente mayor a un elevado riesgo de caída. Las consecuencias de la caída tienen un efecto negativo adicional en los pronósticos a largo plazo para pacientes mayores con mieloma (Bilotti 2011).

Particularmente en pacientes mayores, es importante tener en cuenta las morbilidades, tales como la artritis u osteoporosis, imitando los dolores óseos malignos; la diabetes o el síndrome del túnel carpiano imitando la neuropatía periférica (NP); y la neuralgia postherpética como una causa común del dolor persistente (Snowden 2011). Aunque la anemia en pacientes mayores puede estar mejor tolerada si no son físicamente muy activos, la anemia puede causar una gran preocupación en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cerebrovascular (Mehta 2010).

Los pacientes mayores son particularmente susceptibles a la reactivación del virus varicela-zóster debido al rechazo relacionado con la edad en la inmunidad mediada por células específicas del virus de la varicela-zóster y la inmunosupresión inducida por el tratamiento (Mehta 2010). Se recomienda el tratamiento profiláctico con aciclovir y valaciclovir.

La susceptibilidad a la trombocitopenia inducida por bortezomib y supresión del mieloma inducida por lenalidomida es mayor en pacientes mayores con mieloma. La quimioterapia convencional también da lugar a una mielosupresión prolongada y más profunda que requiere del uso de factores de crecimiento y agentes microbiales profilácticos (Mehta 2010).

Problemas psicosociales relacionados con el mieloma y su tratamiento

Calidad de vida relacionada con la salud

Numerosos aspectos del mieloma y sus tratamientos tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud del paciente (HRQoL). Aunque los agentes novedosos han demostrado unas tasas de supervivencia mejoradas, también están asociados con sucesos adversos que pueden afectar el HRQoL. El dolor óseo y el experimentar síntomas graves se identificaron como el efecto más perjudicial en la HRQoL aunque las toxicidades del tratamiento también contribuyeron a los compromisos en el bienestar (Jordan 2010). Según los resultados de un pequeño estudio, los supervivientes de mieloma tratados intensamente a largo plazo han puesto en peligro significativamente el HRQoL debido a la carga de síntomas que indican la necesidad de una rutina y la evaluación sistemática incluso cuando la actividad de la enfermedad es estable (Boland 2013). Aunque es probable que los efectos psicológicos tardíos estén causados por la experiencia de ser diagnosticado y recuperarse de un cáncer en lugar de que se produzcan como un resultado directo de los tratamientos, pueden también producirse como resultado de efectos físicos tardíos tales como la depresión como resultado del dolor inducido por el tratamiento (Tranor 2014).

Identificar las estrategias que estén personalizadas a las necesidades de los pacientes individuales y centradas en prevenir un compromiso en la HRQoL es esencial para mejorar el HRQoL. El uso de instrumentos para medir el HRQoL se ha demostrado que mejora de manera independiente el HRQoL en pacientes oncológicos generales (Velikova 2004) y que hay médicos que abogan por el uso rutinario de la evaluación de la HRQoL como una parte normal del cuidado clínico. El EORTC-QLQ-C30 y sus

módulos del mieloma (MY20 y MY24) son los instrumentos validados más ampliamente para esta finalidad.

Los efectos psicológicos tardíos también pueden aparecer como resultado de efectos físicos tardíos, como la depresión, como resultado del dolor inducido por el tratamiento (Treanor 2014). Siguiendo al ASCT, los pacientes a menudo describen la sensación de „bajón" y pueden expresar ansiedad sobre „lo que viene después" (Garcia 2015). Los síntomas de depresión se presentan en aproximadamente entre el 20% y el 25% de los pacientes sometidos a tratamiento contra el cáncer (Brown 2009). Los síntomas de la depresión a menudo se pasan por alto porque algunas veces reproducen síntomas del tratamiento contra el cáncer. La depresión puede afectar negativamente la salud física, puede aumentar la fatiga y la angustia relacionada con los síntomas, y ha estado relacionada con un alto índice de suicidios (Garcia 2015).

El tratamiento y los efectos secundarios del tratamiento, estrés, fatiga, cambios en la imagen corporal y comorbilidades y una variedad de otros factores relacionados con el tratamiento o la enfermedad pueden llevar a la disfunción sexual.

Los supervivientes de cáncer pueden experimentar efectos sociales relacionados con sus experiencias con el cáncer tales como cambios en las relaciones, y/o situación laboral o financiera (Treanor 2014). Los supervivientes de cáncer tienen más probabilidades que la población general de estar sin trabajo y estos pacientes tienen más dificultades reintegrándose en la vida laboral, ya que experimentan discriminación, miedo a perder beneficios y experimentan un estigma asociada a la enfermedad (Treanor 2014).

Problemas de adherencia

Para alcanzar el máximo beneficio de la mayoría de los tratamientos, los pacientes necesitan iniciar y continuar el tratamiento según lo indicado. Las razones para la no adhesión son multifactoriales e incluyen variables relacionadas con el sistema, la medicación, el médico y el paciente (Hershman 2016).

La razón más común para la no adhesión es la toxicidad del tratamiento prescrito. Los agentes novedosos (lenalidomida, talidomida y bortezomib) han contribuido al aumento de las tasas de respuesta y en el aumento del tiempo de supervivencia, pero causan efectos secundarios que, aunque son predecibles y manejables, pueden ser mortales e interferir con la adherencia (Bertolotti 2008). Se han intentado varios métodos, como la consulta telefónica por una enfermera, recordatorios por mensajes de texto diario y comunicación por escrito, para aumentar la adherencia al medicamento. Aunque los estudios han indicado la efectividad de estas intervenciones, la medida y duración de las mejores en la adherencia no se ha demostrado.

Aunque las tasas de adherencia fueron más elevadas según un estudio de los pacientes con mieloma que tomaban un régimen de quimioterapia oral (ciclofosfamida, talidomida y dexametasona), hubo una posibilidad de no adherencia no intencional debido a los déficits en el conocimiento sobre el fármaco, tales como la razón por la que tomar el fármaco y cómo tomarlo (Arber 2015). Las estrategias para mejorar la adherencia con agentes quimioterapéuticos orales incluyen:

Activación del recordatorio	Diarios de pastillas, pastilleros, calendarios u hojas de cálculo para pacientes, blísters, teléfonos móviles/alarmas, frascos de pastillas electrónicos, sistema de control electrónico de la medicación
Formación	Proporcionar formación sobre cuándo y cómo tomar la medicación, indicaciones, posibles efectos secundarios e interacciones farmacológicas
Adaptado de: Schneider 2011	

Cuidados de apoyo

El mieloma es una enfermedad crónica de la cual no se conoce un tratamiento curativo efectivo. La trayectoria de la enfermedad abarca múltiples periodos de remisión y recaída y el tratamiento es probable que se administre desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento. Ya que el deterioro funcional está asociado con la pérdida de independencia y una disminución de la calidad de vida, el mantenimiento de la independencia es el objetivo principal para los supervivientes del mieloma (Kurtin 2015). Preservar la calidad de vida y el funcionamiento independiente requiere mantener la movilidad, un control del dolor eficaz, prevenir las caídas o lesiones, un sueño y descanso óptimo, una nutrición adecuada y apoyo en la medicación (Kurtain 2015) entre otros factores.

Cuidadores

Tanto los pacientes como los cuidadores necesitan adaptarse al diagnóstico del mieloma, cómo afecta al paciente individual y qué cambios en el estilo de vida van a ser necesarios para aumentar el éxito viviendo con la enfermedad. Los cuidadores son desafiados para asimilar la información compleja, a menudo muy rápido, y desarrollar habilidades para proporcionar ayuda con las actividades de la vida diaria, con actividades que normalmente están consideradas dentro del ámbito del cuidado enfermero o tratamiento médico, y proporcionar apoyo emocional durante un periodo difícil (Tabla 5). Los cuidadores pueden ser parientes del paciente, amigos, conocidos o voluntarios (Kurtin 2013) y su número y presencia variarán dependiendo del estado del paciente.

Un cuidador juega un papel esencial a la hora de obtener y mantener unos resultados óptimos durante todo el proceso de la enfermedad. Mientras que proporciona ayuda, el

cuidador también lucha contra sus propios sentimientos sobre el diagnóstico y la incertidumbre sobre los futuros acontecimientos a los que tendrá que hacer frente. Los profesionales sanitarios necesitan entender el papel del cuidador, la dinámica de la relación cuidador-paciente y las causas del estrés real y potencial del cuidador (Kurtin 2013).

Tabla 5. Elementos clave del papel del cuidador

Actividades de cuidado directas	Supervisar e informar de los efectos secundarios del tratamiento Obtener y administrar medicación Tomar decisiones sobre cuándo llamar a un profesional médico Tomar decisiones sobre la administración de medicamentos „según sea necesario" Realizar procedimientos técnicos (cambios de apósitos, cuidado IV y de la bomba)
Actividades de cuidado indirectas	Servir como persona de contacto para el profesional médico Servir como persona de contacto para la familia, amigos Servir como defensor del paciente Gestionar el hogar Gestionar los formularios médicos, de los seguros y facturas Organizar el transporte
Apoyo emocional	Equilibrar las expectativas médicas mientras se mantiene la esperanza Oyente activo Proporcionar tranquilidad y confort emocional

Adaptado de: Kurtin 2013

La autogestión en el ámbito del hogar se está volviendo cada vez más frecuente a medida que disminuye la cantidad de tiempo en el hospital. Por lo tanto, proporcionar a los pacientes y a sus cuidadores instrucciones claras sobre el reconocimiento y gestión de los efectos secundarios del tratamiento es importante para optimizar los resultados.

Los cuidadores son particularmente vulnerables a las altas demandas para cuidar de alguien con mieloma (Molassiotis 2011). Las demandas para proporcionar cuidado producen cambios en los roles, bienestar emocional, actividades sociales y en el empleo. El nivel de cuidado requerido por el paciente influye fuertemente en la vida del cuidador y, posiblemente, en las consecuencias para la salud. Los cuidadores a menudo requieren, pero no reciben, el descanso, atención médica, asistencia financiera y psicosocial que necesitan para cumplir las muchas necesidades del paciente.

Proporcionar cuidados es una experiencia estresante: en términos de cuidado preventivo, la evaluación debería hacerse en el grado en el cual la vida y salud del cuidador puedan estar afectadas negativamente y las recomendaciones proporcionadas sobre las intervenciones para reducir cualquier repercusión negativa del cuidado (Bevans 2012).

Intervenciones para ayudar a los cuidadores

- Individualizar la formación de los cuidadores.
- Proporcionar información clara y consistente, reforzar los conceptos importantes.
- Proporcionar material por escrito.
- Aconsejar mantener un diario o registro de los tratamientos, hemogramas, transfusiones y efectos secundarios, el tratamiento administrado y el resultado.
- Fomentar tomarse un descanso del cuidado del paciente y que continúen con sus aficiones.
- Fomentar prácticas de gestión del estrés, tales como pasear y la meditación.
- Sugerir recursos comunitarios y hospitalarios para prestar apoyo para afrontar la situación.
- Proporcionar criterios y procedimientos para situaciones de emergencia.
- Animar al cuidador a buscar ayuda y/o apoyo en caso de que lo necesite.

Supervivencia

La supervivencia relativa a 5 años para el mieloma era de un 26,3% en 1975 frente a un 49,6% en 2008 con un descenso de un 0,8% en las tasas de mortalidad durante 2004 a 2013 (SEER 2016).

La supervivencia del cáncer se define ahora como el periodo desde el tiempo del diagnóstico hasta el final de la vida (NCI 2016). Un informe del Institute of Medicine (Instituto de Medicina) indica que, „el cuidado óptimo de la supervivencia está caracterizado por un plan organizado para el seguimiento que se comparte con los pacientes para que ellos puedan asumir la responsabilidad de su cuidado" (Hewitt 2006, p.194). De acuerdo con este informe, los componentes esenciales del cuidado de la supervivencia son:

- Prevención y detección de cánceres nuevos y cáncer recurrente.
- Vigilar si el cáncer se ha extendido, es recurrente o hay segundos cánceres.
- Intervención para las consecuencias del cáncer y su tratamiento.
- Coordinación entre especialistas y médicos de atención primaria para asegurar que se cubren todas las necesidades de la salud del superviviente (Hewitt 2006).

Vivir mientras se sobrevive a un mieloma requiere la integración de la terapia más efectiva para conseguir la mejor respuesta y la más duradera con la menor cantidad de toxicidad (Kurtin 2015). Se recomienda un enfoque centrado en el paciente a la hora de proporcionar cuidado en la supervivencia y cada paciente debería recibir cuidado en la supervivencia siguiendo al tratamiento. El cuidado de la supervivencia requiere un esfuerzo multidisciplinario y un enfoque de equipo. El objetivo general de la supervivencia del cáncer es fortalecer a los supervivientes y sus familias (Morgan 2009).

Asistencia a enfermos terminales

Es importante que el equipo interdisciplinario reconozca cuando un paciente tiene una enfermedad en evolución e intratable hasta el punto de que es probable que se produzca la muerte en los próximos meses. En el mieloma, esta etapa de la enfermedad es probable que sea evidente por la recaída. Las charlas con el paciente y la familia sobre el derecho a aceptar o rechazar más tratamientos médicos, o incluso cuidados paliativos, debería ir seguida de conversaciones sobre las preferencias del paciente y el cuidador para cualquier tipo de cuidado futuro y dónde tendría lugar este cuidado. Incluso cuando el paciente se esté acercando a la etapa terminal y se hayan retirado tratamientos contra el cáncer específicos, las transfusiones de sangre y plaquetas pueden ayudar a mantener la calidad de vida aliviando la disnea de esfuerzo y evitando la hemorragia (Snowden 2011). Una remisión a tiempo a un equipo de cuidado paliativo u hospital permitirán a los miembros del equipo familiarizarse con el paciente y la familia incluso si no se necesita inmediatamente una gestión de los síntomas significativos.

Recursos	
Organizaciones profesionales	
Sociedad Europea de Enfermería Oncológica (ONS)	Organización paneuropea dedicada al apoyo y desarrollo de enfermeras de cáncer. Material pedagógico: PEP (Putting Evidence into Practice) gDirectrices disponibles para varios temas www.cancernurse.eu
Fundación Internacional del Mieloma (IMF) Liderazgo de la junta de Enfermería	Desarrolla y proporciona recomendaciones para el cuidado enfermero para pacientes con mieloma. myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=201&portalPageId=7
Instituto Nacional del Cáncer (NCI), División del control de cáncer y ciencias de la población, Oficina de supervivencia del cáncer	Información y recursos para profesionales sanitarios, investigadores y pacientes en supervivencia del cáncer cancercontrol.cancer.gov/ocs/
Asociación Multinacional para el Cuidado Paliativo en el Cáncer (MASCC)	Herramienta educativa para pacientes que estén recibiendo agentes orales para el cáncer (MOATT) www.mascc.org
Directrices de la European Myeloma Network para la gestión de las complicaciones relacionadas con el mieloma múltiple	www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591757/
Información para el cuidador	
Cuidando del cuidador. National Cancer Institute	www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver
Mirando hacia adelante: cuando alguien a quien quieres ha finalizado el tratamiento contra el cáncer	www.cancer.gov/cancertopics/coping/someone-you-love-completed-cancer-treatment
Consejos útiles para los cuidadores de la A-Z. International Myeloma Foundation	myeloma.org/images/link_thumb_nail/copingtipscaregivers.jpg
Cuidando de ti mismo	www.curetoday.com/index.cfm/fuseaction/article.show/id/2/article_id/185

Recursos	
Myeloma UK. Cuidando de alguien con mieloma.	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Carer-Infoguide-June-2015.pdf
Family Caregiver Alliance	caregiver.org
National Alliance for Caregiving	www.caregiving.org
Información para el paciente	
Vivir bien con mieloma: su guía esencial. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Living-well-with-Myeloma-Essential-Guide.pdf
Myeloma: su guía esencial. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Myeloma-Essential-Guide.pdf
Myeloma Patients Europe (MPE). Organización coordinadora de grupos de pacientes con mieloma múltiple y asociaciones de toda Europa. Información disponible en varios idiomas.	www.mpeurope.org/
National Coalition for Cancer Survivorship	www.canceradvocacy.org
OncoLink OncoLife Survivorship Care Plan	www.oncolink.com/oncolife
Stupid Cancer	www.stupidcancer.org
Herramientas de evaluación de síntomas	
Herramienta	**Fuente**
Cuestionario de neuropatía periférica	Colson K, Doss DS, Swift R, Tariman J. Thomas TE. Bortezomib, a newly approved proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma: nursing implications. Clinical Journal of Oncology Nursing 2004; 8: 473-480
Sistema de gradación de los efectos adversos del tratamiento contra el cáncer	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Seminars in Radiation Oncology 2003; 13: 176–181.
Sistema de calificación para la mucositis	World Health Organization (WHO) www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Directrices para la mucositis oral	European Oncology Nursing Society. Las directrices incorporan los últimos desarrollos en la mucositis oral en el cuidado estándar del paciente. www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Valoración preliminar para la neuropatía periférica	European Oncology Nursing Society. Neuropatía periférica: mejora de la gestión de los síntomas en el cuidado del cáncer a través de las pruebas basadas en la práctica). Euro PEP (Putting Evidence into Practice) Program. Disponible en varios idiomas. www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Evaluación de la escala de Leeds de los síntomas y signos neuropáticos (LANSS) (dolor neuropático)	www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain.Pain 2007: 127: 199–203
Catálogo breve del dolor	www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
Escalas de evaluación del dolor	www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Escala numérica de la intensidad del dolor	www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf.
Escala del impacto del cáncer	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernaards CA, Petersen L, Abraham L. Assessing the impact of cancer: development of a new instrument for long-term survivors. Psychooncology. 2006; 15: 407-421
Lista de preocupaciones	National Cancer Survivorship Initiative- Concerns Checklist; http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf

Preguntas de repaso

1. Los signos y síntomas de la neuropatía periférica incluyen:

A. Parestesia

B. Dolor periférico

C. Infección

D. Dificultad para mantener el equilibrio

2. El riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos parece aumentar cuando los agentes estimulantes de la eritropoyesis se dan junto con algunos agentes novedosos.

Respuesta:

A. Verdadero

B. Falso

3. La anemia, neutropenia y trombocitopenia son efectos secundarios previstos de terapias novedosas; los pacientes deberían supervisarse de cerca y formarse sobre los signos y síntomas de estos efectos secundarios, los cuales incluyen:

A. Fatiga

B. Fiebre, escalofríos y malestar

C. Hemorragia de mucosas/gastrointestinal

D. Falta de aire

4. Se debe hacer consciente a los pacientes de los posibles cambios en la calidad de vida en relación con la salud incluyendo aquellos causados por el tratamiento o por los efectos psicológicos del mieloma.

Respuesta:

A. Verdadero

B. Falso

5. Los cuidadores a menudo experimentan estrés relacionado con sus actividades de cuidado; las intervenciones para ayudar a los cuidadores son:

A. Individualizar la formación proporcionada a los cuidadores

B. Fomentar el descanso de las actividades de cuidado

C. Sugerir recursos comunitarios y hospitalarios para prestar apoyo para afrontar la situación

D. Fomentar las medidas para la reducción del estrés

Respuestas disponibles en línea en

www.hemcare.org

Referencias

Arber A, Williams P, Lemanska A, Faithfull S. Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. European Journal of Cancer Care 2015; doi: 10.1111/ecc.12413

Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12: 9-12

Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. Journal of the American Medical Association 2012; 307: 398-403

Bevans M, Tierney, DK, Bruch, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nursing: A practice variation study [Online exclusive]. Oncology Nursing Forum 2009, 36, E317–E325. doi:10.1188/09.ONF.E317-E325

Bilotti E, Faiman BM, Richards TA, Tariman JD, Miceli TS, Rome SI. Survivorship care guidelines for patients living with multiple myeloma: consensus statements of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2011; 15(Suppl): 5-8

Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study ofthe symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. Journal of Pain and Symptom Management 2013; 46: 671-680

Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. Seminars in Oncology Nursing 2004; 20: 16-21

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). CancerTherapyEvaluationProgram, 2006. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf. Accedido: Octubre 2016

Eaton, LH. Pain. In L.H. Eaton & J.M. Tipton (Eds.), Putting evidence into practice: Improving oncology patient outcomes. 2009, (pp. 215–221). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society

European Oncology Nursing Society (EONS). Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012. Disponible en: www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf. Accedido: julio 2016

European Oncology Nursing Society (EONS). Pain: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012. Disponible en: www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf. Accedido: julio 2016

Faiman B, Miceli T, Noonan K, Lilleby K. Clinical updates in blood and marrow transplantation in multiple myeloma. Clinical Journal of Oncology Nursing 2013; 17(Suppl): 33-41

Garcia IN. High-dose therapy and stem cell transplantation. In: Tariman JD and Faiman B, eds. Multiple Myeloma: a textbook for nurses, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. Medical Oncology 2010; 27: S43-S52

Hershman DL. Sticking to it: improving outcomes by increasing adherence. Journal of Clinical Oncology 2016; doi: 10.1200/JCO.2016.67.7336

Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds.). From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. Disponible en: www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition. Accedido: julio 2016

Jordan K, Ishak JK, Lewis P, et al. Determinants of global QOL and physical and social functionality in multiple myeloma. Proceedings of the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), Orlando, FL; USA. Blood 2010; 116: Abstract 934

Kleber M, Ihorst G, Deschler B, et al.Detection of renal impairment as one specificcomorbidity factor in multiple myeloma:multicenter study in 198 consecutive patients. European Journal of Haematology 2009;83:519-527

Kurtin S. Living with Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. Multiple Myeloma: a textbook for nurses, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Kurtin S, Lilleby K, Spong J. Caregivers of multiple myeloma survivors. Clinical Journal of Oncology Nursing 2013; 17 (Suppl): 25-30

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 2007; 25: 2464-2472

Lilleby K, Garcia P, Gooley T, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2006; 37: 1031-1035

Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. The Oncologist 2010; 15: 6-25

Ludwig H, Adam Z, Greil R, et al. Reversal of acute renal impairment by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (BDD) in multiple myeloma (MM). Results from a phase II study [abstract 385]. Haematologica 2009; 94 (Suppl 2):154

Majhail NS, Rizzo D, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices flor long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy 2012; 5: 1-30

Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DF. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2006; 12: 1038-1046

Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. Blood 2010; 116: 2215-2223.

Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12 (Suppl): 13-20

Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Living with multiple myeloma: experiences of patients and their informal caregivers. Supportive Care in Cancer 2011; 19: 101-111

Morgan MA. Cancer survivorship: history, quality-of-life issues, and the evolving multidisciplinary approach to implementation of cancer survivorship care plans. Oncology Nursing Forum 2009; 36: 429-436

Morton LM, Swerdlow AJ, Schaapveld M, Ramadan S, Hodgson DC, Radford J, van Leeuwen FE. Current knowledge and future research directions in treatment-related second primary malignancies. European Journal of Cancer 2014; 12 (Suppl): 5-17

National Cancer Institute (NCI). Office of Cancer Survivorship. Survivorship Definitions. Disponible en: http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/definitions.html. Accedido: julio 2016

Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. Journal of Supportive Oncology 2004; 2: 223-237

Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. Blood 2008;111: 3968-3977

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: Impact of a dose-modification guideline. British Journal of Haematology 2009; 144: 895-903

Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12 (Suppl): 21-28

Schneider SM, Hess K, Gosselin T. Interventions to promote adherence with oral agents. Seminars in Oncology Nursing 2011; 27: 133-141

Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Annals of Oncology 2010; 21(Suppl 5): v244-v247

SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD,http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html

Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12 (Suppl): 37-51

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. British Journal of Haematology 2011; 154: 76-103

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. Cancer 2004; 100: 1995-2025

Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. Journal of Clinical Nursing 2010; 19: 2146-2151

Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12: 29-36

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica 2015; 100: 1254-1266

Treanor CJ, Donnelly M. The late effects of cancer and cancer treatment: a rapid review. The Journal of Community and Supportive Oncology 2014; 12: 137-148

Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routineoncology practice improves communication and patient wellbeing: a randomized controlled trial. Journal of ClinicalOncology 2004; 22: 714-724

Glosario de términos*

Término	Abreviatura	Definición
Tratamiento Adicional		Tratamiento usado junto con el tratamiento primario que pretende ayudar a dicho tratamiento primario. También denominado terapia complementaria
Anticuerpo		Molécula (también llamada inmunoglobulina) producida por una célula B madura (célula plasmática) en respuesta a un antígeno. Cuando un anticuerpo se adhiere a un antígeno, ayuda al cuerpo a destruirlo o desactivarlo
Antígeno		Sustancia capaz de provocar una respuesta inmune específica y reaccionar con los productos de esa respuesta. Se puede producir con un anticuerpo específico, con linfocitos T sintetizados o con ambos. Los antígenos pueden ser sustancias solubles, tales como toxinas, proteínas extrañas, partículas, bacterias y/o células de tejido
Apoptosis		Proceso de muerte celular programada
Trasplante autólogo de células madre	ASCT	Procedimiento mediante el cual se extraen las células madre que producen sangre (células de las que se desarrollan los glóbulos rojos), se almacenan y más tarde se reimplantan en la misma persona después de una dosis alta de quimioterapia, con o sin radioterapia
Célula B o linfocito B		Glóbulo blanco crucial para las defensas inmunitarias. Las células B proceden de la médula ósea y se desarrollan en células plasmáticas, que son la fuente de los anticuerpos
Biomarcador		Sustancia, estructura o proceso que puede medirse en el cuerpo o sus productos e influye o predice la incidencia de la enfermedad o el resultado del tratamiento. También denominado marcador molecular o firma molecular
Incidencia de cáncer		Número de nuevos casos de cáncer de un tipo o lugar específico que se producen en una población concreta durante un año. Generalmente se expresa como el número de casos de cáncer por 100.000 habitantes en riesgo
Prevalencia del cáncer		Número de personas vivas en una fecha determinada que hayan sido diagnosticadas con cáncer. Esto incluye a pacientes recién diagnosticados, que estén recibiendo tratamiento activo, que ya hayan completado un tratamiento, o que estén teniendo síntomas de una enfermedad progresiva
Superviviente de cáncer		Individuo que sobrevive un cáncer desde el momento del diagnóstico hasta el fin de su vida
Factores estimulantes de colonias	CSF	Sustancias que estimulan la producción de glóbulos rojos. Los factores estimulantes de colonias incluyen el factor de estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y promegapoyetina
Respuesta completa/ Remisión completa	CR	Desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento; aunque no siempre significa que se haya curado el cáncer
CRAB	CRAB	Criterio usado para definir el inicio del tratamiento del mieloma múltiple. C= calcio sérico elevado; R= insuficiencia renal; A=anemia; B= enfermedad ósea (por sus siglas en inglés). Cualquiera de estos factores indica la necesidad de un tratamiento sistémico
Citocinas		Sustancias químicas potentes segregadas por las células que permiten la comunicación entre las mismas. Las citocinas incluyen linfoquinas producidas por linfocitos y monoquinas producidas por monocitos y macrófagos

Término	Abreviatura	Definición
Citogenética		Rama de la genética que se interesa por el estudio de la estructura y función de la célula, especialmente de los cromosomas
Linfocito T citotóxico	CTL	Subtipo de células T que transporta el marcador CD8 y puede destruir las células infectadas por virus o transformadas por el cáncer
Célula dendrítica		Célula inmune cuyas extensiones altamente ramificadas se encuentran en tejido linfoide. Dichas extensiones recogen los microbios y estimulan las células T, dejando en la superficie los antígenos extraños de los microbios
Hibridación in situ fluorescente	FISH or iFISH	Prueba que „mapea" el material genético en las células humanas, incluyendo los genes específicos o las porciones de genes
Perfil de expresión genética		Determinación del patrón de los genes expresados, a nivel de la transcripción, en circunstancias especiales o en una célula específica para proporcionar una imagen global de la función celular
Genómica		Estudio de los genes, de sus funciones y de las técnicas relacionadas. La genómica aborda todos los genes y sus interrelaciones para identificar su influencia combinada sobre el crecimiento y desarrollo del organismo
Linfocitos T colaboradores		Subconjunto de células T que transporta el marcador de superficie CD4, esencial para activar la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos, e iniciar otras funciones inmunes
Terapia de dosis elevada	HDT	Terapia farmacológica intensiva para matar las células cancerosas. También destruye la médula ósea y puede causar otros efectos secundarios graves. La HDT normalmente va seguida de un trasplante de médula ósea o de células madres para reconstruir dicha médula ósea
Antígeno leucocitario humano	HLA	Proteína de la superficie de las células que identifica las células como „propias" y realiza un papel esencial en las respuestas inmunes. La prueba HLA se realiza para identificar la compatibilidad de tejidos entre el donante y el beneficiario
Fármacos inmunomoduladores	IMiDs	Agentes terapéuticos que modifican la respuesta inmune o la función del sistema inmune
Inmunoglobulina		Proteína o anticuerpo producido por las células B maduras (células plasmáticas)
Interferón		Modificador de la respuesta biológica que interfiere en la división de las células cancerosas, incluyendo el interferón-alfa, -beta y -gamma. Se pueden producir en el laboratorio y usar para tratar el cáncer
Interleucina	IL	Proteína asociada producida por los leucocitos y otras células. Se trata de un tipo de citocina. Proporciona la regulación de las respuestas inmunes. Se puede producir en el laboratorio y se usa como modificador de la respuesta biológica para estimular el sistema inmune
Interleucina-6	IL-6	Proteína inmune activa en la inflamación y maduración de la célula B. Es la responsable de la fiebre en enfermedades autoinmunes, infecciosas y no-infecciosas. Además, interactúa con el receptor de interleucina-6 alfa para inducir la transcripción de los productos génicos inflamatorios

Término	Abreviatura	Definición
Proteína-M		Producto anormal de los anticuerpos que producen células plasmáticas. También conocida como proteína monoclonal, proteína del mieloma, cadena ligera de inmunoglobulina libre, proteína de Bence Jones o pico M
Complejo Mayor de Histocompatibilidad	CMH	Grupo de genes que controlan algunos aspectos de la respuesta inmune. Los genes CMH codifican los marcadores „propios" de todas las células corporales
Gammapatía Monoclonal de significado indeterminado	GMSI	Afección producida por la aparición en la sangre de una proteína anormal, proteína monoclonal o proteína M producida por las células plasmáticas de la médula ósea, mediante electroforesis y/o inmunofijación. Puede evolucionar a mieloma múltiple
Mieloma múltiple	MM	Enfermedad maligna de las células plasmáticas
Respuesta casi completa	nCR	Respuesta a la terapia en la cual la paraproteína ya no se detecta mediante la electroforesis, sino mediante la inmunofijación
Oncogén		Forma mutada (cambiada) de un gen responsable del crecimiento celular normal. Los oncogenes pueden causar el crecimiento de las células cancerosas. La mutación de los genes que se convierten en oncogenes puede ser heredada o causada por la exposición a sustancias cancerígenas del ambiente
Opsonización		Proceso mediante el cual se alteran las bacterias y otras células para ser más fácilmente/eficazmente absorbidas por los fagocitos
Factor activador de los osteoclastos		Linfoquina que estimula la reabsorción ósea e inhibe la síntesis del colágeno óseo
Osteólisis		Disolución del hueso; concretamente pérdida del calcio del hueso
Lesión Osteolítica		Área „perforada" de una pérdida ósea grave. También denominada lesiones osteoclásticas
Supervivencia global	SG	Periodo de tiempo desde la fecha del diagnóstico o desde el comienzo del tratamiento durante el cual el paciente sigue vivo
Pancitopenia		Trastorno en el cual tres líneas celulares de la sangre periférica (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) disminuyen en número. Generalmente ocurre entre 10-14 días después de la terapia ablativa de la médula
Respuesta parcial	RP	Resultado del tratamiento en el cual hay una disminución de más del 50% de la proteína M. También denominado como remisión parcial
Supervivencia libre de progresión	SLP	Periodo de tiempo durante y después del tratamiento contra el cáncer durante el cual un paciente vive con la enfermedad pero no empeora
Refractario		Resistencia de una enfermedad o afección al tratamiento
Recaída		Reaparición de una enfermedad o signos y síntomas de una enfermedad tras un periodo de mejora
Remisión		Periodo de tiempo en el que los síntomas mejoran o disminuyen; puede ser temporal o permanente
Respuesta renal		Cambio positivo en la función renal, normalmente medido por la tasa de filtración glomerular estimada (TFG-e) tras el tratamiento

Término	Abreviatura	Definición
Terapia de rescate		Tratamiento que se da después de que el cáncer no haya respondido a los otros tratamientos
Análisis de las cadenas ligeras libres en suero		Medición de los niveles de las cadenas proteicas ligeras libres kappa y lambda segregadas por células plasmáticas. Se usan para ayudar a detectar, diagnosticar y vigilar los trastornos de las células plasmáticas
Mieloma múltiple latente	SMM	Mieloma asintomático que generalmente requiere de un seguimiento muy estrecho (vigilancia activa), pero sin ningún tratamiento. Se caracteriza por la presencia de la proteína monoclonal y de un ligero aumento del número de células plasmáticas en la médula ósea
Receptor de linfocitos T	TCR	Molécula proteica compleja de la superficie de los linfocitos T que reconoce trozos de antígenos extraños ligados a moléculas auto-CMH
Factor de necrosis tumoral	TNF	Proteína producida por los glóbulos blancos en respuesta a un antígeno o infección. Se trata de un tipo de citocina que se puede producir en el laboratorio para estimular la respuesta inmune o causar la muerte celular de algunos tipos de cáncer
Muy buena respuesta parcial	MBRP	Resultado del tratamiento donde hay una disminución de más del 90% de la proteína M. También se denomina como „Muy buena remisión parcial"

*Los términos que aparecen en este glosario no son necesariamente específicos para el mieloma múltiple. Algunos términos se refieren a conceptos generales del diagnóstico, tratamiento y control del cáncer.

Apuntes

Los miembros del Grupo de Trabajo:

Erik Aerts (CH)
Ruth Bähler (CH)
Corien Eeltink (NL)
Andrea Guy (UK)
Sarah Liptrott (IT)
Matthias Nägele (DE)
Panagiotis Samaras (CH)

El Programa de aprendizaje del mieloma múltiple ha sido posible gracias a una subvención por parte de Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis Oncology y Takeda Pharma AG Switzerland.

Copyright® 2017 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group