



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2025

Versión 1.0 año 2025

Coordinadoras guía

- Dra. Javiera Donoso Pineda. Clínica Alemana de Santiago.
- Dra. Camila Peña Ojeda. Hospital del Salvador.

Autores

- Dra. Cecilia Beltrán Sáez. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco.
- Dra. Javiera Donoso Pineda. Clínica Alemana de Santiago.
- Dr. Joaquín Ferreira. Hospital Base de Osorno.
- Dra. María José García Rodríguez. Hospital Clínico Universidad Católica.
- Dra. Patricia Graffigna Marun. Hospital del Salvador. Clínica Alemana de Santiago.
- Dr. Hernán López Vidal. Clínica Santa María.
- Dr. Miguel López Cáceres. Instituto Nacional del Cáncer. Clínica Alemana de Santiago.
- Dra. Camila Peña. Hospital del Salvador.
- Dr. Javier Pilcante Sanhueza. Hospital Las Higueras. Talcahuano.
- Dr. Pablo Soto Vargas. Hospital Dr. Eduardo Schütz Schroeder. Puerto Montt.
- Dra. Silvana Vásquez Parra. Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción.

ÍNDICE

1. Introducción
2. Diagnóstico
 - a. Criterios diagnósticos
 - b. Estudio diagnóstico
 - c. Estratificación
3. Tratamiento
 - a. Tratamiento primera línea candidato a TAPH
 - b. Tratamiento primera línea no candidato a TAPH
 - c. Tratamiento del mieloma recaído refractario
4. Criterios de respuesta
 - a. Criterios de respuesta al tratamiento
 - b. Criterios de progresión o recaída
5. Terapia de soporte
 - a. Tromboprofilaxis
 - b. Enfermedad ósea
 - c. Hipercalcemia

1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas (CP) caracterizada por la secreción de una proteína monoclonal. Puede cursar con anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y/o lesiones óseas. Representa el 1% de todos los cánceres y el 10-15% de todas las neoplasias malignas hematológicas, siendo la segunda neoplasia hematológica más frecuente.

En el mundo occidental, se ha informado que la incidencia de MM estandarizada por edad es de aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes por año. En Chile aún existe escasa información respecto a la incidencia. Un reciente reporte chileno⁽¹⁾, muestra una incidencia en hombres de 4,3/100.000/año y en mujeres de 3,2/100.000/año. Datos de GLOBOCAN de 2022, muestran que en Chile se diagnostican 885 MM al año, con una prevalencia de 2613 pacientes⁽²⁾.

Un estudio retrospectivo chileno observacional que reunió datos de datos de 1.103 pacientes con MM diagnosticados desde el año 2000 hasta el año 2016 del sistema público de salud, mostró que la población con MM fue más joven con una media de 64,5 años, con leve predominancia femenina 1:1,2, y con 2/3 de los pacientes diagnosticados en etapas avanzada⁽³⁾.

Desde octubre del 2019, el MM se encuentra dentro de las patologías con Garantías explícitas en Salud (GES) lo cual ha permitido que la población tenga acceso técnicas diagnósticas y de tratamiento.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud, Segundo informe nacional de vigilancia de cáncer en Chile. [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/VF Informe RPC Estimación Incidencia](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/VF-Informe-RPC-Estimación-Incidencia))
2. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/152-chile-fact-sheet.pdf>
3. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, Contreras C, La Roca G, Russo M, Pérez C, Lois V. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. Rev Med Chil. 2018 Jul;146(7):869-875.

2. DIAGNÓSTICO

a) CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Definición diagnóstica del consenso de la International Myeloma Working Group 2014 para MM con indicación de tratamiento⁽¹⁾:

- Células plasmáticas clonales* que infiltran médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o extramedular asociado a 1 o más de los siguientes eventos:
 - Daño orgánico atribuible al mieloma (CRAB):
 - Hipercalcemia: calcio sérico ≥ 1 mg/dL del límite superior de lo normal o ≥ 11 mg/dL.
 - Insuficiencia renal: clearance de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica ≥ 2 mg/dL secundario a mieloma múltiple.
 - Anemia: Hemoglobina < 10 g/dL o disminución > 2 g/dL por debajo del límite inferior normal.
 - Lesiones óseas: 1 o más lesiones osteolíticas ≥ 5 mm en estudios de imágenes (TAC, PET-TAC o Rx convencional)
- 1 o más biomarcadores de malignidad en ausencia de CRAB (*SLIM criteria*):
 - Células plasmáticas clonales* en médula ósea $\geq 60\%$
 - Relación de cadenas livianas libres séricas involucradas/no involucradas ≥ 100 (además la cadena alterada debe ser ≥ 100 mg/L)
 - > 1 lesión focal ≥ 5 mm en RNM

* Nota: Clonalidad: se define en base a la demostración de una restricción de cadenas ligeras κ/λ por citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. Se recomienda estimar la infiltración en porcentaje de CP por biopsia de MO. En caso de disparidad entre aspirado y biopsia, se debe emplear el resultado de mayor valor.

b) ESTUDIO DIAGNÓSTICO:

En todos los pacientes que tengan confirmado un MM se recomienda tomar los siguientes exámenes de sangre periférica, médula e imágenes:

Laboratorio:

- Hemograma + VHS + frotis de sangre periférica (% de CP circulantes y Rouleaux)
- Bioquímica: creatinina, BUN, urea, calcio, fosforo, proteínas totales, albumina, ácido úrico
- Marcadores tumorales: B2 microglobulina, LDH
- Coagulación: TP y TTPA
- Biomarcadores cardiacos: Troponina, ProBNP
- Estudio proteínas en suero:
 - Cuantificación de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, en casos seleccionados según sospecha diagnóstica IgD e IgE)
 - Electroforesis de proteínas (EFP)
 - Cuantifica el componente monoclonal
 - Inmunofijación (IF) de inmunoglobulinas
 - Confirma la monoclonalidad e identifica el isotipo comprometido
 - Cadenas livianas libres en suero y razón k/ λ
 - Los valores varían según la función renal y la edad
- Estudio proteínas en orina:
 - Orina completa
 - Razón Proteinuria/ Creatininuria en orina aislada o 24 horas
 - EFP en orina de 24 horas
 - IF de inmunoglobulinas en orina de 24 horas
 - Se recomienda: cuantificar la proteinuria total y de Bence Jones mediante EF y confirmar el tipo de paraproteína mediante IF.
- Serologías virales: VHB, VHC, VIH
- Estudio de fenotipaje eritrocitario, idealmente al diagnóstico y antes de transfusión, imprescindible previo uso de anticuerpos monoclonales

Estudio de médula ósea:

- Mielograma y/o biopsia de médula ósea, idealmente ambas.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo
- FISH: Hibridación in situ fluorescente (fluorescent in situ hybridization) que debe ser en células plasmáticas purificadas
 - Alteraciones citogenéticas de alto riesgo:
 - del 17p
 - t(4;14), t(14;16), t(14;20)
 - +1q y/o del(1p32)
 - *Notas:
 - se considera de alto riesgo cuando la del17p en >20%
 - +1q: gain (3 copias) y amplificación (≥ 4 copias) del brazo largo del cromosoma 1
 - Otras: t(11;14) ante eventual uso terapia target

- Biología molecular: mutación TP53+
- Rojo Congo si hay sospecha de amiloidosis asociada

Imágenes:

El papel de las imágenes en el mieloma ha adquirido cada vez más importancia en los últimos años para definir la enfermedad ósea y medular, ⁽³⁾ además cumple rol en la valoración de respuesta a tratamiento. ⁽⁴⁾

Las nuevas técnicas de imagen tomografía axial computada (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) confieren mejores resultados, y han desplazado a las radiografías simples.

- PET -CT (18 -FDG)
 - Mayor sensibilidad que el TAC de baja dosis para lesiones óseas
 - De elección para valorar enfermedad extramedular y plasmocitomas.
 - Permite distinguir actividad tumoral mediante el hipermetabolismo de las lesiones
 - Útil en seguimiento para valorar respuesta a tratamiento
- RNM corporal total o RNM de columna y pelvis.
 - Estudio de elección para valorar lesiones focales medulares
 - Mandatorio de realizar en pacientes con sospecha de mieloma asintomático versus MM con PET o TAC negativo. (*Slim criteria*)
 - Método de elección en síndrome de compresión medular
- Tac óseo corporal total de baja dosis.
 - Imagen sensible y costo efectiva para el diagnóstico de la enfermedad ósea.
 - Permite la planificación de radioterapia (RT) o la obtención de biopsias percutáneas.
 - Mas sensible que la radiología convencional para detectar lesiones óseas y de partes blandas.
 - No permite seguimiento ni detección para enfermedad extramedular.
- Serie radiológica: tórax (AP), columna cervical, dorsal y lumbar (AP -L), humeros, fémures, calota y pelvis AP. Sólo si las técnicas anteriores no están disponibles. baja sensibilidad y especificidad.

Estudios complementarios:

- ECG y Ecocardiograma
- RNM cardiaca si sospecha de amiloidosis
- PAAF o biopsia de grasa abdominal (sospecha amiloidosis)
- Evaluación y pase dental para uso de bifosfonatos

- Evaluación onco geriátrica para planificar terapia ajustada en adultos mayores

c) **ESTRATIFICACIÓN**

Al momento del diagnóstico, todos los pacientes con mieloma múltiple deben ser clasificados en estadios pronósticos.

ISS: International Staging System⁽⁵⁾

- **ISS I:** Beta2-microglobulina < 3,5 mg/L y albúmina sérica $\geq$ 3,5 g/dL.
- **ISS II:** No cumple criterios de estadio I ni de estadio III.
- **ISS III:** Beta2-microglobulina $\geq$ 5,5 mg/L.

ISS-R: ISS Revisado⁽⁶⁾

- **ISS-R I:** ISS-I SIN citogenética adversa ni LDH elevada.
- **ISS-R II:** No cumple criterios de estadio I ni de estadio III.
- **ISS-R III:** ISS-III + citogenética adversa o LDH elevada.
- **Notas:**
 - Citogenética adversa: presencia de t(4;14), t(14;16) o del17p
 - LDH elevada: por encima del límite superior de la normalidad.

R2-ISS: ISS Revisado-2⁽⁷⁾

Para calcular estadio se debe dar puntuación a cada uno de los siguientes factores:

Factor de Riesgo	Puntuación
ISS-III	1.5
ISS-II	1
del(17p)	1
LDH elevada	1
t(4;14)	1
1q+	0.5

Luego de sumar los factores se establece el R2-ISS:

R2-ISS	Riesgo	Puntuación
I	Bajo	0
II	Intermedio - bajo	0.5–1 puntos
III	Intermedio - alto	1.5–2.5 puntos
IV	Alto	3–5 puntos

La relevancia de contar con los distintos estadios es la asociación que tienen estos con la mediana de sobrevida global medida en meses

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

*NA: no alcanzada.

Consenso IMS-IMWG alto riesgo⁽⁸⁾

El 2025 la International Myeloma Society/International Myeloma Working Group presentó la definición de mieloma de alto riesgo (HR MM).

Criterios HRMM IMS-IMWG
- del(17p) y/o mutación TP53 1 de las siguientes traslocaciones t(4;14), t(14;16) o t(14;20) coexistiendo con +1q y/o del(1p32) - del(1p32) monoalélica junto con +1q o del(1p32) bialélica - Beta-2 microglobulina >5.5 mg/dL con creatinina normal (<1.2 mg/dL)

*Notas:

- del(17p) ≥20% evaluado en células CD138+ purificadas
- TP53 evaluado mediante secuenciación de nueva generación (NGS)

Bibliografía

1. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., ... & San Miguel, J. F. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*, 15(12), e538-e548.
2. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, Dold SM, Gay F, Corre J, Beguin Y, Ludwig H, Larocca A, Driessen C, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Gramatzki M, Zweegman S, Einsele H, Cavo M, Goldschmidt H, Sonneveld P, Delforge M, Auner HW, Terpos E, Engelhardt M. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1772-1784. doi: 10.3324/haematol.2018.189159. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171031; PMCID: PMC6278986.
3. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Goh V, Mulholland N, Streetly M, Lai M, Pratt G; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(3):380-393. doi: 10.1111/bjh.14827. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28677897.
4. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e302-e12. doi: 10.1016/S14702045(19)30309-2.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412-20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
6. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
7. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
8. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Munshi NC. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2025 Jun 9;JCO2401893. doi: 10.1200/JCO-24-01893. Epub ahead of print. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Jun 25;JCO2501367. doi: 10.1200/JCO-25-01367. PMID: 40489728.

3. TRATAMIENTO

Consideraciones generales:

- El tratamiento del mieloma múltiple se encuentra en constante evolución, impulsado por la disponibilidad de nuevas drogas y combinaciones terapéuticas más eficaces.
- La selección del esquema de tratamiento inicial debe considerar tanto factores relacionados con el paciente, como la edad, comorbilidades y tratamientos concomitantes por otras patologías, como características propias de la enfermedad, incluyendo el riesgo citogenético y el fenotipo clínico de presentación de la enfermedad.
- El tratamiento debe iniciarse exclusivamente en pacientes que cumplan criterios diagnósticos de MM con indicación formal de inicio de terapia.
- Siempre que sea posible, se recomienda ofrecer a los pacientes la opción de participar en estudios clínicos, lo que permite el acceso a terapias innovadoras bajo condiciones de monitoreo estricto.
- Antes de definir terapia se recomienda definir si es paciente es candidato a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)
- El objetivo terapéutico tanto en primera línea, como en líneas subsecuentes, debiese ser alcanzar enfermedad mínima residual (EMR) negativa, pues esta se traduce en mejores tasas de sobrevida libre de progresión (PFS) y sobrevida global (SG).^(1,5,16).

a) TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA CANDIDATO A TAPH

Selección de pacientes

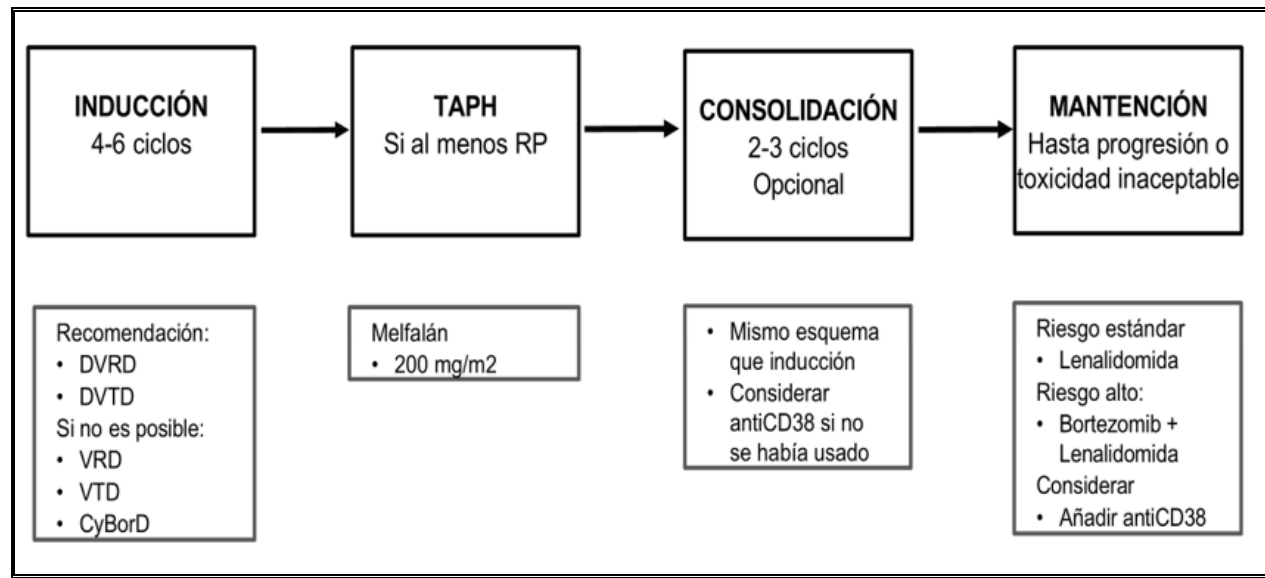
La selección del paciente para un TAPH es un proceso dinámico que comienza al diagnóstico de la enfermedad y debe continuar durante la evolución del tratamiento y la evaluación de la respuesta.

Al diagnóstico se debe considerar la edad, fragilidad, comorbilidades y el estado de la enfermedad. En general se consideran candidatos a TAPH los pacientes ≤ 65 años, entre los 65 y 75 años se debe valorar cada caso de forma individual.

La profundidad de la respuesta previo al TAPH (quimio sensibilidad) se correlaciona con la profundidad de la respuesta postrasplante y la supervivencia del paciente ⁽¹⁾. Actualmente los esquemas de inducción permiten que aproximadamente un 85% de los pacientes alcance una respuesta parcial (RP) ^(2,3). En pacientes que alcanzan respuestas subóptimas (menos que RP) post inducción, no hay estudios concluyentes que apoyen la realización de TAPH, por lo que la recomendación es completar al

menos seis ciclos de la terapia inicial para intentar profundizar la respuesta o cambiar de línea de tratamiento.

Estructura de tratamiento



Tratamiento de inducción

- El tratamiento de inducción tiene como objetivo alcanzar la mejor respuesta posible antes de la realización TAPH.
- En pacientes con MM de nuevo diagnóstico que sean candidatos a trasplante, se recomienda, independientemente del perfil de riesgo, utilizar un esquema de inducción basado en cuatro fármacos: un inhibidor del proteosoma (IP), un inmunomodulador (IMiD), un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (AcMO anti-CD38) y corticoides ^(5,7).
 - Esta recomendación se fundamenta en las guías actuales de la NCCN y EHA/EMN, así como en la evidencia del beneficio clínico asociado a la incorporación temprana de AcMO anti-CD38, particularmente daratumumab, que ha demostrado mejoras significativas tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global.
- Los esquemas preferidos son:
 - **DVRD** (daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona), respaldado por el estudio *Perseus**. ⁽³⁾
 - **DVTD** (daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona), validado en el estudio *Cassiopeia**. ⁽²⁾
 - El número de ciclos de inducción recomendado no debe ser superior a 6 ciclos, debe evaluarse previo a cada ciclo la respuesta y también la toxicidad a lo largo de todo el tratamiento.

- La medición de la respuesta se basará en el seguimiento de la paraproteína en sangre y/o en orina:
 - El paciente puede ir a TAPH si alcanza respuesta parcial o mejor.
 - En el caso que el paciente se encuentre profundizando la respuesta desde una respuesta al menos parcial, se puede considerar continuar hasta los 6 ciclos en ausencia de toxicidad.
 - Un número mayor de ciclos puede perjudicar la recolección de progenitores hematopoyéticos.
 - Si el paciente alcanza una muy buena respuesta parcial, se sugiere evaluar enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea. Aunque el resultado de EMR no modifica la indicación de TAPH, su negatividad tras la inducción se ha asociado a un mejor pronóstico ⁽¹⁾.
- En contextos donde no se cuente con acceso a daratumumab, se recomienda utilizar el esquema **VRD** ⁽⁴⁾ (bortezomib, lenalidomida, dexametasona) como alternativa efectiva ⁽⁵⁾.
- Si hay falla renal, que impide el uso de lenalidomida y ausencia de disponibilidad de daratumumab se podría considerar esquema **VTD** ⁽⁶⁾ o **CyborD**. Si la función renal se recupera considerar rotar a lenalidomida.

***Notas:**

- En *Perseus* y *Cassiopeia* se consideran 4 ciclos de inducción, seguido de TPH y luego 2 ciclos de consolidación ^(2,3).
- Daratumumab puede administrarse tanto en su formulación endovenosa como subcutánea, siendo esta última la opción preferente por su perfil de seguridad y comodidad ⁽⁸⁾.
- *DVTD cuenta con aprobación vigente por el Instituto de Salud Pública (ISP) en Chile, DVRD tiene la aprobación en trámite.*

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

- Recolección de células precursoras hematopoyéticas:
 - Se prefiere la recolección en sangre periférica por sobre la médula.
 - Para la movilización puede requerirse el uso de plerixafor.
 - Se recomienda realizar la recolección con al menos 7 días de descanso del Imid ⁽⁹⁾.
- Acondicionamiento:
 - El estándar es MEL 200 (melfalán 200mg/m²).
 - Reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal (MEL 140, melfalán 140mg/m²).
 - No se recomienda uso de dosis menores.
 - Para pacientes jóvenes de alto riesgo podría plantearse acondicionamiento con el esquema BU- MEL (busulfán-melfalán) si sólo se va a realizar un TAPH, aunque sin claro impacto en supervivencia global y mayor riesgo de mucositis e infecciones ⁽¹⁰⁾.

- Trasplante en tándem:
 - Puede considerarse en pacientes de alto riesgo, sobre todo si no hay acceso a anticuerpos monoclonales anti CD38 durante la inducción y la respuesta al primer TAPH es insuficiente ⁽¹¹⁾.
 - El segundo TAPH se deberá valorar según la tolerancia y la profundidad de la respuesta obtenida tras el 1ro.
- Se recomienda evaluación de respuesta entre el día +90 y +100 post trasplante con enfermedad mínima residual con técnica de next generation Flow o NGS para lograr ojalá una sensibilidad de 10⁻⁵ e idealmente una sensibilidad 10⁻⁶.

Tratamiento de consolidación

- En aquellos pacientes que alcancen respuesta subóptima post TAPH, ya sea por paraproteína medible o enfermedad mínima residual positiva por citometría de flujo en día +100, puede considerarse administrar 2-3 ciclos iguales al esquema de inducción previo al inicio de la mantención con el objetivo de profundizar la respuesta.
- Considerar el uso de anti-CD38 si no lo recibió durante la inducción

Mantención

- El estándar de tratamiento es lenalidomida.
- Debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se están desarrollando estudios que muestran seguridad en la suspensión tras tres años en casos seleccionados (pacientes de riesgo estándar y con enfermedad mínima residual negativa sostenida) ^(12,13).
- En pacientes de alto riesgo se recomienda uso combinado de bortezomib en combinación con lenalidomida ⁽¹⁴⁾.
- Actualmente se están investigando nuevas estrategias de mantenimiento con antiCD38, ya sea en monoterapia con daratumumab (*Cassiopeia*) ⁽²⁾ o mantenimiento combinado de daratumumab tiempo fijo según enfermedad mínima residual + lenalidomida (*Perseus*) ⁽³⁾. También se está explorando la utilidad de añadir daratumumab al estándar de mantenimiento con lenalidomida post trasplante en caso de persistir enfermedad mínima residual positiva ⁽¹⁵⁾.

Bibliografía

1. Pasvolsky O, Pasyar S, Bassett R, Khan H, Tanner M et al. Impact of Pre-Transplant Minimal Residual Disease in patients with Multiple Myeloma with $\geq$ very good partial response receiving Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Cancer 2023; 21; 130 (9): 1663-72.
2. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncology 2024; 25 (8): 1003-14.

3. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, J, Moreau P, et al.; PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Jan 25;390(4):301-313. doi: 10.1056/NEJMoa2312054. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38084760
4. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-45.
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2025; Jul 7. doi: 10.1038/s41571-025-01041-x. PMID: 40624367.
6. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-96.
7. Guías NCCN Versión 2.2025, 04/11/25 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)
8. Chari A, Rodríguez-Otero P, McCarth H, Suzuki K, Hungria V, Sureda B et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy, PLEIADES: an open-label Phase II study. *Br J Haematol*. 2021; 192(5): 869-878.
9. Chhabra S, Chhabra S, Callander N, Watts NL, Costa LJ et al. Stem Cell Mobilization Yields with Daratumumab- and Lenalidomide-Containing Quadruplet Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings from the MASTER and GRIFFIN Trials. *Transplant Cell Ther*. 2023; 29(3): 174-90.
10. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Grande C, de la Rubia J et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica*. 2010; 95(11):1913-20.
11. Wu S, Qiu Z, Lin T, Zhu Z et al. Efficacy and safety of tandem autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective single-center analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023; 136(15):1873-1875.
12. Terpos E, Malandrakis P, Ntanasios-Stathopoulos I, Kostopoulos IV et al. Sustained bone marrow and imaging MRD negativity for 3 years drives discontinuation of maintenance post-ASCT in myeloma. *Blood*. 2025;145(20): 2353-2360.
13. Derman BA, Major A, Cooperrider J, Jiang K, Ramsland A et al. Discontinuation of maintenance therapy in multiple myeloma guided by multimodal measurable residual disease negativity (MRD2STOP). *Blood Cancer J*. 2024;14(1):170.
14. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(24):2946-55.
15. Badros A, Foster L, Anderson LD Jr, Chaulagain CP, Pettijohn E et al. Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. *Blood* 2025; 145: 300–10.
16. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, Dimopoulos M, Kulakova M, Lam A, Hashim M, He J, Heeg B, Ukropec J, Vermeulen J, Cote S, Bahlis N. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827. PMID: 33284948; PMCID: PMC7724898.

b) TRATAMIENTO PRIMERA LINEA NO CANDIDATO A TAPH

Evaluación de pacientes

La evaluación del paciente con MM no candidato a TAPH debe ser cautelosa, ya que se trata de un grupo muy heterogéneo de pacientes tanto por su edad, un 27% de ellos entre 65-75 años y un 37% mayores de 75 años, como por la presencia de distintas comorbilidades. Se debe evaluar el tratamiento individualmente según comorbilidades y criterios de fragilidad ^(1,2).

Se recomienda utilizar escalas de fragilidad para evaluar objetivamente el estado de salud del paciente. Se puede utilizar la desarrollada por el International Myeloma Working Group (IMWG), el índice de comorbilidad de mieloma revisado (R-MCI) o la española de evaluación geriátrica (GAH) para clasificar a los pacientes en tres grupos: fit, unfit y frágiles. ^(3,4)

Tabla 1: Escalas de fragilidad

EVALUACION GERIATRICA	IMWG		R -MCI		GAH	
	Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos
Edad	76-80	1	60-69	1	-	
	>80	2	>69	2		
Estado Funcional	Dependiente	1	Karnofsky 80-90%	2	Vel de marcha <0.7m/s	1
	AVD					
	Dependiente	1	Karnofsky <70%	3	Dependiente AVD	1
Comorbilidades	Índice de Charlson > 1	1	FGe <60	1	DM, IMC >25Kg/m2, otro cáncer, tabaquismo, ICC, enf. pulmonar	1
			Enf pulmonar moderada a severa	1		
Polimedicación	-				>5 fcos concomitantes	1
Nutrición	-				Pérdida de 3kg	1
Cognitivo	-				>3 errores MMSE	1
Psicosocial	-				Deprimido por >3 días en la última semana	1

Otros		Fenotipo de fragilidad moderado a severo	1	Estado subjetivo de salud (regular, malo)	1
>Citogenética	-	Desfavorable	1	-	
Puntuación total	FIT	0	FIT	0-3	Rango 0.8*
	UNFIT	1	UNFIT	4-6	
	FRAGIL	2	FRAGIL	6-9	

*Cada parámetro se multiplica por un coeficiente de ponderación determinado, dando una puntuación final posible de 0-94. Una cifra inferior a los 42 puntos señala una población de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, mientras que la puntuación igual o mayor a los 42 puntos sugiere un mayor riesgo de desarrollo de toxicidades, por lo que se recomienda una menor intensidad de dosis inicial para minimizar la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento.

También existe una escala de fragilidad simple, basada en los datos del estudio FIRST, la cual es dicotómica y fácil de usar para predecir los resultados clínicos entre los adultos mayores con mieloma múltiple no elegibles para trasplantes en función de la edad, las comorbilidades y el ECOG (ECOG PS) ⁽⁵⁾. Los pacientes clasificados como frágiles tienen una supervivencia libre de progresión y supervivencia general significativamente peores, así como tasas más altas de toxicidades relacionadas con el tratamiento de grado 3/4.

Tabla 2: Escala Simplificada de Fragilidad para Pacientes con Mieloma Múltiple

Componente	Criterio	Puntuación
Edad	≤ 75 años	0
	76–80 años	1
	> 80 años	2
CCI (Índice Comorbilidad de Charlson)	≤ 1	0
	> 1	1
ECOG-PS (Estado funcional)	ECOG 0	0
	ECOG 1	1
	ECOG ≥ 2	2
CLASIFICACION	TOTAL PUNTOS	
	No frágil:	0-1
	Frágil	≥ 2

Para los pacientes fit, se recomienda un tratamiento estándar. En cambio, para los pacientes unfit y frágiles, se debe adaptar el tratamiento para minimizar toxicidades, asegurar una adecuada adherencia al tratamiento y lograr los mejores resultados posibles.⁽¹⁾

Las recomendaciones de tratamiento para los pacientes no candidatos a trasplante son las siguientes según grupo:

PACIENTES FIT

Primera Elección: Cuadruletes (Anti-CD38 + VRD)

- DVRD: Daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona. (*Cepheus*)⁽⁶⁾
- DVMP: Daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona. (*Alcyone*)⁽⁷⁾
- IVRD: Isatuximab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona. (*Imroz y Benefit*)⁽⁸⁾

PACIENTES UNFIT

Primera Elección: Tripletes

- Dara-Rd: Daratumumab, lenalidomida y dexametasona. (*Maia*)^(9,10)
- VRD: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona. (*Swog S0775*)⁽¹¹⁾
- VRD lite: eficacia similar a VRD y mejor tolerancia. Utiliza dosis semanal de bortezomib y lenalidomida 15 mg, en ciclos de 35 días.⁽¹²⁾

PACIENTES FRÁGILES

- RD: Lenalidomida, Dexametasona. (*First*)⁽¹³⁾
- Daratumumab-dexametasona
- VMP: Bortezomib, melfalán, prednisona. (*Vista*)⁽¹⁴⁾
- CyBorD: Ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona.
- MPT: Melfalán, bortezomib, talidomida.
- VD: Bortezomib, dexametasona.
- CP: Ciclofosfamida, prednisona
- MP: Melfalán, prednisona

El tratamiento continuo hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Los esquemas basados en anticuerpos monoclonales o lenalidomida están diseñados para ser administrados de forma continua, mientras que los esquemas VRD, VRD lite, VMP o CyBorD deben administrarse durante 8 a 9 ciclos, seguidos de mantención. Se debe considerar reducir o suspender la dexametasona después de 9 ciclos de tratamiento.⁽¹⁵⁾

ANEXOS

Anexo 1: Dosis ajustadas según grupo

DROGA	FIT	UNFIT	FRAGIL
Dexametasona	40mg/sem	20mg/sem	10mg/sem
Prednisona	2mg/kg 4 días cada 4 a 6 sem	1mg/kg 4 días cada 4 a 6 sem	0.5mg/kg 4 días cada 4 a 6 sem
Melfalan	0.25 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 9 mg/m ²	0.18 mg/kg x 4 días c/4-6 sem7.5 mg/m ²	0.13 mg/kg x 4 días c/4-6 sem5 mg/m ²
Bortezomib	1.3 mg/m ² semanal o bisemanal	1.3 mg/m ² semanal	0.7 mg/m ² semanal
Ciclofosfamida	300 mg/m ² semanal	50mg/día	50mg cada 2 días
Carfilzomib	27 mg/m ² bisemanal x 3 semanas c/28 días	27 mg/m ² semanal x 3 semanas c/28 días	20 mg/m ² semanal x 3 semanas c/28 días
Talidomida	100-200 mg/día	50-100mg/día	50mg/día o cada 2 días
Lenalidomida	25 mg/d 1-21 c/28 días	15 mg/d 1-21 c/28 días	10 mg/d 1-21 c/28 días
Pomalidomida	4 mg/d 1-21 c/28 días	3 mg/d 1-21 c/28 días	2 mg/d 1-21 c/28 días
Anti CD38	No requiere ajuste		

Anexo 2: Recomendaciones en grupos especiales

Condición clínica	Tratamiento recomendado
Insuficiencia renal	Dara-VTD, DaraVCD
Citogenética de alto riesgo	Dara-VRD, Dara-VMP, Dara-Rd
Neuropatía periférica	Dara-Rd, Rd
Alto riesgo trombótico	Dara-VMP
Neoplasias concomitantes o recientes	Dara-VMP o Dara-VP
Pacientes muy frágiles, > 90 años	Rd, MP, ciclo-prednisona

Bibliografía

1. Kumar S, Callander N, Adekola K. et al. NCCN Clinical practice clinical guidelines in oncology. Version 2.2024. 2023;21(12):1281–1301 doi:10.6004/jnccn.2023.0061
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086–107. doi:10.1002/ajh.26555
3. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Ger Oc* 2015;6:353-361. doi.org/10.1016/j.jgo.2015.03.003.
4. Palumbo A, Brinthen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125(13):2068- 2074. doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187. 3
5. Facon T, Hulin C, Dimopoulos MA, Belch A, Meuleman N, Mohty M, 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.* 2019;34(1):224–33. doi:10.1038/s41375-019-0539-0.
6. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med.* 2025 Feb 13.doi:10.1038/s41591-025-03581-2
7. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Feb 8;378(6):518-528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.
8. Leleu, X., Hulin, C., Lambert, J. et al. Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med* **30**, 2235–2241 (2024). doi.org/10.1038/s41591-024-03050-2
9. Facon, T., Moreau, P., Weisel, K. et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia* **39**, 942–950 (2025). doi.org/10.1038/s41375-024-02505-2
10. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis NJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104–2115. doi:10.1056/NEJMoa1817249
11. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Orlowski RZ, Barlogie B. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J.* 2020 May 11;10(5):53. doi: 10.1038/s41408-020-0311-8. PMID: 32393732; PMCID: PMC7214419.
12. Mizuki Ogura , Tadao Ishida , Moe Nomura , Hirofumi Irita , Junichiro Nashimoto , Kota Sato , Kanji Miyazaki , Yu Abe , Nobuhiro Tsukada , Kenshi Suzuki; Eficacia de Vrd-Lite modificado para mieloma múltiple no elegible para trasplante. *Sangre* 2020; 136 (Suplemento1): doi.org/10.1182/blood-2020-143459
13. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *NEngl J Med.* 2014 Sep 4; 371 (10): 906 - 17. doi: 10.1056/NEJMoa1402551.
14. San Miguel J et al. Bortezomib más melfalán y prednisona para el tratamiento inicial del mieloma múltiple. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 906 – 917 DOI: 10.1056/NEJMoa0801479 VOL. 359 NÚM. 9
15. Dimopoulos MA, P Moreau, E Terpos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3.
16. Palumbo, A, Rajkumar, SV, San Miguel JF et al. International Myeloma Working Group Consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 587-600.

17. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018 Jul;182(2):222-230. doi: 10.1111/bjh.15261.

c) TRATAMIENTO DEL MIELOMA RECAÍDO REFRACTARIO

PRIMERA RECAÍDA

Existen a la fecha múltiples esquemas de tratamiento para los pacientes con MM recaídos/refractarios a la primera línea. La elección depende de factores del paciente, del tumor, sociales y del tratamiento anteriormente usado.

Definiciones ^(1,2)

- Las definiciones de recaída y recaída clínica se encuentran en el capítulo “Criterios de respuesta”
- MM refractario-recaído: Progresión en tratamiento o durante los primeros 60 días de la última dosis
- MM refractario primario: Paciente que progresa sin haber logrado ningún tipo de respuesta
- Recaídas post trasplante autólogo de progenitores hematopoyético (TPH)
 - Recaída temprana (<1 año post TPH). Ocurre en un 5-10% de los casos. Se consideran Pacientes de “alto riesgo funcional”
 - Recaída intermedia (1–3 años post TPH). Ocurre en el 80% de los casos.
 - Recaída tardía (>3 años post TPH). Ocurre en el 10% de los casos.
- Refractarios a lenalidomida ⁽³⁾: Progresión durante tratamiento con lenalidomida o dentro de los primeros 60 días de la última dosis.

¿Cuándo tratar?

El tiempo entre la recaída bioquímica y clínica es de aproximadamente 6 meses. Existe evidencia de que tratar en la recaída bioquímica logra mejor PFS y OS que si se trata en recaída clínica ^(4, 5, 6). Las excepciones podrían ser un paciente en recaída bioquímica indolente, pacientes con ISS I o II al diagnóstico o pacientes sin enfermedad extramedular ⁽⁴⁾.

¿Con qué tratar?

Para fines prácticos se divide en:

- Sensible o refractarios a lenalidomida.
- Sensibles o refractarios a anticuerpos monoclonales Anti-CD38.
- Sensibles o refractarios a ambos.

() Preferido sobre otros regímenes*

Sensible lenalidomida y sensible Anti-CD38:

- Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (*Pollux*) ^(7, 8)

Sensible lenalidomida y refractario Anti-CD38:

- Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (*) (*Aspire*) ⁽⁹⁾
- Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (*Tourmaline Mm1*) ⁽¹⁰⁾
- Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (*Eloquent-2*) ⁽¹¹⁾

Refractario lenalidomida y sensible Anti-CD38:

- Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (*) (*Candor*) ^(12, 13)
- Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (*) (*Ikema*) ^(14, 15)
- Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (*Apollo*) ⁽¹⁶⁾
- Isatuximab, pomalidomida, dexametasona (*Icaria*) ⁽¹⁷⁾
- Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (*Optimismm*) ⁽¹⁸⁾
- Daratumumab, bortezomib, dexametasona (*Castor*) ⁽¹⁹⁾

Refractario lenalidomida y refractario Anti-CD38:

- Ensayo clínico (*)
- Pomalidomida, carfilzomib, dexametasona (*) ⁽²⁰⁾
- Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (*) (*Optimismm*) ⁽¹⁸⁾
- Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona ⁽²¹⁾
- Pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona ^(22, 23)
- Belantamab, bortezomib, dexametasona (*Dreamm-7*) ⁽²⁴⁾
- Belantamab, pomalidomida, dexametasona (*Dreamm-8*) ⁽²⁵⁾
- Elotuzumab, pomalidomida, dexametasona (*Eloquent-3*) ⁽²⁶⁾

Paciente con traslocación t(11;14)

En los pacientes con mieloma recaído, y portadores de traslocación t(11;14), especialmente refractarios a lenalidomida, podría considerarse uso de venetoclax asociado a bortezomib y dexametasona, u otras combinaciones.⁽²⁷⁾

Segundo TAPH

Podría considerarse en pacientes en recaída tardía post TPH, o cuando esta al menos se ha producido después de los 24 meses.⁽²⁸⁾

Tabla 1: Resumen regímenes para pacientes sensibles a lenalidomida

Régimen	Fase	ORR (%)	PFS (meses)	OS (meses)
POLLUX (DaraRd vs Rd)	Fase 3	93 vs 76	44,5 vs 17,5	67,6 vs 51,8
ASPIRE (KRd Vs Rd)	Fase 3	87 vs 67	26,3 vs 17,6	73,3 vs 65
ELOQUENT 2 (EloRd vs Rd)	Fase 3	79 vs 66	19,4 vs 14,9	43,7 vs 39,1
TOURMALINE MM1 (Ird vs Rd)	Fase 3	78 vs 72	20,6 vs 14,7	SD

SD: sin dato

Tabla 2: Resumen regímenes para pacientes refractarios a lenalidomida

Estudio	Fase	Refract Lena (%)	ORR (%)	PFS (meses)
CANDOR (DKd vs Kd)	Fase 3	33	84 vs 75	28,4 vs 15,2
IKEMA (IsaKd vs Kd)	Fase 3	33	86 vs 83	35,7 vs 19,2
KyCyDex (KCd vs Kd)	Fase 2	36	78 vs 73	19 vs 16
OPTIMISMM (PVd vs Vd)	Fase 3	79	61 vs 55	11,9 vs 8,0
ICARIA (IsaPd vs Pd)	Fase 3	94	60 vs 35	11,5 vs 6,5
APOLLO (DaraPd vs Pd)	Fase 3	79	69 vs 46	12,4 vs 6,9

ELOQUENT 3 (EloPd vs Pd)	Fase 3	90	53 vs 26	10,3 vs 4,7
KPD	Fase 2	100	50	7,2
PoCyDex	Fase 2	100	39	7,6
DREAMM 7 (Bela Vd vs DaraVd)	Fase 3	33	83 vs 71	36,6 vs 13,4
DREAMM 8 (BelaPd vs VPd)	Fase 3	78	77 vs 72	NR (a 21,7m) vs 12,7

NR: Not Reached, no alcanzada

SEGUNDAS Y SUBSECUENTES RECAIDAS

Es cada vez más complejo tratar segundas y subsecuentes recaídas. Estos pacientes tienen respuestas cada vez más cortas y la sobrevida va disminuyendo.

En general, dependiendo de lo que se usó en la 1era recaída, puede usarse cualquier régimen de los anteriormente nombrados, aunque en esta etapa las guías internacionales recomiendan terapias/inmunoterapias innovadoras o ensayos clínicos.

Pacientes triple-expuestos o triple-refractarios son los pacientes que han estado expuestos/refractarios a lenalidomida, bortezomib y anticuerpos monoclonales anti-CD38. El concepto de pacientes penta-refractarios se refiere a pacientes que además han sido expuestos o son refractarios a pomalidomida y carfilzomib. Esta es una población particularmente difícil de tratar, con una sobrevida media menor de 1 año. El estudio MAMMOTH ⁽²⁹⁾ mostró una sobrevida global media de 9,2 meses en triple-refractarios y de sólo 5,6 meses en pacientes penta-refractarios. Similares resultados se encontraron en el estudio prospectivo LocoMMotion ⁽³⁰⁾, que mostró una sobrevida global de pacientes por lo menos triple-expuestos de 12,4 meses.

Es en este escenario donde es fundamental contar con nuevos fármacos e inmunoterapias contra targets terapéuticos como anti-BCMA o anti-GPRC5D. En las tablas 3 y 4 se resume los resultados de los anticuerpos biespecíficos y CARTs aprobados internacionalmente.

Tabla 4: Resumen de resultados de anticuerpos monoclonales biespecíficos ⁽³¹⁻³⁴⁾.

Fármaco	Teclistamab	Elranatamab	Linvoseltamab	Talquetamab (0,4mg/Kg)	Talquetamab (0,8mg/Kg)
Target	BCMA	BCMA	BCMA	GPRC5D	GPRC5D
Administración	sc	sc	IV	sc	sc
% triple-refractarios	77,6%	96%	89%	74%	69%
Respuesta global	63%	61%	75%	74%	73%
Mediana SLP (meses)	11,3	17	70% a 12m	7,5	14,9

Tabla 5: Resumen de resultados de CARTs ^(35,36)

CART	Cilta-cel	Ide-cel
Target	BCMA	BCMA
Triple-refractarios	87%	84%
Respuestas globales	73%	97,9%
SLP en meses	34	12,1

Tratamiento de segunda recaída ó subsecuente: Opciones expuestas para primera recaída con fármacos no usados en ésta, Clinical trials, o fármacos innovadores, como belantamab, anticuerpos biespecíficos (Teclistamab, Elranatamab, Talquetamab, linvoseltamab) o CARTs.

*Nota

Para estas recomendaciones nos basamos en estudios y guías internacionales y cabe destacar que a la fecha de publicación en Chile no existe Registro ISP en mieloma múltiple para las siguientes drogas: Isatuximab, Elotuzumab, Belantamab, Venetoclax, Anticuerpos biespecíficos o CARTs.

Bibliografía

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-e346.
2. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1005-17.
3. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.
4. Fernández de Larrea C, Jiménez R, Rosiñol L, et al. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb;49(2):223-7.
5. Goldman-Mazur S, Visram A, Kapoor P, et al. Outcomes after biochemical or clinical progression in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2023 Mar 28;7(6):909-917.
6. Moreau et al, Subgroup Analysis of Patients with Biochemical or Symptomatic Relapse at the Time of Enrollment in the Endeavor Study. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 3243.
7. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.
8. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020 Jul;34(7):1875-1884.
9. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142-52.
10. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621-34.
11. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Aug 13;373(7):621-31.
12. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):186-197. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
13. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):65-76.
14. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Augustson B, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. *Am J Hematol*. 2023 Jan;98(1):E15-E19.
16. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):801-812.
17. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
18. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):781-794.

19. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
20. Sonneveld P, et al. Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (KPd) in Patients with First Progression of Multiple Myeloma Refractory to Bortezomib and Lenalidomide. Final Report of the EMN011/HOVON114 Trial. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 1664.
21. Puertas B, González-Calle V, Sureda A, et al. Randomized phase II study of weekly carfilzomib 70 mg/m² and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2023 Oct 1;108(10):2753-2763.
22. Van Oekelen O, Parekh S, Cho HJ, et al. A phase II study of pomalidomide, daily oral cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Sep;61(9):2208-2215.
23. Garderet L, Kuhnowski F, Berge B, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2018 Dec 13;132(24):2555-2563.
24. Hungria V, Robak P, Hus M, et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Aug 1;391(5):393-407.
25. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, et al. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Aug 1;391(5):408-421.
26. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Nov 8;379(19):1811-1822.
27. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1630-1642.
28. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322.
29. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019 Sep;33(9):2266-2275. doi: 10.1038/s41375-019-0435-7.
30. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1371-1376.
31. Moreau P, et al. Updated Results from MajesTEC-1: Phase 1/2 Study of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2021;138 (Suppl 1):896 (oral presentation)
32. Zonder JA, et al. Early, Deep, and Durable Responses, and Low Rates of Cytokine Release Syndrome with REGN5458, a BCMAxCD3 Bispecific Monoclonal Antibody, in a Phase 1/2 First-in-Human Study in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 2021;138 (Suppl 1):160 (oral presentation)
33. Sebag M, et al. Elranatamab (PF-06863135), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Targeted CD3-Engaging Bispecific Molecule, for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from MagnetisMM-1. *Blood* 2021;138 (Suppl 1):895 (oral presentation)
34. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2232-2244.
35. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):705-716
36. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, 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 Jul 24;398(10297):314-324.

4. CRITERIOS DE RESPUESTA

Consideraciones generales

La medición de respuesta debe adaptarse a cada paciente según sus estudios basales y el grado de respuesta obtenido según los criterios de la IMWG ⁽¹⁾.

Para el seguimiento se recomienda control mensual con la para proteína que corresponda ya sea por EFP, CLL y en MM IgA se recomienda su medición periódica, se recomienda evaluación con inmunofijación cuando estas se hayan normalizado.

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

Definiciones

Enfermedad medible: Al menos 1 de las 3 siguientes medidas detectables:

- Componente monoclonal en suero (CMs) $\geq 1\text{g/dL}$
- Componente monoclonal en orina (CMo) $\geq 200\text{ mg/ día}$
- Cadena liviana libre (CLLs) afectada $\geq 10\text{ mg/dl}$ (o 100mg/L), suponiendo que el cociente de CLL es anormal.

Pacientes SIN enfermedad medible y NO monitorizable con cadena liviana libre (CLL)

- Requiere conocer basalmente el porcentaje de células plasmáticas (CP) en médula ósea (MO).
- Si $\geq 30\%$ de CP en MO: puede seguirse mediante estudios medulares periódicos (aspirado o biopsia) o mediante PET-CT.

a) CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Tabla 1: Criterios de respuesta al tratamiento para PACIENTES MM IMWG¹

Respuesta completa estricta (RCs)	RC y: - Cociente de CLLs normal - Ausencia de células plasmáticas clonales en MO por IHQ.
Respuesta completa (RC)	Se requieren estas 3 condiciones: - IF negativa en suero y orina. - $< 5\%$ CP en MO. - Respuesta completa de plasmocitomas de partes blandas. Si enfermedad sólo medible por CLL: - cociente CLLs normal.
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	- $\downarrow \geq 90\%$ del CM sérico y CMo en orina $< 100\text{ mg/24h}$ - o - CM (sérico y urinario) detectable solo en la IF (no en la EF) En pacientes cuya enfermedad sólo sea medible por CLL: - $\downarrow \geq 90\%$ en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs

	no alterada con ratio persistentemente anormal. Si plasmocitomas de partes blandas, además requiere: ↓ ≥ 50% tamaño de los mismos.
Respuesta parcial (RP)	Se requieren estas 2 condiciones - ↓ ≥ 50-<90% del CM sérico - ↓ > 90% del CMo < 200 mg/24h. Si solo medible por CLL - ↓ ≥ 50% en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs no alterada con ratio persistentemente anormal. Si no hay enfermedad medible: - ↓ ≥ 50% del porcentaje de CP en MO. Si plasmocitomas de partes blandas, además requiere: - ↓ ≥ 50% tamaño de los mismos.
Respuesta mínima (RM)	Se requieren estas 2 condiciones - ↓ ≥ 25% pero ≤ 49% del CMs - ↓ 50%-89% del CMo de 24 hrs. Si plasmocitomas de partes blandas, además requiere: - ↓ 25-49% tamaño de los mismos.

Notas:

- Las categorías RC y MBRP requieren estudios séricos y urinarios independientemente de si al diagnóstico había enfermedad sérica, urinaria o ninguna.
- Todas las categorías requieren además que no haya evidencia de nuevas lesiones óseas ó progresión de las antiguas si se realizan estudios radiográficos, aunque no es obligatorio realizar estos estudios para evaluar la respuesta si no se sospecha progresión.
- No es necesario repetir biopsia medular para confirmación.
- La presencia o ausencia de células clonales se basa en la ratio κ/λ por inmunohistoquímica. Un ratio κ/λ anormal requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Un ratio anormal que reflejaría la presencia de un clon anormal es $\kappa/\lambda >4:1$ ó $<1:2$.
- Si sospecha respuesta completa: solicitar CLLs, EF e IF en suero y en orina de 24 horas. Si orina negativa durante el diagnóstico, esta prueba dejaría de ser necesaria.
- Una vez desaparecida la paraproteína solicitar estudio de médula ósea (MO) idealmente con determinación de enfermedad mínima residual (EMR). Si se dispone de un basal imagenológico positivo (PET-CT, RM o CT de baja dosis) también sería recomendable controlar.

Tabla 2: Resumen de criterios de respuesta

	Variación respecto al diagnóstico										
	CM(s)	CM(o)	IF(s)	IF(o)	CP en MO	IHQ/CMF	Ratio CLLs	Plasmo- citomas			
RCs	NEGATIVO				<5%	NEG	NORMAL	NO			
RC						N/A	N/A				
MBRP	↓>90%	<100mg/24h	POSITIVO		N/A			N/A		N/A	N/A
RP	↓>50-89 %	↓>90% y/o <200mg/24h			↓>50% (Si al Dx>30%)						↓>50% del tamaño
RM	↓>25-49 %	↓50-89 %			N/A						↓ 25-49% del tamaño
EE	No cumple criterios de RC, MBRP, RP, RM ni EP										

Criterios de Respuesta Adicional IMWG y determinación de enfermedad mínima residual

Dado la mejora en la calidad y profundidad de la respuesta a tratamiento con nuevas terapias, se ha incorporado el concepto de enfermedad mínima residual (EMR) ⁽¹⁾. La evaluación debe ser realizada con una técnica con una sensibilidad de al menos 10^{-5} , esto es la detección de una célula plasmática patológica cada 100.000 células.

La importancia clínica de la obtención de la EMR negativa tras el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple es que ésta se asocia a un aumento significativo de la SLP como de la SG, independiente de la técnica utilizada.

En general la EMR se mide por citometría de flujo (NGF) o por secuenciación de nueva generación (NGS). Ambas técnicas tienen ventajas y limitaciones.

Respecto a medición de EMR por imágenes, el estándar recomendado es el PET-CT.

TABLA 3: Comparación de técnicas NGF y NGS para determinación EMR en MM.

	NGF	NGS
Máxima sensibilidad	10^{-5} - 10^{-6}	10^{-6}
Aplicabilidad	100%	92%-96%
Necesidad muestra de diagnóstico	No	Sí
Cantidad de muestra	10-20 millones células	1-10 millones de células

Procesamiento	En menos de 48 horas	Diferido
Tiempo de resultados	En horas	En 7-15 días
Evaluación calidad muestra	Sí	No
Estandarización	Sí (EuroFlow)	En marcha (EuroMRD)
Utilidad demostrada en estudios clínicos	Sí	Sí

TABLA 4: Nuevos Criterios de Respuesta IMWG

	NUEVOS CRITERIOS DE RESPUESTA
EMR negativa por INMUNOFENOTIPO ("Flow MRD-negative")	Ausencia de células plasmáticas clonales fenotípicamente aberrantes usando criterios EuroFlow o método equivalente validado para la detección de una MRD con una sensibilidad mínima de 10^{-5}
EMR negativa MOLECULAR ("Sequencing MRD-negative")	Ausencia de células plasmáticas clonales por NGS. La definición de clonalidad requiere 2 lecturas de secuenciación idénticas utilizando una plataforma LymphoSIGHT o método equivalente validado para la detección de una MRD con una sensibilidad mínima de 10^{-5}
Prueba de Imagen y EMR-negativas ("Imaging Plus MRD-negative")	MRD-negativa (por NGS y/o Flow) + desaparición de cualquier área de captación PET/TAC respecto al diagnóstico o descenso de la captación SUV respecto al mediastino o al tejido de partes blandas adyacente.
EMR-negativa mantenida ("Sustained MRD-negative")	Criterios "Imaging Plus MRD-negative" confirmados con al menos un año de diferencia. Estudios (MO y PET-CT) se deberán repetir cada año para confirmar la duración de esta respuesta. Revaluaciones consecutivas deben especificar la duración de la negatividad.

b) CRITERIOS DE PROGRESIÓN Y RECAÍDA

Si sospecha de progresión: solicitar EFs e IFs, EFo, CLLs, Hb, Ca y creatinina. Además, también es recomendable llevar a cabo una prueba de imagen (PET-CT, RM o TC de baja dosis).

Se debe considerar en estudio medular (aspirado o biopsia) dado que puede ayudar en caso de duda del estado de la enfermedad como también para determinar posibles cambios citogenéticos en las CP tumorales.

Tabla 5: Criterios de Progresión y recaída

Enfermedad estable (EE)	No se cumplen los criterios de RC, MBRP, RP, RM ni progresión.
Progresión	↑ 25% del valor mínimo alcanzado en alguno de los siguientes parámetros: • CMs (el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dL); un aumento del CMs ≥ 1 g/dL implica progresión si el CM mínimo alcanzado era ≥ 5 g/dL. • CM en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24h). • Diferencia (CLL afecta - CLL no afecta) (el incremento absoluto debe ser > 10 mg/dL), en casos sin CM medible en suero ni en orina. • Porcentaje de CP en MO (el incremento absoluto debe ser $\geq 10\%$), en casos sin CM medible ni en suero ni en orina y no evaluables mediante las CLLs. Aparición nuevas lesión/es óseas, $\uparrow \geq 50\%$ del tamaño² de > 1 lesión o en el diámetro mayor de una lesión preexistente de > 1 cm de eje corto. $\uparrow \geq 50\%$ en las CP circulantes ($\geq 200/\mu\text{L}$) si esta es la única manera de valorar la carga tumoral.
Recaída clínica	Aparición de ≥ 1 de los siguientes: • Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (criterios CRAB). • Aparición de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas. • $\uparrow$ evidente del tamaño² de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes ($\uparrow \geq 50\%$ y ≥ 1 cm). • Hipercalcemia (> 11 mg/dL). • $\downarrow$ de la hemoglobina ≥ 2 g/dL atribuible a la enfermedad de base. • $\uparrow$ de la creatinina ≥ 2 mg/dL. • Síntomas de hiperviscosidad secundaria la paraproteína

Bibliografía

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-46. doi: 10.1016/S14702045(16)30206-6.
2. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):e206-17. doi: 10.1016/S14702045(17)30189-4
3. Lahuerta JJ, Jiménez-Ubieto A, Paiva B, MartínezLópez J, González-Medina J, et al. Role of urine immunofixation in the complete response assessment of MM patients other than light-chain-only disease. *Blood*. 2019; 133(25):2664-2668.
4. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Jan 1;3(1):28-35. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3160.
5. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordon L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2900-10. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2517. Epub 2017 May 12
6. Garcés JJ, Cedena MT, Puig N, et al. Circulating tumor cells for the staging of patients with newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2022;40:3151-3161
7. Tembhare PR, Sriram H, Khanka T, Gawai S, Bagal B, Ghogale SG, Deshpande N, Girase K, Patil J, Hasan SK, Shetty D, Ghosh K, Chatterjee G, Rajpal S, Patkar NV, Jain H, Punatar S, Gokarn A, Nayak L, Mirgh S, Jindal N, Sengar M, Khattri N, Subramanian PG, Gujral S. Circulating tumor plasma cells and peripheral blood measurable residual disease assessment in multiple myeloma patients not planned for upfront transplant. *Hemasphere*. 2024 Apr 1;8(4):e63. doi: 10.1002/hem3.63. PMID: 38566804; PMCID: PMC10983024.
8. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *LancetOncol*. 2019 Jun;20(6):e302-12. doi: 10.1016/S14702045(19)30309-2
9. Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014 May 15;123(20):3073-9. doi: 10.1182/blood-2014-01-550020. Epub 2014 Mar 19.
10. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J, Engelhardt M, Usmani SZ, Vesole DH, San-Miguel J, Kumar SK, Richardson PG, Mikhael JR, da Costa FL, Dimopoulos MA, Zingaretti C, Abildgaard N, Goldschmidt H, Orlowski RZ, Chng WJ, Einsele H, Lonial S, Barlogie B, Anderson KC, Rajkumar SV, Durie BGM, Zamagni E. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):e206-e217. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4. PMID: 28368259.
11. Medina-Herrera A, Sarasquete ME, Jiménez C, Puig N, García-Sanz R. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Past, Present, and Future. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 20;15(14):3687. doi: 10.3390/cancers15143687.

5.TERAPIA DE SOPORTE

a) TROMBOPROFILAXIS

El MM está asociado con un riesgo aumentado de trombosis venosa y arterial. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen factores del paciente, la misma enfermedad y el tipo de tratamiento ⁽¹⁾. El mayor riesgo se produce en los primeros 6 meses del diagnóstico.

Se han desarrollado distintos scores pronósticos de eventos tromboembólicos aplicables también a mieloma múltiple. Recomendamos utilizar los siguientes:

Tabla N°1: Estratificación de Riesgo Score IMPEDE

	IMPEDE VTE SCORE (pacientes tratados con o sin drogas inmunomoduladores)	PUNTOS
I	Droga Inmunomoduladora	+4
M	IMC > 24kg/m ²	+1
P	Fractura de Pelvis, fémur o cadera	+4
E	Uso de EPO	+1
D	Uso de doxorubicina o QMT combinada	+3
D	Dexametasona • > 160mg/mes • < 160mg/ mes	+4 +2
E	Etnia asiática	-3
V	Historia de TEV antes del diagnóstico de MM	+5
T	Catéter venoso Central	+2
E	Uso de Trombopprofilaxis con • HBPM en dosis de profilácticas o AAS • HBPM en dosis terapéuticas o TACO	-3 -4

Tabla N°2 : Estratificación de Riesgo usando el Score SAVED

	SAVED (pacientes tratados con drogas inmunomoduladoras)	PUNTOS
S	Cirugía 90 días previos	+2
A	Origen Asiático	-3
V	Historia de TEV	+3
E	>80años	+1
D	Dexametasona • >160mg/mes • 120-160mg/mes	+2 +1

Tabla N° 3: Recomendaciones según score

IMPEDE VTE < 8 SAVED < 2	AAS a bajas dosis (81-100 mg)
IMPEDE VTE > ó = 8 SAVED > ó = 2	Heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas

Recomendamos HBPM a dosis profilácticas al menos durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y, posteriormente, si el riesgo disminuye, cambiar a AAS durante el resto del tratamiento.

Ajustar la dosis de HBPM en función a la función renal, no usar si el clearance es menor a 30ml/min. En el caso de pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se podría utilizar el uso de HBPM a dosis profiláctica, incluso si el recuento de plaquetas es cercano a 25 000 x mm³ ⁽²⁾.

Si bien los anticoagulantes orales directos (DOACs) se han usado en MM y son eficaces como trombopprofilaxis ⁽³⁾, aún no hay datos robustos basados en evidencia para recomendar el uso de DOAC en esta población ^(4,5).

b) ENFERMEDAD ÓSEA

La enfermedad ósea se observa en el 80% de los pacientes recién diagnosticados. El manejo produce una mejoría en los pacientes con lesiones osteolíticas, disminuye la sintomatología y reduce la frecuencia de nuevos eventos.

Todos los pacientes con MM sintomático deben recibir tratamiento con terapia antiresortiva ya sea con bisfosfonatos o denosumab, aunque no exista enfermedad ósea.

En los pacientes con MM asintomático, gammapatía monoclonal de significado incierto y plasmocitoma solitario, no está recomendado el uso de bifosfonatos o denosumab. En caso de que estos pacientes presenten osteoporosis, el manejo debe realizarse según guías específicas de manejo de osteoporosis.

Consideraciones generales:

- Durante el tratamiento con bifosfonatos, debe prescribirse suplementación de calcio y vitamina D (excepto en contexto de hipercalcemia).
- Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una evaluación dental completa a cada paciente para solucionar toda patología dental preexistente.
- Durante el tratamiento es importante mantener una adecuada higiene bucal y evitar maniobras invasivas (extracciones) con el fin de impedir la aparición de osteonecrosis mandibular.

- Se debe esperar 90 días antes y después de procedimientos e intervenciones dentales para reiniciar bifosfonatos.
- En caso de desarrollo de osteonecrosis mandibular, se debe suspender su uso definitivamente.

Bifosfonatos

El uso de bifosfonatos está indicado en todos los casos de MMs, siendo de elección el ácido zoledrónico (AZ) tras haber demostrado mejoría en SG y SLP, independientemente de que presenten o no enfermedad ósea relacionada con el MM⁽⁹⁾.

Ácido zoledrónico:

- 4 mg IV en 15 minutos cada 3-4 semanas (preferido)
- La dosis debe ajustarse en pacientes con IR (ClCr <60 ml/min):
 - ClCr 50-59 ml/min: 3.5 mg.
 - ClCr 40-49 ml/min: 3.3 mg.
 - ClCr 30-39 ml/min: 3.0 mg.
 - IR severa (ClCr <30 ml/min o Cr(s) >3.0 mg/dL): la administración de AZ está contraindicada. Valorar la administración de Denosumab.

Pamidronato:

- 90 mg IV en 2 a 4 horas cada 4 semanas

Duración tratamiento bifosfonatos⁽⁹⁾:

- Duración inicial: mensual durante al menos 12 meses
- Tras 12 meses:
 - Si se ha alcanzado una muy buena respuesta parcial o mejor, se puede reducir la frecuencia a cada 3 meses, o incluso cada 6–12 meses, o interrumpir la terapia, basándose en evaluación individual del riesgo de fractura
 - Si persiste con enfermedad medible $\geq$ VGPR, continuar con dosis mensual hasta lograr dicha respuesta
- Extensión más allá de 2 años:
 - Se puede extender si persiste enfermedad ósea activa; de lo contrario, tras 2 años y respuesta adecuada, es razonable de-escalar o suspender
- En caso de suspensión, ZA o pamidronato deben reiniciarse al momento de una recaída bioquímica, ya que esto reduce el riesgo de nuevos eventos óseos en la recaída clínica.
- El uso por hasta 4 años no ha demostrado beneficios en sobrevida global aunque si una incidencia menor de eventos óseos relacionados con la enfermedad⁹.

Denosumab

El denosumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra RANKL ha demostrado no inferioridad respecto al ácido zolendróico para retrasar la presencia de lesiones óseas relacionadas con MM ⁽⁶⁾.

Tiene la ventaja de poder usarse independiente de la función renal del paciente, de tener formulación subcutánea y también en caso de que la hipercalcemia relacionada a MM no se logre controlar con ácido zolendróico⁽⁷⁾.

- Dosis: 120 mg s.c. cada 4 semanas (preferido en falla renal)
- Eventos adversos: hipocalcemia y aparición de fracturas atípicas al momento de la suspensión.
- Osteonecrosis: También debe esperarse 90 días antes y después de procedimientos e intervenciones dentales.

Duración del denosumab:

- El denosumab debe administrarse de forma continua hasta que aparezca una toxicidad inaceptable (grado A).
- La reducción de la frecuencia de dosis, una pausa terapéutica o la suspensión definitiva del tratamiento pueden considerarse solo después de 24 meses de administración, y si el paciente ha alcanzado una respuesta al tratamiento antimieloma de VGPR o mejor (grado D, consenso del panel).
- Las decisiones deben basarse en una evaluación individualizada, considerando las características del paciente, comorbilidades y uso de glucocorticoides, de forma similar a lo recomendado para los bifosfonatos.
- Hasta que haya más evidencia disponible en pacientes con mieloma, se recomienda administrar una dosis única de bifosfonato intravenoso (por ejemplo, ácido zoledrónico) al menos 6 meses después de la última dosis de denosumab para prevenir un posible efecto rebote. Alternativamente, puede considerarse la administración de denosumab cada 6 meses (grado D, consenso del panel).
- El uso por hasta 4 años no ha demostrado beneficios en sobrevida global, aunque si una incidencia menor de eventos óseos relacionados con la enfermedad⁹.
- Se debería reiniciar si se produce recaída.

c) HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia constituye una complicación potencialmente grave y de manejo urgente en pacientes con mieloma múltiple. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente cuando el calcio sérico corregido es >12 mg/dL, especialmente si es >14 mg/dL ^(5,10,13).

Medidas generales

- Hidratación intensiva con suero fisiológico (SF 0.9%), con el objetivo de lograr una diuresis >100 mL/h (13,11).

- Monitorear balance hídrico y signos de sobrecarga, especialmente en pacientes con compromiso cardíaco o renal.
- La instauración precoz del tratamiento anti-mieloma es el pilar fundamental.

Terapia farmacológica

Diuréticos:

- De manera muy cautelosa y SOLO posterior a la rehidratación adecuada.
- No debe usarse furosemida, dado que aumenta la formación de cilindros en los túbulos ^(13,12).

Corticoides

- Indicados especialmente si hay sospecha de componente linfoplasmocitario o mieloma activo.
- Opciones:
 - Dexametasona 40 mg cada 24 h
 - Hidrocortisona 100 mg cada 8–12 h ^(11,5).

Antirresortivos

- Bisfosfonatos (preferido: AZ 4 mg IV, dosis única)
 - Efecto en 2–4 días, duración prolongada
 - Contraindicación: filtrado glomerular (ClCr) <30 mL/min ^(10,5, 13,12).
- Denosumab 120 mg SC
 - Se puede disminuir la dosis inicial a 60 mg SC si el paciente tiene factores de riesgo para realizar hipocalcemia posterior
 - Alternativa eficaz en pacientes con disfunción renal
 - Efecto en 3–4 días, sin eliminación renal ^(5,10,13).

Calcitonina

- Útil como medida de acción rápida en combinación con bifosfonatos o denosumab
 - Dosis: 4–8 UI/kg SC o IM cada 6–12 h
 - Limitar uso a 48–72 horas (taquifilaxia) ⁽¹¹⁾.

Monitoreo y seguimiento

- Control seriado de calcio, creatinina, y balance hídrico
- Reevaluar necesidad de repetición del antirresortivo a los 7 días si persiste hipercalcemia
- Evaluar causa subyacente y control de enfermedad de base ^(5, 11).

Bibliografía.

1. Jarchowsky O, Avnery O. & Martin H. Ellis. Thrombosis in multiple myeloma: mechanisms, risk assessment and management. *Leukemia & Lymphoma* 2023, VoL. 64, No. 12, 1905–1913.
2. Chakraborty R, Rybicki I, Valent J, et al. Arterial thromboembolism in multiple myeloma in the context of modern anti-myeloma therapy. *Blood cancer J.* 2021;11(6):121.
3. Costa TA, Felix N, Costa BA, Godoi A, Nogueira A, Rossi A. Direct oral anticoagulants versus aspirin for primary thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma undergoing outpatient therapy: A systematic review and updated meta-analysis. *Br J Haematol.* 2023 Nov;203(3):395-403.
4. Schaefer JK, Li M, Wu Z, et al. Anticoagulant medication adherence for cancer-associated thrombosis: a comparison of IMwH to DOACs. *J thromb Haemost.* 2021;19(1):212–220.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Multiple Myeloma. Version 2.2024.
6. Raje N, Terpos E, Willenbacher W et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 370-381.
7. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190-198.
8. Aviles A, Nambo MJ, Huerta-Guzman J, Cleto S, Neri N. Prolonged use of zoledronic acid (4 years) did not improve outcome in multiple myeloma patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17: 207-10.
9. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, Ntanasis-Stathopoulos I, Schjesvold F, de la Rubia J, Kyriakou C, Hillengass J, Zweegman S, Cavo M, Moreau P, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Munshi N, Durie BGM, Raje N; Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e119-e130. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30559-3.
10. Terpos E, et al. IMWG Guidelines for the Management of Bone Disease in Multiple Myeloma. *Leukemia.* 2021;35:314–325.
11. Kyle RA, Rajkumar SV. Management of Multiple Myeloma: 2023 Update. *Mayo Clin Proc.* 2023;98(1):147–167.
12. Mikhael J, et al. ASCO/CCO Clinical Practice Guideline on Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2215–2226.
13. Roodman GD. Pathogenesis of Myeloma Bone Disease and Hypercalcemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(4):701–716.