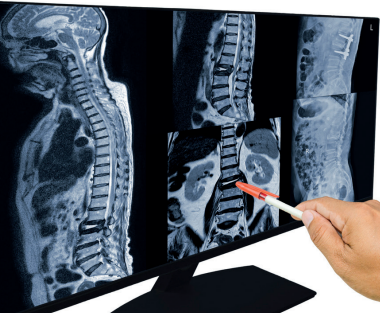




**HNHCP**  
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Haematology Nurses and  
Healthcare Professionals (HNHCP)

# Programa de aprendizaje sobre el mieloma múltiple

un recurso para  
profesionales sanitarios



Estimados colegas:

Nos complace enormemente presentar la segunda edición de «Introducción al mieloma múltiple: un recurso para profesionales sanitarios» del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group.

Un equipo docente formado por personal de enfermería especializado en hematología/oncología, hematólogos y oncólogos, así como defensores de pacientes, ha preparado conjuntamente este programa dedicado a dar formación sobre el mieloma múltiple.

Este programa incluye temas relevantes para el cuidado de los pacientes con mieloma múltiple y sus familias desde la perspectiva del equipo multidisciplinar. El personal de enfermería, otros profesionales sanitarios relacionados y las organizaciones de pacientes desempeñan un papel importante en este proceso, y el grupo está encantado de compartir con ustedes la información y las recomendaciones más recientes para abordar la gestión a largo plazo de las necesidades de los pacientes.

Aunque esta segunda edición no ha contado con ningún patrocinio ni subvención educativa, los nombres de los patrocinadores de la primera edición publicada siguen figurando en la portada como reconocimiento a su apoyo para la elaboración este recurso educativo.

En nombre del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group que lo ha creado, esperamos que el recurso educativo sobre el mieloma múltiple sea de utilidad a la hora de atender a los pacientes afectados por esta patología.

Atentamente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group (HNNCP)

---

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y contribuciones a este tutorial.

**Equipo docente:**

Erik Aerts (CH)

Sarah Liptrott (CH)

Johnny McHugh (IRL)

Matthias Hellberg-Nägele (DE)

Mairéad Ní Chonghaile (IRL)


Liz O Connell (IRL)

**Coautora y revisora:**

Carol Krcmar (DE)

El tutorial sobre el mieloma múltiple también está disponible en línea en [www.hemcare.org](http://www.hemcare.org)

Última actualización: 04.2024



# Índice

Prólogo .....	3
Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple .....	7
Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación ...	21
Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple .....	31
Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple .....	53
Programa de aprendizaje sobre el mieloma múltiple - Glosario .....	71



## Datos breves

- El mieloma múltiple es una enfermedad maligna incurable que se origina en las células plasmáticas. Las células plasmáticas se encuentran al final de la línea celular B y son linfocitos B maduros.
- Los linfocitos B son un tipo de células del sistema inmunitario. Maduran hasta convertirse en células plasmáticas en la médula ósea. Las anomalías en la médula ósea dan lugar a un crecimiento descontrolado de células plasmáticas clonales, un rasgo distintivo del mieloma. El mieloma suele ir precedido de una fase premaligna asintomática. Dependiendo del grado de afectación de la médula ósea y de la aparición de proteínas monoclonales, se denomina gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) o mieloma múltiple quiescente (MMQ).
- Mediante la inmunidad innata (inespecífica, natural o intrínseca) y la adquirida (adaptativa), el sistema inmunitario reconoce y elimina los patógenos.
- La probabilidad de padecer mieloma aumenta considerablemente con la edad. La edad media de inicio es a los 70 años. La enfermedad en personas jóvenes menores de 40 años es muy poco frecuente. El pico se sitúa entre los 85 y los 89 años.
- Determinar los subgrupos moleculares del mieloma es una base útil para el tratamiento y puede conllevar mejores resultados terapéuticos.

# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple

---

## A. Comprensión del mieloma múltiple

### 1. Descripción general del sistema inmunitario y las respuestas inmunitarias

- a. Inmunidad innata
- b. Inmunidad adquirida
- c. Inmunidad humoral y celular

## B. Factores de riesgo fisiopatológicos e incidencia

### 1. Fisiopatología

- a. El papel de la genética

### 2. Incidencia

### 3. Factores de riesgo

## C. Perspectivas futuras

## D. Recursos

## E. Bibliografía



## Comprensión del mieloma múltiple

El mieloma múltiple, o mieloma, se describe como un aumento de las células plasmáticas clonales alteradas, caracterizado por plasmocitosis en la médula ósea, producción de proteínas monoclonales, lesiones óseas osteolíticas, nefropatía, anemia, hipercalcemia e inmunodeficiencia (Noonan 2021). El primer caso conocido de mieloma se remonta a 1844. En esa época, se descubrió el desplazamiento de la médula ósea por una sustancia roja, que más tarde condujo a la identificación de la proteína de Bence Jones en la orina de los pacientes con mieloma.

La aparición del mieloma es un proceso complejo que consta de varios pasos y que se caracteriza por cambios genéticos tempranos y tardíos en las células tumorales, así como por otras condiciones singulares dentro del microentorno medular (Abramson 2018; Rajkumar 2016). El mieloma activo surge de una fase premaligna conocida como gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que se asocia a la presencia de inmunoglobulinas monoclonales detectadas en la sangre o la orina. El mieloma múltiple quiescente también puede transformarse en enfermedad activa [consulte el módulo 2 para obtener información detallada sobre las fases de la enfermedad]. Aunque el mieloma es incurable, la supervivencia ha mejorado en gran medida gracias a los avances en los tratamientos farmacológicos, y ahora se dispone de nuevas clases de fármacos como tratamiento habitual (Costa 2017).

## Descripción general del sistema inmunitario y las respuestas inmunitarias

La función principal del sistema inmunitario es proteger al organismo de los microorganismos que causan enfermedades. Pueden ser virus, bacterias u hongos, pero también protozoos y parásitos, microbios infecciosos o sustancias ambientales inocuas, como el polen o los alimentos. El sistema inmunitario distingue las sustancias propias del organismo de las extrañas. Si detecta una sustancia extraña, desencadena una respuesta inmunitaria.

El sistema inmunitario utiliza dos mecanismos para reconocer y eliminar los patógenos:

- La inmunidad innata (también denominada inmunidad inespecífica, natural o intrínseca): incluye elementos más primitivos del sistema inmunitario, como los macrófagos, los linfocitos citolíticos naturales (NK) y las células presentadoras de antígenos (CPA).
- La inmunidad adquirida (o inmunidad adaptativa): incluye los linfocitos T y B.

## Inmunidad innata

El sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa del cuerpo y se activa inmediatamente al detectarse la intrusión de un patógeno. Esta reacción es un mecanismo inespecífico que no depende de un antígeno. Sin embargo, tampoco es capaz de reconocer al mismo patógeno si entra en el cuerpo por segunda vez.

La función principal del sistema inmunitario innato es enviar células inmunitarias a los lugares infectados o inflamados mediante la producción de citocinas (proteínas que intervienen en la comunicación entre las células). Existen varios tipos de citocinas que son importantes para el crecimiento, la activación y la función de las células inmunitarias.

### Tipos de citocinas

Factores estimulantes de colonias (FEC): importantes para el desarrollo y la diferenciación celulares.

Interferones: necesarios para la activación de las células inmunitarias. Los interferones de tipo I median las respuestas inmunitarias antivíricas; los interferones de tipo II son importantes para las respuestas antibacterianas.

Interleucinas: proporcionan indicaciones específicas para el contexto, con respuestas activadoras o inhibitorias.

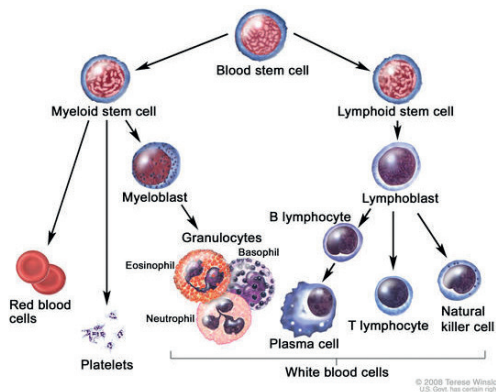
Quimiocinas: se producen en sitios concretos del cuerpo o directamente en el lugar de la infección para atraer a las células inmunitarias. Las diferentes quimiocinas atraen distintas células inmunitarias hacia el lugar de la infección.

Factor de necrosis tumoral (FNT): familia de citocinas que estimula el crecimiento de las células inmunitarias y su activación; es importante para la activación de las reacciones antiinflamatorias.

La producción de citocinas da lugar a la liberación de anticuerpos y otras proteínas, lo cual, a su vez, activa una cascada bioquímica que sirve para identificar y designar (opsonizar) anticuerpos extraños. Así se vuelven susceptibles a la fagocitosis (Warrington 2011).

La protección inmunitaria innata incluye a las células de origen tanto hematopoyético como no hematopoyético. Entre las células hematopoyéticas se encuentran los macrófagos, las células dendríticas, los mastocitos, los neutrófilos, los eosinófilos, los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos T citolíticos naturales (tabla 1, figura 1) (Turvey 2010). **Entre las células no hematopoyéticas se encuentran las células epiteliales de la piel, las vías respiratorias y el tubo digestivo.**

# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple



**Figura 1. Desarrollo de las células sanguíneas.** Una célula madre pasa por varias etapas hasta convertirse en un eritrocito o un trombocito. En el mieloma múltiple, las mutaciones desregulan el desarrollo de las células plasmáticas, provocando que se diseminen de forma anómala en la médula ósea.

## Inmunidad adquirida

La inmunidad adaptativa o adquirida, a diferencia de la inmunidad innata, es una respuesta más lenta a los patógenos, pero produce células con memoria duradera que siguen existiendo en estado latente hasta que se produce una reexposición al patógeno. La inmunidad adquirida surge cuando la inmunidad innata no elimina eficazmente los patógenos y existe infección (Warrington 2011). Las funciones principales de la inmunidad adquirida son:

- Reconocer antígenos específicos «no propios».
- Generar efectos inmunitarios específicos contra patógenos para eliminar un patógeno concreto o células infectadas por patógenos.
- Desarrollar memoria inmunitaria para eliminar patógenos específicos (Bonilla 2010).

**Tabla 1. Descripción general de las características de las células del sistema inmunitario**

Tipos de células	Origen	Función
Linfocitos B	Maduran en la médula ósea. Participan en la respuesta inmunitaria humoral, un componente esencial del sistema inmunitario adaptativo.	Los linfocitos B producen moléculas de anticuerpos que pueden segregarse o insertarse en la membrana plasmática, donde actúan como parte de los receptores de los linfocitos B. Cuando un antígeno los activa, se diferencian en una célula plasmática. Los linfocitos B presentan antígenos y segregan citocinas.
Linfocitos T	Maduran en el timo. Participan en la inmunidad mediada por células, un componente del sistema inmunitario adaptativo.	Se subdividen en linfocitos T cooperadores y citotóxicos; los linfocitos T cooperadores liberan citocinas para estimular la defensa contra un antígeno específico; los linfocitos T citotóxicos tienen RLT en la superficie que destruyen las células víricas cuando el receptor se encuentra con un antígeno vírico.
Linfocitos citolíticos naturales (NK) (también denominados linfocitos granulares grandes)	Se diferencian y maduran en la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas y el timo; son esenciales para el sistema inmunitario innato y también participan en la respuesta inmunitaria adaptativa. Se está investigando el papel que desempeñan los NK como posible tratamiento antineoplásico.	Proporcionan una respuesta rápida a las células infectadas por virus y responden a la formación tumoral causando la muerte celular mediante la apoptosis. Pueden reconocer y destruir las células estresadas en ausencia de anticuerpos y CMH; y no requieren activación para destruir las células marcadoras «propias» faltantes de la clase I del CMH.
Linfocitos T citolíticos naturales T (NKT)	Comparten propiedades tanto con los linfocitos T como con los NK.	La actividad de los linfocitos NKT estimula la actividad de los linfocitos NK mediante la secreción de interferón gamma, IL-4, factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos y otras citocinas y quimiocinas. Un mal funcionamiento o un déficit de linfocitos NKT puede ocasionar la aparición de enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes o enfermedades autoinflamatorias.
Células presentadoras de antígenos (CPA), células dendríticas	Derivadas de células precursoras mieloides de la médula ósea; son un componente de los sistemas inmunitarios adaptativo e innato.	Capturan y procesan antígenos para activar los receptores de linfocitos T y B que se derivan de los monocitos. Producen altos niveles de interferón tipo I y participan en las defensas antivíricas del huésped y en la autoinmunidad.
Macrófagos	Son un componente de los sistemas inmunitarios adaptativo e innato.	Proporcionan una respuesta rápida y amplia a los patógenos; son importantes para las defensas del cuerpo.

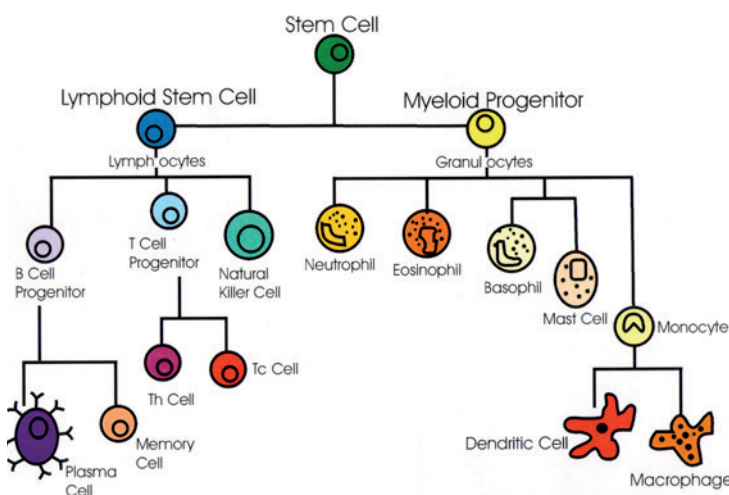
CMH: complejos mayores de histocompatibilidad; RLT: receptor de linfocitos T  
Basado en el Noonan 2015; Warrington 2011

Algunas de las células del sistema inmunitario adaptativo son las siguientes: Linfocitos (o células) B y T (**tabla 1, figura 2**). Los linfocitos T surgen de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea y maduran en el timo. Estimulan las respuestas inmunitarias celulares. La función principal de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria es detectar y destruir las células infectadas. Los linfocitos T tienen un receptor de unión a antígeno singular en su membrana, llamado RLT (receptor de linfocitos T), que requiere la activación a través de las células presentadoras de antígenos (CPA) para poder reconocer un antígeno específico. Las CPA se encuentran en el epitelio de la piel, el tubo digestivo y las vías respiratorias. Las CPA son fundamentales para reconocer antígenos específicos.

Su superficie tiene complejos mayores de histocompatibilidad (CMH). Las proteínas del CMH (o antígeno leucocitario humano [HLA]) realizan dos funciones generales:

- Las proteínas del CMH actúan como portadoras mostrando antígenos en la superficie celular. Las proteínas del CMH de tipo I son esenciales para transportar antígenos víricos y se encuentran en casi todos los tipos celulares, excepto en los eritrocitos. Las proteínas del CMH de tipo II son importantes para transportar antígenos a los linfocitos T cooperadores (también denominados linfocitos CD4).
- Las proteínas del CMH también indican si una célula es huésped o extraña. En los trasplantes de órganos, se realiza una prueba de compatibilidad de las proteínas del CMH para reducir el riesgo de rechazo.

Los linfocitos T se activan cuando se encuentran con una CPA cargada de antígenos que presenta sus fragmentos de antígeno unidos a moléculas del CMH (Warrington 2011).



**Figura 2. Células del sistema inmunitario** Todas las células se derivan de una célula madre multipotente de la médula ósea.

Una vez activados, los linfocitos T segregan citocinas, que a su vez estimulan a los linfocitos T para que se diferencien en linfocitos T citotóxicos o en linfocitos T cooperadores. La función más destacada de los linfocitos T es reconocer y destruir las células infectadas por virus, las bacterias intracelulares o los parásitos intracelulares (Chaplin 2010).

Todos los linfocitos B se derivan de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Cuando maduran, salen de la médula ósea y forman un receptor de unión a antígeno singular en su membrana (Warrington 2011). Alrededor del 1 % de los linfocitos B se transforman en células plasmáticas; y un linfocito B activado puede generar hasta 4000 células plasmáticas. Los anticuerpos extraños activan el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas segregadoras de anticuerpos. Los linfocitos B también ayudan con la activación, anergia (respuestas de inactivación de los linfocitos T tras encontrar un antígeno), diferenciación y proliferación de los linfocitos T (Noonan 2015). Los linfocitos B activados producen citocinas proinflamatorias como la IL-1 y la IL-6, el factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos y el factor de necrosis tumoral (FNT).

### Inmunidad humoral y celular

Como se ha mencionado antes, la función principal de los linfocitos B es producir anticuerpos contra los antígenos extraños. La inmunidad humoral o mediada por anticuerpos es un tipo de inmunidad adquirida mediada por los linfocitos B en la producción de los anticuerpos. Los linfocitos T y otras células, como las dendríticas, actúan como mediadores en la producción de anticuerpos de las células plasmáticas derivadas de los linfocitos B. Los anticuerpos presentes en el suero y los fluidos mucosos reconocen a los antígenos microbianos extracelulares y neutralizan y eliminan los microbios. Los linfocitos B producen cinco tipos de anticuerpos: inmunoglobulina A (IgA), IgD, IgE, IgG e IgM. Cada uno de estos anticuerpos tiene funciones biológicas diferentes, y reconoce y neutraliza patógenos concretos (Warrington 2011).

La inmunidad mediada por las células no implica a los anticuerpos, sino que proporciona protección mediante:

- La activación de los linfocitos T citotóxicos específicos de antígenos.
- La activación de los macrófagos y de los linfocitos citotóxicos naturales.
- La estimulación de la producción de citocinas, lo que media la respuesta inmunitaria.

La inmunidad mediada por las células es la función principal de los linfocitos T, lo cual protege al organismo frente a microbios como los virus (Noonan 2015).

# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple

Los sistemas inmunitarios innato y adaptativo no son mecanismos separados, sino procesos sinérgicos; muchas respuestas inmunitarias adquiridas se basan en la inmunidad innata. Por ejemplo, la capacidad de los neutrófilos para eliminar bacterias aumenta cuando las bacterias son opsonizadas primero por anticuerpos producidos por linfocitos T y B. Las células presentadoras de antígenos (CPA) del sistema inmunitario innato, tales como las células dendríticas, contribuyen a la activación de los linfocitos T y B del sistema inmunitario adaptativo.

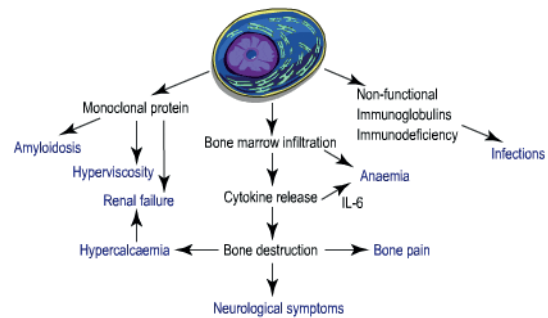


Figura 3. El efecto en el organismo del desplazamiento de las células plasmáticas de la médula ósea: características biológicas del mieloma

## Fisiopatología, factores de riesgo e incidencia

Existen varios tipos de trastornos de las células plasmáticas que implican células plasmáticas anómalas, pero que no cumplen los criterios para denominarlos mieloma múltiple activo. Más abajo se presenta una lista de dichos trastornos. En este programa de aprendizaje se abarcarán solamente la gammopatía monoclonal de significado indeterminado y el mieloma múltiple quiescente, además del mieloma múltiple activo.

- Gammopatía monoclonal
- Gammopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
- Plasmocitomas solitarios
- Mieloma múltiple quiescente (MMQ)
- Amiloidosis de cadena ligera
- Macroglobulinemia de Waldenstrom

## Fisiopatología

El mieloma múltiple es una enfermedad maligna de las células plasmáticas que da lugar a una sobreproducción de inmunoglobulinas monoclonales de cadena ligera y pesada. La enfermedad suele caracterizarse por plasmocitosis de la médula ósea, producción de proteínas monoclonales, lesiones óseas osteolíticas, nefropatía, anemia, hipercalcemia o inmunodeficiencia.

Aunque la fisiopatología del mieloma múltiple es muy complicada, también está bien organizada y consiste en interacciones secuenciales. El mieloma sintomático suele ir precedido de una fase premaligna asintomática que, cuando se reconoce, se denomina gammopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) o mieloma múltiple quiescente (MMQ), según la extensión de la afectación de la médula ósea y la proteína monoclonal (tabla 2)

Tabla 2. Definiciones de GMSI, MMQ y mieloma múltiple

Gammopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)	Hay presencia de proteínas monoclonales, pero normalmente la cifra es < 3,0 g/dl. No hay características CRAB u otros indicadores de mieloma activo. La cifra de células plasmáticas monoclonales de la médula ósea es < 10 %.
Mieloma múltiple quiescente (MMQ)	Grado de enfermedad superior a la GMSI; la cifra de proteínas monoclonales séricas es ≥ 3,0 g/dl o la proteína de Bence-Jones es ≥ 500 mg/24 h o las células plasmáticas de la médula ósea se encuentran entre > 10 % y < 60 % y hay ausencia de acontecimientos definitorios de mieloma o amiloidosis.
Mieloma basado en CRAB	Presencia de proteínas monoclonales. Una o más características CRAB o indicadores de daño orgánico.
CRAB: C = calcio alto (> 11 mg/dl) R = insuficiencia renal (disminución de la creatinina sérica > 2 g/dl con respecto al valor normal del paciente) A = anemia (disminución de la hemoglobina < 10 g/dl o > 2 g/dl con respecto al valor normal del paciente) B = enfermedad ósea (≥ 1 lesión osteolítica detectada en la radiografía esquelética, TC de dosis baja de cuerpo entero o TEP/TCC) [Los procedimientos y pruebas utilizados para diagnosticar y determinar el estadio del mieloma se detallan en el módulo 2]. Fuentes: NCCN 2024; Noonan 2021	



(Morgan 2012; Rajkumar 2013). El mieloma múltiple quiescente (MMQ) es un estadio intermedio entre la GMSI y el mieloma activo. Todos los pacientes con mieloma activo han tenido alguna vez GMSI, aunque solo el 20 % de los pacientes con GMSI desarrollan de verdad mieloma activo. El riesgo de progresión de GMSI a mieloma es del 1 % al año y el riesgo de progresión de MMQ a mieloma es de aproximadamente el 10 % al año (figura 3). Por lo tanto, la transición al mieloma se define por la aparición de células plasmáticas monoclonales.

Las variaciones moleculares subyacentes afectan a la evolución clínica del mieloma. Mientras que algunos pacientes tienen enfermedad indolente durante un largo periodo, otros recaen pronto y son resistentes al tratamiento a lo largo de toda la enfermedad (Noonan 2021). Las mejoras en los resultados están estrechamente relacionadas con la evolución de los conocimientos sobre las anomalías cromosómicas que influyen en los estadios, la supervivencia y la elección terapéutica.

Normalmente, las células plasmáticas constituyen alrededor del 4 % de la composición de la médula ósea, pero en el mieloma, su concentración puede superar el 10 %. La premisa básica que subyace a la progresión al mieloma es que varias mutaciones en diferentes vías desregulan la biología de las células plasmáticas, provocando cambios que llevan a la aparición de los aspectos clínicos del mieloma (Morgan 2012).

A medida que progresa la enfermedad, las células plasmáticas del mieloma dejan de estar confinadas

en la médula ósea. Pueden encontrarse en lugares extramedulares y en forma de células leucémicas circulantes. Parece que la transición de estas distintas fases se debe a la adquisición de anomalías genéticas que conducen al desarrollo de las características biológicas del mieloma (figura 3).

### El papel de la genética en el mieloma múltiple

El mieloma múltiple activo se desarrolla a lo largo de un periodo de tiempo a partir de varios acontecimientos genéticos complejos. El proceso comienza temprano con las etapas premalignas del mieloma (es decir, GMSI y mieloma quiescente) y es sumamente frecuente (Fonesca 2004; Robiou de Pont 2017). Se han identificado anomalías cromosómicas específicas que implican translocaciones, deleciones o amplificaciones. Se identifican mediante citogenética en metafase, cariotipado convencional o análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH) [ver módulo 2].

Anomalías cromosómicas de importancia para el pronóstico y recomendaciones de tratamiento:

- Translocación que afecta al locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina (Ig) o no hiperdiploidía: Translocación de t(4;14), t(14;16), t(14;20) asociada a mal pronóstico, presente en alrededor del 10 % al 20 % de los pacientes recién diagnosticados.
- Hiperdiploidía o trisomías que afectan a cromosomas impares (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21) generalmente asociadas a un pronóstico más favorable:

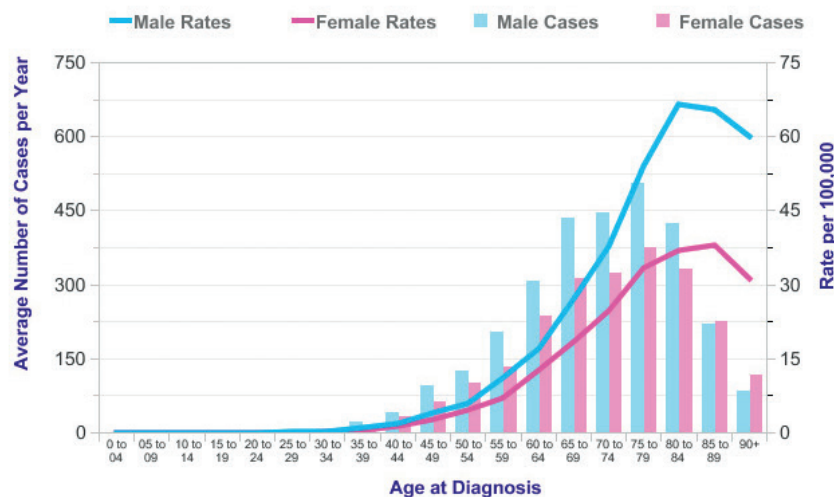


Figura 4. Número medio de casos nuevos de mieloma múltiple por año y por edad, Reino Unido, 2016-2018

Fuente: Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One>

# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple

- Anomalías del cromosoma 1: la ganancia/amplificación de 1q21 (brazo largo) aumenta el riesgo de progresión del mieloma y la incidencia de la amplificación es mayor en los pacientes recidivantes que en los recién diagnosticados.
- Deleción de 17p13 (el locus del gen supresor de tumores, p53): causa pérdida de heterocigosidad de TP53 y se considera una característica de alto riesgo del mieloma (NCCN 2024).

Las investigaciones señalan que la definición de las características de alto riesgo, como las que se encuentran en el microentorno medular, proporcionará información valiosa para asesorar sobre el pronóstico y seleccionar y secuenciar los tratamientos.

## Factores de riesgo

La causa del mieloma múltiple no se conoce bien, en parte debido a la baja incidencia de la enfermedad. La GMSI es uno de los factores de riesgo más notables. Otros son la edad avanzada, el sexo masculino, los antecedentes familiares, la raza negra y los factores genéticos. No está claro qué contribuye a que la GMSI se convierta en mieloma.

Se han evaluado varios aspectos ambientales y de estilo de vida como factores de riesgo de mieloma. Y están reconocidos como riesgos las ocupaciones agrícolas o industriales (es decir, las que implican exposición al benceno, a productos derivados del petróleo o al agente naranja). Las evaluaciones de las características de la alimentación y la obesidad han arrojado datos epidemiológicos contradictorios, aunque existen pruebas de la relación entre estos factores y un mayor riesgo de padecer mieloma (Marinac 2019; Sergentanis 2015).

## Incidencia

Comparado con otros tipos de cáncer, el mieloma es relativamente infrecuente. El mieloma múltiple representa aproximadamente el 1 % de todos los carcinomas de reciente diagnóstico en todo el mundo, cifra que corresponde a los 176 404 casos nuevos detectados en 2020. La mortalidad mundial fue de 117 077 personas en el mismo año (Globocan 2020). Como la mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en torno a los 70 años, el rápido envejecimiento de la población mundial hace prever un aumento significativo de la incidencia del mieloma hasta unos 350 000 casos para el año 2050 (Ludwig 2013).

La incidencia del mieloma múltiple se distribuye de forma desigual en el mundo. La mayor incidencia se da en las zonas industrializadas de Australia, Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica. Por el contrario, varios países asiáticos, Japón y Corea, presentan la incidencia más baja. En Europa se produjeron 176 404 casos nuevos de mieloma múltiple (ambos sexos, todas las edades) y hubo 117 077 muertes por mieloma múltiple (ambos sexos, todas las edades) (Global Cancer Observatory 2020). Según datos del Reino Unido, la tasa aumenta bruscamente entre los 55 y los 59 años, con un pico en hombres y mujeres de 85 a 89 años y en mujeres de 85 a 89 años (**figura 4**) (Cancer Research UK 2021). La American Cancer Society ha estimado en 35 730 los nuevos casos de mieloma y en 12 590 las muertes en EE. UU. en 2023 (Siegel 2023).

Existe una tendencia ascendente en la incidencia del mieloma múltiple en todo el mundo, especialmente en hombres, personas de 50 años o más y personas procedentes de países con ingresos altos. Cabe destacar, como aspecto positivo, la tendencia general a la menor mortalidad por mieloma múltiple a lo largo del tiempo, que es más evidente en las mujeres (**figura 5**) (Huang 2022).

La supervivencia relativa es un cálculo del porcentaje de pacientes que se espera que sobrevivan a los efectos del cáncer. Como no hay dos pacientes exactamente iguales y el tratamiento y las respuestas al mismo pueden variar mucho, las estadísticas de supervivencia no se pueden utilizar para predecir con exactitud lo que le ocurrirá a un paciente en particular. La supervivencia relativa a 5 años de los pacientes con mieloma, según el Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER) del National Cancer Institute, ha mejorado drásticamente en las últimas cuatro décadas, sobre todo por la disponibilidad de nuevos tratamientos (SEER 2023). La tasa de supervivencia relativa del mieloma a 5 años en EE. UU. (todas las razas y etnias, hombres y mujeres) fue del 25 % en el periodo 1975-1977 y aumentó al 58 % en el periodo 2012-2018 (Siegel 2023). La disminución de la tasa de mortalidad por mieloma múltiple se debe en parte a la disponibilidad de un gran número de tratamientos nuevos para esta patología, que han ampliado sustancialmente las opciones terapéuticas. No obstante, los resultados globales del tratamiento y la supervivencia muestran grandes disparidades en cuanto a desconocimiento e infratratamiento en algunas zonas del mundo, especialmente en los países con bajos ingresos. Esto demuestra la importancia de los recursos económicos y del acceso a un sistema sanitario de calidad para mejorar el diagnóstico y la supervivencia de los pacientes con mieloma (Ludwig 2020).

# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple

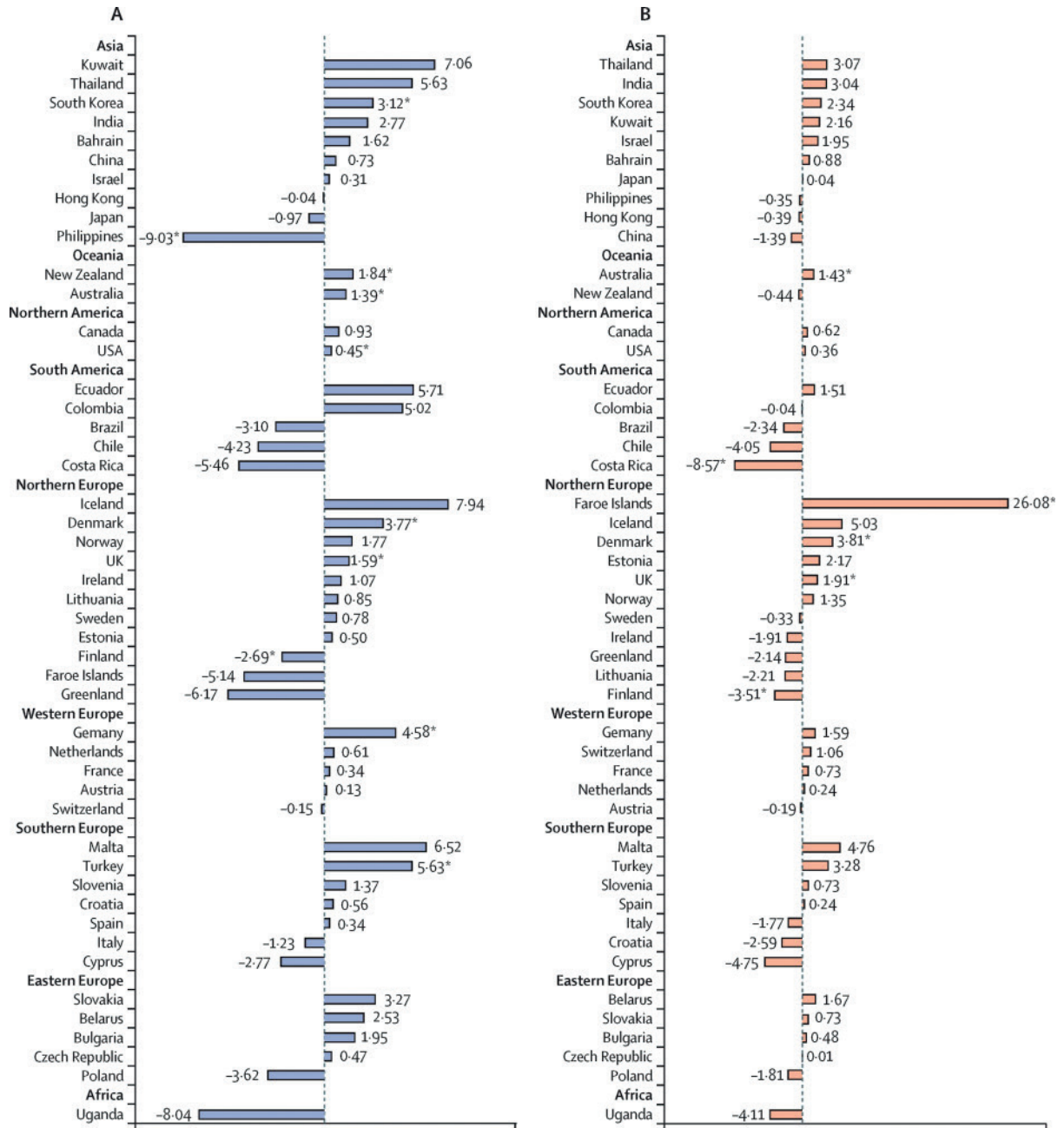


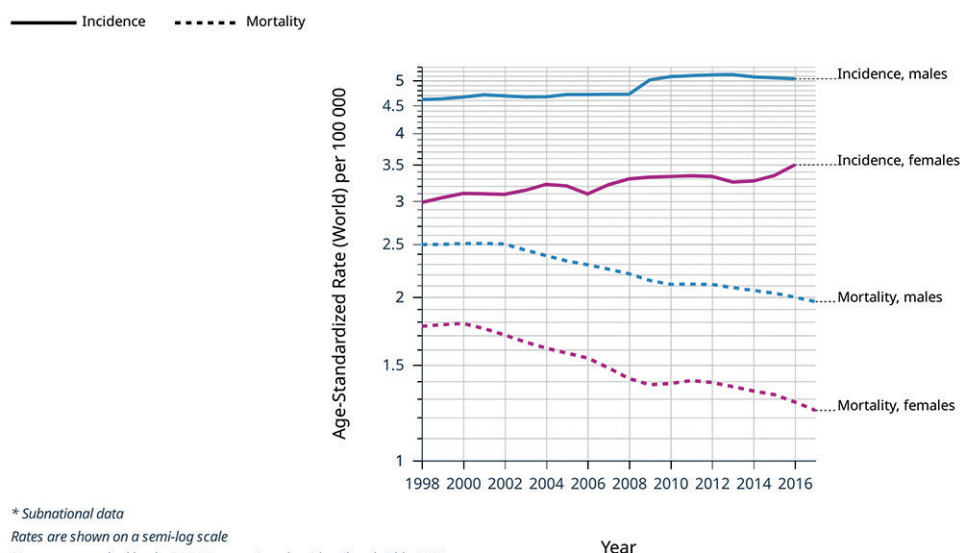
Figura 5. Cambio porcentual medio anual en la incidencia del mieloma múltiple en todos los hombres (A) y mujeres (B) de 2001 a 2019 (Huang 2022).

# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple

## Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence and mortality, males and females, age [0-84]

USA\*

Multiple myeloma



\* Subnational data

Rates are shown on a semi-log scale

Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

Figura 6. Tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad, por cada 100 000 personas, desglosada por sexo, en Estados Unidos

Pese a que las medidas terapéuticas son muy buenas, el mieloma todavía no puede curarse en la actualidad. Sin embargo, los avances en la comprensión de las causas del mieloma múltiple, incluido el conocimiento de las anomalías genéticas subyacentes y la disponibilidad de opciones terapéuticas más eficaces, han permitido mejorar la supervivencia general de los pacientes. Ahora mueren con la enfermedad en lugar de morir a causa de la enfermedad. Las nuevas opciones terapéuticas, que presentan mecanismos de acción diferentes, también han contribuido a mejorar la calidad de vida de los pacientes con mieloma [ver módulo 3].

## Perspectivas futuras

La International Myeloma Foundation (IMF) puso en marcha la iniciativa «Black Swan» en 2012 con el objetivo de encontrar una cura para el mieloma múltiple. Algunos pasos importantes que se han dado hacia este objetivo son las posibilidades de prevención, el inicio precoz de las intervenciones en el estadio del MMQ y las posibilidades diagnósticas de las pruebas de detección de la enfermedad residual mínima (ERM) (IMF 2022).



# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple

Fuentes	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	American Cancer Society, recursos en línea sobre el cáncer
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	American Society for Bone Marrow Transplantation, servicios educativos, normas clínicas e investigación
European Myeloma Network (EMN) http://myeloma-europe.org	Red de investigación para el desarrollo del diagnóstico y el tratamiento del mieloma múltiple
European Oncology Nursing Society (EONS) www.cancernurse.eu	European Organisation of Nurses in Oncology
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Asociación profesional europea que promueve todos los aspectos de las terapias celulares
European Society for Blood and Marrow Transplantation – sección de enfermería https://www.ebmt.org/nurses-group	Organización de personal de enfermería perteneciente al EBMT
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Información, tratamiento, investigación y apoyo para el mieloma en varios idiomas
Nurse Leadership Board of the International Myeloma Foundation https://www.myeloma.org/nurse-leadership-board	Formación y normas asistenciales para el mieloma múltiple
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmr.org	Información, investigación y apoyo en relación con el mieloma
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Información para profesionales y pacientes; formación profesional
National Cancer Institute www.cancer.gov	Información sobre tipos de enfermedad e investigación

# Módulo I: Comprensión del mieloma múltiple

## Bibliografía

Abramson HN. Monoclonal antibodies for the treatment of multiple myeloma: an update. *International Journal of Molecular Science* 2018; 19:3924

American Cancer Society (ACS). *Cancer Facts & Figures 2022*. Atlanta: American Cancer Society 2022

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): P33-40

Cancer Research UK. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One>. Consultado en diciembre de 2022.

Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): P3-S23

Costa LJ, Brill LK, Omel J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race and ethnicity in the United States. *Blood Advances* 2017; 1:282-287

Global Cancer Observatory (Globocan). *Multiple Myeloma 2020*. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-factsheet.pdf>. Consultado en enero de 2024.

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

Huang J, Chan SC, Lok V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: A global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *The Lancet Haematology* 2022; DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00165-X)

International Myeloma Foundation: Black Swan Research Initiative. Disponible en: <https://www.myeloma.org/black-swan-research-initiative>. Consultado en enero de 2024

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

Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *The Oncologist* 2020, 25: e1406–e1413

Marinac CR, Suppran CA, Giovannucci E, et al. Elucidating under-studied aspects of the link between obesity and multiple myeloma: Weight pattern, body shape trajectory and body fat distribution *JNCI Cancer Spectrum* 2019; 3: pkz044. <https://doi.org/10.1093/jncis/pkz044>

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 2.2024: Multiple Myeloma. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf). Consultado en enero de 2024

Noonan K. Pathobiology, Epidemiology, and Diagnosis of Multiple Myeloma. En: *Multiple Myeloma: A Textbook for Nurses* (3a edición). Ed: Fairman B, Tariman J. Oncology Nursing Society 2021, Pittsburgh PA; pgs. 9-37

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

Rajkumar SV, Kuman S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinical Proceedings* 2016; 91:101-119

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

Robiou de Pont S, Cleyne A, Fontan C, et al. Genomics of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:963-967

SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Consultado en enero de 2024

Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, et al. Risk factors for multiple myeloma: a systematic review of meta-analyses. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015; 15:563-577

Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023; *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2023; 73:17-48

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *Journal of Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl. 2): P24-S32

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7(Suppl. 1): P1

### Datos breves

- La definición de mieloma múltiple según el International Myeloma Working Group (IMWG) incluye ahora unos biomarcadores (identificados por el acrónimo SLiM) además de los requisitos CRAB (aumento de la concentración de Calcio, insuficiencia Renal, Anemia, lesiones óseas destructivas B).
- Muchas características clínicas del mieloma múltiple están relacionadas con la proliferación de las células plasmáticas en la médula ósea.
- Casi todos los pacientes presentan fatiga en el momento del diagnóstico; el 15 % tienen infecciones, el 50 %, insuficiencia renal y el 17 %, hipercalcemia.
- Las anomalías citogenéticas son cada vez más importantes para clasificar las distintas categorías dentro del mieloma múltiple y valorar el pronóstico.
- El Sistema internacional de estadificación revisado (Revised International Staging System, R-ISS) tiene en cuenta la presentación clínica y las anomalías citogenéticas para clasificar el mieloma múltiple.

# Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

---

## A. Introducción

## B. Diagnóstico

1. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
2. Mieloma múltiple quiescente (MMQ)
3. Mieloma múltiple activo
  - a. Presentación clínica
  - b. Antecedentes y exploración física
  - b. Evaluación analítica
  - c. Estudios radiográficos y de imágenes
  - d. Evaluación de la médula ósea
  - e. Acontecimientos definitorios de mieloma

## C. Sistemas de estadificación

- a. Factores pronósticos

## E. Manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico que requieren tratamiento inmediato

1. Hipercalcemia
2. Insuficiencia renal
3. Dolor óseo
4. Supresión de la función hematopoyética

## F. Bibliografía

# Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

## Introducción

El mieloma múltiple es un cáncer de las células plasmáticas. Las células plasmáticas normales se encuentran en la médula ósea y desempeñan un papel importante en el sistema inmunitario [ver módulo 1]. La aparición del mieloma es un proceso complejo que consta de varios pasos. Resulta difícil diagnosticar el mieloma múltiple en sus estadios tempranos, ya que no suele causar síntomas hasta que llega a un estadio avanzado.

Las células plasmáticas, un tipo de linfocitos B, producen anticuerpos (o inmunoglobulinas) que atacan y destruyen los patógenos [ver módulo 1]. En el mieloma múltiple, el crecimiento de las células plasmáticas, que se encuentran sobre todo en la médula ósea, se desregula, y se produce una proteína o anticuerpo anómalo conocido por varios nombres diferentes: inmunoglobulina monoclonal y proteína monoclonal (proteína M). La alteración en el crecimiento normal y regulado de las células plasmáticas origina una cascada de problemas médicos y afecciones que afectan a la función medular y a los riñones, además de provocar cambios patológicos en los huesos.

Lo habitual es que el mieloma vaya precedido de **gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)**, una enfermedad asintomática. La GMSI puede conducir a un mieloma múltiple quiescente (MMQ) o a un mieloma múltiple asintomático. Ambas patologías pueden convertirse en un mieloma múltiple sintomático. Las investigaciones sugieren que el tratamiento temprano [ver módulo 3] podría beneficiar a los pacientes con alto riesgo de progresión a enfermedad sintomática, al prolongar el tiempo de supervivencia si se inicia antes de que se produzcan daños graves en los órganos.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), del mieloma múltiple quiescente (MMQ) y del mieloma múltiple activo se basa en la presentación clínica, biológica y radiológica. Prácticamente en todos los pacientes, el mieloma múltiple comienza como GMSI, que es una discrasia de las células plasmáticas clonales presente en el 3 % al 5 % de las personas mayores de 65 años y en el 10 % de las mayores de 80 años (Crawford 1987). El MMQ es un trastorno más avanzado de las células plasmáticas. Aproximadamente en el 10 % de los pacientes el MMQ se convierte en mieloma múltiple. Tanto la GMSI como el MMQ suelen descubrirse por casualidad tras una evaluación más detenida de valores analíticos anómalos. Algunos de esos valores son el aumento de las globulinas o proteínas totales y un panel de electroforesis de proteínas séricas (EPPS) anómalo,

debidos a una serie de síntomas, tales como neuropatía, aumento de infecciones y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (Noonan 2021).

## Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)

El diagnóstico de GMSI se realiza después de descartar la presencia de MMQ y mieloma múltiple activo. La característica clínica distintiva de la GMSI es un aumento de las células plasmáticas no asociado a síntomas clínicos ni a anomalías analíticas de alto riesgo, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas osteolíticas (tabla 1). En los pacientes con sospecha de GMSI deben considerarse la biopsia y el aspirado de médula ósea, junto con pruebas citogenéticas de hibridación fluorescente in situ (FISH). Se debe hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes con diagnóstico confirmado de GMSI para detectar la transformación de la enfermedad en MMQ o mieloma múltiple activo, que debe programarse cada seis meses si el estado clínico permanece estable (Noonan 2021).

Se ha creado una clasificación nueva de la GMSI, la gammapatía monoclonal de significación clínica (GMSC), para los pacientes con GMSI que presentan disfunción orgánica. El MMQ se subdivide en gammapatía monoclonal de significación renal y gammapatía monoclonal de significación neurológica, dependiendo de la naturaleza del órgano o sistema afectados (NCCN 2024).

## Mieloma múltiple quiescente (MMQ)

El MMQ es un trastorno asintomático de las células plasmáticas clonales. El riesgo de progresión a mieloma múltiple es del 10 % al año durante los primeros 5 años desde el diagnóstico, cifra que disminuye al 3 % anual durante los 5 años siguientes y al 1 % anual tras los 10 años del diagnóstico (Kyle 2007).

### Procedimientos de evaluación iniciales recomendados para el MMQ

- HC
- Electrolitos séricos, BUN, creatinina
- Electroforesis e inmunofijación en suero y orina
- Evaluación de la médula ósea
- Exploración por RM o TC-TEP con F-FDG

BUN: nitrógeno ureico en sangre; F-FDG: F-fluorodeoxiglucosa; HC: hemograma completo; RM: resonancia magnética; TC-TEP: tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones  
Fuente: Visram 2021

El International Myeloma Working Group (IMWG) establece dos criterios que deben cumplirse para establecer un diagnóstico de MMQ (tabla 1). En la mayoría

## Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

**Tabla 1. Criterios de diagnóstico para la GMSI, el MMQ y el mieloma múltiple activo (adaptados de los criterios actualizados del International Myeloma Working Group<sup>a</sup>)**

GMSI sin IgM	MMQ	Mieloma múltiple activo
<p>Se deben cumplir estos tres criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteína M sérica (no IgM) &lt; 30 g/l.</li> <li>2. Células plasmáticas clonales en la médula ósea &lt; 10 %.</li> <li>3. Ausencia de daño en órganos finales que pueda atribuirse al trastorno proliferativo de las células plasmáticas (p. ej., características CRAB, amiloidosis).</li> </ol>	<p>Se deben cumplir estos dos criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteína M sérica (IgG o IgA) ≥ 30 g/l o proteína M urinaria &gt; 500 mg/24 h o células plasmáticas clonales en la médula ósea 10 %-60 %.</li> <li>2. Ausencia de acontecimientos definitorios de mieloma o amiloidosis.</li> </ol>	<p>Se deben cumplir estos dos criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Células plasmáticas clonales en la médula ósea ≥ 10 % o plasmocitoma demostrado mediante biopsia.</li> <li>2. Uno o más acontecimientos definitorios de mieloma (ver <b>tabla 2</b>).</li> </ol>
<p>GMSI: gammapatía monoclonal de significado indeterminado; MMQ: mieloma múltiple quiescente Fuentes: <sup>a</sup>Rajkumar 2014; Sive 2021; Cowan 2022</p>		

de ensayos clínicos, la idoneidad para del estudio se basa en estos criterios establecidos.

En 2020, el IMWG emprendió un estudio para identificar los factores que predecían la progresión a mieloma múltiple activo con la finalidad de elaborar una puntuación de riesgo para predecir el riesgo de progresión a 2 años (Mateos 2020). Los factores que predecían la progresión eran la proteína M (> 2 g/dl), la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea (> 20 %) y una tasa > 20 de cadenas ligeras libres en suero afectadas frente a no afectadas. Los pacientes con estas características presentaban un riesgo de progresión a mieloma del 50 % a los 2 años del diagnóstico.

### Mieloma múltiple activo

Las pruebas de diagnóstico en pacientes con sospecha de mieloma tienen por objeto hacer un diagnóstico preciso y determinar la extensión de la enfermedad, lo que posteriormente ayuda a establecer el pronóstico. El mieloma se debe diagnosticar mediante los criterios actualizados del IMWG de 2014 (Rajkumar 2014) (**tabla 1**).

#### Presentación clínica

La presentación clínica puede variar de completamente asintomática a mostrar síntomas potencialmente mortales, en función del estadio en el que se diagnostique la enfermedad. El mieloma debe considerarse siempre en pacientes de edad avanzada con dolor de espalda (espalda o costillas) y síntomas generales, como sudoración y pérdida de peso.

Como el mieloma múltiple se origina en la médula ósea, muchos signos y síntomas presentes en el momento inicial pueden atribuirse a los cambios patológicos que tienen lugar en la médula. La fatiga relacionada con la anemia se produce en casi todos los pacientes con enfermedad activa;

y el aumento de las infecciones, sobre todo bacterianas, se da aproximadamente en el 15 % (Noonan 2021). La insuficiencia renal (debida a la acumulación de cadenas ligeras monoclonales en los riñones que obstruyen túbulos y glomérulos) está presente en alrededor del 50 % de los pacientes en el momento del diagnóstico (Vakiti 2022); y la hipercalcemia (causada por lesiones óseas osteolíticas) se describe en aproximadamente el 17 % de los pacientes recién diagnosticados (Bao 2020).

Signos y síntomas típicos del mieloma múltiple:

- Problemas óseos: dolor, debilidad, fracturas (especialmente en la columna vertebral, el tórax o las caderas).
- Hemogramas bajos que se manifiestan como anemia, fatiga, riesgo de hemorragias (especialmente de las mucosas).
- Concentraciones altas de calcio en sangre que provocan sed, micción frecuente, deshidratación, problemas en los riñones o insuficiencia renal, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida del apetito, debilidad general y confusión.
- Sistema nervioso: neuropatía periférica; dolor, entumecimiento de las piernas, debilidad en las piernas en presencia de compresión de la médula espinal.
- Insuficiencia renal
- Cefaleas.
- Alteraciones visuales (Cowan 2022; Pawlyn 2019; Ramsenthaler 2016).

#### Antecedentes y exploración física

El diagnóstico inicial debe incluir una anamnesis y una exploración física. En la anamnesis hay que obtener



## Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

información sobre las comorbilidades, como por ejemplo, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión, trastornos renales y hepáticos y neumopatía, todas las cuales son trastornos que podrían influir en la toma de decisiones sobre el tratamiento.

### Evaluación analítica

En el mieloma es habitual la proteína monoclonal (proteína M), producida por las células plasmáticas degeneradas, que puede detectarse en la sangre o la orina. Aproximadamente en el 86 % de las personas que padecen mieloma múltiple, la electroforesis de proteínas séricas muestra proteína monoclonal, definida como la presencia de un anticuerpo atípico en la sangre. Es importante realizar un análisis de proteínas en orina de 24 horas para cuantificar la proteína de Bence-Jones. De este modo, se documenta si existe proteinuria inicial y se evalúan los indicios de amiloidosis secundaria de cadenas ligeras (tabla 3) (Cowan 2022).

### Estudios radiográficos y de imágenes

El examen habitual para el mieloma múltiple es la tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero o, preferentemente, pruebas de imágenes funcionales como la tomografía computarizada-tomografía por emisión de positrones (TC-TEP) o la resonancia magnética (RM) de cuerpo entero ponderada en difusión (Sive 2021; Cowan 2022) para evaluar la extensión de la afectación ósea, especialmente en la columna vertebral, los hombros, el tórax, la pelvis y los huesos de brazos y piernas (tabla 3). Las fracturas patológicas de huesos largos, costillas o cuerpos vertebrales son frecuentes en pacientes recién diagnosticados que toman corticoesteroides y suelen ser el motivo por el que solicitan atención médica (Howell 2018).

### Exploración de la médula ósea

La proliferación de células plasmáticas monoclonales se determina mediante la obtención de muestras de médula ósea o una biopsia medular (Dimopoulos 2021). Es fundamental realizar un aspirado de médula ósea y una biopsia para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple (Sive 2021).

Las pruebas realizadas con las muestras medulares deben incluir morfología de las células plasmáticas, cuantificación de las células plasmáticas CD138+ en la biopsia central mediante inmunohistoquímica, citometría de flujo, hibridación fluorescente in situ (FISH) y citogenética convencional (tabla 3) (Cowan 2022).

### Acontecimientos definitorios de mieloma

Ya no es necesario que haya lesión de los órganos finales para diagnosticar el mieloma. La definición del mieloma múltiple según el IMWG incluye ahora unos biomarcadores (identificados por el acrónimo SLiM) además de los requisitos CRAB (tabla 2). Cada uno de los tres biomarcadores se asocia con una probabilidad aproximada del 80 % de desarrollar las características CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y enfermedad ósea) (Sive 2021). La presencia de lesiones óseas osteolíticas > 5 mm en la TC o TC-TEP es compatible con un acontecimiento definitorio de mieloma. El aumento de la captación en la TC-TEP por sí solo, sin lesiones líticas correspondientes, no basta para considerarse definitorio de mieloma, aunque sí guarda relación con un mayor riesgo de progresión a mieloma (Rajkumar 2014).

**Tabla 2. Acontecimientos definitorios de mieloma (criterios actualizados del International Myeloma Working Group<sup>a</sup>)**

#### Acontecimientos definitorios de mieloma

[S] ≥ 60 % de células plasmáticas en la médula.

[Li] Tasa de cadenas ligeras afectadas frente a no afectadas ≥ 100 (siempre que la cadena ligera afectada sea > 100 mg/l).

[M] Dos o más lesiones focales en la RM (> 5 mm de tamaño).

[C] Aumento del Calcio: (> 2,75 mmol/l o > 0,25 mmol/l por encima del límite superior de la normalidad).

[R] Insuficiencia renal: (creatinina sérica > 177 μmol/l o aclaramiento de creatinina < 40 ml/min<sup>b</sup>).

[A] Anemia: Hb < 100 g/l o 20 g/l por debajo del límite inferior de la normalidad.

[B] Una o varias lesiones óseas líticas observadas en la radiografía, TC o TC-TEP<sup>c</sup> (> 5 mm de tamaño).

Hb: hemoglobina; RM: resonancia magnética; SLiM: Sixty, Light chain ratio MRI; TC: tomografía computarizada; TEP, TC-TEP: tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones

Fuentes: <sup>a</sup>Rajkumar 2014; Sive 2021; <sup>b</sup>Aclaramiento de creatinina medido o estimado. <sup>c</sup>Si la médula ósea tiene menos del 10 % de células plasmáticas clonales, es preciso que haya más de una lesión ósea para diferenciarlo del plasmacitoma solitario con afectación medular mínima.

## Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

**Tabla 3. Procedimientos de diagnóstico del mieloma múltiple**

Procedimientos de diagnóstico	Descripción y significación clínica
Análisis bioquímico de sangre	
Beta-2 microglobulina	Se correlaciona con carga sistémica del mieloma y se utiliza en la estadificación.
Nitrógeno ureico en sangre, creatinina	El mieloma agresivo afecta a los riñones, lo que se mide por un aumento de la creatinina y del nitrógeno ureico en sangre.
Calcio	Aumento del calcio y la fosfatasa alcalina causado por la enfermedad ósea.
Electrolitos	Los desequilibrios podrían reflejar insuficiencia renal. Suele observarse una disminución del sodio en los pacientes con concentraciones altas de proteínas.
Pruebas de función hepática, fosfatasa alcalina, albúmina	Aumento del calcio y la fosfatasa alcalina causado por la enfermedad ósea. Disminución de los niveles de albúmina.
Proteína total, globulina	Las inmunoglobulinas son proteínas; la proteína total suele ser alta y la mayor parte es globulina.
Fórmula leucocítica completa	
Trombocitos	Disminución con afectación significativa de la médula ósea.
Eritrocitos	Disminución; es habitual que haya anemia en el momento del diagnóstico.
<b>Leucocitos</b>	Pueden presentar valores altos en la leucemia de células plasmáticas.
Obtención de imágenes de diagnóstico	
TC de cuerpo entero de dosis baja, RM, TEP, TC-TEP, RM-TEP	Detectan la afectación ósea y el plasmocitoma en huesos o partes blandas; pueden utilizarse para hacer el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento; la TC-TEP es útil a la hora de detectar la enfermedad extramedular fuera de la columna vertebral.
Biopsia y aspirado de médula ósea	
Evaluación celular y cuantificación de células plasmáticas en médula ósea	La evaluación celular mide la carga de la enfermedad y se utiliza en la estadificación.
Anomalías cromosómicas (análisis cromosómico y FISH) para detectar aberraciones citogenéticas desfavorables	Los hallazgos citogenéticos se utilizan para evaluar y clasificar los riesgos (ver <b>tabla 4</b> ).
Proteínas monoclonales	
Inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM	Las células plasmáticas producen anticuerpos (inmunoglobulinas). El aumento de células plasmáticas produce IgG o IgA; el aumento de IgM es menos frecuente.
Proteínas monoclonales	Las células plasmáticas malignas segregan una proteína monoclonal (proteína M).
Electroforesis de proteínas séricas (EFPS)	Separa las proteínas de la sangre o la orina en varios grupos en función del tamaño y la carga eléctrica; cuantificación de la proteína M, definida como la presencia de un anticuerpo atípico en la sangre.
Electroforesis de proteínas urinarias (EFPU) (obtención de orina de 24 horas)	Proporciona información sobre la proteína total; cuantifica la proteína de Bence-Jones para documentar la presencia de proteinuria inicial y evaluar si hay indicios de amiloidosis secundaria de cadena ligera, que a menudo se manifiesta como proteinuria en rango nefrótico.
Electroforesis por inmunofijación sérica	Identifica información específica sobre el tipo de proteína M presente; la evaluación de los cambios en las concentraciones de varias proteínas, en particular la proteína M, puede servir para hacer un seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.
Análisis de cadenas ligeras libres séricas (en suero)	Detecta el mieloma y los trastornos de las células plasmáticas relacionados al indicar la presencia de proteína M; resulta útil para hacer el pronóstico de GMSI, MMQ, mieloma activo, amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina y plasmocitoma solitario; se utiliza para documentar una respuesta completa estricta según los criterios de respuesta del IMWG; tiene mayor sensibilidad que la EFPS o la EFPU.



## Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

**Tabla 3. Procedimientos de diagnóstico del mieloma múltiple**

Procedimientos de diagnóstico	Descripción y significación clínica
Parámetros analíticos adicionales	
Albúmina, $\beta_2$ -microglobulina, LDH, PCR, fórmula leucocítica completa, frotis de sangre periférica, prueba de detección de bioquímica	Proporcionan información para determinar el estadio de la enfermedad (albúmina y $\beta_2$ -microglobulina), la función de los órganos y la agresividad de la enfermedad (LDH) y las infecciones bacterianas (PCR).
Nefelometría de inmunoglobulina sérica	Medición de IgA, sobreestima la concentración de proteína M en pacientes con mieloma IgG e IgM. Proporciona información sobre la supresión de inmunoglobulinas no implicadas.
CBC: großes Blutbild (complete blood count); CT: Computertomographie; CRP: C-reaktives Protein; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IMWG: International Myeloma Working Group; LDH: Lactatdehydrogenase; MRT: Magnetresonanztomographie; PD: progressive Erkrankung (progressive disease); PET: Positronen-Emissions-Tomographie Übertommen von: Ludwig 2014; Dimopoulos 2021; Sive 2021; NCCN 2024; Noonan 2021	

### Sistemas de estadificación

El Sistema internacional de estadificación (International Staging System, ISS) es un algoritmo sencillo de estratificación del riesgo basado en parámetros biológicos importantes, beta2-microglobulina sérica ( $\beta_2$ M) y albúmina sérica (tabla 4) (Palumbo 2015). Los biomarcadores y las anomalías genéticas influyen en la respuesta al tratamiento y el ISS no tiene en cuenta estos factores. Después de realizar una evaluación de 4445 pacientes, Palumbo et al (2015) idearon el R-ISS. El R-ISS

tiene en cuenta la presentación clínica y las anomalías citogenéticas en todos los contextos sanitarios basándose en similitudes clínicas objetivas (Noonan 2021).

Una limitación del R-ISS es que la mayoría de los pacientes son clasificados como II o grupo de riesgo intermedio, que incluye a pacientes con grandes variaciones en cuanto al riesgo de progresión o muerte. El R2-ISS identifica cuatro grupos de riesgo asignando un valor numérico a cada uno de ellos en función de su influencia en la supervivencia global: grupo de riesgo bajo (0 puntos), grupo de riesgo bajo-intermedio (entre 0,5 y 1 punto), grupo de riesgo intermedio-alto (entre 1,5 y 2,5 puntos) y grupo de riesgo

**Tabla 4. Sistema internacional de estadificación del mieloma múltiple:**

Estadio	Criterios (ISS) <sup>a</sup>	Criterios (R-ISS) <sup>b</sup>	Criterios (R2-ISS) <sup>c</sup>
I	$\beta_2$ microglobulina sérica < 3,5 mg/l Y albúmina sérica < 35 g/l	Estadio ISS I y anomalías cromosómicas de riesgo estándar mediante FISH y LDH sérica $\leq$ límite superior de la normalidad	Riesgo bajo Ausencia de estadio ISS II o III LDH sérica $\leq$ límite superior de la normalidad del(17p) o t(4;14) o 1q+ no detectadas
II	No se ajusta a los criterios del estadio I o III	Ausencia de estadio R-ISS I o III	Riesgo bajo-intermedio Estadio ISS II o LDH sérica. límite superior de la normalidad o Del(17p) o t(4;14) o 1q+ detectadas
III	$\beta_2$ microglobulina sérica $\geq$ 5,5 mg/l (independientemente del valor de la albúmina)	Estadio ISS III o anomalías cromosómicas de alto riesgo mediante FISH o LDH sérica > límite superior de la normalidad	Riesgo intermedio-alto Cualquier combinación de características de riesgo alto equivalente a una puntuación de entre 1,5 y 2,5
IV			Riesgo alto Cualquier combinación de características de riesgo alto equivalente a una puntuación de entre 3 y 5

ISS: Sistema internacional de estadificación; R-ISS: ISS revisado; R2-ISS: segunda revisión del ISS  
 Fuentes: <sup>a</sup>Greipp 2005; <sup>b</sup>Palumbo 2015; <sup>c</sup>D'Agostino 2022

## Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

**Tabla 5. Significado pronóstico de las anomalías citogenéticas en el mieloma de diagnóstico reciente**

Riesgo estándar	Riesgo intermedio-alto
<p>Trisomías t(11;14) (q13;q32) t(6;14) (p21;q32) Las trisomías junto con cualquiera de las translocaciones de IgH pueden mejorar el pronóstico adverso que confieren las translocaciones de IgH de alto riesgo y la del 17p Hiperdiploidía</p>	<p>t(4;14) (p16;q32): – riesgo intermedio t(14;16) (q32;q23): Riesgo alto t(14;20) (q32;q11): Riesgo alto Del(17p): Riesgo alto 1p– <b>Ganancia(1q21): riesgo intermedio</b> <b>Perfil de expresión genética de alto riesgo</b></p> <p><b>Factores de riesgo de progresión de la enfermedad o recidiva (pacientes recién diagnosticados):</b> <b>Diagnóstico de estadio III según el Sistema internacional de estadificación revisado (R-ISS)</b> <b>Presencia de enfermedad extramedular</b> <b>Presencia de células plasmáticas circulantes</b></p>
Fuentes: Rajkumar 2022; NCCN 2024; Sive 2021	

alto (entre 3 y 5 puntos). El R2-ISS es limitado en el sentido de que solo ha sido validado en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados (D'Agostino 2022; NCCN 2024).

### Factores pronósticos

La supervivencia de los pacientes depende del estadio de la enfermedad. A los pacientes con sospecha de mieloma se les debe derivar a un oncólogo o hematólogo especializado para su diagnóstico y estadificación.

El análisis citogenético se debe realizar mediante FISH (hibridación fluorescente in situ) interfásica en células de médula ósea seleccionadas con CD138. Hay varias anomalías citogenéticas que revisten importancia en el pronóstico de los pacientes recién diagnosticados (tabla 5). Los datos derivados de ensayos controlados y aleatorizados con tratamientos modernos muestran que la mediana de supervivencia del mieloma múltiple es de unos 6 años (42) y de 8 años en los pacientes que se someten a un trasplante de células madre alogénico (44, 45). La mediana de la supervivencia es menor en los pacientes de mayor edad.

Como sucede con otros tipos de cáncer, en la supervivencia global del mieloma múltiple influyen las características del paciente, la carga tumoral (estadio), la biología (anomalías citogenéticas) y la respuesta al tratamiento. Además de los factores de riesgo citogenéticos, otros dos marcadores asociados a una biología agresiva de la enfermedad son el aumento de la LDH y la existencia de células plasmáticas circulantes en el frotis periférico rutinario (también denominada leucemia de células plasmáticas). El R-ISS tiene en cuenta estos factores para hacer un pronóstico,

lo que respalda la atención clínica y ayuda a comparar los resultados de los ensayos clínicos. Sin embargo, como las opciones terapéuticas han mejorado considerablemente en la última década, es necesario estratificar el mieloma múltiple basándose en grupos citogenéticos individuales en lugar de en categorías de riesgo heterogéneas arbitrarias (Rajkumar 2022). De todos modos, la mayor comprensión de la fisiopatología y del papel de las anomalías genéticas en el mieloma ha sentado las bases para el avance clínico y ha mejorado la supervivencia global de los pacientes con mieloma.

### Manifestaciones clínicas del mieloma múltiple en pacientes sintomáticos al inicio que requieren tratamiento inmediato

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna que afecta a la médula ósea. Muchas de sus manifestaciones clínicas se derivan, por lo tanto, de la infiltración difusa de la médula ósea y de la destrucción de los huesos (Talamo et al., 2010). Los indicios de alteraciones tisulares u orgánicas son un criterio básico para decidir si debe instaurarse un tratamiento. Según un estudio poblacional realizado en el Reino Unido, la vía más frecuente para el diagnóstico, que representa aproximadamente un tercio de los casos, es la presentación en el servicio de urgencias de un hospital (Howell 2017, lo que indica que los pacientes no eran conscientes de la gravedad de su afección. Como cabría esperar, el impacto en la supervivencia de los pacientes que acudieron a urgencias fue inmediato. Las estimaciones de la supervivencia global y la supervivencia relativa de

## Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

estos pacientes fueron notablemente inferiores a las de los pacientes con una primera presentación en centros que no eran de urgencias en los tres meses posteriores al diagnóstico.

### Hipercalcemia

Alrededor del 17 % de los pacientes presentan hipercalcemia (Bao 2020), que suele producirse como parte de una enfermedad sintomática. Entre los signos y síntomas de la hipercalcemia pueden encontrarse los siguientes:

- Trastornos del sistema nervioso (confusión, coma y deterioro de la conciencia)
- Debilidad muscular
- Inflamación del páncreas
- Estreñimiento
- Sed
- Poliuria
- Acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma
- Insuficiencia renal aguda

La hipercalcemia leve (calcio entre 2,6 y 2,9 mmol/l) puede tratarse con rehidratación oral o intravenosa. La hipercalcemia moderada o grave (calcio  $\geq$  2,9 mmol/l) debe tratarse con administración intravenosa de solución salina. Es preciso garantizar la producción urinaria adecuada administrando un diurético de asa para impedir

la sobrecarga del volumen y favorecer la excreción renal del calcio (tabla 6). [El tratamiento de la hipercalcemia se describe con más detalle en el módulo 4]

### Insuficiencia renal

La disfunción renal es una complicación frecuente y potencialmente peligrosa del mieloma. Alrededor del 20 % de los pacientes presentan insuficiencia renal (definida como creatinina sérica alta  $>$  2 mg/dl o tasa de filtración glomerular establecida  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en el momento del diagnóstico (Dimopoulos 2021). Esto es reversible en la mayoría de los casos después de instaurar el tratamiento del mieloma. Sin embargo, en algunos pacientes, puede manifestarse una disfunción renal permanente, que puede hacer necesario el tratamiento renal sustitutivo. La insuficiencia renal se produce debido al daño causado por la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, pero hay que tener en cuenta otras etiologías, como la hipocalcemia, la depleción de volumen y la hiperuricemia, así como los medicamentos nefrotóxicos o el contraste intravenoso (NCCN 2024). Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de mortalidad (tabla 6). [El tratamiento de la insuficiencia renal se describe con más detalle en el módulo 4]

### Dolor óseo

La enfermedad ósea resultante de una lesión ósea lítica puede ser focal o difusa y puede causar dolor, fractura patológica, compresión espinal e hipercalcemia. El dolor óseo se presenta en el 60 % de los pacientes en el momento

**Tabla 6. Signos y síntomas del mieloma múltiple que requieren tratamiento inmediato**

Signos y síntomas iniciales	Tratamiento
Hipercalcemia	Hidratación; supervisión del estado hídrico; administración de bifosfonatos
Creatinina alta/insuficiencia renal	Proporcionar una hidratación adecuada mediante infusión i.v. u oral, supervisar el estado de los líquidos para evitar hipervolemia; evitar fármacos nefrotóxicos; corregir las anomalías metabólicas concomitantes (es decir, hipercalcemia, hiperuricemia); derivar a nefrología; administrar alopurinol
Dolor óseo	Administrar paracetamol o tramadol u otro analgésico; evitar el uso de medios de contraste para TC hasta que se estabilice la función renal; radioterapia paliativa por compresión inminente de la médula y tratamiento del dolor
Fractura patológica	Tratar el dolor; estabilizar la zona afectada; derivar al ortopedista
Infección	Realizar cultivos para identificar la causa patógena; administrar antibióticos o antivirales; evitar antibióticos nefrotóxicos
Anemia/hemoglobina baja	Administrar estimulantes de la eritropoyesis

i.v.: intravenoso; TC: tomografía computarizada  
Fuentes: Kumar 2020; Monteith 2023

## Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

del diagnóstico, y el 60 % de los pacientes sufren fracturas patológicas durante la progresión de la enfermedad (Melton 2005). Las lesiones óseas y sus secuelas pueden limitar las actividades de la vida diaria y la calidad de vida (Roodman 2009) (**tabla 6**). [El tratamiento de las lesiones óseas y sus secuelas se describe en el módulo 4].

### Supresión de la función hematopoyética

A medida que la médula ósea se llena de células plasmáticas malignas, disminuye la capacidad de las células madre hematopoyéticas para producir nuevas células sanguíneas, lo que provoca anemia, neutropenia y trombocitopenia, que su vez causan síntomas como fatiga, infecciones y hemorragias, respectivamente.

La presencia de anemia en el momento del diagnóstico suele deberse a la supresión de la eritropoyesis por las citocinas relacionadas con el tumor, insuficiencia renal o carencias de vitaminas y hierro (Katzel et al., 2007). Es posible que el paciente tenga síntomas de anemia, como dificultad respiratoria, fatiga o mareos. El tratamiento del mieloma múltiple suele mejorar la eritropoyesis, y la administración de eritropoyetina puede corregir la anemia sintomática (**tabla 6**). [El tratamiento de la anemia se describe con detalle en el módulo 4]

¿Cómo sería la curación del mieloma múltiple? Aquí se definen tres opciones diferentes (IMF 2022):

- Curación funcional: el paciente se encuentra en remisión prolongada del mieloma, pero aún se detecta una pequeña cantidad de enfermedad residual.
- Supervivencia relativa normal: el paciente se encuentra en remisión prolongada del mieloma y ha alcanzado un punto en el que la supervivencia es parecida a la de la población general.
- Curación real: el mieloma ya no es detectable. El problema aquí son los límites de detección de los métodos analíticos existentes actualmente y, por lo tanto, la distinción entre curación funcional y supervivencia relativa normal.

Para saber si aún existe enfermedad residual mínima (ERM), en los últimos años se han creado herramientas de diagnóstico que utilizan la citometría de flujo o métodos de biología molecular. Con ellas se puede examinar la negatividad de la ER en pacientes con mieloma después de un tratamiento eficaz. En la práctica clínica actual, las pruebas de ERM deben servir de base para tomar decisiones terapéuticas (Bertamini et al. 2021).

Un componente importante de la iniciativa «Black Swan» es el estudio «Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma» (iStopMM) (Rögnvaldsson et al. 2021). Como parte de este estudio de detección, se ofrecerá a todos los residentes en Islandia nacidos antes de 1976 la posibilidad de someterse a detección de GMSI (gammapatía monoclonal de significado indeterminado). Los pacientes en los que se detecte GMSI serán distribuidos aleatoriamente en tres posibles grupos del estudio. En el grupo 1 no se contacta con los pacientes y, en consecuencia, la GMSI sigue su curso tal y como lo haría si no se hubiera detectado. En el grupo 2 se siguen las directrices actuales para esta afección. En el grupo 3 los pacientes reciben un tratamiento más intensivo. Con el estudio iStopMM se pueden obtener información importante sobre las ventajas y desventajas de la detección de la GMSI y se puede hacer un cambio de paradigma que lleve a un tratamiento más temprano y, por lo tanto, a una posible prevención del desarrollo del mieloma múltiple.

Otro aspecto fundamental es el tratamiento precoz en la fase del MMQ (mieloma múltiple quiescente), que ya se está investigando en varios estudios. En el estudio CESAR, los pacientes con MMQ que tenían alto riesgo de progresión a mieloma múltiple recibieron una pauta establecida para la enfermedad. La supervivencia sin progresión (SSP) a 5 años fue del 95 % y la supervivencia global (SG) del 94 % (Mateos et al. 2021). En el estudio ASCENT, que actualmente tiene una SSP del 90 %, se llegó a conclusiones similares (Kumar et al. 2022).

# Módulo II: Mieloma múltiple: diagnóstico y estadificación

## Bibliografía

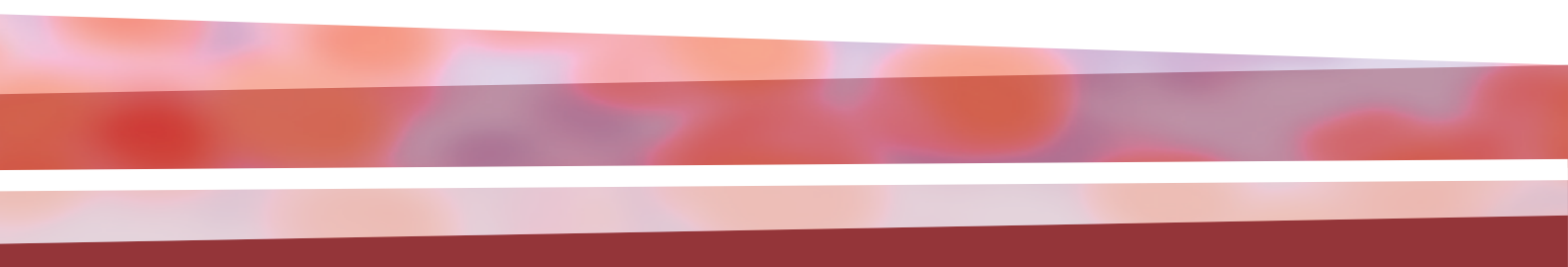
- Bao L, Wang Y, Lu M, et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Medicine* 2020; 9:8962-8969
- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the international staging system (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the harmony project. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40:3406-3418
- Dimopoulos M, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021;3:309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- Dvorak C. Common complaints, difficult diagnosis: Multiple myeloma. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2006;18(5): 190–194. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2006.00122>
- Howell DA, Hart RI, Smith AG, et al. Myeloma: Patient accounts of their pathways to diagnosis. *PLoS One*. 2018;13(4), e0194788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194788>
- Howell DA, Smith A, Appleton S, et al. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival -- findings from a UK population-based study. *British Journal of Haematology* 2017; 177:67-71
- International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. Available at: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
- Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2007;57(5):301–318. <https://doi.org/10.3322/CA.57.5.301>
- Kumar L, Nair S, Vadlamani SP, Chaudhary P. Multiple myeloma: an update. *Journal of Current Oncology* 2020; 1:72-80
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007; 21;356(25):2582-90
- Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos M.A. et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer Journal* 2020; 10:102. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3>
- Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(3):487–493.
- Monteith BE, Sandhu L, Lee AS. Management of multiple myeloma: A review for general practitioners in oncology. *Current Oncology* 2023; 30:4382-4401
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2024: Multiple Myeloma. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf). Accessed January 2024
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(26):2863–2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 5(12):e53journal8-48.
- Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Haematology* 2016; 97:416-429
- Roodman, G. D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009;23(3):435–441. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.336>
- Ross FM, Avet-Loiseau H, Amey G, et al, on behalf of the European Myeloma Network. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012;97(8):1272–1277. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056176>
- Sive J, Cuthill K, Hunter H, et al, on behalf of the British Society of Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: A British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *British Journal of Haematology* 2021; 193(2):245–268. <https://doi.org/10.1111/bjh.17410>
- Talamo G, Farooq U, Zangari M, et al. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2010;10(6): 464–468. <https://doi.org/10.3816/CLML.2010.n.080>
- Vakiti A, Padala SA, Mewawalla P. Myeloma Kidney. [Actualizado en junio de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499952/>. Consultado en enero de 2024
- Visram A, Cook J, Warsame R. Smoldering multiple myeloma: evolving diagnostic criteria and treatment strategies. *Hematology American Society Hematology Education Program*. 2021:673-681.



# Notas

---

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



### Datos breves

- Independientemente de si un paciente es apto o no para un trasplante de células madre autólogo (TCMA), el enfoque del tratamiento del mieloma se debe basar en factores individuales, tales como las características de la enfermedad, la edad del paciente, la presencia de comorbilidades y las preferencias personales.
- Antes de iniciar cualquier tratamiento para el mieloma múltiple, hay que tener en cuenta aspectos relacionados con los cuidados complementarios para evitar complicaciones tempranas que puedan perjudicar los resultados terapéuticos.
- El triplete o triple terapia [bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRd) o daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DRd)] es el tratamiento de primera línea habitual recomendado para todos los pacientes aptos para trasplante. Esta pauta da lugar a mejores tasas de respuesta y profundidad de respuesta, así como mayores tasas de supervivencia sin progresión (SSP) y supervivencia global (SG).
- El TCMA en tándem (un segundo ciclo de tratamiento de dosis alta y TCMA en los 6 meses siguientes al primer ciclo) podría estar recomendado en algunos pacientes, especialmente en los que padecen enfermedad de alto riesgo.
- También se recomienda un triplete (VRd o DRd) para los pacientes recién diagnosticados no aptos para trasplante, ya que se ha demostrado su superioridad frente a una pauta con dos fármacos en cuanto a las tasas de SSP y SG.
- En el momento del diagnóstico, la mediana de edad es de 69 años y el 33 % de los pacientes tienen > 75 años. La finalidad de tratar a esta población es evitar el infratratamiento de los pacientes de edad avanzada y también el sobretatamiento de los pacientes mayores frágiles.
- Las monoterapias se utilizan con poca frecuencia para tratar el mieloma. La politerapia podría exacerbar los efectos secundarios conocidos de los fármacos individuales o causar interacciones medicamentosas. Conocer los acontecimientos adversos, sus manifestaciones y el tratamiento preventivo es clave para una buena práctica oncológica.

# Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

---

- A. Introducción
- B. Tratamiento de pacientes recién diagnosticados aptos para trasplante
  - a. Trasplante de células madre autólogo para pacientes recién diagnosticados aptos para trasplante
    - i. Evaluación previa al trasplante
    - ii. Tratamiento de inducción
    - iii. Obtención o extracción de células madre
    - iv. Pauta de acondicionamiento
    - v. Infusión de células madre
    - vi. Injerto
    - vii. Seguimiento
    - viii. Tratamiento de consolidación postrasplante
    - ix. Tratamiento de mantenimiento
- C. Tratamiento de pacientes recién diagnosticados no aptos para trasplante
  - a. Tratamiento principal
  - b. Pacientes de edad avanzada y frágiles
  - c. Pacientes con comorbilidades
- D. Tratamiento de mantenimiento
  - a. Pacientes trasplantados
  - b. Pacientes no trasplantados
- E. Tratamiento del mieloma múltiple recidivante y resistente
- F. Mieloma múltiple durante el embarazo
- G. Cuidados complementarios
  - a. Radioterapia
- H. Medidas de enfermería relacionadas con los fármacos de uso común en el tratamiento del mieloma múltiple
- I. Tratamientos complementarios
- J. Perspectivas terapéuticas futuras
- K. Recursos para profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores
- L. Bibliografía
- M. Apéndice 1



## Introducción

Un mayor conocimiento del microentorno de la médula ósea ha llevado al uso de nuevas combinaciones de tratamientos y al desarrollo de nuevos fármacos. Aunque el mieloma múltiple no tiene cura, los medicamentos recientes y los que están por venir ofrecen opciones para tratar con eficacia esta patología.

Como las células del mieloma dependen del microentorno de la médula ósea para crecer y sobrevivir, alterar ese microentorno podría servir para combatir la enfermedad. Los nuevos fármacos no solo se dirigen a la propia célula del mieloma, sino también a los mecanismos del microentorno de la médula ósea subyacentes a los cambios genéticos celulares que, en el caso del mieloma múltiple, provocan un crecimiento y división anómalos de las células plasmáticas. Dado que los diversos medicamentos tienen dianas moleculares diferentes, el uso combinado de productos con distintos mecanismos de acción podría tener un efecto sinérgico y proporcionar una mejor respuesta al tratamiento.

El primer paso para evaluar las opciones terapéuticas en los pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado es establecer si son candidatos a un tratamiento de dosis alta y al [trasplante de células madre autólogo \(TCMA\)](#). Actualmente, la edad avanzada y la insuficiencia renal ya no son contraindicaciones absolutas para el trasplante, y todos los pacientes deben ser derivados a un centro de trasplantes para evaluar su idoneidad para un TCMA. Según las directrices internacionales, se recomienda administrar un tratamiento de inducción seguido de un tratamiento de dosis alta con TCMA a los pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que gocen de un buen estado de salud y no presenten comorbilidades perjudiciales. En dos estudios en los que se comparó el TCMA temprano con el tratamiento sistémico tras una inducción en triplete con medicamentos nuevos, la [supervivencia sin progresión \(SSP\)](#) mejoró en el grupo del TCMA temprano (Attal 2017; Cavo 2020). Aún existe cierto debate en la comunidad médica sobre la necesidad de realizar el TCMA como tratamiento primario frente a posponer el tratamiento hasta la recidiva de la enfermedad. Aunque se han observado mejoras en la SSP con el TCMA inmediato, el seguimiento a largo plazo no ha mostrado diferencias en la [supervivencia global \(SG\)](#) ni en el tiempo transcurrido hasta la segunda progresión. Aún así, los resultados de los estudios sugieren que incluso con un tratamiento de inducción eficaz, el trasplante tiene un papel, aunque puede retrasarse hasta el momento de la recidiva sin que ello afecte a la SG (Kumar 2021). Esto significa que los pacientes pueden elegir el momento de someterse al TCMA.

Independientemente de si un paciente es apto o no para el trasplante, el enfoque de cada fase del tratamiento se debe basar en factores individuales, tales como las características de la enfermedad, la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, el estado funcional y las preferencias personales. El tratamiento inicial del mieloma debería:

- Reducir la cantidad de proteína M (medida por electroforesis de proteínas séricas) o cadenas ligeras (medidas con la prueba de cadenas ligeras libres) a la concentración más baja posible [ver [módulo 2](#)].
- Eliminar las células del mieloma de la médula ósea (medidas con pruebas de [enfermedad residual mínima \[ERM\]](#)).
- Mejorar la calidad de vida con el menor número posible de efectos secundarios del tratamiento.
- Proporcionar el periodo de respuesta más largo posible antes de la primera recidiva.
- Prolongar la supervivencia global (MMRF 2023).

Los fármacos tóxicos para las células madre, como las nitrosoureas o los alquilantes, afectan a la reserva de células madre. Hay que evitar pautas que contengan estos medicamentos (especialmente el melfalán) en las personas que sean posibles candidatos a un TCMA hasta que se obtengan las células madre.

Es importante tener en cuenta los cuidados complementarios en todos los pacientes en el momento del diagnóstico. En el momento de la presentación, aproximadamente el 80 % de los pacientes presentan enfermedad ósea y hasta el 33 % tienen afectación renal. Los problemas concomitantes, como la hipercalcemia, la hiperviscosidad y los episodios de coagulación o trombóticos, deben tratarse con las medidas adecuadas antes de iniciar el tratamiento. Es fundamental prestar especial atención a los cuidados complementarios para que no haya complicaciones tempranas que puedan poner en peligro el resultado terapéutico.

## Tratamiento de pacientes recién diagnosticados aptos para trasplante

El mieloma múltiple recién diagnosticado suele ser sensible a diversas clases de fármacos, entre las que se incluyen las siguientes:

- Inmunomoduladores (IMiD): p. ej., lenalidomida, talidomida, pomalidomida.
- Inhibidores del proteasoma (IP): p. ej., bortezomib, carfilzomb, ixazomib.

# Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

**Tabla 1. Pautas preferidas para el tratamiento principal de pacientes aptos para trasplante**

<p>Pautas preferidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/lenalidomida/dexametasona</li> <li>• Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona<sup>a</sup></li> </ul>
<p>Otras pautas recomendadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab/lenalidomida/bortezomib/dexametasona</li> </ul>
<p>Podrían ser útiles en ciertas circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona<sup>b</sup></li> <li>• Carfilzomib/ciclofosfamida/dexametasona</li> <li>• Bortezomib/doxorubicina/dexametasona</li> <li>• Carfilzomib/ciclofosfamida/dexametasona<sup>a,b,c</sup></li> <li>• Daratumumab/bortezomib/talidomida/dexametasona</li> <li>• Daratumumab/bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona</li> <li>• Daratumumab/carfilzomib/lenalidomida/dexametasona<sup>a</sup></li> <li>• Dexametasona/talidomida/cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamida/etopósido/bortezomib<sup>d</sup> (VTD-PACE)</li> <li>• Isatuximab-irfc/lenalidomida/bortezomib/dexametasona</li> </ul>

<sup>a</sup> El ixazomib puede sustituirse por carfilzomib en determinados pacientes; <sup>b</sup> se prefiere principalmente como tratamiento inicial en los que padecen insuficiencia renal aguda o en los que no tienen acceso a un inhibidor del proteasoma (inhibidor del proteasoma/lenalidomida/dexametasona). Considerar el cambio a un inhibidor del proteasoma/lenalidomida/dexametasona una vez que mejore la función renal; <sup>c</sup> opción de tratamiento para pacientes con insuficiencia renal o neuropatía periférica; <sup>d</sup> generalmente reservado para el tratamiento del mieloma múltiple agresivo.  
Adaptado de: NCCN 2024

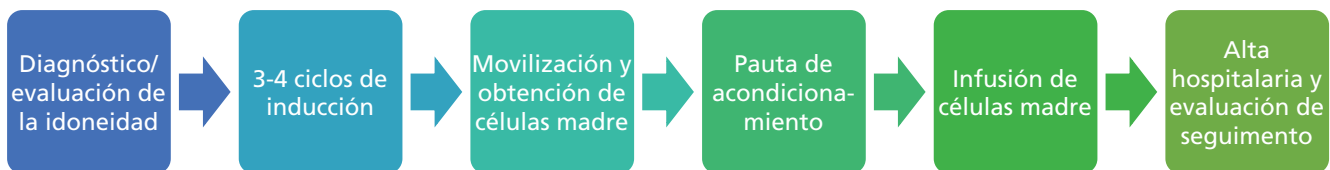
- Anticuerpos monoclonales: p. ej., daratumumab, elotuzumab.

A los pacientes con mieloma activo o sintomático y considerados aptos para trasplante se les administra inicialmente un tratamiento de primera línea, seguido de quimioterapia de dosis alta y TCMA (NCCN 2024). Los objetivos clave del tratamiento de los pacientes que por lo demás están sanos y son aptos para el trasplante son prolongar la supervivencia y mejorar la profundidad y duración de la respuesta (Mateos 2019).

La mayoría de los expertos y centros de tratamiento recomiendan una pauta de tres fármacos como tratamiento estándar de primera línea para todos los pacientes aptos para trasplante (**tabla 1**). Esta recomendación se basa en las mejoras tasas de respuesta y la profundidad de la respuesta, así como en las tasas de SSP y SG más prolongadas observadas con dichas pautas. Actualmente se desaconsejan los tratamientos con dos fármacos (tratamiento doble) en pacientes aptos para trasplante.

## Trasplante de células madre autólogo (TCMA)

El TCMA consiste en extraer células madre hematopoyéticas de la sangre e infundirlas tras una pauta de acondicionamiento con quimioterapia, con o sin radioterapia (**figura 1**). En el caso del TCMA, las células madre se obtienen de la sangre periférica del propio paciente. Las células madre se infunden por vía intravenosa después de varios ciclos de quimioterapia. El TCMA produce altas tasas de respuesta y sigue siendo el tratamiento de referencia después del tratamiento primario para los pacientes aptos (NCCN 2024). [Los términos relacionados con el trasplante de células madre hematopoyéticas se presentan y explican en el **apéndice 1**].



**Figura 1. Fases del trasplante de células madre autólogo (TCMA).** El TCMA es un proceso que consta de varios pasos. Una vez constatada la idoneidad, los pacientes reciben un tratamiento de inducción. Se pueden administrar fármacos en monoterapia o combinados para movilizar a las células madre de la médula ósea hacia la sangre periférica. La obtención de células madre puede durar entre 4 y 6 horas e incluir sesiones de aféresis para recoger una cantidad suficiente. Los hemogramas se encuentran en su nivel más bajo (nadir) a los 5 o 10 días del trasplante. Los signos de injerto suelen ser evidentes entre los 10 y 14 días posteriores al trasplante. El tratamiento del mieloma después del trasplante podría implicar un segundo trasplante o un tratamiento de consolidación o mantenimiento, según la respuesta. Adaptado de: Miceli 2013

**Tabla 2. Pautas de inducción para pacientes aptos para trasplante**

Pauta	Antineoplásicos
Pautas en triplete	Bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRd) Daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DRd)
Pautas en cuadruplete <sup>a</sup>	Daratumumab/bortezomib/talidomida/dexametasona (Dara-VTd) Daratumumab/bortezomib/lenalidomida/dexametasona (Dara-VRd)
Combinaciones de varios fármacos	Pautas con antraciclinas: Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (PAD) Combinaciones de varios fármacos: Bortezomib/dexametasona/talidomida/cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamida/etopósido (VDT-PACE)

<sup>a</sup> Las pautas en cuadruplete están restringidas actualmente a pacientes aptos para trasplante con 2 o 3 factores de alto riesgo.  
Adaptado de: Rajkumar 2022

El TCMA en tándem (un segundo ciclo planificado de tratamiento de dosis alta y TCMA en los 6 meses siguientes al primer ciclo) podría estar recomendado en algunos pacientes, especialmente en los que padecen enfermedad de alto riesgo (Mateos 2019). En una revisión de los resultados a largo plazo del TCMA se descubrió que el TCMA en tándem para el mieloma múltiple recién diagnosticado podría ser superior en cuanto a prolongar la SSP que el solo el TCMA después de una pauta de tratamiento de inducción con bortezomib (Petrucci 2016). La repetición del TCMA puede considerarse en el momento de la recidiva de la enfermedad o como una opción para pacientes con enfermedad progresiva cuidadosamente seleccionados (NCCN 2024).

### Evaluación previa al trasplante

La quimioterapia de dosis alta seguida de TCMA es un tratamiento consolidado y aceptado para el mieloma múltiple de diagnóstico reciente. La edad avanzada y la insuficiencia renal no son contraindicaciones absolutas para el trasplante. Por lo tanto, es importante derivar al paciente a un centro de trasplantes para que evalúen si es apto para el trasplante.

Puesto que los fármacos tóxicos para las células madre, como las nitrosoureas o los alquilantes, afectan a la reserva de células madre, deben evitarse pautas con estos medicamentos (especialmente el melfalán) en pacientes que sean posibles candidatos a un TCMA hasta que se hayan obtenido las células madre.

### Tratamiento de inducción

En los pacientes aptos para trasplante, la primera fase es el tratamiento de inducción. Este comienza una vez confirmado el diagnóstico de mieloma múltiple sintomático y cuando se ha determinado que la idoneidad para un TCMA.

Normalmente, los pacientes aptos para trasplante reciben de 4 a 6 ciclos de tratamiento de inducción antes de la extracción de las células madre (Dimopoulos 2021) (tabla 2). Después, pueden someterse a un TCMA de primera línea o reanudar el tratamiento de inducción y retrasar el TCMA hasta la primera recidiva (Rajkumar 2022). Los objetivos de la inducción son:

- Reducir la carga del mieloma.
- Mejorar los síntomas.
- Crear las condiciones necesarias para obtener satisfactoriamente las células madre.

La pauta preferida para la inducción es bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRd), que probablemente ofrece el mejor perfil de riesgo-beneficio de todos los tripletes (NCCN 2024; Dimopoulos 2021). Además, se asocia a mejores tasas de respuesta, de profundidad de la respuesta y de SSP, pero aún no ha sido autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Las pautas combinadas más utilizadas para el tratamiento de inducción en Europa son bortezomib/talidomida/dexametasona (VTd) y bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (VCd) (Mateos 2019).

Los indicios clínicos hallados en los ensayos comparativos del TCMA temprano frente a la reanudación del tratamiento de inducción y el retraso del TCMA hasta la primera recidiva señalan una mejora de la SSP con una pauta de inducción de tres fármacos seguida de la extracción de células madre y el TCMA (Cavo 2020; Attal 2017; Cavo 2017). Faltan investigaciones clínicas que demuestren que la mejora de la SSP también supone una mejora de la SG. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de postergar el TCMA en los pacientes con mieloma múltiple de riesgo estándar que prefieran esta pauta por motivos personales y logísticos (Rajkumar 2022).

## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

La pauta en cuadruplete (daratumumab/bortezomib/talidomida/dexametasona [DaraVTD]) es más eficaz que el triplete, pero todavía no se dispone de datos derivados de estudios comparativos. DaraVTD está autorizado por la EMA y, a día de hoy, es el tratamiento de inducción habitual antes del TCMA. (Cabe destacar que la talidomida apenas se utiliza en EE. UU.).

Los datos del ensayo MASTER, en el que se comparó una combinación de cuatro fármacos activos contra el mieloma seguida de TCMA, indican que los resultados en los pacientes con ninguna o con una anomalía de alto riesgo fueron excelentes al usar una inducción en cuadruplete (Costa 2023). En este ensayo, la mayoría de los pacientes alcanzaron la negatividad de la ERM y se mantuvieron estables sin tratamiento.

### Obtención o extracción de células madre

La movilización de las células madre es un proceso en el que se pueden utilizar fármacos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G), para conseguir que las células madre de la médula ósea se desplacen a la sangre, facilitando así la obtención de células madre periféricas. No está demostrado que la movilización de células madre mediante quimioterapia, a menudo combinada con citocinas, sea claramente superior al uso del factor de crecimiento solo.

La extracción de células madre de sangre periférica se lleva a cabo mediante aféresis y puede iniciarse 4 o 5 días o 2 o 4 semanas después de administrar los fármacos de movilización. Durante la aféresis, se extrae sangre al paciente mediante una máquina y se centrifuga a alta velocidad en una cámara de centrifugación que separa las células madre de la sangre. Los componentes sanguíneos restantes se reinfunden. Quizá se necesiten varias sesiones de aféresis para obtener un número suficiente de células madre, y las que se extraen pueden almacenarse para su uso posterior (para obtener más información, consulte las directrices de movilización de células madre hematopoyéticas y aféresis del EBMT). En pacientes jóvenes, se recomienda extraer una cantidad de células madre hematopoyéticas suficiente como para realizar al menos dos trasplantes.

### Pauta de acondicionamiento

El acondicionamiento se refiere al tratamiento iniciado inmediatamente antes de la infusión de células madre. Prepara el microentorno de la médula ósea para aceptar las células trasplantadas (García 2015). El melfalán en dosis altas (200 mg/m<sup>2</sup>) sigue siendo la pauta de acondicionamiento habitual para el mieloma múltiple (Dimopoulos 2021), aunque el melfalán se asocia a mucositis grave, posible cardiotoxicidad y, en raras

ocasiones, encefalopatía. La dosis puede reducirse a 100-140 mg/m<sup>2</sup> si el paciente presenta fragilidad o tiene comorbilidades, o si la concentración de creatinina sérica es  $\geq 2$  mg/dl.

### Infusión de células madre

La infusión de células madre tiene lugar generalmente entre 24 y 48 horas después de administrar el melfalán, lo que permite que el organismo haya eliminado por completo este fármaco y evita la citotoxicidad de las células madre infundidas. Las células madre recogidas se infunden de forma parecida a una transfusión de sangre.

### Injerto

El injerto de células madre, o la recuperación hematológica, es el tiempo necesario para que las células madre hematopoyéticas se desplacen de la sangre periférica a la médula ósea y empiecen a repoblarla. Las estirpes celulares de sangre periférica se recuperan entre 8 y 40 días después del trasplante de células madre, y la cifra absoluta de neutrófilos alcanza un nivel normal aproximadamente a las 2 o 4 semanas (Wilton 2023).

### Seguimiento

Los criterios uniformes de respuesta del International Myeloma Working Group (IMWG) son los preferidos para determinar la respuesta al tratamiento (Kyle 2009). La evaluación de la respuesta al tratamiento suele hacerse a los 2 o 3 meses del TCMA y, a partir de entonces, se lleva a cabo un seguimiento de los pacientes cada 3 o 4 meses. Las pruebas realizadas en la evaluación de seguimiento suelen ser las siguientes:

- Análisis de proteína M en suero u orina.
- Análisis de cadenas ligeras libres en suero.
- Biopsia de médula ósea en pacientes sin enfermedad medible.
- Evaluación de la enfermedad residual mínima mediante citometría de flujo multiparamétrica para identificar a los pacientes con riesgo de peores resultados (Engelhardt 2014; Shah 2015).

### Tratamiento de consolidación postrasplante Konsolidierungsbehandlung nach der Transplantation

El tratamiento de consolidación es un término que designa la administración de un ciclo corto de tratamiento, normalmente con 2 o más fármacos, antes del tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Hasta la fecha, el tratamiento de consolidación después del TCMA no está consolidado como tratamiento de referencia ni en EE. UU. (Rajkumar 2022) ni en Europa (Dimopoulos 2021).



## Tratamiento de mantenimiento

Se recomienda administrar un tratamiento de mantenimiento después del TCMA y se debe considerar al acabar los 8 a 12 ciclos de tratamiento inicial en los pacientes no aptos para trasplante. La lenalidomida es el tratamiento estándar de mantenimiento tanto para los que son aptos para el trasplante como para los que no lo son (NCCN 2024), pese a que parece haber un mayor riesgo de carcinomas secundarios, especialmente después del trasplante o de pautas que contienen melfalán. Aun así, los resultados de un metanálisis indican una mejora significativa de la SSP y una tendencia hacia la SG con el mantenimiento con lenalidomida, comparado con la ausencia de mantenimiento o el placebo (McCarthy 2017). El mantenimiento con bortezomib más lenalidomida suele emplearse en pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo (Rajkumar 2022). Aunque hay pruebas verificadas que respaldan el tratamiento de mantenimiento, faltan datos sobre la duración óptima.

## Trasplante alogénico

El papel del trasplante alogénico y alogénico no mieloablativo en el mieloma múltiple es controvertido. La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento y los índices de enfermedad de injerto contra huésped son bastante elevados con este tratamiento.

El trasplante alogénico no ofrece ventajas para la SG, ni siquiera en la enfermedad de alto riesgo, en comparación con el TCMA en tándem (Dimopoulos 2021).

## Tratamiento de pacientes recién diagnosticados no aptos para trasplante

Aunque las opciones terapéuticas para pacientes no aptos para trasplante eran bastante limitadas hace algunos años, en la actualidad existen numerosas opciones con tasas de respuesta cada vez mejores. Muchas pautas para pacientes aptos para trasplante también son adecuadas para quienes no son aptos para un trasplante, como VRd (pauta preferida) y DRd. Se recomiendan pautas de dos fármacos en los pacientes de edad avanzada o frágiles.

En Europa, la pauta terapéutica para los pacientes con mieloma sintomático que no son candidatos a recibir un TCMA se basa en gran medida en los resultados de un estudio de fase III que comparó bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRd) con lenalidomida/dexametasona. En él se demostró la superioridad del triplete frente a la pauta con dos fármacos en cuanto a la SSP y la SG (Durie 2017), y sentó las bases para que la EMA autorizara el uso

de bortezomib/lenalidomida/dexametasona en pacientes no aptos para trasplante (Dimopoulos 2021).

La autorización y el uso de daratumumab añadido a lenalidomida/dexametasona (DRd) condujo a una mejora significativa de la SSP en los pacientes no aptos para trasplante (Kumar 2020). En concreto, las actualizaciones del ensayo clínico MAIA demostraron una SSP estimada del 60 % a los 48 meses con el triplete DRd frente al 38 % con el tratamiento doble de lenalidomida/dexametasona (Kumar 2021).

En la **tabla 3** se presentan las recomendaciones de la NCCN sobre las pautas terapéuticas para pacientes recién diagnosticados candidatos a trasplante.

**Tabla 3. Tratamiento principal para pacientes no aptos para trasplante**

Pautas preferidas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRd)</li><li>• Daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DRd)</li></ul>
Otras pautas recomendadas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Daratumumab/bortezomib/melfalán/prednisona</li><li>• Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona</li><li>• Daratumumab/ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona</li></ul>
Adaptado de: NCCN 2024

## Pacientes de edad avanzada y frágiles

El mieloma múltiple afecta predominantemente a los adultos de edad avanzada. En el momento del diagnóstico, la mediana de edad es de 69 años, el 32 % de los pacientes tienen entre 65 y 74 años y el 33 % tienen 75 años o más (según los datos de 2016-2020 del SEER en todas las razas y ambos sexos) (NCI 2022). Los adultos de edad avanzada representan un grupo heterogéneo con grandes variaciones en el estado funcional y los resultados generales relacionados con la enfermedad (Nguyen 2021). Los resultados no solo difieren dentro de este grupo, sino también entre los pacientes mayores y los más jóvenes. Por ejemplo, mientras que la SSP en los pacientes de edad avanzada con mieloma parece ser similar a la de los más jóvenes, en los estudios poblacionales se ha demostrado que la mejora en la SG es escasa en los pacientes mayores tras la autorización de tratamientos más recientes (Fiala 2020). Asimismo, las poblaciones del mundo real suelen mostrar peores resultados que las de los ensayos clínicos, y la edad avanzada se asocia a una menor probabilidad de recibir tratamiento (Malecek 2018). Los autores de un estudio en el que se investigó el tipo de tratamiento y el

## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

resultado de los pacientes mayores de 80 años descubrieron que los nuevos fármacos producen un beneficio de supervivencia parecido entre los pacientes de más edad, aunque el uso de cualquier tratamiento sistémico en este grupo está limitado por la tolerabilidad (Fiala 2020).

La finalidad de tratar a pacientes de edad avanzada es evitar su infratratamiento y también el sobretatamiento de los pacientes mayores frágiles (2020). Un tratamiento insuficiente puede aumentar la carga de la enfermedad y un tratamiento excesivo puede provocar grandes toxicidades, a veces graves, que impidan continuar administrándolo. Cualquiera de estas dos situaciones puede perjudicar la calidad y la esperanza de vida.

Realizar una evaluación geriátrica exhaustiva y, en función de los resultados, una evaluación de la fragilidad del paciente con anterioridad al tratamiento del mieloma, ayuda a adaptar mejor los cuidados y puede evitar tanto el sobretatamiento como el infratratamiento. En pacientes de 65 años o más, la evaluación geriátrica debería incluir, como mínimo, una evaluación del estado funcional, el rendimiento físico, las caídas, las comorbilidades, la depresión, el apoyo y las actividades sociales, así como el estado nutricional y la cognición (Mohile 2018) (**cuadro 1**). La evaluación geriátrica es un proceso tanto diagnóstico como terapéutico en el que se examinan diversos aspectos del paciente de edad avanzada y sirve para detectar numerosos problemas de salud, incluso en personas con un buen estado funcional (Hamaker 2014). Del mismo modo, evaluar el nivel de fragilidad del paciente puede aportar información para estratificarlo y definirlo mejor según su aptitud física y su capacidad para tolerar el tratamiento.

La fragilidad se define como un estado de vulnerabilidad a resultados sanitarios adversos cuando se expone a la persona a un factor externo causante de estrés (Ahmed 2007). Aunque la fragilidad está relacionada con la edad, la mayor edad cronológica no equivale a fragilidad, lo que genera heterogeneidad en el proceso de envejecimiento. Debido a que hay pocas pautas terapéuticas concebidas específicamente para pacientes frágiles, estos suelen recibir tratamientos probados en pacientes mayores que están en buena forma física, por lo que quizá no sean apropiados para su grado de funcionamiento fisiológico. Los tratamientos eficaces en pacientes frágiles se deben adaptar para luchar contra la enfermedad y minimizar al mismo tiempo tanto la toxicidad como la suspensión del tratamiento. El objetivo debe ser que los pacientes sigan asintomáticos el mayor tiempo posible, mantengan el estado funcional y la independencia y mejoren su calidad de vida (Larocca 2015; Mehta 2010). Si se administra una pauta más suave con un mejor perfil de seguridad, se puede controlar la enfermedad con un impacto menos negativo en la calidad de vida.

La fragilidad se está teniendo en cuenta cada vez más en los ensayos clínicos del mieloma múltiple. Según los

### Cuadro 1. Ejemplos de aspectos evaluados para realizar una evaluación geriátrica completa

Capacidad funcional
• Actividades de la vida diaria (AVD) <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Actividades de la vida diaria de Katz (AVDK)</li></ul>
• Actividades de la vida diaria instrumentales (AVDI) <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Actividades de la vida diaria instrumentales de Lawton (AVDIL)</li></ul>
Salud física
• Pruebas de detección de la enfermedad
• Nutrición <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Herramientas: Minievaluación nutricional (Mini Nutritional Assessment, MNA)</li></ul>
• Visión/audición
• Continencia urinaria
• Equilibrio y prevención de caídas
• Osteoporosis
• Polifarmacia
• Comorbilidades <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Índice de comorbilidad de Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI)</li><li>◦ Escala de valoración de la enfermedad acumulada para geriatría (Cumulative illness rating scale for geriatrics, CIRS-G)</li></ul>
Cognición y salud mental
• Minixamen del estado mental (Mini Mental State Examination, MMSE) <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Escala de depresión geriátrica (Geriatric Depression Scale, GDS)</li></ul>
Circunstancias socioambientales

Fuentes: O'Donovan 2015; Wildiers 2014; Mohile 2018

resultados de una revisión sistemática sobre la prevalencia y los desenlaces en pacientes mayores frágiles que participaron en ensayos clínicos del mieloma múltiple, la fragilidad en 43 estudios osciló entre el 17,2 % y el 73,6 % de la cohorte (Mian 2023). En comparación con las poblaciones que no presentan fragilidad, los pacientes frágiles tuvieron peores resultados: la SG a los 18 meses fue del 75 % y 89 %; y la SSP a los 18 meses fue del 54 % y 68 % en los frágiles frente a los no frágiles, respectivamente.

Se han elaborado varias puntuaciones de fragilidad para estratificar el nivel de aptitud física de los pacientes con mieloma múltiple:

- Índice de fragilidad del International Myeloma Working Group (IMWG) (Palumbo 2015)
- Índice revisado de comorbilidad del mieloma (Revised Myeloma Comorbidity Index, Engelhardt 2017)
- Perfil de riesgo del mieloma de la UK Myeloma Research Alliance (Cook 2019)
- Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (EGOC) (<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>)
- Puntuación del riesgo de Mayo (Milani 2016)
- Fragilidad simplificada del Intergroupe Francophone Myélome (IFM) (Facon 2020)

En la práctica del mundo real, el TCMA no está necesariamente restringido a pacientes con menos de 65 años y los médicos establecen la idoneidad para el trasplante en función de la aptitud física o el grado de fragilidad de la persona, en lugar de ceñirse estrictamente a la edad. De hecho, el número de trasplantes en pacientes de edad avanzada ha aumentado en los últimos años y hay dos análisis que respaldan el TCMA para ellos.

Un análisis retrospectivo de una base de datos de 2092 pacientes  $\geq 70$  años que habían recibido un TCMA indicó que la edad en el momento del trasplante no se correlacionaba con una peor SSP, si bien la SG fue inferior en los pacientes de más edad que en el grupo de referencia (los que tenían entre 60 y 69 años). Los resultados sugieren que la edad avanzada no debería ser un obstáculo para derivar o realizar un TCMA (Munshi 2020).

En un análisis exploratorio de un ensayo amplio de eficacia y toxicidad del TCMA en pacientes mayores ( $> 65$  años), el análisis de una población de pacientes emparejados por edad (aptos y no aptos para trasplante) mostró una ventaja significativa asociada al TCMA, con aumentos de la SSP y la SG, que persistió tras el ajuste de las covariables iniciales, incluidas las relacionadas con la fragilidad y la respuesta a la inducción. Los hallazgos del análisis apoyan el uso del TCMA en determinados pacientes de edad avanzada y en buen estado físico que padecen mieloma (Pawlyn 2022).

Se han descrito varios enfoques para someter al TCMA a pacientes mayores o frágiles con mieloma múltiple que no son candidatos a quimioterapia de dosis alta. Existe una

infinidad de nuevas combinaciones de fármacos para ellos y las dosis se ajustan en función de la tolerancia individual (tabla 4). La lenalidomida/dexametasona en dosis bajas, por ejemplo, sigue siendo una opción para estas personas (Kumar 2021).

La dexametasona forma parte del tratamiento del mieloma múltiple desde hace casi 40 años. Se ha demostrado que una pauta de dosis bajas de dexametasona a 20 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días y una reducción posterior a 10 mg cada 2 a 4 semanas en monoterapia o seguida de lenalidomida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años) y estado físico intermedio es eficaz y tiene un perfil de seguridad satisfactorio (Larocca 2021). Es probable que el uso de la dexametasona disminuya considerablemente o incluso se suspenda en los pacientes de más edad y se sustituya por una combinación de lenalidomida y daratumumab subcutáneo en el futuro (Facon 2024).

### Pacientes con comorbilidades

Se calcula que entre el 55 % y el 98 % de los adultos mayores (es decir,  $\geq 60$  años) presentan multimorbilidad (Vetrano 2020), y los adultos mayores que padecen cáncer experimentan una mayor carga de multimorbilidad (Williams 2016). La presencia de una o varias enfermedades concomitantes además del mieloma podría influir en las decisiones de tratamiento, y se ha observado su relación con el aumento de los síntomas, la gravedad y el malestar en los pacientes de edad avanzada con cáncer (Gaudernack 2021). Hay que tomar una serie de precauciones cuando existen comorbilidades comunes (tabla 5).

**Tabla 4. Tratamientos novedosos para pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado**

Pauta terapéutica	Pauta de administración
Bortezomib/melfalán/prednisona	Nueve ciclos de 6 semanas
Bortezomib/melfalán/prednisona	Nueve ciclos de 5 semanas
Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona	Cuatro ciclos de 4 semanas
Daratumumab/bortezomib/melfalán/prednisona	Nueve ciclos de 6 semanas
Lenalidomida/dexametasona	Ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad
Lenalidomida/dexametasona – lenalidomida	Inducción: 9 ciclos de 4 semanas Mantenimiento: hasta la progresión de la enfermedad
Bortezomib/lenalidomida/dexametasona	Inducción: 8 ciclos de 3 semanas Mantenimiento: Ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad
Bortezomib/lenalidomida/dexametasona lite	Inducción: ciclo de 5 semanas Consolidación: ciclos de 6 semanas
Daratumumab/bortezomib/dexametasona	Administración hasta la progresión de la enfermedad

Adaptado de: Mina 2019

## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

Tabla 5. Precauciones que se deben tomar en presencia de comorbilidades frecuentes

Afección comórbida	Precauciones
Diabetes	Hace que los pacientes corran riesgo de hiperglucemia al recibir tratamientos con corticoesteroides. Se deben supervisar las concentraciones de azúcar en sangre, adaptar la medicación hipoglucemiante a la administración de corticoesteroides y, si estos se administran en dosis altas, tener suma precaución. Evaluar exhaustivamente las ventajas de los fármacos neuropáticos en los pacientes con neuropatía diabética.
Cardiopatía	Vigilar el equilibrio hídrico y electrolítico en los pacientes con cardiopatía congestiva o arritmias; evitar las antraciclinas en pacientes con fracción de eyección disminuida; no administrar talidomida a pacientes con bradicardia. Se han notificado acontecimientos adversos cardíacos raros pero potencialmente graves con el bortezomib.
Neumopatía	Se han descrito acontecimientos adversos pulmonares raros pero potencialmente graves (como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda) con el bortezomib. Vigilar la aparición de tos, falta de aliento, dificultad para respirar y cambios en el estado respiratorio. Informar al equipo clínico en caso de disnea grave.

Adaptado de: Gay 2010

Los médicos de la Universidad de Friburgo han creado un índice de comorbilidad para hacer estimaciones del pronóstico y los posibles riesgos del tratamiento de los pacientes con mieloma. Esta evaluación de fácil uso está disponible en: [http://www.myelomacomorbidityindex.org/en\\_calc.html](http://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html).

### Tratamiento de mantenimiento

#### Pacientes trasplantados

Se está administrando un fármaco nuevo, la lenalidomida, poco después del TCMA para mejorar aún más la cantidad y la calidad de la respuesta. En un metaanálisis de más de 1200 pacientes con una mediana de seguimiento de 80 meses se demostró un beneficio significativo de 2,5 años en la SG con el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida (McCarthy 2017).

Aunque el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida se asocia a una mayor frecuencia de infecciones de grado 3 o 4 **neutropenia**, reduce de forma considerable el riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte, en comparación con la ausencia de mantenimiento (Palumbo 2014). No obstante, se sabe que causa mayores tasas de segundas neoplasias malignas primarias, que aparecen antes de la progresión del mieloma (McCarthy 2017),

A pesar del riesgo, la lenalidomida es el tratamiento de referencia (tabla 6) y el único fármaco aprobado por la EMA como monoterapia de mantenimiento para pacientes adultos con mieloma múltiple recién diagnosticado que se han sometido a un TCMA (Dimopoulos 2021). La duración óptima del tratamiento de mantenimiento

sigue siendo objeto de debate. Las ventajas que ofrece el mantenimiento con lenalidomida a los pacientes con una citogenética de alto riesgo no están claras, por lo que podría requerirse un enfoque diferente en esos casos. En resumen, los beneficios en cuanto a la mejora de la SSP gracias al mantenimiento con lenalidomida deben sopesarse frente al aumento de la tasa de neutropenia grave (grados 3 y 4) e infecciones y el riesgo de neoplasias malignas secundarias y otras toxicidades; y se deben comentar las ventajas e inconvenientes con los pacientes (NCCN 2024).

#### Pacientes no trasplantados

El papel del tratamiento de mantenimiento en pacientes recién diagnosticados y aptos para trasplante es controvertido. Aunque la finalidad terapéutica tras la inducción es mantener un resultado favorable, no existe

Tabla 6: Pautas recomendadas para el tratamiento de mantenimiento de pacientes trasplantados

Pautas preferidas:
• Lenalidomida
Otras pautas recomendadas:
• Bortezomib/lenalidomida
Útiles en ciertas circunstancias:
• Bortezomib/lenalidomida <sup>a</sup>
• Carfilzomib/lenalidomida <sup>a</sup>
• Daratumumab +/- lenalidomida <sup>a</sup>
• Ixazomib
<sup>a</sup> Tratamiento doble recomendado para el mieloma múltiple de riesgo alto. Adaptado de: NCCN 2024



un consenso firme en cuanto a la duración del tratamiento. La necesidad y el tipo de tratamiento de mantenimiento dependen de la respuesta individual del paciente al tratamiento de inducción (**tabla 7**). En la mayoría de los casos, se continúa con las pautas aprobadas hasta que se produce progresión o toxicidad inaceptable.

Tabla 7: Pautas recomendadas para el tratamiento de mantenimiento de pacientes no trasplantados
Pautas preferidas:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomida</li> </ul>
Otras pautas recomendadas:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib</li> </ul>
Útiles en ciertas circunstancias:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/lenalidomida<sup>a</sup></li> <li>• Ixazomib</li> </ul>
<sup>a</sup> Tratamiento doble recomendado para el mieloma múltiple de riesgo alto. Adaptado de: NCCN 2024

En los pacientes de edad avanzada o frágiles que no son candidatos a trasplante, el beneficio que aporta un tratamiento de mantenimiento es cuestionable. Actualmente existen pruebas de que el mantenimiento con lenalidomida, tanto en pacientes con un estado físico moderadamente bueno como en pacientes frágiles, proporciona buenos resultados y tiene un buen perfil de seguridad, lo que subraya la necesidad de personalizar el tratamiento conforme al grado de fragilidad de la persona (Bringhen 2020).

Independientemente del estado del trasplante, la toxicidad y la carga del tratamiento podrían limitar los enfoques terapéuticos a largo plazo y hacer que los pacientes prefieran un intervalo sin tratamiento. Esto significa que la tolerabilidad, la carga limitada del tratamiento, la ausencia de toxicidad acumulada o crónica y el escaso impacto sobre la calidad de vida son aspectos importantes que deben tenerse en cuenta para el tratamiento de mantenimiento (Dimopoulos 2020). Al seleccionarlo, es preciso considerar las repercusiones para los pacientes y sus familias, como por ejemplo, los traslados continuos al hospital o las citas con el médico, o para la administración de fármacos por vía intravenosa o subcutánea (Baz 2015).

## Tratamiento del mieloma múltiple recidivante y resistente

Existe una alta probabilidad de recidiva de la enfermedad después de haberla controlado inicialmente. Aunque los nuevos productos terapéuticos han permitido combatir

mejor el mieloma, sigue siendo incurable en gran medida, y los pacientes de alto riesgo quizá no se beneficien de las diversas opciones de tratamiento (Teoh 2021). Por este motivo, el tratamiento de pacientes con enfermedad recidivante suele continuar hasta la siguiente progresión de la enfermedad. A menudo, en los casos de enfermedad recidivante y **resistente al tratamiento**, tanto los médicos como los pacientes están dispuestos a comprometer la calidad de vida y la tolerabilidad, aceptando algunos efectos secundarios con el fin de lograr beneficios a largo plazo (Mateos 2019). No existen definiciones formales de recidiva temprana o tardía, pero en la práctica, las recidivas que se producen en el plazo de un año desde la última línea de tratamiento se consideran tempranas, mientras que las que ocurren más de un año después del último tratamiento se consideran tardías.

Algunas de las estrategias de tratamiento actuales para la enfermedad recidivante-resistente son el cambio de tratamiento (la recidiva tiene lugar en menos de 6 meses), la reexposición a pautas terapéuticas anteriores (recidiva en > 6 meses), el TCMA (progresión > 18 meses en pacientes que no han recibido tratamiento de mantenimiento y después de > 36 meses en los que han recibido un ciclo de tratamiento) o la inscripción en un ensayo clínico (Podar 2021). Son preferibles los tripletes, aunque el uso del tratamiento de reinducción en estos casos no está claro.

En los pacientes para los que un TCMA de rescate no es una opción, debe considerarse una pauta con lenalidomida/dexametasona y la adición, por ejemplo, de daratumumab, ixazomib o carfilzomib si han recibido previamente un tratamiento inicial con bortezomib sin lenalidomida o daratumumab. La combinación de daratumumab/lenalidomida/dexametasona proporcionó una SSP del 83 % a los 12 meses y del 68 % a los 24 meses en pacientes previamente tratados que tenían enfermedad recidivante o resistente (Dimopoulos 2016). Estos resultados persistían al cabo de 3,5 años.

El tratamiento de la enfermedad recidivante-resistente en los pacientes que han recibido dos o más líneas de tratamiento previas es complejo, sobre todo si se tiene en cuenta que muchos de ellos han recaído mientras recibían tratamiento continuo, lo que señala que su enfermedad probablemente sea resistente (**tabla 8**). Quizá baste con hacer un seguimiento estrecho en el caso de los pacientes con recidiva bioquímica asintomática con progresión lenta, pero es necesario instaurar un tratamiento inmediato a quienes presentan características citogenéticas de alto riesgo o complicaciones renales o neurológicas (Podar 2021). Los pacientes cuya enfermedad es resistente al tratamiento con dos inhibidores de la proteasa (p. ej., bortezomib o carfilzomib), dos inmunomoduladores (IMiD) (p. ej., talidomida o lenalidomida) y un AcM anti-CD38 (p. ej., daratumumab o isatuximab), tienen una supervivencia global de solo 5,6 meses (Gandhi 2019).

**Tabla 8. Pautas recomendadas para la enfermedad recidivante-resistente**

Pacientes que reciben tratamiento de segunda línea:

- TCMA de segunda línea para pacientes que han recibido un tratamiento primario que incluyese TCMA seguido de mantenimiento con lenalidomida y cuya duración inicial de la remisión fuera  $\geq 36$  meses.
- Los pacientes que han recibido un tratamiento inicial con bortezomib sin lenalidomida ni daratumumab deberían recibir lenalidomida/dexametasona con carfilzomib, daratumumab o elotuzumab.
- A los pacientes resistentes a la lenalidomida inicial se les puede administrar pomalidomida/bortezomib/dexametasona, daratumumab/carfilzomib/dexametasona (no aprobado por la EMA), isatuximab/carfilzomib/dexametasona o daratumumab/bortezomib/dexametasona. Los pacientes con t(11;14) en los que haya fracasado la lenalidomida y sean sensibles a los inhibidores de la proteasa pueden beneficiarse de venetoclax/bortezomib/dexametasona.

Pacientes en terceras líneas de tratamiento y posteriores:

- Los pacientes con exposición previa o resistentes a bortezomib y lenalidomida pueden recibir daratumumab/carfilzomib/dexametasona, isatuximab/pomalidomida/dexametasona, isatuximab/carfilzomib/dexametasona o elotuzumab/pomalidomida/dexametasona.
- A los pacientes con t(11;14) resistentes a la lenalidomida y sensibles a los inhibidores de la proteasa se les puede tratar con ventoclax/bortezomib/dexametasona (si está disponible)
- En los que presentan resistencia a tres clases, se recomienda selinexor/dexametasona o monoterapia con belantamab mafodotin (si está disponible). Los linfocitos T-CAR podrían ser una opción para ellos en el futuro.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; TCMA: trasplante de células madre autólogo

Adaptado de: Dimopoulos 2021

El tratamiento con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR) para tratar el mieloma múltiple aún está en fase de desarrollo. La diana CAR más estudiada en el mieloma es el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA). En los ensayos clínicos, el fármaco T-CAR anti-BCMA idecabtagene vicleucel (ide-cel) ha producido respuestas tempranas, profundas y duraderas (**tasa de respuesta objetiva** [TRR] del 82,4 % con un buen perfil de seguridad) (Wang 2020). De forma similar, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ha tenido una TRR del 97,9 % con una mediana de duración de la respuesta de 21,8 meses en pacientes con mieloma recidivante-resistente a los que se había tratado anteriormente con al menos tres líneas de tratamiento (Berdeja 2021). Ambos fármacos T-CAR han recibido la autorización condicional de las autoridades reguladoras FDA y EMA.

También se han estudiado fármacos T-CAR no anti-BCMA para el tratamiento de la enfermedad recidivante-resistente, incluido el tisagenlecleucel. Por ejemplo, actualmente se están investigando en ensayos clínicos medicamentos dirigidos al CD19 en combinación con un fármaco activo anti-BCMA. El tratamiento con linfocitos T-CART anti-BCMA combinado con fármacos conocidos para el tratamiento del mieloma representa una nueva área de investigación posible. Las perspectivas de tratamiento del mieloma múltiple recidivante-resistente, o incluso de la enfermedad recién diagnosticada, con linfocitos T-CAR parecen ser prometedoras a la hora de producir un efecto terapéutico sostenible, y es posible que conviertan al mieloma múltiple en una enfermedad crónica pero muy tratable y curable (Teoh 2021). Aunque

el tratamiento con linfocitos T-CAR puede llegar a ser altamente especializado, conlleva unos costes muy elevados. Entre los retos a los que hay que hacer frente se encuentran definir el uso óptimo de los linfocitos T-CAR, mejorar la persistencia del tratamiento, evitar la pérdida de antígenos y reducir los efectos secundarios potencialmente graves, como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad (Moreau 2019).

### Mieloma múltiple durante el embarazo

El mieloma múltiple, normalmente considerado una enfermedad de la tercera edad, es poco frecuente durante el embarazo. Los casos se han dado en pacientes de entre 21 y 43 años diagnosticadas antes de la concepción, durante el embarazo y hasta tres meses después del parto (Magen 2021). Los signos y síntomas típicos del mieloma múltiple suelen atribuirse al embarazo, lo que retrasa el diagnóstico inicial. Por lo general, las biopsias con aguja gruesa o por escisión y las biopsias de médula ósea se consideran procedimientos seguros durante el embarazo. La tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (TEP) están desaconsejadas debido al riesgo de exposición del feto a la radiación, aunque con una protección abdominal adecuada pueden hacerse radiografías simples de tórax. El efecto de la exposición a la RM en el periodo prenatal no se ha evaluado por completo, pero lo más probable es que deba evitarse durante el primer trimestre.

Se recomienda el tratamiento temprano en las pacientes embarazadas (Mahmoud 2016). La talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida pueden provocar malformaciones congénitas y no se deben administrar a mujeres en edad fértil. Debido a la falta de datos sobre el uso del bortezomib durante el embarazo, este tampoco debe utilizarse. Como los corticosteroides en dosis altas conllevan riesgo de malformaciones fetales en el primer trimestre y un mayor riesgo de complicaciones obstétricas en el segundo o tercer trimestres, la prednisolona es el fármaco preferido (Paizis 2019). Si se requiere un tratamiento combinado más intensivo por la presencia de características más agresivas de la enfermedad, puede ser necesario interrumpir el embarazo en el primer trimestre. En los casos de progresión rápida en etapas posteriores de embarazo, se aconseja la quimioterapia, aunque no se ha establecido un tratamiento estándar (Lavi 2014).

Los cambios fisiológicos normales que se producen durante el embarazo pueden influir en la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos quimioterápicos.

## Cuidados complementarios

Los cuidados complementarios no consisten solo en administrar medicamentos y tratamientos antineoplásicos para aliviar los síntomas del mieloma múltiple, sino también en informar a los pacientes sobre los efectos secundarios conocidos y posibles de cada fármaco, las combinaciones de fármacos que se utilizan y la justificación para escoger esos productos. En las conversaciones con los pacientes y sus cuidadores, se debe hablar de los cuidados complementarios disponibles tanto para prevenir, disminuir y aliviar los efectos secundarios del tratamiento (p. ej., daño óseo, daño renal y anemia) como para gestionar debidamente los síntomas psicológicos a lo largo de todo el cáncer, desde el diagnóstico hasta el tratamiento y postratamiento, que mejoran su calidad de vida (Rittenberg 2010). Mientras que algunas medidas de apoyo son necesarias para todos los pacientes, otras abordan problemas particulares. En el **módulo 4** se ofrece información más detallada sobre los cuidados complementarios de los pacientes con mieloma múltiple.

## Radioterapia

La radioterapia se utiliza principalmente para **aliviar** el mieloma múltiple y puede emplearse varias veces durante la evolución de la enfermedad. Las indicaciones tradicionales de la radioterapia son la analgesia de lesiones osteolíticas de gran tamaño, la profilaxia de fracturas patológicas inminentes, dolor posfractura o compresión medular y el tratamiento de la enfermedad extramedular (Talamo 2015). En estas situaciones, se administran dosis bajas de radiación en campos limitados para restringir el efecto de la irradiación en las células madre hematopoyéticas o el

posible efecto en futuros tratamientos. La radioterapia se puede administrar a pacientes que no son candidatos al tratamiento sistémico o como complemento del tratamiento sistémico (Palumbo 2014).

Una planificación precisa a la hora de definir el campo de radiación y la técnica de radiación ayudará a disminuir los efectos secundarios en la médula espinal, el cerebro, la médula ósea y los órganos adyacentes. Los campos de radiación para la compresión medular de la zona torácica se deben planificar cuidadosamente para evitar que la dosis de radiación se extienda a las estructuras cardíacas,

**Tabla 9. Efectos secundarios de la radioterapia en campos específicos**

Campo de radiación	Posibles efectos secundarios
Piel	Enrojecimiento, irritación, hinchazón, formación de ampollas, cambio de color Sequedad, picor, descamación
Cabeza y cuello	Úlceras bucales Dificultad para tragar
Mediastino	Náuseas Pérdida del apetito Dolor al tragar Toxicidad cardíaca
Cualquier campo	Fatiga

Adaptado de: Brigle 2015

lo que podría provocar toxicidad cardíaca (NCCN 2024) (**tabla 9**).

## Medidas de enfermería relacionadas con fármacos de uso habitual en el tratamiento del mieloma múltiple

Es infrecuente recurrir a monoterapias para tratar el mieloma. La administración de politerapias podría exacerbar los efectos secundarios conocidos de los fármacos individuales o causar interacciones medicamentosas. Con respecto a cada uno de los medicamentos y fármacos quimioterápicos administrados, tanto los pacientes como sus cuidadores deben recibir información sobre lo siguiente:

- Mecanismo de acción
- Vía y duración de la administración
- Efectos secundarios posibles y esperados
- Medidas de cuidado personal (**tabla 10**)

## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

**Tabla 10. Implicaciones de enfermería de los fármacos de uso habitual en el tratamiento del mieloma múltiple**

Fármaco/clase/vía	Posibles efectos secundarios	Tratamiento
Bisfosfonato (pamidronato) <sup>a</sup> i.v.	Pirexia transitoria; hiperalbuminuria; osteonecrosis mandibular	Evaluación dental previa al tratamiento después de consultar al médico, posiblemente con suspensión del bifosfonato antes del tratamiento dental; higiene dental regular.
Bifosfonato (ácido zoledrónico) <sup>b</sup> i.v.	Náuseas, estreñimiento, vómitos; fatiga; anemia; dolor óseo; pirexia; disnea; acontecimientos adversos renales en pacientes con insuficiencia renal; osteonecrosis de la mandíbula	Evaluación dental previa al tratamiento, higiene dental regular; asegurar una hidratación adecuada; supervisar el estado gastrointestinal.
Bortezomib (Velcade) <sup>c</sup> Inhibidor del proteasoma i.v. o s.c.	Mielosupresión; neuropatía periférica, neuralgia; náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento; irritación o eritema en el lugar de la inyección; activación del virus de varicela zóster; insomnio	Supervisar el hemograma completo; vigilar si aparecen síntomas de mielosupresión y neuropatía periférica; vigilar el estado gastrointestinal; la administración s.c. y una vez a la semana puede reducir la neuropatía periférica; alternar los puntos de inyección s.c. Aumento del riesgo de reactivación del virus de varicela zóster, por lo que se recomienda profilaxis con aciclovir o valaciclovir.
Carfilzomib (Kyprolis) <sup>d</sup> Inhibidor del proteasoma i.v.	Anemia, fatiga; diarrea; disnea; neutropenia, trombocitopenia; pirexia; cefalea; infección de las vías respiratorias superiores; hipopotasemia; insuficiencia renal aguda; reacciones a la infusión; síndrome de lisis tumoral	Supervisar el hemograma completo; vigilar la aparición de síntomas de mielosupresión; asegurar una hidratación adecuada; informar a los pacientes del riesgo y síntomas de reacción a la infusión y de la necesidad de notificarlos a los profesionales sanitarios si se producen; premedicar para atenuar la gravedad. Aumento del riesgo de reactivación del virus de varicela zóster, por lo que se recomienda profilaxis con aciclovir o valaciclovir.
Corticoesteroides (dexametasona, prednisona)	Fatiga, adelgazamiento de la piel, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, aumento del riesgo de infección, leucocitosis, osteopenia, osteoporosis, cambios de humor, cambios de personalidad, alteraciones del peso, disminución de la libido	Supervisar para detectar hiperglucemia o hipoglucemia; informar a los pacientes sobre los efectos secundarios (incluido el aumento del riesgo de infección), los signos y síntomas de infección y cuándo deben ponerse en contacto con un profesional sanitario.
Ciclofosfamida Alquilante	Insuficiencia cardíaca (relacionada con la dosis); náuseas/vómitos; mielosupresión; cistitis hemorrágica; hiperuricemia; infertilidad; neoplasias malignas secundarias	Proporcionar profilaxia con antieméticos; supervisar para detectar cambios transitorios en el ECG, disnea, taquipnea, retención de líquidos; animar a consumir líquidos; informar a los pacientes del aumento del riesgo de infección, así como de los signos y síntomas de las infecciones y recomendarles medidas preventivas; supervisar la aparición de signos y síntomas de SLT; supervisar a largo plazo para detectar neoplasias malignas secundarias; derivar al especialista en fertilidad.
Daratumumab (Darzalex) Anticuerpo monoclonal	Reacciones a la infusión (infrecuentes), reactivación del herpes zóster; reactivación de la hepatitis B; mielosupresión	Informar a los pacientes del riesgo y síntomas de reacción a la infusión y de la necesidad de notificarlos a los profesionales sanitarios si se producen; premedicar para atenuar la gravedad; proporcionar profilaxia con antivíricos en el plazo de una semana después de iniciar el tratamiento y continuar durante tres meses; se sugiere realizar pruebas de detección de VHB; informar a los pacientes del aumento del riesgo de infección, así como de los signos y síntomas de las infecciones y recomendarles medidas preventivas.

## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

**Tabla 10. Implicaciones de enfermería de los fármacos de uso habitual en el tratamiento del mieloma múltiple**

Fármaco/clase/vía	Posibles efectos secundarios	Tratamiento
FEC-G/filgrastim (Neupogen) <sup>e</sup> Citocina s.c.	Dolor en articulaciones y huesos; leucocitos altos; pirexia, alcalina sérica alta; cefalea	Evaluar y medicar para tratar el dolor y el malestar.
Ixazomib (Ninlaro) <sup>f</sup> Inhibidor del proteasoma	Trombocitopenia; toxicidades GI; neuropatía periférica; edema periférico; reacciones cutáneas; microangiopatía trombótica; hepatotoxicidad	Supervisar las cifras de trombocitos al menos una vez al mes durante el tratamiento; puede ser necesario ajustar la dosis para reducir o resolver diarreas graves, estreñimiento, náuseas y vómitos; vigilar la aparición de síntomas de neuropatía periférica; supervisar la retención de líquidos, ajustando la dosis si es necesario; examinar la piel para ver si hay erupciones cutáneas; examinar la piel para detectar signos o síntomas de microangiopatía, suspendiendo el fármaco si se sospecha que es la causa; supervisar las enzimas de hepatitis durante el tratamiento.
Lenalidomida (Revlimid) <sup>g</sup> Inmunomodulador	Diarrea, estreñimiento, náuseas; anemia, fatiga; riesgo de infección por neutropenia, trombocitopenia; edema periférico; insomnio; calambres musculares, espasmos, dolor de espalda; pirexia; infección de las vías respiratorias superiores; erupción cutánea; disnea; mareos; temblores; acontecimiento tromboembólico en combinación con corticoesteroides Podría afectar la obtención de células madre en pacientes que hayan recibido más de 4 o 6 ciclos.	Supervisar el hemograma completo; vigilar la aparición de síntomas de mielosupresión; vigilar el estado gastrointestinal; profilaxia antitrombótica necesaria (la aspirina puede ser adecuada);
Melfalán (Alkeran) <sup>h</sup> Alquilante Administración i.v. u oral	Mielosupresión; náuseas, vómitos, diarrea, úlceras bucales; alopecia; insuficiencia renal; neoplasias malignas secundarias	Se excreta a través de los riñones. Se recomienda tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal; evaluar los parámetros de laboratorio antes de cada ciclo; evaluar el hemograma completo para detectar alteraciones del estado hematológico; considerar disminuir la dosis para prevenir la mielosupresión y para que no aumente el riesgo de infección; chupar trocitos de hielo durante la administración para reducir la mucositis oral.
Plerixafor (Mozobil) <sup>i</sup> Inhibidor de quimiocinas s.c.	Junto con FEC-G: diarrea, náuseas, vómitos; fatiga; reacciones en el lugar de la infección; cefalea; artralgia; mareos	Vigilar el estado gastrointestinal y tratar las disfunciones intestinales.
Pomalidomida (Pomalyst) <sup>j</sup> Inmunomodulador Oral	En combinación con corticoesteroides: acontecimientos tromboembólicos, mielosupresión, mareos/confusión, neuropatía. Infección de las vías respiratorias superiores; pirexia; diarrea, estreñimiento; dolor de espalda; edema periférico; neoplasias malignas secundarias; síndrome de lisis tumoral	Supervisar para detectar mielosupresión, especialmente en combinación con corticoesteroides; supervisar el estado GI; supervisar el estado cardíaco; evitar la coadministración con inhibidores potentes de CYP1A2.
Talidomida (Thalomid) <sup>k</sup> Inmunomodulador Oral	Mielosupresión; acontecimientos tromboembólicos en combinación con corticoesteroides; hipocalcemia; neuropatía periférica (efecto tardío); somnolencia, fatiga; estreñimiento, anorexia, náuseas; edema	Supervisar el hemograma completo; vigilar el estado gastrointestinal; profilaxia para tromboembolias (anticoagulación con aspirina o warfarina); evaluar si hay neuropatía periférica.

GI: gastrointestinal; HC: hemograma completo; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo  
Adaptado de Miceli 2013; Rajkumar 2022.  
<sup>a</sup> Pamidronato 2009; <sup>b</sup> ácido zoledrónico 2016; <sup>c</sup> Velcade 2015; <sup>d</sup> Kyprolis 2012; <sup>e</sup> Neupogen 2016; <sup>f</sup> Ninlaro 2022; <sup>g</sup> Revlimid 2015; <sup>h</sup> Alkeran 2008; <sup>i</sup> Mozobil 2015; <sup>j</sup> Pomalyst 2015; <sup>k</sup> Thalomid 2015



## Tratamientos complementarios

El tratamiento complementario puede definirse como el conjunto de tratamientos que se emplean junto con la atención sanitaria convencional o integrados en ella (Tavares 2003). Por otro lado, suelen utilizarse terapias alternativas en lugar del tratamiento convencional. En un estudio realizado en el Reino Unido se calculó que el uso de tratamientos complementarios entre los pacientes con neoplasias malignas hematológicas, incluido el mieloma, era superior al 25 % (Molassiotis 2005a). El tratamiento complementario tiene un papel en la gestión del mieloma cuando se utiliza como complemento del tratamiento convencional y puede mejorar la calidad de vida y ayudar a sobrellevar los efectos de la enfermedad (Snowden 2011).

Aunque faltan pruebas clínicas sobre el tratamiento complementario en el mieloma, algunos estudios indican que puede servir a los pacientes para:

- Aliviar mejor los síntomas.
- Lidar con el cambio de la imagen corporal.
- Fomentar la relajación.
- Calmar la ansiedad.
- Disminuir los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico.
- Mejorar los patrones del sueño.
- Reducir el estrés y la tensión.
- Mejorar el bienestar (Molassiotis 2005b).

Los tratamientos complementarios más utilizados por los pacientes con mieloma son la acupuntura, la homeopatía, las terapias táctiles (aromaterapia, masajes y reflexología), las terapias de sanación y energéticas (reiki), la sanación espiritual y el contacto terapéutico, la hipnosis e hipnoterapia, las hierbas medicinales y las intervenciones dietéticas (Molassiotis 2005a). El yoga y la meditación también se practican con frecuencia porque tienen efectos reconstituyentes. El aceite de cannabidiol (CBD) puede contribuir a aliviar los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico, como las náuseas y los vómitos, el dolor nervioso, la ansiedad, la depresión, la pérdida de peso y el insomnio. Sin embargo, los resultados de los estudios son dispares y faltan ensayos clínicos estandarizados.

Se debe preguntar a los pacientes si recurren a algún tratamiento complementario, incluidas las infusiones. Los pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios deberían tener acceso a información de calidad sobre la función que desempeña el tratamiento complementario en el mieloma. Además, los profesionales sanitarios deberían estar al día sobre estos tratamientos y considerarlos detenidamente antes de recomendarlos.

## Perspectivas terapéuticas futuras

Como ya se ha mencionado, los [tratamientos con linfocitos T-CAR](#) parecen ser prometedoras para el tratamiento del mieloma múltiple. Aparte del sinfín de estrategias avanzadas de ingeniería de linfocitos T actualmente en desarrollo, hay que tener en cuenta factores clínicos y económicos para incorporar con éxito los linfocitos T en las pautas terapéuticas existentes. Para consolidar su papel en el mieloma múltiple, se necesitan datos más sólidos y a largo plazo que incluyan indicios del potencial curativo (Rodríguez-Lobato 2020).

Los anticuerpos biespecíficos, que son novedosas inmunoterapias dirigidas a las células tumorales y que las redirigen a las células efectoras inmunitarias, han demostrado ser eficaces en las neoplasias malignas de linfocitos B (Caraccio 2020). Varios anticuerpos biespecíficos dirigidos a antígenos específicos del mieloma múltiple, como el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA), se encuentran en fase de desarrollo preclínico y clínico y se ha demostrado que erradican eficazmente el tumor. En el futuro, la combinación de anticuerpos biespecíficos con inhibidores de puntos de control inmunitarios puede desempeñar un papel clave en el tratamiento del mieloma, al prevenir el agotamiento de los linfocitos T (que quizá causa la resistencia tanto a la inmunoterapia dirigida como a la inmunoterapia y se ve exacerbado por el tratamiento con anticuerpos biespecíficos) (Caraccio 2020).

Otras áreas interesantes de la investigación actual son la evaluación de la función del microbioma intestinal en la respuesta del sistema inmunitario, incluida la inmunidad antitumoral, y la identificación de biomarcadores específicos que predicen la respuesta al tratamiento en el mieloma múltiple heterogéneo (Gulla 2020).

Se está haciendo mayor hincapié en los tratamientos personalizados o a medida. Se están investigando biomarcadores de la sensibilidad o resistencia a determinados fármacos. En el futuro, es posible que las opciones terapéuticas se seleccionen en función de los resultados de evaluaciones clonales seriadas que comparen el genoma de la enfermedad en el momento del diagnóstico y en la recidiva. Elegir el tratamiento concreto y cuándo administrarlo podrían ser importantes a la hora de reducir la diversidad clonal en el momento del diagnóstico o de la recidiva en caso de aparición de un nuevo clon o, por el contrario, cuando un clon estable sigue siendo sensible a una pauta anterior. (Moreau 2013).

Hasta la fecha, en la mayoría de los ensayos clínicos se ha excluido a pacientes de la tercera edad. Además, faltan ensayos clínicos adaptados a la edad y a la fragilidad. La validación en el mundo real de ensayos aleatorizados que incluyan a pacientes de edad avanzada podría ayudar a identificar las vulnerabilidades de esta población (Gulla 2020).



## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

Recursos para profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Organización nacional sin ánimo de lucro que facilita recursos oncológicos en línea y servicios comunitarios
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	Asociación profesional internacional que promueve la formación, las normas clínicas y la investigación
European Myeloma Network (EMN) myeloma-europe.org/linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Apoya el desarrollo de nuevos diagnósticos y tratamientos para el mieloma múltiple
European Oncology Nursing Society (EONS) www.cancernurse.eu	Organización paneuropea dedicada a respaldar y formar al personal de enfermería de oncología
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Asociación profesional europea que promueve todos los aspectos del trasplante de células madre hematopoyéticas
EBMT Handbook https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook	Manual para los profesionales sanitarios que participan en trasplantes de células madre hematopoyéticas y terapias celulares
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Group www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	División de enfermería destinada a fomentar la excelencia en la prestación de cuidados de hematología y trasplante de sangre y médula ósea
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Group https://www.ebmt.org/ebmt-textbook-nurses	Libro de texto de libre acceso para personal de enfermería sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Información sobre el mieloma, el tratamiento, las actividades de investigación y el apoyo disponible en varios idiomas
International Working Group (IMWG) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	División del IMF. Lleva a cabo investigación básica, clínica y traslacional para mejorar los resultados en el mieloma
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmr.org	Información sobre el mieloma, las actividades de investigación y el apoyo
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Información para profesionales y pacientes, formación profesional
National Cancer Institute www.cancer.gov	Información sobre tipos de enfermedades e investigación

### Bibliografía

Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *American Journal of Medicine* 2007; 120:748-753

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

Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017; 376:1311-1320

Baz, R, Lin HM, Hui AM et al. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2015; 23:2789-2797

Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021; 398:314-324

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

Bringhen S, D'Agostino M, Paris L, et al. Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. *Haematologica*. 2020; 105:1937-1947

Caraccio C, Krishna S, Phillips DJ, Schuerch CM. Bispecific antibodies for multiple myeloma: a review of targets, drugs, clinical trials and future directions. *Front Immunol*. 2020; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00501>

Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation versus bortezomib-mephalan-prednisone with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma: a multicentre, randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e456-e468

Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017; 130(suppl 1):401

Cook G, Royle KL, Pawlyn C, et al. A clinical prediction model for outcome and therapy delivery in transplant-ineligible patients with myeloma (UK Myeloma Research Alliance Risk Profile): a development and validation study. *Lancet Haematol*. 2019;6(3):e154-e166.

Costa L, Medvedova E, Sarabh C, et al. S203: Quadruplet induction therapy, ASCT and MRD-modulated consolidation and treatment cessation in newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Master Trial. *HemaSphere*. 2023; 7(S3):p e1332195. DOI: 10.1097/01.HS9.0000967724.13321.95

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(3):309-322

Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020; 10. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0273-x>

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375:1319-1331

Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389:519-527

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

Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5): 910-921.

Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST(MM-020) trial. *Leukemia* 2020; 34(1): 224-233.

Facon T, Leleu X, Manier S. How I treat multiple myeloma in geriatric patients. *Blood*. 2024; 143:224-232

Fiala MA, Foley NC, Zweegman S, Vij R, Wildes TM. The characteristics, treatment patterns, and outcomes of older adults aged 80 and over with multiple myeloma. *Journal of Geriatric Oncology*. 2020; 11(8):1274-1278

Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019; 33:2266-2275

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

- Gaudernack HE, Hareide MM, Miaskowski C, et al. Symptom experience of older oncology patients with low versus high levels of multimorbidity prior to chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102029
- Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical Oncology*. 2010; 27: S43-S52
- Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the evolution of current therapy and a glance into the future. *Hamatologica*. 2020; 105:2358-2367
- Hamaker M, Lund C, de Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, Rostoft S. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer – a systematic review (update). *J Geriatr Oncol*. 2022; 13(6):761-777
- Kumar SK. Updates in the treatment of multiple myeloma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021; 19:648-651
- Kumar SK, Facon T, Usmani SZ, et al. Updated analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): the phase 3 Maia study. *Blood*. 2020; 136:24-26
- 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](http://pi.amgen.com/united_states/kyprolis/kyprolis_pi.pdf). Consultado: julio de 2016
- Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood*. 2015; 126:2179-2185
- Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021; 137(22):3027-3036
- Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Women's Health (Lond)*. 2014; 10: 255-266
- McCarthy PL, Hostein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35:3279-3289
- Magen H, Simchen MJ, Erman S, Avigdor A. Diagnosis and management of multiple myeloma during pregnancy: case report, review of the literature and an update on current treatments. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2021; 13:1-14
- Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: a review. *J Adv Res*. 2016; 7:589-596
- Malecek MK, Fiala M, Schroeder M, et al. Multiple myeloma patients ineligible for randomized controlled trials have poorer outcomes irrespective of treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma, Leukemia* 2018; 18(9):e363-e364
- Mateos M-V, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on multiple myeloma treatment strategies. *Hemasphere* 2019; 3:e163
- Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood*. 2010; 116:2215-2223
- Mian H, McCurdy A, Giri S, et al. The prevalence and outcomes of frail older adults in clinical trials in multiple myeloma: a systematic review. *Blood Cancer Journal*. 2023; 13(1):6. doi: 10.1038/s41408-022-00779-2
- 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
- Milani P, Vincent Rajkumar S, Merlini G, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1129-1134.
- Mina R, Brinthen S, Wildes TM, et al. Approach to the older adult with multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 39. Doi:10.1200/EDBK\_239067 (May 17, 2019); 500-518
- Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. 2018; 36: 2326-2347
- 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, Sonneveld P, Boccadoro M, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network. *Haematologica* 2019; <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224204>
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4):iv52-iv61le myeloma: so much progress, but so many unsolved questions. *Haematologica*. 2013; 98:487-489

## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

- Mozobil 2015. Disponible en: <http://products.sanofi.us/Mozobil/mozobil.html>. Consultado en julio de 2016
- Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) 2023. Disponible en: <https://themmrf.org/diagnosis-and-treatment/treatment-options/>. Consultado en enero de 2024
- Munshi PN, Vesole D, Jurczynski A, et al. Age no bar: A CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2020; 126:5077-5087
- National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer Stat Facts: Myeloma. SEER 22 2016–2020. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Consultado en enero de 2024
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2024: Multiple Myeloma. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf). Consultado en enero de 2024
- Neupogen 2016. Disponible en: [http://pi.amgen.com/united\\_states/neupogen/neupogen\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](http://pi.amgen.com/united_states/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf). Consultado en julio de 2016
- Ninlaro 2021. Disponible en: NINLARO® (ixazomib) | Healthcare Professional Information (ninlarohcp.com). Consultado en junio de 2022
- Nguyen QD, Moodie EM, Forget MF, et al. Heterogeneity in older adults: exploration in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Journal of the American Geriatric Society*. 2021; 69:678-687
- O'Donovan A, Mohile SG, Leech M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. *European Journal of Cancer Care*. 2015; 24:574-589
- Paizis K. Immunomodulatory drugs in pregnancy and lactation. *Australian Prescriber*. 2019; 42:97-101
- 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, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-2074.
- Pamidronate 2009. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021113s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021113s008lbl.pdf). Consultado: julio de 2016
- Pawlyn C Cairns DA, Mennzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the myeloma XI trial. *Haematologica*. 2022; 107:231-242
- Petrucci T, Raimondo FD, Zamagni E, et al. Uprfront single versus double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial (Oral presentation), 2016 ASH Annual meeting
- Podar K, Leleu X. Relapsed/refractory multiple myeloma in 2020/2021 and beyond. *Cancers (Basel)*. 2021; 13:5154
- Pomalyst 2015. Disponible en: <http://ir.celgene.com/releasedetail.cfm?releaseid=908418>. Consultado en julio de 2016
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(8):1086-1107
- Revlimid 2015. Disponible en: <http://www.revlimid.com/wp-content/uploads/full-prescribing-information.pdf>. Consultado: julio de 2016
- Rittenberg CN, Johnson JL, Kuncio GM. An oral history of MASCC, its origin and development from MASCC's beginnings to 2009. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18:775-784
- Rodriguez-Lobato, Ganzetti M, Fernandez de Larrea C, et al. CAR T-cells in multiple myeloma: state of the art and future directions. *Frontiers in Oncology*. 2020; 10: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01243>
- Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines 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
- 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 the use of complementary therapies in supportive palliative care. Disponible en: [http://www.fih.org.uk/information\\_library/publications/health\\_guidelines/complementary.html](http://www.fih.org.uk/information_library/publications/health_guidelines/complementary.html). Consultado: julio de 2016

Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer Journal*. 2021; 11:84

Thalomid 2015. Disponible en: <http://www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf>. Consultado: julio de 2016

Velcade 2015. Disponible en: [http://www.velcade.com/files/pdfs/velcade\\_prescribing\\_information.pdf](http://www.velcade.com/files/pdfs/velcade_prescribing_information.pdf). Consultado: julio de 2016

Vetrano DL, Roso-Llorach A, Fernandez S, et al. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. *Nature Communications* 2020 2020; 11:3223. doi.org/10.1038/s41467-020-16780-x

Wang B, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy in the relapsed or refractory multiple myeloma with extramedullary disease-a single institution observation in China. *Blood*. 2020; 136:6 doi: 10.1182/blood-2020-140243

Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32:2595-2603R, Mackenzie A, Magnuson A, et al. Comorbidity in older adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2016; 7:249-257

Wilton KM, Hasserjian RP. The dynamics of engraftment after stem cell transplant: clonal expansion by chance. *Hematologist*. 2023; 20(6). <https://doi.org/10.1182/hem.V20.6.202361>

Zoledronic acid 2016. Disponible en: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/Zometa.pdf>. Consultado en julio de 2016



## Módulo III: Tratamiento del mieloma múltiple

### Apéndice 1: Definiciones de términos frecuentes sobre el trasplante de células madre

Trasplante alogénico	Procedimiento en el que se extraen, almacenan e infunden en un receptor células madre de médula ósea o sangre periférica de un donante (normalmente emparentado) después de radioterapia o quimioterapia en dosis altas.
Trasplante autólogo	Procedimiento en el que se extraen e infunden células madre de médula ósea o sangre periférica del propio paciente.
Extracción	Extracción u obtención de células madre mediante aféresis. Las sesiones pueden durar de 4 a 6 horas y el número de sesiones necesarias para recoger una cantidad determinada de células es variable. Las células obtenidas se crioconservan en DMSO para impedir su degradación. Pueden almacenarse durante un periodo de tiempo indefinido. La dosis de células madre de sangre periférica infundida es fundamental para el éxito y la tasa de recuperación hematopoyética tras el trasplante.
Acondicionamiento	Pauta quimioterápica administrada con el fin de tratar la enfermedad subyacente antes de un TCMA y preparar el microentorno de la médula ósea para aceptar las células trasplantadas. En el mieloma se suele utilizar melfalán en dosis de 200 mg/m <sup>2</sup> .
Injerto	Recuperación del hemograma; se suele observar a partir de 10 días después de la infusión de células madre. Se define como el primero de tres días con una cifra de neutrófilos > 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l y de trombocitos > 20 x 10 <sup>9</sup> /l (sin transfusión).
Célula madre hematopoyética	Célula inmadura que puede convertirse en todos los tipos de células sanguíneas, incluidos leucocitos, eritrocitos y trombocitos. Las células madre hematopoyéticas se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea. También se denominan células madre sanguíneas.
Inducción	Tratamiento que se instaura una vez que se ha confirmado el diagnóstico de mieloma múltiple sintomático.
Nadir	El punto más bajo o el valor más bajo de la cifra de células sanguíneas; se produce en un momento diferente en el caso de cada célula, pero normalmente sucede entre el día +5 y el día +10 después del TCMA.
Infusión de células madre	Infusión o trasplante de las células madre extraídas. El tiempo de infusión varía en función de la cantidad de células madre. El conservante DMSO hace que emane un olor característico de la boca y la piel de los pacientes.
Movilización de células madre	Estimulación y movimiento de las células madre desde la médula ósea hacia la sangre periférica. Los fármacos en monoterapia o politerapia empleados para mejorar la movilización de células madre son el FEC-G y los quimioterápicos o el plerixafor. Puede llevar 1 o 2 semanas dependiendo de los fármacos utilizados.

DMSO: dimetilsulfóxido; FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos; TCMA: trasplante de células madre autólogo  
Duarte 2011; Faiman 2013



# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

## Datos breves

- Los nuevos tratamientos con talidomida y bortezomib, así como el propio mieloma múltiple, pueden causar neuropatía periférica, un acontecimiento adverso complejo que puede afectar a la calidad de vida y perjudicar al tratamiento óptimo.
- La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son efectos secundarios esperados de los nuevos tratamientos, por lo que se debe supervisar estrechamente a los pacientes e informarles sobre los signos y síntomas que producen.
- Los episodios tromboembólicos o la embolia pulmonar son efectos secundarios importantes de la pomalidomida o la lenalidomida cuando se utilizan en combinación con corticoesteroides o quimioterapia.
- Para mantener y mejorar el bienestar general de los pacientes, es fundamental identificar estrategias adaptadas a sus necesidades individuales y que traten de evitar perjuicios en la calidad de vida relacionada con la salud.
- Aunque la atención individualizada es un aspecto central de los cuidados complementarios, es importante tener en cuenta que las necesidades y preferencias cambian con el paso del tiempo en función de las necesidades sanitarias percibidas, las preocupaciones y la etapa de evolución de la enfermedad en que se encuentra el paciente.
- Las repercusiones de los síntomas se extienden a muchos ámbitos en el caso de los pacientes de edad avanzada y suelen afectar a su calidad de vida.
- El deterioro funcional se asocia a una pérdida de independencia y a una disminución de la calidad de vida, por lo que mantener la independencia es un objetivo primordial de las intervenciones para los supervivientes de mieloma.
- Los cuidadores se enfrentan al reto de asimilar información complicada y de adquirir habilidades para prestar asistencia en las actividades de la vida diaria, así como en las tareas que normalmente se consideran cuidados de enfermería.

# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

---

- A. Tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple
  - 1. Problemas habituales del tratamiento del mieloma
  - 2. Problemas habituales del mieloma
    - a. Anemia
    - b. Enfermedad ósea
    - c. Insuficiencia renal
- B. Comorbilidades y efectos tardíos del tratamiento
  - 1. Comorbilidades
  - 2. Efectos tardíos del tratamiento
- C. Consideraciones especiales del tratamiento de los pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple
- D. Aspectos psicosociales relacionados con el mieloma múltiple y su tratamiento
  - 1. Calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud
  - 2. Problemas de incumplimiento terapéutico
- E. Cuidados complementarios
  - 1. Cuidadores
- F. Supervivencia
- G. Cuidados al final de la vida
- H. Recursos
- I. Bibliografía

# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

## Tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple

El tratamiento del mieloma ha cambiado drásticamente en los últimos años y ahora es capaz de mejorar de forma significativa las tasas de respuesta y de supervivencia en comparación con las opciones terapéuticas anteriores. Salvo contadas excepciones, resulta difícil determinar si los problemas que afrontan los pacientes con mieloma están relacionados estrictamente con la enfermedad o con el tratamiento. Proporcionar el tratamiento complementario adecuado para esas adversidades es una parte esencial de la gestión general del mieloma.

El tipo y la gravedad de los problemas que sufren los pacientes dependen de las características personales y de la enfermedad, de la clase y la duración de los tratamientos administrados y de los acontecimientos adversos previos del paciente (Kurtin 2016).

Uno de los retos a la hora de abordar los problemas de los pacientes es alcanzar y mantener un equilibrio entre aliviar los síntomas y no causar más complicaciones con las intervenciones. Por ejemplo, aliviar el dolor de forma segura mediante la administración de narcóticos y, al mismo tiempo, vigilar exhaustivamente al paciente para detectar los efectos secundarios habituales de estos fármacos, como el estreñimiento y las náuseas. Esto significa que el tratamiento de los pacientes con mieloma es enrevesado y polifacético. Para prestar unos cuidados óptimos es preciso adoptar un enfoque global que integre tanto a profesionales sanitarios de diversos entornos clínicos como a cuidadores y pacientes (García 2015).

### Problemas habituales del tratamiento del mieloma múltiple

Los **trastornos gastrointestinales (GI)** son efectos secundarios frecuentes del tratamiento del mieloma.

Es probable que se produzca cierto grado de toxicidad gastrointestinal después de un TCMA, que puede incluir:

- Mucositis oral y gastrointestinal
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea (Naegele 2018)

El **estreñimiento** es un efecto secundario común de la talidomida, y la **diarrea** es frecuente con la lenalidomida (Faiman, 2016; Gay 2010). Se han descrito ambas afecciones gastrointestinales con pautas que incluían bortezomib. La **mucositis oral**, que se produce como consecuencia del daño en el epitelio de la mucosa causado por la administración de melfalán, puede ser sumamente dolorosa y provocar otros problemas, como pérdida de peso, anorexia, deshidratación e infección (Pallera 2004; Sonis 2004; Brown 2004). Chupar trozos de hielo o hacer enjuagues con agua helada (crioterapia) puede prevenir eficazmente la mucositis oral causada por dosis altas de melfalán (Al-Rudayni 2021).

La **mielosupresión**, manifestada como una disminución de la cifra de eritrocitos (anemia), de leucocitos (neutropenia) y de trombocitos (trombocitopenia), es un efecto secundario frecuente y esperado de los fármacos para tratar el mieloma. Aparece después de la quimioterapia de dosis alta con melfalán utilizada en la pauta de acondicionamiento para el trasplante de células madre autólogo (TCMA) y como consecuencia de la propia enfermedad. La intensidad de los efectos secundarios de anemia, neutropenia y trombocitopenia dependerá de lo escasa que sea la cifra real de eritrocitos, neutrófilos y trombocitos, pero también de cuánto duren estos recuentos bajos (**tabla 1**).

La **fatiga** se presenta en la mayoría de los pacientes con mieloma y puede ser una de las causas principales del deterioro funcional y de la calidad de vida (Snowden

**Tabla 1: Clasificación por grados de la intensidad de la anemia, neutropenia y trombocitopenia**

Acontecimiento adverso/ medición	Grado 1: leve	Grado 2: moderado	Grado 3: grave	Grado 4: potencialmente mortal	Grado 5
Anemia/ hemoglobina	< LLN – 10 g/dL < LLN – 6.2 mmol/L < LLN – 100 g/L	< 10 – 8 g/dL < 6.2 – 4.9 mmol/L < 100 – 80 g/L	< 8 g/dL < 4.9 mmol/L < 80 g/L	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada la intervención urgente	Muerte
Neutropenia/ neutrófilos	< LLN – 1500/mm <sup>3</sup> < LLN – 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1500 – 1000/mm <sup>3</sup> < 1.5 – 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1000 – 500/ mm <sup>3</sup> < 1.0 – 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 500/mm <sup>3</sup> < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	
Trombocitopenia/ trombocitos	< LLN – 75000/mm <sup>3</sup> < LLN – 75 x 10 <sup>9</sup> /L	< 75000 – 50000/mm <sup>3</sup> < 75 – 50 x 10 <sup>9</sup> /L	< 50000 – 25000/mm <sup>3</sup> < 50 – 25 x 10 <sup>9</sup> /L	< 25000/mm <sup>3</sup> < 25 x 10 <sup>9</sup> /L	

LIN: Límite inferior de la normalidad  
Fuente: National Cancer Institute, CTCAE 2017

## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

2011), pero los profesionales sanitarios suelen pasarla por alto, lamentablemente. Las causas de la fatiga son multifactoriales e incluyen algunas tratables (p. ej., la anemia), otras psicológicas y otras relacionadas con el tratamiento.

Aunque el **deterioro de la función inmunitaria** es una característica relevante del mieloma que aumenta el riesgo de infecciones, la neutropenia, debida tanto al tratamiento antineoplásico como al mieloma, también conlleva el riesgo de que el paciente contraiga infecciones (Kurtin 2016; Gay 2010). Un uso prolongado de dosis altas de corticoesteroides puede perjudicar las defensas del huésped frente a las infecciones micóticas y víricas. La intensidad del riesgo de infección varía según la enfermedad subyacente, la mielotoxicidad de los fármacos administrados, las comorbilidades, la edad, las infecciones previas y la exposición ambiental a microorganismos (Bevans 2009).

La **anemia** puede estar causada por el mieloma o por el tratamiento, mientras que la **neutropenia** y la **trombocitopenia** se deben más frecuentemente al tratamiento con bortezomib (trombocitopenia) y lenalidomida y los fármacos alquilantes (neutropenia y trombocitopenia). La anemia y la trombocitopenia, por lo general, se tratan con transfusiones (**tabla 2**); y para la anemia se pueden utilizar estimulantes de la eritropoyesis. En los pacientes con riesgo alto de sufrir episodios tromboembólicos, incluidos los que han sido tratados previamente con talidomida o lenalidomida en combinación con doxorubicina y corticoesteroides, se debe reconsiderar cuidadosamente el uso de estimulantes de la eritropoyesis (Schrijvers 2010). Los anticuerpos anti-CD38 (es decir, daratumumab o isatuximab) interfieren en los métodos rutinarios de las pruebas de compatibilidad para las transfusiones de sangre. Por eso, hay que llevar a cabo la fenotipificación antes de iniciarlas (van de Donk 2018).

La **osteonecrosis de la mandíbula**, caracterizada por hueso expuesto necrótico en la zona maxilofacial, es poco frecuente pero potencialmente grave. El riesgo aumenta con la administración prolongada de bifosfonatos o con la administración del anticuerpo denosumab (**tabla 2**). Las características típicas son dolor e infección localizada, aflojamiento de los dientes, avulsión espontánea y ulceración de las partes blandas con formaciones sinusales (Fusco 2022; Snowden 2011). Hay que realizar un examen dental completo y aplicar unos cuidados bucales preventivos apropiados antes de iniciar los bifosfonatos. Durante el tratamiento, los pacientes deben tener una higiene bucal excelente y no someterse a intervenciones odontológicas invasivas (Kyle 2007).

El **dolor** es a menudo uno de los motivos por los que los pacientes con mieloma solicitan atención médica (Snowden 2011) y casi nunca se produce aislado de otros problemas

relacionados con la enfermedad o el tratamiento. La mayoría de las veces, el dolor va acompañado de fatiga y depresión. La experiencia y la sensación de dolor son muy subjetivas (**tabla 2**). Existen varias herramientas de medición para evaluar mejor el lugar, la intensidad, el tipo y la experiencia del dolor según la información facilitada por el paciente (Eaton 2009; EONS 2012a; Snowden 2011).

Las afecciones **dermatológicas** pueden ser un efecto secundario del tratamiento con **inmunomoduladores (IMiD)**. Suelen ser leves o moderadas y pueden tratarse fácilmente (Gay 2010). En raras ocasiones, puede haber una necrólisis epidérmica tóxica más grave y síndrome de Stevens-Johnson (Wäsch 2012), afecciones que son potencialmente mortales y requieren intervenciones especializadas. La inyección subcutánea de bortezomib puede provocar enrojecimiento de la piel en el lugar de la inyección (**tabla 2**). El anticuerpo biespecífico talquetamab puede causar sequedad cutánea intensa y síndrome manopie, para lo que deben utilizarse cremas que contengan lactato de amonio y vaselina (Chari 2022).

Los **episodios tromboembólicos** (trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]) son uno de los efectos secundarios más notables asociados al uso de fármacos inmunomoduladores (como talidomida, pomalidomida y lenalidomida) cuando se utilizan en combinación con corticoesteroides o quimioterapia (Ludwig 2018). El riesgo de que se produzcan parece aumentar cuando se añaden estimulantes de la eritropoyesis a los IMiD. Entre los factores generales de riesgo de episodios tromboembólicos se incluyen el propio mieloma, aspectos demográficos individuales (edad avanzada, obesidad, inmovilidad), características genéticas (antecedentes familiares importantes, trastornos de la coagulación sanguínea), enfermedades concomitantes (cardiopatías, anemia falciforme), determinados procedimientos y algunos medicamentos (estrogénicos, terapia antimieloma) (Terpos 2015; Roma 2008) (**tabla 2**).

El **síndrome de liberación de citocinas (SLC)** está relacionado con la administración de linfocitos T-CAR (linfocitos T receptores de antígenos quiméricos) y el tratamiento con los **anticuerpos biespecíficos** teclistamab y talquetamab. Los síntomas del SLC pueden variar de leves y pseudogripales a graves y potencialmente mortales. Para tratar el SLC, se utiliza el antagonista de la IL-6 tocilizumab. El **síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)** también está asociado al tratamiento con linfocitos T-CAR. Los síntomas del ICANS son variables y, al principio, pueden ser inespecíficos (p. ej., temblores leves y confusión, que pueden convertirse en agitación, convulsiones y edema cerebral) (Ellard 2022).

## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

**Tabla 2. Gestión de los problemas habituales del tratamiento**

Problema	Presentación clínica	Tratamiento
Alopecia	Caída completa del cabello	Informar al paciente sobre la causa y duración de la alopecia; proporcionar apoyo psicosocial; asesorar sobre el uso de pelucas o protección para la cabeza.
Anemia	Fatiga; disnea; dolor torácico con el esfuerzo físico	Evaluar los signos y síntomas; informar de la aparición prevista de anemia; medicamentos estimulantes de la eritropoyesis (su administración requiere una cuidadosa consideración); transfusión de concentrados de eritrocitos.
Anorexia	Pérdida de peso; alteración del gusto; deterioro del estado general; fatiga; náuseas, vómitos, diarrea	Revisar los medicamentos por si son el origen del problema; proporcionar suplementos nutricionales orales, hidratación i.v.; hacer comidas pequeñas y frecuentes, contar las calorías; peso semanal; consulta de nutrición; identificar y corregir la causa subyacente.
Estreñimiento	Los síntomas van desde una disminución ocasional o intermitente de las deposiciones hasta consecuencias potencialmente mortales (obstrucción).	Mantener un consumo abundante de líquidos y una dieta rica en fibra si es apropiado desde el punto de vista médico; aumentar la actividad física; considerar la toma de laxantes y estimulantes.
Diarrea	Aumento de la frecuencia de las deposiciones, heces sueltas, acuosas o blandas, calambres abdominales, deshidratación, pérdida de peso	Revisar los medicamentos por si son el origen del problema; si la causa es la lenalidomida, proporcionar una dieta baja en grasas, el colestevam podría ser beneficioso; evaluar las concentraciones de electrolitos; administrar medicamentos antidiarreicos en ausencia de infección GI; mantener/aumentar el consumo de líquidos; proporcionar reemplazo de electrolitos; obtener muestras de heces para evaluar patógenos entéricos; proporcionar suplementos nutricionales orales si están indicados.
Fatiga	Pérdida de energía; incapacidad o dificultad para realizar las actividades de la vida diaria; insomnio; no sentirse descansado después de dormir por la noche; debilidad generalizada	Animar al paciente a realizar actividad física; evaluar la nutrición; establecer periodos regulares de sueño/vigilia; aconsejar al paciente que planifique y priorice las actividades diarias; derivar a un fisioterapeuta; opciones de medicina integrativa (es decir, meditación, yoga y otras prácticas de mindfulness que favorecen la relajación).
Infección	Fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, náuseas, hipotensión, hipoxia; evaluar si hay septicemia (temperatura > 38 °C, taquicardia, debilidad muscular, fatiga, confusión, descenso de la tensión arterial)	Supervisar periódicamente para detectar signos y síntomas de infección (cavidad oral, lugar del catéter); administrar FEC-G hasta la recuperación de los neutrófilos; reducir la dosis del fármaco o suspenderlo si la cifra de neutrófilos es < 500/mm <sup>3</sup> ; instaurar profilaxia para infecciones con antibacterianos, antivirales y antimicóticos; administrar antibióticos de amplio espectro, paracetamol, hidratación, tratamiento de los síntomas.
Náuseas	Anorexia, pérdida de peso; disminución de la turgencia cutánea, deshidratación	Evaluar las características de las náuseas; identificar intolerancias alimentarias; determinar el tipo de náuseas (agudas, tardías, anticipatorias, intercurrentes, resistentes); podría ser necesario administrar líquidos i.v. o complementos nutricionales si son intensas.
Úlceras bucales (mucositis)	Dolor, eritema y ulceraciones de la mucosa oral; dolor; dificultad para tragar	Crioterapia con dosis altas de melfalán; cuidados bucales óptimos con regularidad; administración de analgésicos; consulta dietética.
Osteonecrosis mandibular	Dolor mandibular, infección, pérdida de dientes	Buena higiene bucal; informar al paciente del riesgo; cuidados dentales antes del tratamiento con bifosfonatos.
Dolor	El paciente notifica un dolor nuevo o un 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 fármaco, ajustando las dosis según su eficacia; la radioterapia local puede aliviar el dolor; consultar al algólogo si es necesario.

# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

Tabla 2. Gestión de los problemas habituales del tratamiento

Problema	Presentación clínica	Tratamiento
Neuropatía periférica	Parestesia, dolor periférico; déficits sensoriales; dificultad para mantener el equilibrio; debilidad	Realizar una evaluación inicial de los signos y síntomas de la NP; disminuir o suspender la talidomida si los síntomas empeoran; tratar el dolor neuropático con medicamentos, acupuntura, masajes; consultar a fisioterapeutas; evaluar el riesgo de caídas (especialmente en pacientes de edad avanzada); informar al paciente de los signos y síntomas de la NP y pedirle que los notifique sin demora.
Erupción cutánea, sequedad cutánea	Los síntomas suelen ser autolimitantes	Antihistamínicos para el tratamiento sintomático; evaluar posibles reacciones graves a fármacos.
Trombocitopenia	Hemorragia mucosa/gastrointestinal; aumento de hematomas o hemorragias, dificultad para detener las hemorragias; petequias	Supervisar el hemograma completo, la fórmula leucocítica y la cifra de trombocitos; examinar las membranas mucosas, las escleróticas y la piel; realizar una evaluación neurológica para detectar síntomas de hemorragia intracraneal; aconsejar al paciente que evite actividades que supongan riesgo de hemorragia si la cifra de trombocitos es < 20 000/mm <sup>3</sup> .
Acontecimientos tromboembólicos (TVP o EP)	TVP: fiebre baja, taquicardia, inflamación o enrojecimiento de las extremidades, dolor sordo, dolor o sensación de tirantez, signo de Homans positivo. EP: ansiedad, disnea súbita, dificultad respiratoria, molestias torácicas, taquicardia o taquipnea, fiebre baja, roce pleural.	Evaluar los antecedentes y el riesgo de episodios tromboembólicos antes de iniciar el tratamiento; tromboprofilaxia con aspirina, HBPM o warfarina; impartir formación para reconocer los signos y síntomas de la TVP y la EP.
Vómitos	Leves (1 episodio/24 horas) o más graves (6 episodios/24 horas)	Pueden ser autolimitantes; ofrecer un antiemético; evitar estímulos nocivos; se pueden requerir líquidos i.v. o complementos nutricionales si son graves.

EP: embolia pulmonar; FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos; HBPM: heparina de bajo peso molecular;

HC: hemograma completo; i.v.: intravenoso; NP: neuropatía periférica; TVP: trombosis venosa profunda

Bibliografía: EONS 2012; Faiman 2014; Garcia 2015; Gay 2010; Kurtin 2016; Ludwig 2018; Rome 2017; Snowden 2011; Tariman 2008; Terpos 2015.

## Problemas habituales del mieloma múltiple

### Anemia

Aproximadamente el 75 % de los pacientes presentan anemia, que es aún más frecuente en los que tienen enfermedad recidivante o resistente (Gay 2010). La anemia relacionada con el mieloma suele mejorar con la respuesta de la enfermedad al tratamiento. En los casos en que no mejora a pesar de la respuesta de la enfermedad al tratamiento, se pueden considerar las transfusiones de eritrocitos y los estimulantes de la eritropoyesis (Terpos 2015). En los estudios se ha demostrado que los estimulantes de la eritropoyesis son capaces de aumentar las concentraciones de hemoglobina en 2 g/dl o más en el 60 % al 75 % de los pacientes con anemia sintomática (Terpos 2015). El tratamiento de la anemia relacionada con la enfermedad es el mismo que para la anemia relacionada con el tratamiento (tabla 2).

### Enfermedad ósea

Ungefähr 90 % der Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom entwickeln im Verlauf der Erkrankung osteolytische Knochenläsionen (Bilotti 2011). Pathologische Frakturen können an Langknochen (Oberarm oder Femur) und an Wirbelkörpern auftreten (Tabelle 3). Knochenerkrankungen im Zusammenhang mit Myelomen sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität (Gay 2010) und können sowohl die Lebensqualität als auch den Leistungsstatus einschränken.

Eine gründliche Untersuchung der Knochengesundheit sollte durchgeführt werden, um das Risiko von Ereignissen, die das Skelett betreffen, einzuschätzen. Eine Bisphosphonat-Therapie dient als Prävention. Aproximadamente el 90 % de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple tendrán lesiones óseas osteolíticas durante la evolución de la enfermedad (Bilotti 2011). Las fracturas



## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

patológicas pueden producirse en los huesos largos (parte superior del brazo o fémur) y en los cuerpos vertebrales (tabla 3). La enfermedad ósea asociada al mieloma es una causa importante de morbilidad y mortalidad (Gay 2010) y puede provocar limitaciones en la calidad de vida y en el estado funcional.

Se debe realizar una evaluación exhaustiva de los huesos para estimar el riesgo de problemas óseos. Los bifosfonatos sirven de profilaxia para afecciones como la hipercalcemia, la compresión medular y las fracturas patológicas (Anderson 2018) y deben considerarse para todos los pacientes que reciben tratamiento de primera línea. La EHA y la ESMO recomiendan tratar a los pacientes con enfermedad ósea osteolítica en el momento del diagnóstico con un antirresortivo, como ácido zoledrónico o denosumab, sumado al tratamiento específico antimieloma (Dimopoulos 2021). Es imprescindible ajustar las dosis de los bifosfonatos en caso de insuficiencia renal, tanto en el momento del diagnóstico como durante el tratamiento (Terpos 2021). Se deben administrar suplementos de calcio y vitamina D a todos los pacientes que reciban bifosfonatos una vez que la concentración sérica de calcio haya recuperado los valores normales (Terpos 2021).

Algunas de las medidas de apoyo para la enfermedad ósea pueden ser las siguientes, como proceda:

- Eritropoyetina
- Corticoesteroides
- Intervención quirúrgica

- Radioterapia como medida paliativa en caso de dolor no controlado, fractura patológica inminente o compresión medular inminente
- Plasmaféresis

### Insuficiencia renal

La insuficiencia (o disfunción) renal es una complicación grave del mieloma, que afecta a un subgrupo amplio de pacientes. Se calcula que la insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se produce en al menos el 25 % al 50 % de las personas en algún momento de la evolución del mieloma (Kleber 2009). Además de las causas relacionadas con la enfermedad, otros motivos de la disfunción renal son la hipercalcemia, la hiperuricemia y las infecciones, así como la deshidratación y el uso de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, antibióticos, antihipertensivos, pautas con lenalidomida y antiinflamatorios no esteroideos) (tabla 3).

Es necesario administrar un tratamiento de acción rápida antimieloma con fármacos cuyos efectos adversos conocidos no perjudiquen aún más la función renal, para reducir la carga tumoral y mejorar así el funcionamiento de los riñones. El bortezomib, por ejemplo, tiene un inicio de acción rápido y su eliminación es independiente del aclaramiento renal, por lo que no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal (Terpos 2015). El bortezomib en combinación con doxorrubicina y dexametasona dio lugar a respuestas renales en el 62 % y respuestas renales completas (FG  $> 60$  ml/min) en el 31 % de los pacientes (Ludwig 2009) y está recomendado

Tabla 3. Gestión de los problemas habituales de la enfermedad

Problema	Presentación clínica	Tratamiento
Enfermedad ósea	Fracturas patológicas de los huesos largos o cuerpos vertebrales; dolor óseo	Vigilar los efectos secundarios de los bifosfonatos (insuficiencia renal, complicaciones GI, hipercalcemia, osteonecrosis de la mandíbula); evaluación dental previa al tratamiento. En caso de fractura o compresión medular inminentes: fisioterapia, consulta ortopédica; evaluar la seguridad en el domicilio; realizar una evaluación precisa y continua del dolor, proporcionar tratamiento analgésico; utilizar ortesis dorsolumbar si está indicada; ejercicios de carga de peso según la tolerancia.
Insuficiencia renal	Creatinina sérica $\geq 2$ mg/dl O aclaramiento de creatinina $< 30$ ml/min O TFG-e $< 60$ ml/min (insuficiencia leve)	En pacientes recién diagnosticados, iniciar talidomida + bortezomib o lenalidomida; evitar factores agravantes, como medios de contraste, antiinflamatorios no esteroideos o deshidratación; supervisar estrechamente los bifosfonatos. Garantizar una hidratación adecuada; alcalinización urinaria; tratar la hipercalcemia.

GI: gastrointestinal; TFG-e: tasa de filtración glomerular estimada  
Fuente: Majhail 2017; Terpos 2015

# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

por la European Myeloma Network (Terpos 2015). La lenalidomida también es una opción factible para tratar la insuficiencia renal, ya que proporciona buenas tasas de respuesta tanto a la enfermedad como a la recuperación de la función renal (Terpos 2015).

## Comorbilidades y efectos tardíos del tratamiento

### Comorbilidades

Todos los pacientes con comorbilidades, como diabetes, insuficiencia o disfunción renal y enfermedad cardiopulmonar, corren un mayor riesgo de sufrir infecciones y deben recibir profilaxia antibiótica. La diabetes, las cardiopatías y otras enfermedades concomitantes pueden incrementar el riesgo de trombosis, por lo que los pacientes deben recibir profilaxia antitrombótica. Las comorbilidades pueden empeorar durante la evolución del cáncer.

### Efectos tardíos del tratamiento

La intención curativa implica administrar un tratamiento agresivo poco después de diagnosticar el mieloma múltiple con el objetivo principal de erradicar el cáncer. En este punto, la máxima prioridad es proporcionar un tratamiento que ofrezca las mayores posibilidades de curación. Aunque no se descartan efectos secundarios a largo plazo, son mucho menos relevantes en el momento del diagnóstico y de decidir el tratamiento primario cuando el diagnóstico de cáncer plantea retos de mortalidad. La preocupación por los efectos secundarios a largo plazo se deja de lado para cuando se produzcan, una vez tratado el cáncer (Shaw 2021). Sin embargo, es posible que este enfoque terapéutico no sea pertinente o no ayude a los pacientes que sufren efectos secundarios a largo plazo, a veces graves y debilitantes.

A medida que se va prolongando el tiempo de supervivencia de los pacientes, las segundas neoplasias malignas primarias se van convirtiendo en un riesgo a largo plazo cada vez más relevante para los pacientes con mieloma múltiple (**tabla 4**) (Poh 2021). Aunque el riesgo de tumores sólidos disminuye o no aumenta, se ha constatado una mayor incidencia de neoplasias malignas hematológicas en esta población (Razavi 2013; Chakraborty 2012). Más concretamente, se ha observado un aumento del riesgo de padecer leucemia mielógena aguda o linfoma no hodgkiniano (Poh 2021). Los factores de riesgo relacionados con el tratamiento son la administración de melfalán y lenalidomida y el TCMA. Sin embargo, los beneficios de la lenalidomida y del TCMA en cuanto a la mejora de los resultados superan con creces cualquier riesgo de neoplasias malignas secundarias, y estos tratamientos deben seguir utilizándose (Poh 2021).

En general, las posibilidades de padecer neoplasias malignas hematológicas aumentan según se va alargando el tiempo de seguimiento. El riesgo parece comenzar a los 12 meses del diagnóstico de mieloma múltiple e incrementa con el paso del tiempo, observándose las tasas más altas normalmente entre los 5 y 10 años posteriores al diagnóstico (Costa 2018). Los factores de riesgo de segundas neoplasias malignas primarias están relacionados con las características del huésped (es decir, sexo, edad, raza u origen étnico, comorbilidades, predisposiciones genéticas y factores relacionados con la enfermedad), la pauta terapéutica y su duración, así como los aspectos del estilo de vida que se sabe que aumentan el riesgo de cáncer (es decir, tabaquismo, exposición al sol y obesidad) (Khan 2010).

El International Myeloma Working Group subraya la necesidad de mejorar la concienciación sobre las neoplasias malignas secundarias y recomienda llevar a cabo un examen de la médula ósea al principio y cuando aparezcan anomalías de origen inespecífico en los hemogramas (Musto 2018).

Tabla 4. Efectos tardíos frecuentes del tratamiento antineoplásico\*

Sistema/órgano	Complicación	Factores de riesgo generales
Sistema inmunitario	Infección	Prolongación de la inmunosupresión
Ocular	Cataratas, alteraciones visuales, retinopatía Síndrome de Sjögren, xerostomía Retinopatía microvascular	Prolongación del uso de corticoesteroides Exposición a radiación
Oral	Síndrome de Sjögren, xerostomía Caries	Exposición a radiación en cabeza y cuello

## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

**Tabla 4. Efectos tardíos frecuentes del tratamiento antineoplásico\***

Sistema/órgano	Complicación	Factores de riesgo generales
Pulmonar	Neumonitis Fibrosis pulmonar Neumopatía restrictiva	Neumopatía preexistente Exposición a radiación en el tórax o ICT Consumo de tabaco
Cardiovascular	Miocardopatía Insuficiencia cardíaca congestiva Arritmias Cardiopatía coronaria Tromboembolia	Dosis acumulada y combinaciones de fármacos cardiotoxicos (antraciclinas) Exposición a radiación en el tórax Edad avanzada en el momento del trasplante Factores de riesgo cardiovasculares preexistentes Renopatía crónica Síndrome metabólico Obesidad Tiempo de supervivencia mayor
Hígado	Hepatitis B y C	Exposición acumulada a transfusiones
Renal y genitourinario	Renopatía crónica Insuficiencia vesical Infecciones de las vías urinarias Incontinencia	Exposición a fármacos (inhibidores de la calcineurina, anfotericina, aminoglucósidos) CMV Cistitis hemorrágica
Tejido muscular y conjuntivo	Miopatía, atrofia Fascitis/escleroderma Polimiositis	Corticoesteroides
Esquelético	Osteonecrosis (articulaciones) Osteoporosis	Enfermedad ósea preexistente Uso de corticoesteroides a largo plazo Inactividad
Sistema nervioso	Neuropatía periférica Leucoencefalopatía Deficiencias neuropsicológicas y cognitivas	Exposición a radiación en la cabeza Exposición a fludarabina Quimioterapia intratecal
Endocrino	Hipotiroidismo Insuficiencia suprarrenal Hipogonadismo	Exposición a radiación en cabeza y cuello Uso de corticoesteroides a largo plazo Trasplante de células madre Inmunorradioterapia Tratamientos sistémicos: inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, IMiD, inhibidores de retinoides
Segundos cánceres	Tumores sólidos Neoplasias malignas hematológicas TLPPT	Exposición a radiación Agotamiento de linfocitos T Exposición a alquilantes o etopósidos
Psicosocial y sexual	Depresión Ansiedad Fatiga Trastornos del sueño Trastorno de estrés postraumático Disfunción sexual, pérdida de la libido	Trastornos psiquiátricos anteriores Hipogonadismo Experiencia de cáncer Polineuropatía
Gonadal	Infertilidad Menopausia inducida por el tratamiento Déficit de testosterona	Radiación pélvica Quimioterapia de alta dosis IMiD Edad

\* El contenido de la tabla es aplicable a los tratamientos administrados para el mieloma, así como para otros tipos de cáncer.  
CMV: citomegalovirus; ICT: irradiación corporal total; IMiD: inmunomoduladores; TLPPT: trastorno linfoproliferativo postrasplante  
Fuente: Kurtin 2016; Majhail 2017; Morton 2014; Treanor 2014

# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

## Consideraciones especiales del tratamiento de los pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple

La carga del tratamiento en pacientes mayores con mieloma múltiple recién diagnosticado es alta durante el primer año posterior al diagnóstico, sobre todo en los tres primeros meses (Mian 2021). Mediante el análisis multivariante realizado un estudio, se descubrió que los factores relacionados de forma significativa con una carga sanitaria alta en los primeros 12 meses eran la gran cantidad de comorbilidades y el estado funcional deficiente, junto con la insuficiencia renal, la anemia y la enfermedad ósea relacionadas con el mieloma. Por lo que respecta al tratamiento, el TCMA se asoció a una carga de tratamiento significativamente alta (Mian 2021).

Los efectos adversos del mieloma y su tratamiento, como la fatiga, la debilidad, la afectación neurológica, las alteraciones metabólicas, la pérdida ósea y el dolor, podrían exponer a los pacientes de edad avanzada a un mayor riesgo de caídas. Las consecuencias de las caídas conllevan repercusiones negativas adicionales para el pronóstico a largo plazo de los pacientes mayores con mieloma (Bilotti 2011).

Por lo tanto, especialmente en esta población, es importante reconocer y tener en cuenta las comorbilidades. La multimorbilidad se asocia a un número considerablemente mayor de síntomas en los adultos de edad avanzada, lo que a su vez guarda relación con el deterioro de la calidad de vida y el aumento de la mortalidad (Willadsen 2016). En un estudio en el que se evaluó la experiencia sintomática de pacientes oncológicos de la tercera edad con niveles bajos frente a niveles altos de multimorbilidad antes del tratamiento, aquellos con multimorbilidad alta presentaron tasas significativamente mayores de sensación de nerviosismo, dificultad para dormir, sequedad bucal y dolor. En comparación con el grupo de baja multimorbilidad (media de 0,5 ±1,5 multimorbilidades), el grupo de alta multimorbilidad (media de 3,3 ±1,5 multimorbilidades) presentó tasas de gravedad significativamente más altas de dolor, sentimiento de tristeza, falta de energía, sensación de somnolencia y preocupación (Gaudernack 2021). Los resultados del estudio ponen de relieve el amplio impacto de los síntomas en los pacientes de edad avanzada, con efectos sobre la calidad de vida (CdV) y la [calidad de vida relacionada con la salud](#) (CdV-RS).

En los ancianos con mieloma, los síntomas de las comorbilidades pueden ser iguales que los síntomas de la enfermedad o del tratamiento. El dolor causado

por la artritis o la osteoporosis, por ejemplo, puede ser semejante al dolor debido a la afectación ósea; y es posible que la neuropatía periférica comúnmente observada con la diabetes o el síndrome del túnel carpiano sean difíciles de distinguir de la neuropatía periférica secundaria al tratamiento con bortezomib.

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor incidencia de acontecimientos adversos y de suspensión del tratamiento. La tasa de suspensión del tratamiento con lenalidomida por acontecimientos adversos fue del 24 % con la lenalidomida de mantenimiento frente al 30 % con el tratamiento continuo con lenalidomida-dexametasona en los pacientes mayores con un estado físico intermedio (Larocca 2021). En un estudio retrospectivo, Mian (2020) halló incumplimiento terapéutico en el 38 % de los pacientes recién diagnosticados mayores de 65 años tratados con lenalidomida. Estos resultados subrayan la necesidad de prestar cuidados complementarios adecuados, lo que incluye informar sobre los efectos secundarios posibles de los fármacos e identificar precozmente las complicaciones y reacciones adversas (Kaweme 2021) como posibles actuaciones para reducir la suspensión del tratamiento.

Por lo tanto, el tratamiento integral del paciente de edad avanzada con mieloma múltiple debe ser una labor de equipo en la que participen especialistas sanitarios de diversas disciplinas, como medicina interna, oncología, oncología geriátrica, radiología y cuidados paliativos, que trabajen en entornos de atención aguda, ambulatoria y domiciliaria. De este modo, se garantiza una atención de calidad adaptada a las necesidades de cada persona.

## Aspectos psicosociales relacionados con el mieloma múltiple y su tratamiento

### Calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes con mieloma múltiple que se someten a tratamiento sufren un deterioro de la calidad de vida (CdV) y un elevado malestar psicológico a lo largo de toda la enfermedad, independientemente del número de tratamientos que hayan recibido (O'Donnell 2022; Zaleta 2020). Hay varios factores (p. ej., edad, intensidad de los síntomas, anemia, estadio de la enfermedad y función física) que pueden influir en la CdV, siendo la función física un factor pronóstico importante (Robinson 2016). En un estudio de 16 095 supervivientes de cáncer, los pacientes con mieloma múltiple tuvieron las puntuaciones más bajas tanto en [calidad de vida relacionada con la salud](#) (CdV-RS) como en función física (Kent 2015).

## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

Las cifras bajas de hemoglobina y albúmina, los síntomas graves relacionados con la enfermedad o con el tratamiento y la depresión pueden afectar a la función física y, como consecuencia, influir negativamente en la CdV (Kim 2019). Es posible que aparezcan efectos psicológicos tardíos como resultado de algunos efectos físicos tardíos, tales como la depresión asociada al dolor (Treanor 2014). Después de un TCMA, los pacientes suelen indicar que se sienten «defraudados» y que tienen ansiedad por «lo que les espera» (García 2015). Los síntomas de depresión a menudo se pasan por alto porque a veces son iguales que los síntomas del tratamiento. La depresión podría influir negativamente en la salud física y aumentar la fatiga y la angustia relacionadas con los síntomas. Además, está asociada a una mayor incidencia de suicidio (García 2015).

Se han examinado los efectos del tratamiento del mieloma múltiple en la función cognitiva. A pesar de tener una etiología en gran parte desconocida, el deterioro cognitivo se produce durante el tratamiento oncológico y después, afectando a la calidad de vida de los supervivientes de cáncer. Los cambios en la función cognitiva quizá no limiten la capacidad de la persona para desenvolverse de forma autónoma en las actividades de la vida diaria, pero podrían afectar a las actividades instrumentales de la vida diaria, como la gestión de las finanzas, las citas, el transporte o las compras (Jekel 2015). En un estudio, el 30 % de los pacientes con mieloma múltiple notificaron presencia de deterioro cognitivo relacionado con el cáncer a los 6 meses (Yusuf 2022). Por el contrario, los pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados aptos para trasplante mostraron mejoras tempranas y continuas en la CdV-RS, incluidas mejoras en el funcionamiento y los síntomas, después del tratamiento con daratumumab más bortezomib/melfalán/prednisona o bortezomib/melfalán/prednisona (Knop 2021).

Resulta interesante saber que en un estudio de 289 pacientes con mieloma múltiple en distintas fases de la evolución la enfermedad, el 61 % indicaron estar moderadamente y muy seriamente preocupados por la

alimentación y la nutrición (Zaleta 2020). Este es uno de los pocos estudios en los que se ha evaluado la nutrición comunicada por el paciente, un factor determinante de la CdV-RS.

Para mejorar la CdV-RS, es fundamental identificar estrategias adaptadas a las necesidades individuales de los pacientes y encaminadas a prevenir su deterioro. Se ha demostrado que el uso de instrumentos para medir la CdV-RS y detectar deficiencias mejora de forma independiente la CdV-RS en los pacientes oncológicos generales (Velikova 2004). El EORTC-QLQ-C30 y sus módulos de mieloma (MY20 y MY24) son los instrumentos más ampliamente validados para este fin.

### Problemas de incumplimiento terapéutico

Para obtener el máximo beneficio de la mayoría de los tratamientos, los pacientes deben iniciar y continuar con el tratamiento tal y como se prescriba. Los motivos de la falta de adherencia son multifactoriales e incluyen variables relacionadas con el paciente, el médico, la medicación y el sistema (Hershman 2016).

La razón más habitual para el incumplimiento son los efectos adversos del tratamiento prescrito. Otras causas son la frecuencia y duración del tratamiento, la vía de administración y la satisfacción del paciente con su medicación. Los pacientes pueden experimentar la carga del tratamiento si tienen que desplazarse a un centro asistencial varias veces a la semana durante un periodo de tiempo prolongado para recibir el tratamiento.

Utilizando cuestionarios de autonotificación, se calculó que el cumplimiento terapéutico de los pacientes con mieloma múltiple era del 50,5 % (Solano 2021). En este estudio, un factor de riesgo de incumplimiento terapéutico fue un estado funcional > 2 según el Eastern Cooperative Oncology Group. En cambio, un factor pronóstico de un buen cumplimiento fue la alta satisfacción con el tratamiento. En un amplio estudio retrospectivo en el que se investigó la adherencia a los fármacos orales, la mayoría de los pacientes (55,9 %) cumplían con el tratamiento

**Tabla 5. Estrategias para mejorar el cumplimiento de los tratamientos antineoplásicos orales**

Activar recordatorios	Diarios de medicación, pastilleros, calendarios u hojas de cálculo del paciente, blísteres, teléfonos móviles/ alarmas, frascos de medicación electrónicos, sistema de vigilancia electrónica de medicación
Proporcionar información	Informar sobre cuándo y cómo tomar la medicación, las indicaciones, los posibles efectos secundarios, y las interacciones medicamentosas
Intervenciones sanitarias interactivas electrónicas	Mensajes de texto (SMS), mensajes interactivos de respuesta de voz, aplicación móvil
Equipo multidisciplinario	Coordinación entre profesionales sanitarios para garantizar el cumplimiento terapéutico
Otras intervenciones	Simplificación de dosis, reducción de costes para el paciente, incentivos económicos
Übernommen von: Pouls 2021; Anderson 2020; Schneider 2011	



## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

(Rutter 2022). La edad fue el único factor asociado significativamente a un mayor cumplimiento terapéutico: los pacientes de 65 a 73 años y de 74 a 79 años tenían significativamente más probabilidades de adherencia que los pacientes < 65 años. Cabe destacar que estos resultados sobre la adherencia al tratamiento en pacientes de edad avanzada difieren de los hallados en otros estudios (ver más arriba).

Aunque, según consta, los índices de cumplimiento fueron altos en un estudio de pacientes con mieloma que recibían una pauta quimioterápica oral (ciclofosfamida, talidomida y dexametasona), existía la posibilidad de incumplimiento no intencionado debido a desconocimiento de algunos aspectos del fármaco, como el motivo para usarlo y la forma de administración (Arber 2015) (Tabla 5).

### Cuidados complementarios

El mieloma es una enfermedad crónica para la que no se conoce un tratamiento curativo eficaz. La evolución de la enfermedad implica una serie de periodos de remisión y recidiva, y es probable que se administre tratamiento desde el momento del diagnóstico hasta el momento del fallecimiento. Como el deterioro funcional se asocia a una pérdida de independencia y a una disminución de la CdV, mantener la independencia es un objetivo primordial para los supervivientes de mieloma (Kurtin 2015). Preservar la CdV y la capacidad funcional independiente requiere mantener la movilidad, aliviar el dolor, prevenir caídas o lesiones, optimizar el sueño y el descanso, garantizar una nutrición adecuada y proporcionar apoyo farmacológico para aliviar los efectos secundarios del tratamiento (Kurtin 2016; Kurtin 2017) a lo largo del cáncer.

Algunos de los síntomas más frecuentes de los pacientes oncológicos son fatiga, dolor, falta de apetito, pérdida de peso, tristeza y ansiedad. Sin embargo, existen pruebas de que no se satisfacen las necesidades físicas, psicológicas y sociales del paciente a lo largo de toda la enfermedad. En la fase posterior al tratamiento, los componentes de los cuidados de apoyo, además de la vigilancia de la enfermedad, que pueden abordar las necesidades insatisfechas y promover el bienestar de los supervivientes son la atención psicosocial, el alivio de los síntomas, el fomento de la salud y el apoyo a la autogestión (Drury 2017).

Aunque la atención individualizada es un aspecto central de los cuidados complementarios, es importante tener en cuenta que las necesidades y preferencias cambian con el paso del tiempo en función de las necesidades sanitarias percibidas, las preocupaciones y los puntos de transición en los cuidados (Mayo 2021). Según los resultados de los estudios, los pacientes prefieren los cuidados de apoyo prestados y dispensados por un equipo dirigido por un oncólogo. Ese equipo debería incluir a personal de enfermería de oncología y a profesionales de atención primaria y multidisciplinarios, a fin de optimizar la coordinación y el alcance de los cuidados complementarios (Mayo 2021).

### Cuidadores

Tanto los pacientes como los cuidadores deben adaptarse al diagnóstico del mieloma, al modo en que afecta a cada paciente y a los cambios en el estilo de vida que serán necesarios para gestionar satisfactoriamente la enfermedad. Los cuidadores se enfrentan al reto de asimilar información complicada, a menudo muy

Tabla 6. Elementos clave de la función del cuidador

Actividades asistenciales directas	Supervisar e informar de los efectos secundarios del tratamiento Adquirir y administrar medicamentos Tomar decisiones sobre cuándo llamar a un profesional sanitario Tomar decisiones sobre la administración de medicamentos «según sean necesarios» Realizar procedimientos técnicos (cambios de vendajes, cuidados intravenosos y de bombas)
Actividades asistenciales indirectas	Servir de persona de contacto para el profesional sanitario Servir de persona de contacto para familiares y amigos Actuar como defensor del paciente Gestionar el hogar Gestionar formularios y facturas médicas y de seguros Organizar el transporte
Apoyo emocional	Equilibrar las expectativas médicas manteniendo la esperanza Escuchar activamente Tranquilizar y reconfortar emocionalmente

Adaptado de: Kurtin 2013



## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

rápidamente, y de adquirir habilidades para prestar asistencia en las actividades de la vida diaria (incluidas tareas que normalmente se consideran propias de los cuidados de enfermería o del tratamiento médico) y para proporcionar apoyo emocional durante un periodo difícil (tabla 6). Los cuidadores pueden ser familiares del paciente, amigos, conocidos o voluntarios (Kurtin 2013) y su número y presencia variarán en función del estado del paciente.

El cuidador desempeña un papel esencial en la consecución y el mantenimiento de unos resultados óptimos durante todo el proceso de la enfermedad. Mientras presta apoyo, el cuidador también lucha con sus propios sentimientos acerca del diagnóstico y la incertidumbre sobre los acontecimientos futuros y cómo los afrontará. Los profesionales sanitarios deben entender la función de los cuidadores, la dinámica de la relación cuidador-paciente y las causas del estrés real y potencial de los cuidadores (Kurtin 2013).

La autogestión en el hogar es cada vez más frecuente a medida que disminuye el tiempo de hospitalización. Por lo tanto, es importante proporcionar a los pacientes y a sus cuidadores instrucciones claras sobre cómo reconocer y tratar los efectos secundarios de los tratamientos para optimizar los resultados.

Los cuidadores son especialmente vulnerables a las elevadas exigencias que supone atender a una persona con mieloma (Molassiotis 2011). Las demandas de la prestación asistencial dan lugar a cambios en los roles, el bienestar emocional, las actividades sociales y el empleo. El nivel de cuidados que requiere el paciente influye mucho en la vida del cuidador y, posiblemente, en los efectos sobre la salud. Los cuidadores suelen necesitar el relevo, la atención sanitaria y la asistencia psicosocial y económica que se necesitan para satisfacer las numerosas necesidades del paciente, pero no suelen recibirlos.

Prestar asistencia es una tarea estresante. Con respecto a la atención preventiva, se debe evaluar el grado en que la vida y la salud del cuidador pueden verse afectadas negativamente, y dar recomendaciones sobre intervenciones para aminorar las repercusiones desfavorables de la prestación de cuidados (Bevans 2012).

Intervenciones para apoyar a los cuidadores:

- Individualizar la formación de los cuidadores.
- Dar información coherente y clara, reforzar los conceptos importantes.
- Proporcionar material escrito.
- Sugerir que lleven un diario o registro de terapias, hemogramas, transfusiones, efectos secundarios, tratamientos administrados y sus resultados.

- Fomentar que tomen descansos en su labor de cuidar al paciente y que sigan con sus aficiones.
- Promover prácticas de gestión del estrés como caminar y meditar.
- Sugerir recursos hospitalarios y comunitarios para ayudar a sobrellevar la situación.
- Indicar los criterios y procedimientos de emergencia.
- Animarlos a solicitar ayuda o asistencia en caso necesario.

### Supervivencia

La supervivencia al cáncer se define actualmente como el periodo que va desde el momento del diagnóstico hasta el final de la vida (NCI 2016). Esto puede significar que el paciente no tenga signos de cáncer después de terminar el tratamiento, o que el paciente siga viviendo con la enfermedad. La supervivencia es diferente para cada persona. El significado de ser un superviviente de cáncer puede cambiar para el paciente con el paso del tiempo.

Es posible que los supervivientes de cáncer experimenten efectos sociales relacionados con su enfermedad, como cambios en las relaciones o en la situación laboral o económica (Treanor 2014). Tienen más probabilidades que la población general de estar desempleados y más dificultades para reincorporarse a la vida laboral, aparte de sufrir discriminación y estigmatización por la enfermedad (Treanor 2014). De hecho, se halló una relación inversa entre la estigmatización y varios dominios de la CdV-RS (es decir, los ámbitos de aislamiento, emocionales, sociales y de roles) (Ernst 2017).

En un informe del Institute of Medicine se afirma que «la atención óptima de la supervivencia se caracteriza por un plan organizado de seguimiento que se da a conocer a los pacientes para que puedan asumir la responsabilidad de su atención» (Hewitt 2006, p. 194). Según este informe, los componentes esenciales de los cuidados de supervivencia son:

- La prevención y la detección precoz del cáncer recurrente.
- La supervisión para detectar la propagación del cáncer, recidivas o segundas neoplasias malignas.
- La gestión de los efectos secundarios tardíos y a largo plazo de la enfermedad y del tratamiento.
- La coordinación entre especialistas y profesionales de atención primaria para garantizar que se satisfagan todas las necesidades sanitarias del superviviente (Hewitt 2006).

## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

Vivir mientras se supera el mieloma múltiple requiere una integración del tratamiento más eficaz para lograr la mejor respuesta y más duradera con la menor toxicidad (Kurtin 2015). Se recomienda adoptar un enfoque centrado en el paciente a la hora de prestar cuidados de supervivencia, y todos los pacientes deberían recibirlos. Los cuidados de supervivencia requieren un esfuerzo multidisciplinario y un enfoque de equipo. Las intervenciones en el estilo de vida que consisten en personalizar la actividad física y la nutrición pueden ayudar a los pacientes a gestionar su salud y quizás mejorar su función física, nivel de fatiga, CdV, malestar psicológico y los resultados en la salud a largo plazo, todos los cuales son aspectos importantes de la supervivencia al cáncer. Las directrices prácticas que abordan los cambios factibles en el estilo de vida considerando tanto la duración del tratamiento como las características únicas del mieloma múltiple pueden favorecer y mejorar la CdV y la CdV-RS de los pacientes y proporcionarles, posteriormente, una nueva normalidad en su forma de vida.

La American Society of Clinical Oncology ha elaborado un folleto sobre la supervivencia al cáncer destinado a pacientes y cuidadores. Del mismo modo, la American Cancer Society ha redactado unas directrices de atención al superviviente del cáncer para el cuidado de los pacientes que suelen sufrir efectos físicos y psicosociales a largo plazo y tardíos por la enfermedad y por el tratamiento. Estas directrices pretenden ayudar a los profesionales sanitarios a hacer un seguimiento clínico integral, que incluya el fomento de la salud y la coordinación de los cuidados (ver «Recursos»).

### Cuidados al final de la vida

Es importante que el equipo interdisciplinar reconozca cuándo la enfermedad está en un estadio avanzado e intratable siendo probable que el paciente fallezca en los siguientes meses. En el mieloma múltiple, es probable que esta fase se manifieste con una nueva recidiva. Las conversaciones con el paciente y su familia sobre el derecho a aceptar o rechazar nuevos tratamientos médicos, o incluso cuidados complementarios, deben ir seguidas de conversaciones sobre las preferencias del paciente y de sus cuidadores respecto a los tipos de cuidados futuros y dónde deben tener lugar dichos cuidados. Incluso cuando el paciente se acerca a la fase terminal y se han retirado los tratamientos antineoplásicos específicos, las transfusiones de sangre y trombocitos pueden ayudarle a mantener la calidad de vida, al aliviar la disnea de esfuerzo y prevenir hemorragias (Snowden 2011). La derivación oportuna a un equipo de cuidados paliativos o a un centro para enfermos terminales permitirá que los miembros del equipo conozcan al paciente y su familia, aunque no se necesite de inmediato el tratamiento de síntomas importantes.

# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

<b>Recursos</b>	
<b>Organizaciones profesionales</b>	
American Cancer Society (ACS)	Survivorship Care Guidelines for Healthcare Professionals <a href="https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-survivorship-guidelines.html">https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-survivorship-guidelines.html</a>
European Myeloma Network (EMN)	Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications <a href="https://www.myeloma-europe.org/publications/european-myeloma-network-guidelines-for-the-management-of-multiple-myeloma-related-complications/?highlight=Guidelines">https://www.myeloma-europe.org/publications/european-myeloma-network-guidelines-for-the-management-of-multiple-myeloma-related-complications/?highlight=Guidelines</a>
European Oncology Nursing Society (ONS)	Organización paneuropea dedicada a respaldar y formar al personal de enfermería de oncología. Documentos educativos: Directrices PEP (Putting Evidence into Practice) disponibles sobre varios temas <a href="http://www.cancernurse.eu">www.cancernurse.eu</a>
International Myeloma Foundation (IMF) Nurse Leadership Board	Desarrolla y proporciona recomendaciones generales sobre los cuidados de enfermería para pacientes con mieloma <a href="https://myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&amp;menuId=201&amp;portalPageId=7">https://myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&amp;menuId=201&amp;portalPageId=7</a>
National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Control & Population Sciences, Office of Cancer Survivorship	Información y recursos para profesionales sanitarios, investigadores y pacientes sobre la supervivencia al cáncer <a href="http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/">http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/</a>
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)	Herramienta de enseñanza para pacientes que reciben fármacos orales para el cáncer (MOATT) <a href="http://www.mascc.org">www.mascc.org</a>
<b>Información para cuidadores</b>	
Caring for the Caregiver. National Cancer Institute (NCI)	<a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver">www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver</a>
Facing Forward: When Someone You Love Has Completed Cancer Treatment	<a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/someone-you-love-completed-cancer-treatment">www.cancer.gov/cancertopics/coping/someone-you-love-completed-cancer-treatment</a>
Caregivers or Care Partners International Myeloma Foundation (IMF)	<a href="https://www.myeloma.org/resources-support/caregivers-or-care-partners-myeloma-patients">https://www.myeloma.org/resources-support/caregivers-or-care-partners-myeloma-patients</a>
Family and carers. Myeloma UK	<a href="https://www.myeloma.org.uk/me-and-myeloma/for-family-and-carers/">https://www.myeloma.org.uk/me-and-myeloma/for-family-and-carers/</a>
Family Caregiver Alliance	<a href="https://caregiver.org">https://caregiver.org</a>
National Alliance for Caregiving	<a href="https://www.caregiving.org">https://www.caregiving.org</a>
<b>Informationen für Patienten</b>	
American Cancer Society, Leitlinien zu Ernährung und körperlicher Aktivität für Krebsüberlebende	<a href="https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/diet-physical-activity/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention/guidelines.html">https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/diet-physical-activity/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention/guidelines.html</a>
American Society of Clinical Oncologists (ASCO), Cancer Survivorship	chrome-extension://efaidnbmninnbpcjpcjgclclefindmkaj/https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/cancer_survivorship.pdf
Living well with myeloma Myeloma UK	<a href="https://www.myeloma.org.uk/me-and-myeloma/living-well/">https://www.myeloma.org.uk/me-and-myeloma/living-well/</a>
Myeloma Patients Europe (MPE). Organización paraguas de grupos y asociaciones de pacientes con mieloma múltiple de toda Europa. Información disponible en varios idiomas	<a href="http://www.mpeurope.org/">http://www.mpeurope.org/</a>
National Coalition for Cancer Survivorship	<a href="http://www.canceradvocacy.org">www.canceradvocacy.org</a>
OncoLink OncoLife Survivorship Care Plan	<a href="http://www.oncolink.com/oncolife">www.oncolink.com/oncolife</a>
Stupid Cancer	<a href="http://www.stupidcancer.org">www.stupidcancer.org</a>

# Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

## Fuentes

### Herramientas de evaluación de síntomas

Herramienta	Fuente
Peripheral Neuropathy Questionnaire	Colson K, Doss DS, Swift R, Tariman J, Thomas TE. Bortezomib, a newly approved proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma: nursing implications. <i>Clinical Journal of Oncology Nursing</i> 2004; 8: 473-480
Grading System for Adverse Effects of Cancer Treatment	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. <i>Seminars in Radiation Oncology</i> 2003; 13: 176–181.
Grading System for Mucositis	Organización Mundial de la Salud (OMS) <a href="https://www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale">https://www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale</a>
Oral Mucositis Guidelines	European Oncology Nursing Society. Las directrices incorporan los últimos avances en mucositis oral al tratamiento estandarizado del paciente. <a href="http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf">http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf</a>
Baseline Assessment for Peripheral Neuropathy	European Oncology Nursing Society. Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence-based practice. Euro PEP (Putting Evidence into Practice) Program. n verschiedenen Sprachen verfügbar <a href="http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf">http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf</a>
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Scale (neuropathische Schmerzen)	<a href="http://www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf">http://www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf</a> Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. <i>Pain</i> 2007; 127: 199–203
Brief Pain Inventory (short form)	<a href="http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf">http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf</a>
National Initiative on Pain Control Pain Assessment Scales	<a href="http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf">http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf</a>
Numeric Pain Intensity Scale	<a href="http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf">http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf</a> .
Impact of Cancer Scale	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernards CA, Petersen L, Abraham L. Assessing the impact of cancer: development of a new instrument for long-term survivors. <i>Psychooncology</i> . 2006; 15: 407-421
Concerns Checklist	National Cancer Survivorship Initiative- Concerns Checklist; <a href="http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf">http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf</a>
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) (Various tools)	<a href="https://mascc.org/resources/assessment-tools/">https://mascc.org/resources/assessment-tools/</a>

## Bibliografía

Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, et al. Efficacy of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis associated with cancer chemotherapy: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Current Oncology* 2021; 28(4). Art. 4. <https://doi.org/10.3390/currenol28040250>

Anderson SM, Beck B, Sterud S, Lockhorst R, Ngorsuraches S. Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract*. 2019; 25(4):806-812. doi: 10.1177/1078155218758500. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29486638.

Anderson LJ, Nucklos TK, Coles C, et al. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. *American Society of Health-System Pharmacists* 2020; 77:138-147

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

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

## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

- [Exclusivamente en línea]. *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
- Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* 2004; 20: 16-21
- Chakraborty S Hauke RJ, Bonthu N, Tarantolo SR. Increased incidence of a second lymphoproliferative malignancy in patients with multiple myeloma – a SEER based study. *Anticancer Research* 2012; 32:4507-4515
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2022; 387:2232-2244
- Costa LJ, Godby KN, Chhabra S, et al. Second primary malignancy after multiple myeloma—population trends and cause-specific mortality. *British Journal of Haematology* 2018; 182:513-520
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(3):309-322
- Drury A, Payne S, Brady AM. Cancer survivorship: advancing the concept in the context of colorectal cancer. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 29:135-147
- 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
- Ellard R, Kenyon M, Hutt D, Aerts E, et al. The EBMT Immune Effector Cell Nursing Guideline on CAR-T Therapy: A framework for patient care and managing common toxicities. *Clinical Hematology International* 2022. doi. org/10.1007/s44228-022-00004-8
- Ernst J, Mehnert A, Dietz A, Hornemann B, Esser P. Perceived stigmatization and its impact on quality of life – results from a large register-based study including breast, colon, prostate and lung cancer patients. *BMC Cancer* 2017; 17:741. doi.org/10.1186/s12885-017-3742-2
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Peripheral neuropathy: improving symptom management in cancer care through evidence-based practice*. 2012. Disponible en: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Consultado: julio de 2016
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Pain: improving symptom management in cancer care through evidence-based practice*. 2012. Disponible en: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf>. Consultado: julio de 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
- Fusco V, Campisi G, Bedogni A. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost-benefit evaluation of different options and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. (MRONJ). *Supportive Care in Cancer* 2022; 30:7047-7051. doi. org/10.1007/s00520-022-06982-y
- García IN. High-dose therapy and stem cell transplantation. En: Tariman JD and Faiman B, eds. *Mieloma múltiple: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015
- Gaudernack HE, Hareide MM, Miaskowski C, et al. Symptom experience of older oncology patients with low versus high levels of multimorbidity prior to chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102029
- 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: <http://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>. Consultado: julio de 2016
- Jekel K, Damian M, Wattmo C, et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's Research and Therapy* 2015; 7:1-20
- Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and challenges in the management of multiple myeloma in the very old: future treatment prospects. *Frontiers in Medicine* 2021; 8; 2021| <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.612696>
- Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: evidence from human studies. *Cancer Letters* 2010; 293:133-143
- Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data SEER-MHOS linkage. *Cancer*. 2015; 121:758–65. <https://doi.org/10.1002/cncr.29119>



## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

- Kim SH, K I, Koh Y, et al. The importance of physical function in patients with multiple myeloma for improving quality of life. *Supportive Care in Cancer* 2019. doi.org/10.1007/s00520-019-05054-y
- Kleber M, Ihorst G, Deschler B, et al. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *European Journal of Haematology* 2009; 83:519-527
- Knop, S., Mateos, MV., Dimopoulos, M.A. et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. *BMC Cancer* 21, 659 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08325-2>
- Kurtin S. Living with multiple myeloma: a continuum-based approach to cancer survivorship. *Seminars in Oncology Nursing* 2017; 33:348-361
- Kurtin S. The continuum of care in multiple myeloma redefined: challenges and opportunities. *Journal of Advanced Practice Oncology* 2016; 7(1):9-15
- Kurtin SE, Peterson M, Goforth P, et al. The advanced practitioner and collaborative practice in oncology. *J Adv Pract Oncol.* 2015; 6(6):515-27
- 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
- Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted RD-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2021; 137:3027-3036
- 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
- Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018; 32:1542-1560
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2017; 10:220-227. doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009
- Mayo SJ, Ajaj R, Drury A. Survivors' preferences for the organization and delivery of supportive care after treatment: an integrative review. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102040
- Mian HS, Fiala MA, Wildes TM. Burden of treatment among older adults with newly diagnosed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia* 2021; 21:e152-e159
- 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
- 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
- Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology* 2018; 29:1074
- National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program, 2017. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). Consultado: octubre de 2017
- National Cancer Institute (NCI). Office of Cancer Survivorship. Survivorship Definitions. Disponible en: <http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/definitions.html>. Consultado: julio de 2016
- Naegele M, Kirsch M, Ihorst G, et al. Symptom experience of multiple myeloma (syMMex) patients treated with autologous stem cell transplantation following high-dose melphalan: a descriptive longitudinal study. *Supportive Care in Cancer* 2018; 26:833-841
- O'Donnell EK, Shapiro YN, Yee AJ, et al. Quality of life, psychological distress and prognostic perceptions in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2022; 128:1996-2004
- Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Supportive Oncology* 2004; 2: 223-237
- Poh C, Keegan T, Rosenberg AS. Secondary primary malignancies in multiple myeloma: a review. *Blood Reviews* 2021. doi: 10.1016/j.blre.2020.100757. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32972803; PMCID: PMC8282231
- Pouls BPH, Vriezolk JE, Bekker CL, et al. Effect of interactive e-health interventions on improving medication adherence in adults with long-term medications: systematic review. *J Med Internet Res* 2021; 23(1):e18901. doi: 10.2196/18901



## Módulo IV: Tratamiento integral de los pacientes con mieloma múltiple

- Razavi P, Rand KA, Cozen W, et al. Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer Journal* 2013; 3:e121
- Robinson D Jr, Esseltine DL, Regnault A, Meunier J, Liu K, van de Velde H. The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2016;174(3):368–381
- 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
- Rutter WC, Avalos-Reyes E, Cavers W, et al. Association of socioeconomic status with adherence, progression free and overall survival to oral agents in multiple myeloma patients. *Blood* 2022; 140 (Suppl 1):10065-10067
- 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
- Shaw C, Baldwin A, Anderson C. Cognitive effects of chemotherapy: an integrative review. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102042
- Solano M, Daguindau E, Faure C, et al. Oral therapy adherence and satisfaction in patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology* 2021; 100:1803-1813
- Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *Journal Supportive Oncology* 2004; 2(6 Suppl 3):3-8
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76-103
- 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
- Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncology* 2021; 22:e119-e130
- 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
- Van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018; 131:13-29
- Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being -- a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 714-724
- Wäsch R, Jakob T, Technau K, et al. Stevens-Johnson toxic epidermal necrolysis overlap syndrome following lenalidomide treatment for multiple myeloma relapse after allogeneic transplantation. *Annals of Hematology* 2012; 91:287-289
- Willadsen TG, Bebe, A, Koster-Rasmussen R, et al. The role of disease, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity – a systematic review. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2016; 34:112-121
- Yusuf AR, Heiling HM, Deal AM, Jensen CE, Mangieri NJ, Nyrop KA, Lichtman EI, Rubinstein SM, Grant SJ, Wood WA, Tuchman SA. Longitudinal Analysis of Patient-Reported Cognitive Function in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2022 Dec 1;22(12):920-7
- Zaleta AK, Miller MF, Olson JS, et al. Symptom burden, perceived control and quality of life among patients living with multiple myeloma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; 18:1087-1095



# Programa de aprendizaje sobre el mieloma múltiple

## Glosario\*

Término	Abreviatura	Definición
Aféresis		Proceso utilizado para extraer u obtener células madre sanguíneas del sistema sanguíneo periférico antes de un trasplante de células madre. La sangre se extrae del paciente mediante una máquina y se centrifuga a alta velocidad en una cámara de centrifugación que separa las células madre de la sangre. Los componentes sanguíneos restantes se reinfunden.
Análisis de cadenas ligeras libres en suero		Mide los niveles de cadenas ligeras kappa y lambda libres, que son proteínas segregadas por las células plasmáticas; se utiliza para ayudar a detectar, diagnosticar y supervisar los trastornos de las células plasmáticas.
Anticuerpo		Molécula (también llamada inmunoglobulina) producida por un linfocito B maduro (célula plasmática) en respuesta a un antígeno. Cuando un anticuerpo se une a un antígeno, ayuda al organismo a destruirlo o inactivarlo.
Anticuerpos biespecíficos		Anticuerpos con dos sitios de unión dirigidos a dos antígenos diferentes o a dos epítomos diferentes del mismo antígeno.
Antígeno		Cualquier sustancia capaz de generar una respuesta inmunitaria específica y de reaccionar con los productos de dicha respuesta; es decir, con anticuerpos específicos o linfocitos T específicamente sensibilizados, o con ambos. Los antígenos pueden ser sustancias solubles (como toxinas y proteínas extrañas), o partículas (como bacterias y células tisulares).
Antígeno leucocitario humano	HLA	Proteína de la superficie de las células que las identifica como «propias» y desempeña un papel esencial en las respuestas inmunitarias. Las pruebas de HLA sirven para identificar tejidos compatibles entre donante y receptor.
Apoptosis		Proceso de muerte celular programada.
Biomarcador		Cualquier sustancia, estructura o proceso que puede medirse en el organismo o en sus productos y que influye o predice la incidencia de una enfermedad o el desenlace del tratamiento. También se denomina marcador molecular y molécula distintiva.
Calidad de vida relacionada con la salud	CdV-RS	Concepto multidimensional empleado para examinar las repercusiones del estado de salud en la calidad de vida; se considera un indicador útil de la salud general.
Célula dendrítica		Célula inmunitaria con prolongaciones muy ramificadas, que se encuentra en los tejidos linfoides; engulle microbios y estimula los linfocitos T desplegando los antígenos extraños de los microbios en las superficies.
Citocinas		Sustancias químicas potentes segregadas por las células que permiten la comunicación entre estas. Las citocinas incluyen las linfocinas producidas por los linfocitos y las monocinas producidas por los monocitos y los macrófagos.
Citogenética		Rama de la genética que se ocupa del estudio de la estructura y función de las células, especialmente los cromosomas.
Complejo mayor de histocompatibilidad	CMH	Grupo de genes que controlan varios aspectos de la respuesta inmunitaria. Los genes del CMH codifican los marcadores «propios» de todas las células del cuerpo.
CRAB	CRAB	Criterios utilizados para definir el inicio del tratamiento del mieloma múltiple. C = calcio sérico alto; R = insuficiencia renal; A = anemia; B = enfermedad ósea. Cualquiera de estos factores indica la necesidad de administrar un tratamiento sistémico.

# Programa de aprendizaje sobre el mieloma múltiple

Término	Abreviatura	Definición
Enfermedad residual mínima	ERM	Pequeña cantidad de células cancerosas que permanecen después de un tratamiento y que no pueden detectarse mediante las exploraciones o pruebas habituales.
Factor activador de osteoclastos		Linfocina que estimula la resorción ósea e inhibe la síntesis de colágeno óseo.
Factor de necrosis tumoral	FNT	Proteína producida por los leucocitos en respuesta a un antígeno o infección; un tipo de citocina. Puede fabricarse en el laboratorio para reforzar la respuesta inmunitaria o provocar la muerte celular de algunos tipos de cáncer.
Factores estimulantes de colonias	FEC	Sustancia que estimula la producción de células sanguíneas. Entre los factores estimulantes de colonias de granulocitos se incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) y la promegapoyetina.
Fármacos inmunomoduladores	IMiD	Fármaco terapéutico que modifica la respuesta inmunitaria o la función del sistema inmunitario.
Gammapatía monoclonal de significado indeterminado	GMSI	Enfermedad en la que una proteína anómala, la proteína monoclonal o proteína M producida por las células plasmáticas de la médula ósea, se encuentra en la sangre mediante electroforesis o inmunofijación. Puede convertirse en mieloma múltiple.
Genómica		Estudio de los genes y sus funciones, así como las técnicas relacionadas. La genómica aborda todos los genes y sus interrelaciones para identificar su influencia combinada en el crecimiento y desarrollo del organismo.
Hibridación fluorescente in situ	FISH o iFISH	Prueba mediante la que se «mapea» el material genético de las células humanas, incluidos genes o partes de genes específicos.
Incidencia del cáncer		Cifra de nuevos cánceres de un lugar o tipo específicos que se producen en una población concreta durante un año, normalmente expresado como el número de cánceres por cada 100 000 habitantes en riesgo.
Inmunoglobulina		Una de las familias de grandes moléculas proteicas, o anticuerpos, producidas por los linfocitos B maduros (células plasmáticas).
Interferón		Modificador de la respuesta biológica; interfiere en la división de las células cancerosas. Entre sus tipos se encuentran el interferón alfa, beta y gamma. Puede producirse en el laboratorio y utilizarse para tratar el cáncer.
Interleucina	IL	Una de un grupo de proteínas relacionadas, formadas por leucocitos y otras células; un tipo de citocina. Regula la respuesta inmunitaria. Puede producirse en el laboratorio y utilizarse como modificador de la respuesta biológica para reforzar el sistema inmunitario.
Interleucina-6	IL-6	Proteína inmunitaria activa en la inflamación y la maduración de los linfocitos B; es responsable de la fiebre en las enfermedades autoinmunitarias, infecciosas o no infecciosas. Interactúa con el receptor alfa de la interleucina-6 para generar la transcripción de productos génicos inflamatorios.
Lesión osteolítica		Zona «perforada» de pérdida ósea grave. También se denomina lesión osteoclástica.
Leucocitosis		Aumento de la cifra de leucocitos en la sangre, especialmente durante una infección.
Linfocito T citotóxico	LTC	Subtipo de linfocitos T que llevan el marcador CD8; pueden destruir células infectadas por virus o transformadas por el cáncer.
Linfocitos B o células B		Pequeño glóbulo blanco crucial para las defensas inmunitarias. Los linfocitos B proceden de la médula ósea y se transforman en células plasmáticas, el origen de los anticuerpos.
Linfocitos T cooperadores		Subgrupo de linfocitos T portadores del marcador de superficie CD4, esencial para activar la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos e iniciar otras funciones inmunitarias.
Linfocitos T receptores de antígenos quiméricos	Linfocito T-CAR	Tratamiento en el que se utilizan linfocitos T modificados genéticamente para que se dirijan selectivamente a las células que causan la enfermedad.

# Programa de aprendizaje sobre el mieloma múltiple

Término	Abreviatura	Definición
Mieloma múltiple	MM	Neoplasia maligna de las células plasmáticas.
Mieloma múltiple quiescente	MMQ	Otra denominación es mieloma asintomático; generalmente requiere un seguimiento estrecho (vigilancia activa), pero no tratamiento. Se caracteriza por una proteína monoclonal y un ligero aumento del número de células plasmáticas en la médula ósea.
Oncogén		Tipo de gen mutado (cambiado) que participa en el crecimiento celular normal. Los oncogenes pueden provocar el crecimiento de las células cancerosas. Las mutaciones de los genes que se convierten en oncogenes pueden ser hereditarias o causadas por la exposición a sustancias ambientales que causan cáncer.
Opsonización		Proceso por el cual se modifican las bacterias y otras células para que los fagocitos puedan engullirlas más fácilmente o con mayor eficacia.
Osteólisis		Disolución del hueso, especialmente la pérdida de calcio óseo.
Paliación		Alivio de los síntomas sin curar la enfermedad subyacente; alivio temporal.
Pancitopenia		Trastorno en el que disminuye la cifra de las tres líneas celulares de la sangre periférica (eritrocitos, leucocitos y trombocitos). Suele producirse entre 10 y 14 días después del tratamiento ablativo de la médula ósea.
Perfilado de expresión genética		Determinación del patrón de genes expresados, a nivel de transcripción, en circunstancias particulares o en una célula concreta para obtener una imagen global de la función celular.
Prevalencia del cáncer		Cantidad de personas vivas en una fecha determinada a las que se ha diagnosticado un cáncer. Incluye a pacientes recién diagnosticados, que reciben tratamiento activo, que han finalizado el tratamiento, con síntomas progresivos de la enfermedad.
Proteína M		Producto anómalo de las células plasmáticas productoras de anticuerpos. También se denomina proteína monoclonal, proteína de mieloma, cadenas ligeras de inmunoglobulinas libres, paraproteínas, proteínas de Bence-Jones, pico M.
Receptor de linfocitos T	RLT	Molécula proteica compleja en la superficie de los linfocitos T que reconoce fragmentos de antígenos extraños unidos a moléculas del CMH propias.
Recidiva		Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un periodo de mejoría.
Remisión		Periodo de tiempo en el que los síntomas mejoran o remiten; puede ser temporal o permanente.
Resistente		Cuando una enfermedad o afección no responde al tratamiento.
Respuesta casi completa	RcC	Respuesta al tratamiento en la que la paraproteína deja de ser detectable por electroforesis, pero lo es por inmunofijación.
Respuesta completa/ remisión completa	RC	Desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento, que no siempre significa que el cáncer se haya curado.
Respuesta parcial	RP	Resultado del tratamiento en el que se produce una disminución superior al 50 % en la proteína M; también se denomina remisión parcial.
Respuesta parcial muy buena	RPMB	Resultado del tratamiento en el que se produce una disminución superior al 90 % en la proteína M; también se denomina remisión parcial muy buena.
Respuesta renal		Cambio positivo en la función renal, normalmente medido por la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), después del tratamiento.

# Programa de aprendizaje sobre el mieloma múltiple

Término	Abreviatura	Definición
Síndrome de liberación de citocinas		Efecto secundario del tratamiento con linfocitos T-CAR que se desencadena por la activación de los linfocitos T al unir sus CAR o receptores de linfocitos T (RLT) con los antígenos correspondientes expresados por las células tumorales; los linfocitos T activados liberan citocinas y quimiocinas.
Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias	ICANS	Síndrome clínico y neuropsiquiátrico que puede aparecer en los días o semanas siguientes a la administración de determinados tipos de inmunoterapia, especialmente los tratamientos con células efectoras inmunitarias y linfocitos T.
Supervivencia global	SG	Tiempo desde la fecha del diagnóstico o el inicio del tratamiento durante el cual sigue vivo un paciente.
Supervivencia sin progresión	SSP	Tiempo durante y después del tratamiento antineoplásico en el cual un paciente padece la enfermedad pero sin empeorar.
Superviviente de cáncer		Se considera que una persona es superviviente de cáncer desde el momento del diagnóstico hasta el final de su vida.
Trasplante de células madre alogénico		Procedimiento en el que una persona recibe células madre hematopoyéticas (células a partir de las que se desarrollan todas las células sanguíneas) de un donante genéticamente parecido, pero no idéntico. Suele ser una hermana o un hermano, pero puede ser un donante no emparentado.
Trasplante de células madre autólogo	TCMA	Procedimiento en el que se extraen, almacenan y se vuelven a infundir las células madre hematopoyéticas (células a partir de las que se desarrollan todas las células sanguíneas) en la misma persona después de la quimioterapia de dosis alta con o sin radioterapia.
Tratamiento adyuvante		Otro tratamiento utilizado junto con el tratamiento principal destinado a ayudar al tratamiento principal. También se denomina tratamiento complementario.
Tratamiento de alta dosis	TAD	Tratamiento farmacológico intensivo para eliminar las células cancerosas; también destruye la médula ósea y puede causar otros efectos secundarios graves. El TAD suele ir seguido de un trasplante de médula ósea o de células madre para reconstruir la médula ósea.
Tratamiento de rescate		Tratamiento administrado después de que el cáncer no haya respondido a otros tratamientos.

\* Los términos incluidos en este glosario no son necesariamente específicos del mieloma múltiple. Algunos términos hacen referencia a conceptos generales del diagnóstico, tratamiento y gestión de los carcinomas.



# Notas

---

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Han prestado apoyo a este folleto Amgen, Bristol-Meyers Squibb, Janssen, Novartis, Takeda.





**HNHCP**  
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Equipo docente:

Erik Aerts (CH), Carol Krcmar (DE), Sarah Liptrott (CH), Johnny McHugh (IRL), Matthias Hellberg-Nägele (DE),  
Mairéad Ní Chonghaile (IRL), Liz O Connell (IRL)

Copyright© 2024 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Última actualización: 04.2024