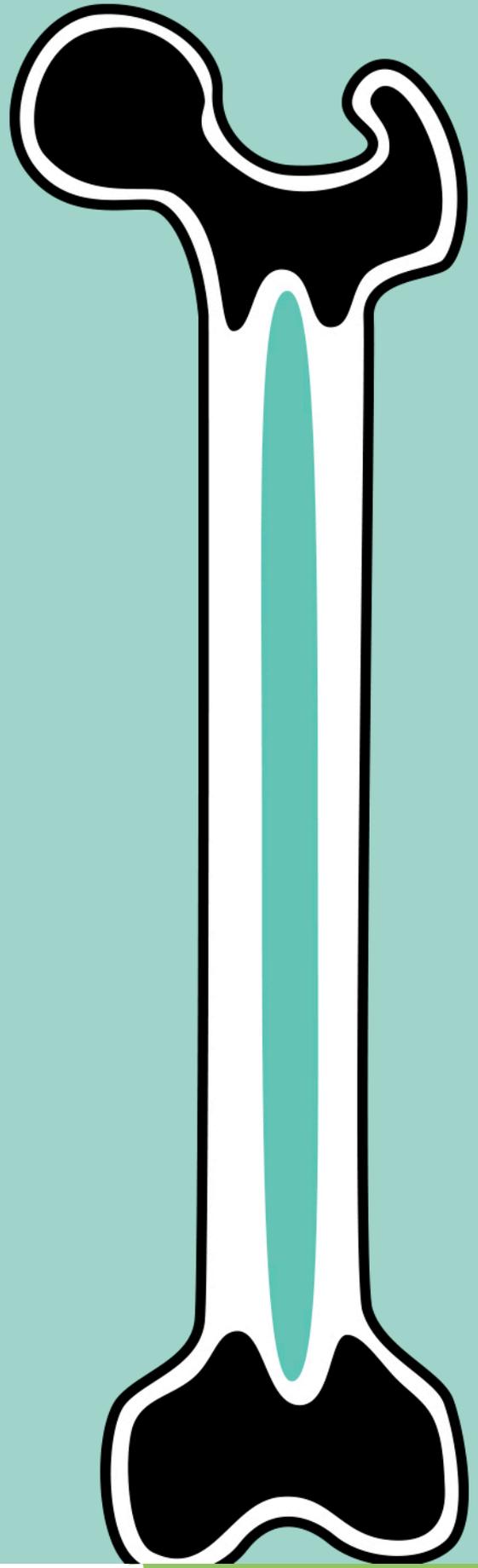


MIELOMA MÚLTIPLE

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Etiopatogenia

IV. Epidemiología

V. Aspectos clínicos

- Manifestaciones
- Diagnóstico
- Pronóstico

VI. Tratamiento

- Fármacos anti-mieloma
- Estrategias terapéuticas
 - > Pacientes candidatos a trasplante
 - > Pacientes no candidatos a trasplante
 - > Mieloma múltiple en recaída
- Tratamiento de soporte
- El futuro del tratamiento

VII. El papel asistencial del farmacéutico

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Desde el año 2012, cada 5 de septiembre se conmemora el **Día Mundial del Mieloma Múltiple**, una celebración internacional instituida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a petición de la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), con el objetivo de informar y generar conciencia en la sociedad sobre este tipo de cáncer. En línea con la designación del mes de marzo como *mes de acción contra el mieloma* (iniciativa creada por la Fundación Internacional del Mieloma en 2011), dicha jornada brinda la oportunidad de que asociaciones de pacientes y sociedades científicas organicen eventos a nivel nacional e internacional para sensibilizar a la sociedad sobre la relevancia de esta enfermedad, reivindicar los derechos de los pacientes de acceso a los últimos tratamientos autorizados y promover la investigación biomédica; todo ello con el fin último de mejorar la calidad de vida de los pacientes con mieloma y poder alcanzar a corto-medio plazo la curación de la enfermedad, aún considerada incurable en la gran mayoría de afectados.

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de tumor hematológico que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas, que se encuentran normalmente en la médula ósea. Según el Grupo Español de Mieloma y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, se estima que en España hay cerca de 6.000 pacientes con mieloma múltiple, lo cual representa en torno al 10% de todos los casos de neoplasias hematológicas (y el 1% de todos los tumores a nivel mundial), y que se diagnostican de 3 a 5 casos por cada 100.000 habitantes y año. No obstante, el diagnóstico del MM no es sencillo y puede retrasarse varios meses, pasando en muchas ocasiones desapercibido en

las consultas de atención primaria por la inespecificidad de sus manifestaciones (síntomas de tipo gripal, fracturas óseas, anemia, estreñimiento, etc.).

Cabe destacar que el tratamiento ha logrado grandes progresos en las últimas dos décadas (duplicando la supervivencia de los pacientes), movido por el mejor conocimiento de la patobiología celular, la mejora de estudios citogenéticos y técnicas diagnósticas y de estadaje, los avances en el control de las comorbilidades y de los eventos adversos de los tratamientos, y la aparición de nuevos fármacos. Desde la terapéutica, se abre la posibilidad de individualizar el abordaje y cronificar la patología, si bien el manejo de los pacientes es generalmente complejo, con la combinación de varios fármacos – además del trasplante de médula en pacientes candidatos – que se combinan en las fases de inducción, consolidación, mantenimiento y recaída.

A fin de visibilizar el impacto sanitario que representa el MM, y de ofrecer información científica rigurosa a los profesionales sanitarios, que en última instancia pueda permitir una mejora de los tratamientos y la precocidad en el diagnóstico, la organización farmacéutica colegial se une a la conmemoración de esta efeméride. Así, se publica ahora este Punto Farmacológico, que aborda una revisión en profundidad sobre el conocimiento actual sobre la etiopatogenia, epidemiología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento del mieloma múltiple, centrandó también el foco sobre el papel asistencial del farmacéutico para con los pacientes de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El **mieloma múltiple** (MM) o mieloma de células plasmáticas es un agresivo **tumor hematológico maligno de células o linfocitos B**, caracterizado por la proliferación en la médula ósea de un clon de células plasmáticas (procedentes de la maduración de células B) que, generalmente, producen y secretan una paraproteína monoclonal, detectable en suero o en orina (banda en forma de “pico” en el proteinograma electroforético) como signo subyacente al daño orgánico. Presenta algunas características similares a la leucemia y supone aproximadamente el 1% de los casos de cáncer y, específicamente, el 10% de los tumores hematológicos.

Grosso modo, las **neoplasias hematológicas** engloban a todos aquellos procesos de origen tumoral que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfoide. Se considera tejido hematopoyético a la médula ósea y todo su complejo sistema celular. Por su parte, el sistema linfoide integra a los ganglios, tejido linfoide de diferentes órganos (y bazo, fundamentalmente), y a todos los procesos que afectan a elementos celulares, como linfocitos B y T y células plasmáticas (Figura 1).

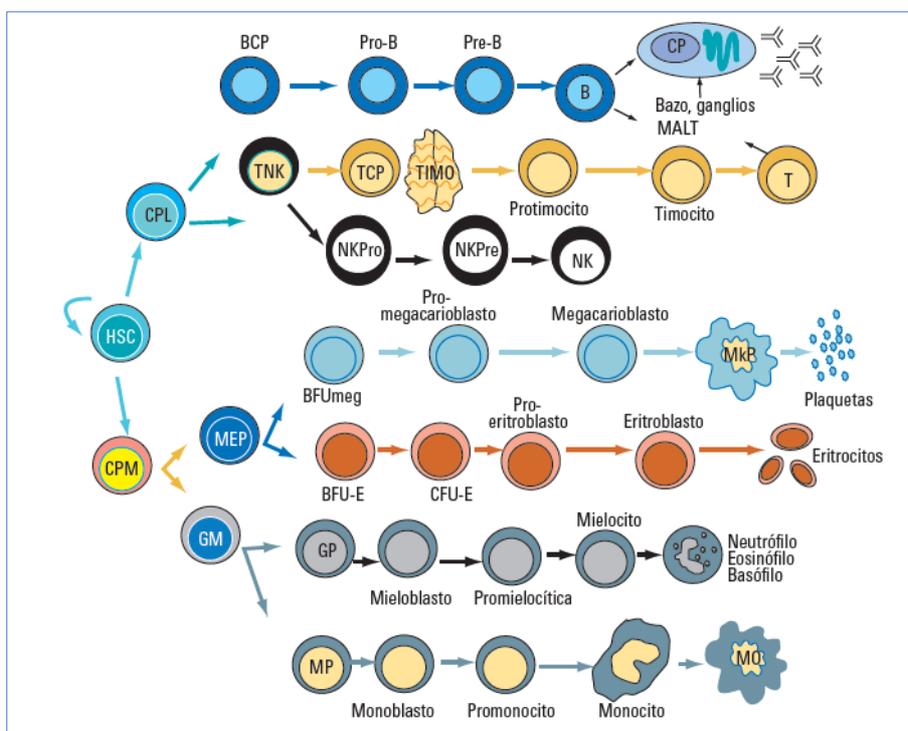


Figura 1. Modelo general de hematopoyesis. Todas las células sanguíneas (incluyendo linfocitos B y T) derivan de las células madre hematopoyéticas situadas en la médula ósea. BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoides; CPM: células progenitoras mieloides; GM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; MkP: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKPre: células precursoras de células NK; NKPro: células progenitoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK.

Una clasificación muy general de las neoplasias hematológicas, incluyendo su incidencia en el mundo occidental, se presenta en la **Tabla 1**. En conjunto, este tipo de tumores suponen algo más del 10% de los tumores en humanos, siendo más frecuentes en la edad avanzada (su incidencia se ve multiplicada hasta en 10 veces

a partir de los 80 años de edad), sobre todo las leucemias agudas y gammapatías; la excepción la representan las leucemias linfoides agudas, que son la principal causa de cáncer infantil, y el linfoma de Hodgkin (LH), que ocurre en edades medias de la vida.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias hematológicas.

Tipo	Procesos	Incidencia*	Subtipos	
Mieloides	Leucemias mieloides agudas	4-5	Leucemia promielocítica aguda Leucemias agudas no promielocíticas	
	Síndromes mieloproliferativos crónicos	7-8	Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis	
	Síndromes mielodisplásicos (SMD)	2-3	SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria SMD de riesgo intermedio SMD de alto riesgo	
	Leucemias linfoblásticas agudas T y B	1-2		
	Linfoides	Síndromes linfoproliferativos crónicos	6-8	Leucemia linfática crónica
				Tricoleucemia
				Otros tipos
Linfomas	4-5	Linfoma de Hodgkin		
	10-12	Linfomas no Hodgkin		
Otras	Gammapatías monoclonales	4-5	Mieloma múltiple	
		0,5-1	Macroglobulinemia de Waldenström	
			Amiloidosis primaria	
Otras	Histiocitosis, mastocitosis, etc.			

* Número de casos por cada 100.000 habitantes/año en países occidentales.

Al contrario que en los tumores sólidos, no existen registros exhaustivos de la incidencia y prevalencia de algunos de estos procesos. En unas ocasiones, porque acontecen en edad muy avanzada y, en otras, porque son procesos neoplásicos poco agresivos que conviven con otras enfermedades de base del paciente y no son comunicados, como es el caso de la leucemia linfática crónica en los estadios iniciales. De forma similar, los cuadros mixtos denominados síndromes mielodisplásicos no tienen siempre un carácter maligno y en sus primeras etapas pueden cursar solo con anemia u otras citopenias, por lo que pueden estar infradocumentados; no obstante, son en muchas ocasiones cuadros pre-leucémicos de base neoplásica.

El mieloma múltiple (MM) se enmarcaría dentro de las llamadas **gammapatías monoclonales**: un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una producción anormal de inmunoglobulinas y la aparición de tumores de células plasmáticas. Dentro de ellas, otros procesos pueden considerarse pre-neoplásicos, como es el caso de la **gammapatía monoclonal de significado incierto** (GMSI). En cualquier

caso, este trastorno asintomático, que también implica la proliferación de un clon celular de células plasmáticas y está presente hasta en más del 3% de la población mayor de 50 años, precisa de monitorización continua (no de tratamiento), dado que un 1% anual puede derivar en MM. En algunos pacientes, se identifica un estado premaligno intermedio asintomático más avanzado que se denomina como *mieloma múltiple latente*; la tasa de pacientes con este trastorno que progresan a MM es del 10% en los primeros 5 años, decreciendo posteriormente (3% los años siguientes y 1-2% anual a partir de los 10 años).

Desde un prisma histórico, si bien el MM ha estado presente en la sociedad durante miles de años, el primer caso bien documentado fue descrito en 1844 (Solly, 1844). Se trataba de una mujer de 39 años que desarrolló fatiga y dolor óseo derivado de múltiples fracturas. En la autopsia posterior a su muerte, 4 años después del inicio de los síntomas, se halló que la mé-

dula ósea había sido reemplazada por una *sustancia roja*¹ cuyas células eran muy similares a las encontradas en la autopsia de Thomas Alexander McBean, quizá el caso más conocido y previo al anterior.

Este señor era un comerciante británico que, a los 45 años de edad desarrolló fatiga y notaba que su "ropa de cama estaba rígida por su orina"; estando de vacaciones en septiembre de 1844, notó un crujido seguido de dolor severo en el pecho, que le impedía moverse. Tratado con una escayola de yeso y la aplicación de sanguijuelas como terapia de mantenimiento, el dolor desapareció, para volver a recurrir a los pocos meses; en esa situación, el uso de ventosas y flebotomía terapéutica no fueron eficaces. Tras prescribirsele acero y quinina, mejoró rápidamente, pero en otoño de 1845, el dolor intenso reapareció y falleció el primer día de 1846. En su autopsia, se vieron costillas frágiles y ligeramente fracturadas, encontrándose en sus huesos una "sustancia gelatiniforme de color rojo sangre y tacto untuoso". El examen histológico de la médula ósea reveló células redondas u ovals de tamaño variable (tenían entre la mitad y hasta el doble del tamaño de una célula sanguínea normal) y contenían 1-2 núcleos y nucleolo de color brillante.

El reputado patólogo inglés Henry Bence Jones estudió detalladamente la orina del paciente, que algunos de sus colegas habían definido como "orina que tiene una alta gravedad específica; cuando se hierve, se vuelve ligeramente opaca, y con la adición de ácido nítrico, se torna efervescente, de tono rojizo y bastante clara; cuando se enfría, toma consistencia y apariencia específicas, mientras que el calor la licua". El Dr. Jones concluyó que la proteína presente en la orina era el "deutóxido hidratado de la albúmina". La presencia de esa proteína, que a la

postre acabaría llevando el nombre de su descubridor, es uno de los signos característicos del MM. Por otro lado, el término "**enfermedad de Kahler**" con que en ocasiones se designa al MM, es resultado de un informe de un médico llamado Dr. Loos por el profesor Otto Kahler, de Praga. El paciente en cuestión tenía dolor óseo progresivo y proteinuria con las características típicas de la *proteína de Bence Jones* (concretamente, cadenas ligeras libres monoclonales); en la autopsia, se observó la presencia de células grandes y redondas compatibles con MM.

Con la descripción precisa de las células plasmáticas a finales del siglo XIX por distintos autores, entre los cuales Ramón y Cajal fue posiblemente el pionero, y la siguiente introducción en 1929 de la técnica de aspiración de médula ósea, el diagnóstico del MM progresó y mejoró sustancialmente. Por ejemplo, Rosenthal y Vogel (Rosenthal *et al.*, 1938) informaban de que solo se habían reconocido 3 casos de MM en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York desde 1916 hasta 1935, pero que se encontraron 13 casos en los siguientes 2 años y medio. Destacaron la presencia de fracturas patológicas, proteinuria de Bence Jones, anemia y enfermedad renal crónica. Sin embargo, no reconocieron las anomalías de la velocidad de sedimentación o las proteínas sanguíneas. El posterior avance de la investigación biomédica permitió la identificación de los subtipos de cadenas ligeras de los anticuerpos, así como la diferenciación entre gammapatías monoclonales y policlonales; dicha diferenciación es relevante porque los pacientes con gammapatía monoclonal pueden tener o llegar a desarrollar un proceso neoplásico maligno mientras que la presencia de una gammapatía policlonal es indicativa de un proceso inflamatorio o reactivo (Kyle *et al.*, 2008).

¹ El autor planteaba que se pudiera tratar de un proceso inflamatorio que comenzó con una "acción mórbida" de los vasos sanguíneos en

los que la "materia del hueso es absorbida y expulsada por los riñones en la orina". Podía ser un primer planteamiento del papel de la angiogénesis en la fisiopatología de la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

Tal y como se ha sugerido previamente, las células plasmáticas malignas o cancerosas características del MM –**células mielomatosas**– crecen de forma descontrolada y desplazan a las células plasmáticas normales, se acumulan en la médula ósea y pueden llegar al torrente sanguíneo, provocando una alteración de la función fisiológica de la médula ósea, daños óseos y alteración de la función inmunitaria. Las células mielomatosas pueden también formar tumores localizados, los **plasmocitomas** (masas de mieloma), que pueden tener una localización tanto ósea como extraósea; justamente si coexisten varios plasmocitomas, con diversas localizaciones, es cuando se emplea apropiadamente el término mieloma múltiple.

Pero, sin duda, la característica más típica de la célula mielomatosa es la producción y liberación al torrente circulatorio de una inmunoglobulina monoclonal, denominada **proteína M**, también conocida como *proteína mielomatosa*, *para-proteína* o *proteína en pico* (esto último es debido a su característica determinación mediante electroforesis). Se trata de una inmunoglobulina producida como consecuencia de la aparición de una o más mutaciones en los genes responsables de la producción de inmunoglobulinas en la célula mielomatosa. Tiene una secuencia de aminoácidos y una estructura anormales en relación a las inmunoglobulinas fisiológicas, lo que provoca la adherencia entre las moléculas y con las estructuras celulares y de tejidos: células sanguíneas, pared de vasos sanguíneos u otros componentes de la sangre. Todo ello provoca la disminución del flujo sanguíneo, causando un *síndrome de hiperviscosidad* que determina la afectación multiorgánica.

El componente monoclonal es de tipo IgG en el 53% de los casos de MM, IgA en un 25% e IgD o IgE en menos del 3%. Otras variantes menos frecuentes son los MM no secretores (1% de los casos) o los MM biclonales, así como la presentación o evolución del MM a leucemia de células plasmáticas (> 20% de plasmocitos en sangre periférica).

Sin embargo, en un 20-30% de los casos de MM no se observa componente monoclonal detec-

table en suero, pero se produce una mayor cantidad de cadenas livianas –de tipo kappa o lambda– que las requeridas para combinar con las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, dando lugar a la *proteína de Bence-Jones*. Esta tiene un peso molecular de 22 kDa (kilodaltons) y es lo suficientemente pequeña como para ser excretada con la orina y producir un aumento del nivel de proteínas urinarias. Estas proteínas, igual que la inmunoglobulina completa, también pueden adherirse entre sí o con otros tejidos, dando lugar a *amiloidosis* (depósitos proteicos en cualquier tejido del organismo, como riñón, tejido nervioso o músculo cardíaco) o a la *enfermedad de depósito de cadenas livianas*: las cadenas livianas se depositan al azar, pero especialmente en los pequeños vasos del ojo o del riñón. Las proteínas monoclonales anormales también pueden provocar un amplio abanico de perturbaciones fisiológicas, al unirse a los factores de la coagulación –generando trastornos diversos de coagulabilidad– y a otras sustancias circulantes, con diversas consecuencias hormonales y metabólicas (Cuéllar, 2018a).

Por otro lado, cabe destacar el papel de la Beta 2 microglobulina (β_2M): una pequeña proteína cuyos niveles se encuentran elevados en casos de mieloma en actividad, aunque un 10% de los pacientes no la producen. Precisamente, como se tratará más adelante, el estadiaje internacional del MM se basa en las concentraciones en suero de albúmina y de microglobulina β_2 .

A grandes rasgos, el crecimiento descontrolado de las células mielomatosas tiene importantes consecuencias, como la destrucción del esqueleto, la insuficiencia de la médula ósea, hipervolemia e hiperviscosidad sanguíneas, supresión de la producción de inmunoglobulinas normales e insuficiencia renal. Las células mielomatosas y el aumento del número y activación de los osteoclastos parecen ser las responsables de la destrucción ósea. El mecanismo que produce la activación de osteoclastos es complejo, pero se ha observado que participan diversas citocinas locales, tales como interleucinas (IL-1b, IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), quimioquinas como las MIP-1 y las integrinas implicadas en el proceso de adhesión celular.

Entre las **citocinas** con implicación en la patobiología del MM, quizá la mejor caracterizada sea la IL-6, que es producida fundamentalmente por células madre de la médula ósea y macrófagos, y parece ser un importante mediador para el crecimiento, supervivencia y migración celular del mieloma, e incluso de la resistencia a la quimioterapia. Por un lado, actúa como un estímulo paracrino de las células plasmáticas, y, por otro, su secreción por el estroma de la médula ósea se ve estimulada por la adhesión de las células plasmáticas; se genera así un auténtico sistema de retroalimentación que potencia la tumorigénesis, con la IL-6 potenciando la supervivencia de las células plasmáticas e inhibiendo su apoptosis. El efecto acumulativo de este complejo ambiente bioquímico, con desequilibrio de fuerzas anti- y proapoptóticas dentro de las células de MM, favorece la expansión clonal desregulada y la proliferación tumoral.

Actualmente, se considera que los factores efectores finales que regulan la remodelación ósea forman parte de la superfamilia del *Factor de Necrosis Tumoral* (TNF) y de la de su receptor. Entre ellos puede citarse el *RANKL* (*Ligando del Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*), cuya producción es máxima en las células indiferenciadas del estroma osteoclástico y se reduce a medida que madura el fenotipo osteoblástico. Estimula la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Como resultado permite la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea.

Las células mielomatosas tienen, además, una serie de características estructurales y funcionales específicas que se describirán en el apartado de Tratamiento, por estar estrechamente relacionadas con los mecanismos de acción de algunas de las opciones terapéuticas disponibles.

A pesar de los eventos fisiopatológicos descritos hasta aquí, la **etiología** del MM, como para la práctica totalidad de tumores, se considera

multifactorial. Si bien **no se conocen con exactitud las causas directas**, y aunque no se ha detectado un factor genético concreto que determine el desarrollo de la patología, suelen predominar eventos oncogénicos primarios o secundarios² que originan una proliferación descontrolada de un clon celular neoplásico. De igual modo, se ha asociado el MM con la exposición a radiaciones ionizantes, y también se ha propuesto un mayor riesgo si existen exposiciones ocupacionales –a sustancias químicas, como benceno, asbesto, pesticidas o pinturas y disolventes– relacionadas con la agricultura, refinерías, industrias del corcho, del metal, del plástico o de la madera, o si se ha trabajado como conductor de camiones.

Adicionalmente, se ha sugerido la posible relación del MM con algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, o infecciones por algunos virus. El tratamiento previo con quimio/radioterapia por otra neoplasia o las situaciones de inmunodeficiencia (como ocurre en personas de edad avanzada) también podrían conllevar un mayor riesgo de padecer MM (Cuéllar, 2018b). Es más probable que el MM se desarrolle en individuos genéticamente propensos que se hayan expuesto a uno o más de los anteriores factores.

No obstante, las bases moleculares de la transformación inicial de las células plasmáticas normales a células mielomatosas, originariamente en el establecimiento de la GMSI, son inciertas. Parece que en las fases muy tempranas está implicada la desregulación de la familia de proteínas de ciclina D (ciclinas D1, D2 y D3), posiblemente mediante traslocaciones de los genes *CCND1* (ciclina D1) y *CCND3* (ciclina D3) con el gen IgH, amplificaciones específicas de genes de las ciclinas D, trisomías, o bien otros eventos citogenéticos aún no caracterizados. La sobreexpresión de las ciclinas D emerge, pues, como un evento necesario en la anomalía temprana de las células plasmáticas, pero que por sí solo no explica la evolución hasta el establecimiento del MM (Brigle *et al.*, 2017). En su desarrollo desde GMSI o MM latente, se han planteado como factores de riesgo la presencia de: un componente monoclonal distinto a IgG,

² Solo en algunos procesos hematológicos, como en la leucemia promielocítica aguda, la leucemia mieloide crónica o el linfoma de

Burkitt, se conoce con exactitud el evento mutacional que da lugar a la enfermedad y es relevante para el abordaje terapéutico.

mayores niveles de proteína monoclonal, cadenas ligeras libres anormales y ciertas alteraciones genéticas (Michels *et al.*, 2017). En la siguiente **Tabla 2**, se recogen algunas de las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas en pacientes con MM, así como el

riesgo que comportan en el desarrollo y en el pronóstico de la patología.

Tabla 2. Principales alteraciones genéticas en MM y sus características (adaptada de Brigle *et al.*, 2017; y Castaneda *et al.*, 2019).

Alteración	Cromosoma / gen afectado	Frecuencia (≈%)	Función / proteína afectada	Categoría de riesgo / pronóstico
Trisomías	Cromosomas impares del 1 al 21, excepto 1 o 13	45%	Múltiples	Pronóstico favorable (probablemente desfavorable con trisomía en 21)
Translocaciones	t(11;14): <i>CCND1</i>	15%	Ciclina D1	Riesgo intermedio / pronóstico neutro
	t(6;14): <i>FGFR-3/MMSET</i>	15%	Apoptosis, metilación del ADN	Riesgo intermedio / pronóstico adverso
	t(8;14), t(8;11): <i>MYC</i>	15%	Supresión tumoral	Pronóstico adverso
	t(4;14): <i>CCND3</i>	2%	Ciclina D3	Riesgo elevado / pronóstico neutro
	t(14;16): <i>MAF</i>	5%	Factor de transcripción, protooncogén	Riesgo elevado / pronóstico adverso
	t(14;20): <i>MAFB</i>	1%	Factor de transcripción, protooncogén	Riesgo intermedio / pronóstico adverso
Ganancias cromosómicas	1q21: <i>MCL1, CKS1B, ANP32E</i> o <i>BCL9</i>	40%	Regulación del ciclo celular, modificación de histonas	Riesgo intermedio / pronóstico adverso
	8q: <i>MYC</i>	15%	Factor de transcripción, protooncogén	Pronóstico neutro
	11q: <i>CCND1</i>	15%	Ciclina D1	Pronóstico neutro
Deleciones cromosómicas	17p13: <i>TP53</i>	8-15%	Supresión tumoral	Riesgo elevado / pronóstico adverso
	12p: <i>CD27</i>	15%	Receptor de TNF	Pronóstico adverso
	14q: <i>TRAF3</i>	10%	Receptor de TNF, respuesta inmunitaria	No determinado
	16q: <i>CYDL</i> o <i>WWOX30</i>	30%	Desubiquitinación, supresión tumoral	Pronóstico neutro
	13q: <i>RB1, DIS3, mir15a</i> o <i>mir16.1</i>	40%	Varias	Pronóstico neutro

En este sentido, diversos estudios que han empleado las modernas técnicas de secuenciación genética de próxima generación han demostrado la falta de una única mutación específica que guíe el desarrollo del MM, sino más bien al contrario: la presencia de varios subclones de células plasmáticas malignizadas por distintas mutaciones con cierto grado de solapamiento. Hay cierto consenso en esa heterogeneidad mutacional que se traduce en una diversidad clonal, si bien la asociación entre la evolución de los subclones con la progresión de la enfermedad aún no ha sido elucidada. Los genes más

frecuentemente mutados en el MM corresponden a genes *KRAS* y *NRAS* (con una incidencia de aproximadamente el 25% cada una), implicados en las vías de señalización de MAP cinasas (MAPK) que regulan el crecimiento y supervivencia celular, seguidos de mutaciones en los genes que codifican para TP53 (hasta en el 15%), la exosoma endorribonucleasa DIS3 (11%), el gen de función incierta *FAM46C* (11%) o el gen *BRAF* (6-15%), también implicado en la vía de señalización de MAPK (Castaneda *et al.*, 2019).

El establecimiento y la progresión del MM, como en otros tipos de cáncer, se ven favorecidos por su capacidad para suprimir y evadir el sistema inmunitario normal del huésped. De hecho, se ha descrito que la composición del sistema inmunitario presente en el microambiente de médula ósea de un paciente con MM es bastante diferente de la de un sujeto sano. Las células mielomatosas regulan una expansión de las poblaciones de células inmunosupresoras y la correspondiente disminución e inactivación de las células antitumorales, así como la sobreexpresión de los ligandos y receptores de muerte celular programada. Estos cambios inducen la tolerancia inmunitaria en un microambiente que permite la proliferación de las células tumorales.

En particular, se ha identificado un cambio en la composición de la población de linfocitos. Por un lado, se ha descrito un mayor número de células Treg CD4+ por acción de la IL-6 y el TGF β (factor de crecimiento tumoral β), más abundantes de lo normal en el microambiente medular del MM: estas células tienen una función inmunosupresora (crean un ambiente inmunoprivilegiado para las células mielomatosas) y un mayor nivel de ellas en sangre se correlaciona con un menor tiempo hasta la progresión y una supervivencia global más corta; además, se cree que secretan factores que promueven el desarrollo de los osteoclastos y la

subsecuente patología ósea. Por otro lado, se observa una disminución significativa del número y actividad de células T CD8+, las principales células con función citotóxica –junto a las células NK³– implicadas en la respuesta antitumoral y vigilancia del tumor. Esas células CD8+ son funcionalmente diferentes respecto a las presentes en sujetos sanos, con mayor expresión de la proteína de muerte programada PD-1; cuando se unen a su ligando en las células mielomatosas (PD-1L), se activan vías de señalización que inhiben su función antitumoral natural. En base a este hecho, se estudian tratamientos de inmunoterapia que actúan sobre dicha vía de señalización PD-1/PD-1L.

Por último, también cabe destacar que, en el microambiente del MM, los elevados niveles de IL-6 y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) incrementan la expansión y bloquean la diferenciación a células maduras de las células supresoras de línea mieloide, precursores con capacidad de diferenciarse a macrófagos, granulocitos y células dendríticas que normalmente están en bajos niveles en la médula ósea y tienen capacidad inmunosupresora (inhiben la proliferación de las células CD8+) (Brigle *et al.*, 2017).

³ En células o linfocitos NK (*natural killers*) de pacientes con MM, se ha observado que tienen un defecto funcional debido a la inhibición del receptor NKG2D, normalmente encargado de activar la citotoxicidad de dichas células. La activación de estas células es, por

tanto, otra posible vía terapéutica que se investiga con el uso de agentes inmunomoduladores.

EPIDEMIOLOGÍA

El mieloma múltiple representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas a nivel mundial, con una incidencia de 4-6 casos por 100.000 habitantes/año en la población occidental (en torno a 140.000 nuevos casos anuales en todo el mundo), que, aunque relativamente constante, puede oscilar ligeramente entre países. La mediana de edad al diagnóstico es de unos 65-67 años (el 85% de los pacientes tiene más de 50 años al diagnóstico y es excepcional antes de los 40 años) y, como ya se sugirió, prácticamente todos los pacientes diagnosticados evolucionan desde un estado pre-maligno asintomático llamado gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), aunque algunos derivan de un estado intermedio, también pre-maligno y asintomático pero más avanzado, llamado MM indolente.

Se estima que su incidencia anual en Europa es de 4,5-6 casos por 100.000 habitantes, lo que se traduce en una cifra de en torno a 40.000 nuevos casos anuales; afecta tanto a mujeres como a hombres, siendo algo más común en estos últimos (ratio 1,4:1). En general, los países del sur de Europa tienen tasas de incidencia y mortalidad más bajas que los del norte; sin embargo, tanto en unos como en otros la mortalidad por esta patología está creciendo y se prevé que la incidencia aumente hasta más de 43.000 afectados anualmente para 2030.

En España, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia calcula que se diagnostican 4 nuevos casos de MM por cada 100.000 habitantes y año, representando una de las 5 neoplasias hematológicas más frecuentes. Algunos autores apuntan a que es la segunda o tercera neoplasia hematológica en incidencia tras los linfomas no Hodgkin y las leucemias. Si bien la incidencia anual es baja en menores de 65 años (1,5-2,5 casos por cada 100.000 habitantes), crece significativamente a

partir de esa edad (hasta 25-30 casos nuevos por cada 100.000). Con esas tasas de incidencia, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2020) ha calculado que en 2020 se diagnosticarán en nuestro país un total de casi 3.200 casos de MM, con una afectación ligeramente superior de los varones (1.861 casos vs. 1.337 casos esperados en mujeres).

En Estados Unidos, algunos autores hablan de que el MM representa el 1,8% de todos los casos de cáncer y más del 17% de todos los tumores hematológicos. Con una tasa anualizada de incidencia estimada de 4,3 casos por cada 100.000 habitantes, se diagnostica más frecuentemente entre personas de 65 a 74 años, con una mediana de edad de 69 años. La Asociación Americana del Cáncer estima que en 2019 se diagnosticaron 32.110 casos nuevos y fallecieron 12.960 pacientes por MM (Kumar *et al.*, 2019).

Se trata de una enfermedad incurable en la práctica totalidad de pacientes, que tiene una mortalidad elevada (4,1 muertes por cada 100.000 habitantes y año en Europa), representando un 2% de la mortalidad por cáncer y el 20% entre los tumores hematológicos. Por ello, la prevalencia no es muy alta: se estima que en España viven con la enfermedad unos 12.000 pacientes. No obstante, la supervivencia global se ha duplicado en los últimos 10 años con la introducción de nuevas terapias, y la mediana de supervivencia⁴ se ha prolongado hasta 45-60 meses desde el diagnóstico. Así, en España se estiman tasas de supervivencia a los 5 años que se sitúan en torno al 40-45% en varones y 48-51% en mujeres (EMA, 2016; SEOM, 2020). En todo caso, el MM tiene un elevado impacto sobre la salud de los pacientes, pero, también desde el punto de vista socio-económico, representa una carga importante para los sistemas de salud.

⁴ Si bien varía ampliamente según el riesgo de los pacientes, el estado general al diagnóstico y las respuestas al tratamiento, la supervivencia global de los enfermos con mieloma aumentó de 3 años en

la década de los años 90 del pasado siglo, hasta 7-10 años en muchos pacientes en la actualidad (Lonial *et al.*, 2015).

ASPECTOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES

Al tratarse de una patología de células que circulan por la sangre, es posible que puedan saltar a cualquier órgano y generar plasmocitomas a distancia, si bien lo habitual es que afecte a la médula ósea y al hueso colindante, al menos inicialmente; son minoría –un 15-20%– los MM que debutan con masas localizadas, más comunes en casos avanzados o en recaída. Sin embargo, la enfermedad puede permanecer asintomática durante muchos años, en estadios premalignos. A grandes rasgos, el crecimiento descontrolado de las células mielomatosas tiene como una importante consecuencia la destrucción del esqueleto, la insuficiencia de la médula ósea, hipervolemia e hiperviscosidad sanguíneas, supresión de la producción de inmunoglobulinas normales e insuficiencia renal.

Existe un grupo de pacientes reducido (< 10%) con criterios biológicos de MM que debutan sin síntomas, en los que el diagnóstico se realiza por resultados alterados de análisis de sangre u orina (hipercalcemia, anemia, proteinuria), pero la mayoría de los pacientes con MM presentan daño orgánico con un grupo característico de síntomas designado con el acrónimo **CRAB**, siglas en inglés de: incremento de calcio, afectación renal, anemia y lesiones óseas. Las principales **manifestaciones clínicas** del MM se resumen a continuación (Alegre *et al.*, 2017):

- > Cuadro constitucional con síntomas inespecíficos: astenia persistente y debilidad (en torno al 40% de pacientes), anorexia y pérdida de peso (25-30%).
- > Manifestaciones esqueléticas: es la sintomatología más frecuente (90%) y se debe a la destrucción de la masa ósea por la proliferación de las células plasmáticas y el aumento de la actividad de los osteoclastos; genera en los huesos llamadas “lesiones líticas”: zonas del hueso que pierden su contenido en calcio y se debilitan. El **dolor óseo** es el cuadro

de presentación más común (70-80%), seguido de deformidades (60%) y fracturas patológicas (50%) por acumulación de lesiones. El dolor óseo, persistente o recurrente, suele localizarse sobre todo en la columna vertebral, costillas y caderas. Las fracturas se acompañan de un dolor intenso y de aparición brusca. A veces, el primer síntoma es un aplastamiento vertebral al levantar un peso no especialmente grande o una fractura después de un golpe banal.

- > Cuadro hematológico: **anemia** (70-90%), leucopenia y trombopenia. Menos frecuente es la diátesis hemorrágica por trombopenia o interacción del componente M con los factores de la coagulación; se debe a que las células mielomatosas invaden la médula ósea e impiden la normal producción de otras células sanguíneas.
- > Asociado a este cuadro hematológico, la inhibición de las funciones inmunitarias normales (producción deficitaria de anticuerpos normales, disfunción de los linfocitos T y activación anómala de la función monocito/macrófago) determina una mayor predisposición a **infecciones**, siendo los pacientes con MM particularmente susceptibles a infecciones virales y a infecciones por bacterias encapsuladas como el neumococo.
- > Manifestaciones renales: entre el 30 y el 50% de los pacientes presentan a lo largo de su evolución **insuficiencia renal** (IR) que suele ser plurietiológica. Un 20% debuta con IR aguda, en general reversible con el tratamiento.
- > Manifestaciones neurológicas: son frecuentes las neuralgias y radiculalgias por afectación vertebral. Más excepcionales son los cuadros de polineuropatía⁵ y el de encefalopatía o coma por hipergammaglobulinemia. La progresión en el conducto raquídeo de

⁵ El tejido nervioso es afectado con frecuencia tanto por los efectos directos de los anticuerpos de las proteínas mielomatosas frente a la mielina como por el depósito de fibrillas proteicas (amiloides), que

pueden resultar en neuropatías periféricas. Por la susceptibilidad a infecciones, las infecciones virales de tejidos nerviosos son también frecuentes, en especial por varicela zoster y la parálisis de Bell.

las masas mielomatosas puede originar un cuadro de compresión medular o desplazamiento de nervios procedentes del tallo cerebral, que precisa tratamiento urgente debido al riesgo de paraplejia secundaria.

- > Hipercalcemia: con cuadro característico de deshidratación, estreñimiento, somnolencia y hasta estupor; aparece en análisis de sangre en hasta el 15-30% de los pacientes en el diagnóstico de MM. Tanto la hipercalcemia como la insuficiencia renal requieren de tratamiento inmediato, aunque el diagnóstico de MM no esté aún instaurado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mieloma múltiple requiere de la identificación de células plasmáticas clonales en la médula ósea o de plasmocitomas óseos o extramedulares en una biopsia. En muchas ocasiones, puede tardar en diagnosticarse, fundamentalmente porque con frecuencia los síntomas iniciales (dolor de espalda, cansancio, etc.) son poco alarmantes o fácilmente atribuibles a otras causas. No obstante, la frecuencia con la que actualmente nos hacemos análisis de rutina –sanguíneos o de orina– ha facilitado que cada vez sea más habitual diagnosticar un MM cuando todavía es asintomático, durante los controles de una GMSI detectada casualmente.

Los **criterios** específicos para el diagnóstico de un mieloma activo (Mikhael *et al.*, 2019) han sido recientemente actualizados por el Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés *International Myeloma Working Group*) e incluyen la presencia de células plasmáticas clonales más los signos CRAB o al menos uno de los tres nuevos biomarcadores (Tabla 3). Estos nuevos criterios, más estrictos, pretenden definir una población de pacientes con MM que son sintomáticos o pronto desarrollarán síntomas, por lo que requieren tratamiento urgente. Con su aplicación, muchos pacientes que previamente han sido diagnosticados con MM latente serán ahora definidos –más apropiadamente– como MM. Ante la aparición de alguno de los signos o síntomas ya citados, se debe realizar una detallada historia clínica del paciente, acompañándola con un examen físico que, en principio, puede

- > Hiperuricemia: por elevada replicación celular, pudiendo originar litiasis renal por uratos.
- > Síndrome de hiperviscosidad por hiperproteïnemia (sobre todo en MM con predominio de componente IgM), que determina un mayor riesgo de hemorragias, alteraciones visuales, respiratorias, etc.

enfermedad activa y que requiere terapia; el objetivo es facilitar una detección y un inicio del tratamiento más tempranos que permitan mejorar la supervivencia y minimizar (o incluso evitar con futuras terapias) la actividad del MM.

Resulta importante llevar a cabo un **diagnóstico diferencial** para distinguir el MM de los ya citados estadios premalignos. Clásicamente se ha considerado que el MM latente viene definido por la presencia de: niveles de proteínas monoclonales en suero (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl o de proteína monoclonal en orina ≥ 500 mg/24 h y/o niveles de células plasmáticas clonales en médula ósea entre 10% y 60%, pero sin eventos definitorios de MM (signos CRAB) o amiloidosis. La GMSI viene definida normalmente por una infiltración de células mielomatosas clonales $< 10\%$ en médula ósea y menor componente monoclonal en suero (< 3 g/dl de IgG o IgA o IgM), también sin daño orgánico y ausencia de signos CRAB atribuibles a la proliferación de células plasmáticas. Un subtipo específico, la GMSI de cadenas ligeras, está, además, determinada por un ratio anormal de cadenas κ /cadenas λ ($< 0,26$ o $> 1,65$), un mayor nivel de cadenas ligeras alteradas (del tipo mayoritario), ausencia de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en ensayos de inmunofijación y niveles de proteína monoclonal en orina < 500 mg/24 h. ayudar a identificar otras causas de esas manifestaciones, si bien suele tener hallazgos normales en muchos pacientes con MM. Cuando existe la sospecha clínica, el diagnóstico de MM

es relativamente sencillo. Deben realizarse dos pruebas de laboratorio esenciales que suelen ser suficientes para confirmar el diagnóstico: un análisis completo de proteínas en sangre y en orina que permita caracterizar correctamente el componente monoclonal (en < 95% de los casos de MM se observan proteínas monoclonales anómalas, que facilitará también el seguimiento en la respuesta al tratamiento) y un mielograma o aspirado de médula ósea⁶ (biopsia) para confirmar y cuantificar la presencia de células plasmáticas anormales en la médula ósea. También en el análisis de sangre se realizará un recuento completo de células sanguíneas, la determinación de los niveles de calcio, de albúmina y de creatinina.

En todo caso, es muy útil completar el diagnóstico con otras pruebas que permitan determinar el pronóstico y dirigir el tipo de tratamiento. A fin de determinar adecuadamente el número y localización de las lesiones óseas, se debe realizar un estudio radiológico de todo el esqueleto. La tomografía computarizada (TC) permite ubicar las lesiones líticas, siendo superior en sensibilidad a la radiografía simple. Por su parte, las imágenes obtenidas por resonancia magnética permiten evaluar mejor la columna vertebral, siendo especialmente interesante ante la sospecha de compresión medular o plasmocitomas junto a las vértebras. Por último, la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) puede detectar lesiones en otras localizaciones, aunque no siempre es necesario hacer todas estas pruebas (Michels *et al.*, 2017).

Tabla 3. Criterios diagnósticos del mieloma múltiple activo (adaptada de Mikhael *et al.*, 2019).

Criterios del IMWG de 2014

- Infiltración de células plasmáticas clonales en la médula ósea $\geq 10\%$ o presencia de plasmocitomas óseos o extramedulares demostrados por biopsia.
- Uno o más de los siguientes eventos definitorios:
 - o Hipercalcemia: niveles de Ca^{2+} en sangre superiores al límite de la normalidad.
 - o Insuficiencia renal: creatinina sérica > 2 g/dl o aclaramiento de creatinina < 40 ml/min.
 - o Anemia: hemoglobina < 10 g/dl o > 2 g/dl pero por debajo del límite de la normalidad.
 - o Lesiones óseas: 1 o más lesiones osteolíticas demostradas por estudios de imagen.

Nuevos criterios diagnósticos*

- Ratio de cadenas ligeras libres en suero alteradas/no alteradas ≥ 100 , incluyendo niveles de cadenas ligeras alteradas > 100 mg/dl.
- Células clonales en médula ósea $\geq 60\%$.
- Dos o más lesiones focales basadas en estudios de imagen por resonancia magnética del esqueleto.

* Cada uno de los nuevos biomarcadores se asocia aproximadamente un 80% de riesgo de progresión a un daño orgánico sintomático.

⁶ En la punción de médula ósea hay que obtener un número de células suficiente para realizar estudios citogenéticos (porque conviene confirmar o descartar la presencia de ciertas alteraciones genéticas de peor pronóstico) y estudios de citometría de flujo,

hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y/o inmunohistoquímica (permiten identificar características de las células mielomatosas que facilitarán el seguimiento de la enfermedad tras el tratamiento).

PRONÓSTICO

La determinación del pronóstico en un paciente con MM suele tener en cuenta el **estadio del tumor**, determinado a partir de los criterios revisados del sistema internacional ISS de estadificación, que se basa mayoritariamente en las concentraciones en suero de albúmina y de microglobulina β_2 , y determina 3 niveles (Palumbo *et al.*, 2015):

- > **Estadio I:** niveles de β_2 -microglobulina sérica $< 3,5$ mg/l y de albúmina $> 3,5$ g/dl; también niveles normales de lactato deshidrogenasa (LDH) y ausencia de anomalías en el análisis por FISH. Se asocia a una mediana de supervivencia de más de 5 años (62 meses).
- > **Estadio II:** niveles de β_2 -microglobulina $< 3,5$ mg/l y de albúmina $< 3,5$ g/dl, o bien β_2 -microglobulina de 3,5 a 5,5 mg/l; en general, cualquier paciente que no cumple criterios de estadio I ni del III. La mediana de supervivencia se reduce a menos de 4 años (44 meses).
- > **Estadio III:** se caracteriza por niveles séricos de β_2 -microglobulina $> 5,5$ mg/l o niveles elevados de LDH. Mediana de supervivencia: 29 meses.

Clásicamente se han considerado algunos como índices principales de **mal pronóstico**: alta carga tumoral (estadio III del ISS, que suele relacionarse con mieloma sintomático: ECOG > 1 , anemia, hemoglobina < 12 g/dl, hipercalcemia, alto componente IgM y lesiones osteolíticas múltiples), la presencia de insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl) irreversible tras el tratamiento, niveles de albúmina < 3 g/dl, niveles de β_2 -microglobulina sérica > 3 mg/l y de proteína C-reactiva $> 0,4$ mg/dl. La identificación de plasmocitomas al diagnóstico se asocia también con un pronóstico desfavorable, de enfermedad es más agresiva e invasiva. La edad avanzada, las comorbilidades, la mayor puntuación de la escala ECOG y la refractariedad al tratamiento son otros factores no dependientes de la enfermedad que implican mal pronóstico.

En la actualidad, el peso pronóstico más relevante lo determina el **perfil citogenético**, cuya

determinación al diagnóstico es imprescindible y que define claramente 3 grupos pronósticos (estándar, intermedio y alto riesgo). Los hallazgos genéticos de peor pronóstico suelen realizarse por citogenética convencional: delección del cromosoma 13, hipodiploidía o cariotipos complejos; y por la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés): t(4;14), t(14;16), 17p (pérdida de la actividad supresora de tumores de TP53, que se relaciona con un pronóstico particularmente pobre) y amplificación 1q21. Todas, excepto esta última, también se consideran como criterios del estadio III del MM.

El principal problema es que el estadiaje del MM tiene realmente poca utilidad, pues lo que verdaderamente importa es la **eficacia del tratamiento** y, en particular, la respuesta a la primera línea tiene gran valor pronóstico. Así, la respuesta positiva y la negatividad de la enfermedad mínima residual tras un primer tratamiento –estimada por métodos moleculares de próxima generación o por citometría de flujo– tiene un pronóstico favorable, independientemente de que el paciente hubiera sido clasificado como estadio I, II o III. Por el contrario, aquel que no responde a un primer tratamiento o recae muy pronto tras una respuesta rápida inicial (un 10-15% de pacientes), tendrá un peor pronóstico, con supervivencias que se acortan hasta los 2 años en los casos más graves. Algunos autores apuntan a que alrededor del 20% de los pacientes con MM responden mal a cualquier tipo de tratamiento, mostrando el peor pronóstico. Además, otros pueden responder bien a un primer tratamiento, pero no responder a una segunda línea tras una recaída.

En resumen, el **pronóstico** del MM es ampliamente **variable** y las pruebas diagnósticas no permiten determinarlo con exactitud, ni en tiempo ni en calidad de vida ni de respuesta a tratamientos. Se considera, *grosso modo*, como una enfermedad aún incurable, en que la mayoría de pacientes sufrirán recaídas tras una respuesta al tratamiento inicial –desaparición de síntomas o mejora notable tras las primeras semanas de tratamiento– y necesitarán volver a tratarse, probablemente en varias ocasiones. Aunque sin riesgo vital a corto-medio plazo, el pronóstico del MM recidivante o recurrente a

largo plazo es incierto, y depende de la frecuencia y agresividad de las recaídas: incluso con un pronóstico inicial similar, pacientes con recaídas poco agresivas y buena tolerancia a los tratamientos pueden tener buena calidad de vida durante años, mientras que otros con recaídas agresivas o mala tolerancia a fármacos, pueden tener manifestaciones clínicas que la deterioran notablemente. Solo una pequeña proporción de pacientes ($\approx 10\%$) tendrá una excelente respuesta al tratamiento de primera línea y es

posible que no recaigan nunca, considerándose como “funcionalmente curados”, aunque nunca se puede asegurar que el MM no vaya a reaparecer, incluso tras 10-15 años libres de enfermedad.

TRATAMIENTO

Ante el diagnóstico de MM, la decisión terapéutica depende básicamente de si se trata de un paciente asintomático quiescente o bien de un paciente sintomático con clínica de MM; en general, los pacientes con MM latente⁷ o GMSI no suelen tratarse, y la opción preferente es la monitorización clínica, con controles periódicos cada 3-6 meses y medidas preventivas. El otro factor más relevante para decidir y planificar la terapia, aunque no el único, es la edad del paciente, debiendo diferenciar a los pacientes > 65-70 años de los de menor edad, pues el segundo grupo recibirá normalmente un tratamiento más intensivo, incluyendo la valoración del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Sea cual fuere la opción elegida, el **objetivo** debe ser individualizar el tratamiento para conseguir **mantener el control de la enfermedad** (sin recaídas, o minimizando la intensidad de éstas) y **preservar la mayor calidad de vida** de los pacientes durante el máximo tiempo posible. Se debe subrayar que la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad aún dificulta en gran medida el desarrollo de una medicina personalizada; el desarrollo de técnicas genómicas de alto rendimiento, el mejor conocimiento de la biología del mieloma y la identificación de nuevas dianas permitirán el desarrollo de terapias cada vez más eficaces.

FARMACOS ANTI-MIELOMA

En las últimas décadas –especialmente en los últimos 15-20 años– se ha asistido a grandes avances en el tratamiento del MM, con prolongación significativa de la esperanza de vida al diagnóstico: la tasa de supervivencia relativa a 5 años aumentó desde el 30% en la década de los 80 del pasado siglo a prácticamente el 50% en la segunda década del siglo XXI. Esta mejora se ha debido fundamentalmente a la introducción de nuevos fármacos, como el inhibidor de

proteasomas bortezomib o agentes inmunomoduladores como lenalidomida, aprobados para el tratamiento de pacientes con MM hace ya más de 10 años. Pero otros fármacos también han contribuido notablemente al progreso terapéutico, como se verá a continuación; se recogen en la **Tabla 4**, y las estructuras químicas de la mayoría de ellos, en la **Figura 2**.

⁷ En pacientes con MM latente de alto riesgo de progresión a MM (que cumplen alguno de los criterios diagnósticos de MM), sí se recomienda iniciar la terapia precoz en ausencia de síntomas, pues en

esos casos se ha demostrado que el uso precoz de agentes inmunomoduladores como la lenalidomida, incluyendo mantenimiento a largo plazo, aporta resultados favorables.

Desde la óptica del orden cronológico, en el siglo XX se dejaron atrás los remedios aplicados para el tratamiento de los primeros casos de MM descritos en la bibliografía científica, tales como preparados a base de ruibarbo, infusión de piel de naranja, flebotomía, la aplicación de sanguijuelas como terapia de mantenimiento o la quinina. Los primeros fármacos que se emplearon en los años 60 eran básicamente citotáticos tradicionales, de los que se usaban en todo tipo de cánceres. Así, Blokhin y colaboradores (Blokhin *et al.*, 1958) describieron los primeros beneficios en esta enfermedad para melfalán (conocido inicialmente como sarcolisina): un antineoplásico del grupo de las mostazas nitrogenadas alquilantes que actúa como

agente electrófilo, reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas y forma puentes inter e intracatenarios en la doble hélice del ADN nuclear (sobre todo en la fase S del ciclo), interrumpiendo los procesos de transcripción y replicación del material genético celular. Trabajos subsiguientes en esa misma década de 1960 llegaron a constatar una tasa de respuesta de hasta el 78% con pacientes recién diagnosticados de MM. Quizá este fármaco continúa siendo el mejor agente único para el tratamiento del MM, y se recomienda como quimioterapia de acondicionamiento previa a la realización de la infusión de células madre en un trasplante autólogo de médula ósea.

Tabla 4. Fármacos autorizados en España con indicación en pacientes con MM. Adaptada de (Mikhael *et al.*, 2019). Con el arsenal terapéutico disponible, se han desarrollado numerosos regímenes posológicos, y cada año se desarrollan nuevos.

Fármaco	Medicamentos®	Vía de administración	Dosis	Pauta posológica
Agentes alquilantes				
Ciclofosfamida	Genoxal	Oral	50 mg	Diaria
			300-500 mg/m ²	Semanal
Melfalán	Melfalan Aspen, Melfalan Wellcome y EFG	Oral	9 mg/m ²	Diario × 4 días/ciclo
		Intravenosa	140-200 mg/m ²	Una vez por trasplante
Bendamustina	Levact y EFG	Intravenosa	120-150 mg/m ²	Días 1 y 2 de cada ciclo de 4 semanas
Carmustina	BiCNU EFG	Intravenosa	150 a 200 mg/m ²	Cada 6 semanas
Corticosteroides				
Dexametasona	Fortecortin, Dexametasona TAD	Oral	20-40 mg	Semanal
Prednisona	Dacortin y EFG	Oral	25-50 mg	Cada 2 días
Agentes inmunosupresores				
Talidomida	Talidomida Celgene (no comercializado)	Oral	50-200 mg	Diaria
Lenalidomida	Revlimid	Oral	5-25 mg	Diaria, durante 21 de 28 días
Pomalidomida	Imnovid	Oral	1-4 mg	Diaria, durante 21 de 28 días
Inhibidores del proteasoma				
Bortezomib	Velcade, Bortezomib Stada, Bortezomib Teva y EFG	Subcutánea/ Intravenosa	0,7-1,6 mg/m ²	1 o 2 veces a la semana
Carfilzomib	Kyprolis	Intravenosa	20-70 mg/m ²	1 o 2 veces a la semana durante 3 o 4 semanas
Ixazomib	Ninlaro (no comercializado)	Oral	2,3-4 mg	Semanal durante 3 o 4 semanas
Antraciclinas				
Doxorubicina liposomal	Caelyx pegylated liposomal	Intravenosa	30 mg/m ²	Cada 3 semanas
Anticuerpos monoclonales				
Daratumumab	Darzalex	Intravenosa	16 mg/kg	Semanal → cada 2 semanas → mensual
Elotuzumab	Empliciti	Intravenosa	10 mg/kg	Semanal → cada 2 semanas → mensual
Inhibidores de histona deacetilasa				
Panobinostat	Farydak (no comercializado)	Oral	10-20 mg	3 veces durante 2 o 3 semanas

De forma paralela, los corticosteroides comenzaron a ser evaluados en diversos estudios, que demostraron que la prednisona como agente único aportaba una tasa de respuesta objetiva del 44%. Desde entonces, se estableció el régimen clásico de **melfalán más prednisona (régimen MP)**, que exhibió –en un ensayo clínico con 183 pacientes– eficacia para prolongar la supervivencia en más de 6 meses en comparación con el uso de melfalán solo (Alexanian *et al.*, 1969). El protocolo MP ha mostrado capacidad de inducir una respuesta objetiva en más de la mitad de los pacientes, manifestada con un 50% de mejora en los niveles de proteína M, en los recuentos sanguíneos y en otros resultados bioquímicos, además de la mejoría de varios síntomas de la enfermedad, como el dolor óseo y la fatiga. Más tarde se plantearon modificaciones de este régimen dual, con sustitución del melfalán por otras mostazas nitrogenadas alquilantes, como **ciclofosfamida**, con una actividad antimielomatosa similar, o **bendamustina**. Los resultados de esta última opción son equiparables a los obtenidos con melfalán; incluso, como régimen único, la tasa de respuestas completas es sustancialmente mayor con bendamustina y el porcentaje de pacientes supervivientes a los 5 años también, aunque en ambos casos moderado (29% vs. 19%).

La **radioterapia** comenzó por entonces a utilizarse con el mismo objetivo de suprimir las células mielomatosas. Actualmente, la radioterapia local representa una opción que puede ser muy efectiva en pacientes con importante destrucción ósea, intenso dolor y/o compresión nerviosa o de la médula espinal; su mayor inconveniente es que daña de forma permanente las células progenitoras normales de la médula ósea en el área tratada.

Más adelante, se introdujo la combinación de carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona y, ya en la década de 1970, se estableció la asociación de carmustina, ciclofosfamida, melfalán, vincristina y prednisona (bautizado como protocolo M-2), de la que se llegaron a reportar tasas de respuesta objetiva de hasta el 87% en un ensayo con 73 pacientes (Case *et al.*, 1977). Sin embargo, un amplio meta-análisis (MTCG, 1998) con datos de casi 5.000 pacientes tratados demostró que, aunque esas combinaciones de quimioterapia aportaban mayores tasas de respuesta que el régimen MP (60% vs.

53%), no había diferencias significativas en duración de la respuesta o supervivencia global, por lo que este último se mantuvo como el estándar de tratamiento de inicio durante décadas (aún hoy se usa con cierta frecuencia). Las combinaciones más complejas se dejarían para una segunda línea en aquellos pacientes que no alcanzaran una respuesta satisfactoria.

Por otra parte, en los años 80 se inició y desarrolló la técnica del trasplante de células de médula ósea, primero alogénico y, después, autólogo, la opción que perduraría en la historia terapéutica del MM. El primer caso reportado de **trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) de médula ósea** (McElwain *et al.*, 1983) se realizó en un paciente con leucemia de células plasmáticas, al cual se le administró melfalán (140 mg/m²) y, tras una recaída a los 16 meses, se le administró de nuevo dicho fármaco seguido de una infusión intravenosa de extracto de su propia médula ósea obtenida durante la fase de remisión. Hacia el final de la década, se desarrollaron los programas de tratamiento intenso usando trasplante autólogo, la conocida como “terapia total” (Barlogie *et al.*, 1987), que jugaron un rol esencial en el establecimiento de la terapia de altas dosis de quimioterapia y de rescate con progenitores hematopoyéticos como estándar frente al MM en pacientes de nuevo diagnóstico y que están en buenas condiciones de salud general. Esta opción demostró mejorar la tasa de respuesta y la expectativa de vida de los pacientes, alcanzándose tasas de remisión completa de entre un 25% y un 75% (hay que tener en cuenta que con el resto de opciones que comentaremos, la mayoría de respuestas son parciales). No obstante, el 90% de los pacientes recaen, con tiempos medios de recaída de 18 a 24 meses; la expectativa global de vida en estos pacientes es de aproximadamente 4 a 5 años.

De manera interesante, fue a finales de los 90 cuando empezaron a aparecer toda una serie de moléculas antineoplásicas dirigidas más específicamente al mieloma y con menos efectos indeseables. Si bien los corticoides y agentes alquilantes siguen formando parte indispensable del tratamiento del MM, desde finales del pasado siglo, la incorporación de esos nuevos fármacos cambió de forma muy importante el pronóstico de la enfermedad, en parte porque exhibieron actividad en casos resistentes a los

fármacos de primera generación. En general, ninguno de ellos se emplea aisladamente, y se acepta que un tratamiento más intenso y prolongado con una combinación de fármacos se traduce en una eficacia mayor (menor riesgo de resistencias y control más rápido de síntomas) y una mayor duración de la respuesta. No obstante, la intensidad y duración del tratamiento deben modularse para evitar un exceso de toxicidad: la individualización del tratamiento dependerá de la capacidad del paciente para tolerar tratamientos más o menos intensivos, siendo la edad un factor muy relevante para ello, aunque no el único a considerar.

Diferentes líneas de investigación facilitaron la incorporación de fármacos como **bortezomib**: un inhibidor del proteasoma 26S, el cual resulta ser una herramienta celular fundamental en el control del ciclo vital celular y de la apoptosis: degrada las proteínas ubiquitinadas y es esencial en la regulación del recambio proteico para mantener la homeostasis celular. La inhibición del proteasoma 26S evita la proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, originando en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

Bortezomib fue autorizado en Europa en 2004, inicialmente para el tratamiento de los pacientes con MM que habían recibido previamente al menos dos líneas de tratamientos y que presentaban progresión de la enfermedad demostrada con el último de estos tratamientos. Los datos clínicos disponibles indicaban unas tasas de respuesta del orden del 35% para respuestas completas y parciales, con periodos libres de progresión de la enfermedad de 9 a 13 meses en pacientes respondedores, muy superiores a los descritos hasta entonces en la bibliografía para pacientes con MM refractario o recidivante (alrededor de 3 meses). Posteriormente, fue eficazmente combinado con una administración intravenosa de **doxorubicina liposomal**, en un estudio clínico aleatorizado que demostró por primera vez la eficacia antimielomatoso de las antraciclinas (Orlowski *et al.*, 2007). Futuros estudios permitieron la aprobación de bortezomib en combinaciones de primera línea en pacientes *naïve* no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (con melfalán y prednisona) o candidatos a trasplante (con dexametasona y talidomida), y

es uno de los fármacos más usados en la actualidad frente al MM (Scott *et al.*, 2016).

El **carfilzomib**, autorizado en España en 2017, es un tetrapéptido con un grupo epoxicetona que representa una evolución dentro del grupo de los inhibidores del proteasoma: se une al extremo N terminal de los sitios activos del proteasoma 20S, el núcleo proteolítico del proteasoma 26S, y muestra poca o ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas. Su efecto irreversible y su mayor selectividad sobre la función enzimática de tipo quimotripsina del proteasoma respecto a su antecesor bortezomib se traduce en un efecto antitumoral más potente y eficaz que el de éste (con mayor supervivencia libre de progresión y reducción de la tasa de progresión tumoral), pero también algo más tóxico. Está autorizado en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola para el tratamiento de adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo. En esas combinaciones, carfilzomib aumentó las tasas de respuesta global hasta el 77-87% (vs. 67% con lenalidomida+dexametasona o 63% con bortezomib+dexametasona); en la combinación triple prolongó significativamente la SLP (supervivencia libre de progresión) y la SG (supervivencia global) hasta medianas de 26 meses y 48 meses, respectivamente (vs. 18 y 40 meses con lenalidomida+dexametasona).

El último fármaco de este grupo que ha sido autorizado en España –aún no comercializado– es el **ixazomib**, un inhibidor selectivo y reversible del proteasoma, que concretamente se une e inhibe la actividad tipo quimiotripsina de la subunidad β_5 del proteasoma 20S; a diferencia de los dos fármacos anteriores (de administración parenteral), es activo por vía oral. De forma similar a carfilzomib, está autorizado, en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos que hayan recibido ≥ 1 terapia previa. Respecto al uso del doblete de lenalidomida y dexametasona, mejora significativamente la tasa de respuesta global (79% vs. 72%) y reduce el riesgo de progresión en un 26%, con medianas de SLP y de duración de la respuesta de casi 21 meses (vs. 15 meses).

Entre los **fármacos inmunomoduladores** activos por vía oral que también comenzaron a

usarse a finales del siglo pasado, destacó inicialmente la **talidomida**; algunos estudios preliminares mostraron que es capaz de producir una significativa respuesta en pacientes con MM, con tasas de respuesta del orden del 25% en pacientes con MM recidivante/refractario, en su mayoría tras de un doble trasplante. El problema que plantea este tratamiento es el de la toxicidad. De hecho, la talidomida se conocía desde varias décadas antes y había sido retirada (de su indicación como sedante y frente a las náuseas matutinas de las embarazadas) por su desgraciada implicación en numerosos y graves casos de dismorfogénesis fetal, calculándose que entre 1956 y 1962 más de 10.000 niños en todo el mundo nacieron con importantes deformidades, fundamentalmente *focomelia*.

Sin embargo, sus interesantes propiedades inmunomoduladoras atrajeron el interés de los científicos y algunos años después de su retirada se verificó su potencial terapéutico en múltiples patologías de tipo dermatológico, infeccioso y autoinmune. Asimismo, se comprobó su potencial antiangiogénico, siendo ensayada en diversos modelos de cáncer. Los resultados iniciales confirmaron que era eficaz frente al MM en todas las fases de la enfermedad, aportando tasas de respuesta en enfermedad en recaída de en torno al 50% combinada con corticoides, y del 65% si se combinaba con ciclofosfamida. Después, se han desarrollado varios regímenes de quimioterapia que incluían talidomida, estando a día de hoy autorizada –pero no comercializada– en España en combinación con melfalán y prednisona, con indicación de 1ª línea en pacientes mayores de 65 años o no aptos para recibir altas dosis de quimioterapia.

A pesar de haber sido autorizada en el pasado, incluso como medicamento huérfano, la toxicidad –sobre todo, teratogenicidad– de talidomida siempre ha sido el gran factor limitante de su uso. De ahí la necesidad de fármacos que mantuvieran sus propiedades, pero limitando su notable perfil toxicológico. Por ello se desarrollaron derivados como la **lenalidomida**, que no solo mantenían las propiedades de la talidomida sobre biomarcadores implicados en diversas patologías, sino que incluso las ampliaban, mejorando los resultados clínicos en MM, con un perfil toxicológico algo más benigno.

Fue autorizado en 2007 en España tras demostrar tasas de respuesta interesantes en ensayos aleatorizados de fase 2: del 17% en monoterapia en pacientes en recaída o refractariedad, y de hasta el 91% en combinación con dexametasona en pacientes de nuevo diagnóstico. En subsiguientes ensayos pivotaes de fase 3, la combinación con dexametasona se ha mostrado notablemente superior al uso de dexametasona sola tras recaídas (tras al menos 1 tratamiento previo). Además de para esa situación, actualmente se encuentra comercializada y es ampliamente empleada en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de adultos con MM de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre; también se indica –en varias combinaciones (con corticoides, brotezomib y/o melfalán)– para pacientes *naïve* no candidatos a trasplante.

La **pomalidomida**, autorizado en 2013, es un análogo de lenalidomida (de hecho, se trata de su oxoderivado) y comparte mecanismo de acción con ésta: se une directamente a la proteína cereblon, que forma parte de un complejo de ubiquitinación ligasa E3 (incluye la proteína reparadora 1 –DDB1– del ADN, culina 4 –CUL4– y regulador de culinas-1), y es capaz de inhibir la auto-ubiquitinación de cereblon dentro del complejo. Unidas a dicha proteína en células hematopoyéticas, ambos fármacos incorporan a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos directos citotóxicos e inmunomoduladores. Pomalidomida se emplea junto con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos 2 tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezumib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad tras el último tratamiento. Y también asociada a bortezumib y dexametasona en adultos con MM en recaída tras ≥ 1 tratamiento previo, incluyendo lenalidomida. Con un perfil toxicológico similar o incluso algo más favorable, presenta una eficacia antimielomatosa mayor que sus antecesores (talidomida y lenalidomida).

En cualquier caso, un aspecto confuso del tratamiento del mieloma fue el descubrimiento de que una disminución de los niveles de la proteína mielomatosa en el suero y/o en la orina

no se traslada necesariamente a una remisión clínica o a un aumento de la supervivencia. Dado que ningún tratamiento actual erradica todas las células mielomatosas, las características de aquellas residuales tras la quimioterapia inicial son de particular importancia. En este sentido, unas pocas células agresivas residuales pueden causar más problemas que una gran cantidad de células inactivas. Como se ha comentado previamente, el trasfondo genético del mieloma múltiple es complejo, lo que da como resultado una biología heterogénea que se traduce en una dificultad para desarrollar terapias dirigidas a las vías de señalización. Pero la expresión específica de varias moléculas de superficie en las células mielomatosas hace que sean potencialmente buenos objetivos para la **inmunoterapia**.

Una de las dianas que ha despertado mayor interés en la terapéutica del MM es la molécula CD38, una glicoproteína transmembrana que es intensamente expresada por las células mielomatosas, aunque, en menor medida, también se expresa en diversos tipos de células linfoides y mieloides, e incluso en tejido no hematopoyético. La CD38 ejerce múltiples funciones, incluyendo actividad enzimática, regulación de la adhesión celular mediada por receptores y transducción de señales bioquímicas. La actividad enzimática implica la conversión de factores coenzimáticos, como NAD y NADP, en diversos sustratos requeridos para la regulación de la señalización intracelular del Ca^{2+} . La CD38 también interviene en la adhesión al endotelio vascular, donde se acopla a la CD31 –su ligando natural presente en la superficie de las células endoteliales– y juega un papel relevante en la migración de los linfocitos. Asimismo, la interacción CD38/CD31 parece ser determinante en la señalización transmembrana, caracterizada por la movilización del Ca^{2+} y la secreción de diversas citocinas: en concreto, da lugar a la activación de linfocitos T, que inducen la secreción de IL-6 e IL-10, factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma ($\text{IFN-}\gamma$).

El **daratumumab** es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la molécula CD38 e impide sus acciones biológicas, activando diversos mecanismos citotóxicos e inmunitarios que acaban con la lisis o la apoptosis de las células que lo expresan, probablemente a través de citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos. Reduce el número de células cancerígenas, pero también se ven afectadas células T y B reguladoras normales y las células citotóxicas NK⁸, aunque ello no impide que el recuento de linfocitos T en sangre periférica y médula ósea aumente significativamente, lo cual sugiere efectos inmunomoduladores que podrían contribuir a la respuesta clínica (Cuéllar, 2018a).

Fue autorizado en 2016 y, desde entonces, ha exhibido eficacia significativa en diversas situaciones clínicas y se han ido ampliando sus indicaciones autorizadas en MM, en combinación con otros fármacos: a) con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para tratar pacientes adultos de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; b) con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante; c) con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos pre-tratados con ≥ 1 tratamiento previo. Incluso se ha autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y cuya enfermedad haya progresado.

Por otro lado, SLAMF7 (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family*, SLAMF7), también conocido como CS1, CRACC o CD319, es un miembro de la Familia de Moléculas de Activación de la Señalización de Linfocitos, que se sobre-expresa en células de MM, aunque también

⁸ Las células citotóxicas o asesinas naturales (*Natural Killers*; NK) son linfocitos que desempeñan un papel vital en la respuesta inmunitaria innata contra el cáncer y las infecciones. Reconocen y destruyen células diana a través de la citotoxicidad natural y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. También

regulan otras células inmunes a través de la secreción de citocinas, $\text{IFN-}\gamma$ y $\text{TNF-}\alpha$. Su función está regulada por un preciso equilibrio de señales desde receptores activadores e inhibidores.

en células NK, linfocitos T CD8+, linfocitos B y células dendríticas maduras; no obstante, no se encuentra en tejidos sanos, tejidos tumorales primarios o líneas celulares de otros cánceres, hematológicos o no. CS1 es un receptor homofílico, y la interacción CS1-CS1 conduce a la activación de la citotoxicidad natural de las células NK. Parece haber una correlación entre CS1 soluble en el suero del paciente y el estadio de la enfermedad, lo cual indica que puede ser un biomarcador útil para la progresión de la enfermedad (EMA, 2016).

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente al SLAMF7 (CS1) que presenta un doble mecanismo de acción: por un lado, activa directamente a las células NK a través tanto de SLAMF7 como de los receptores Fc, potenciando de esta manera la actividad anti-mieloma y, por otro, al unirse al SLAMF7 de la célula mielomatosa, facilita su interacción con las células NK para mediar su destrucción, fundamentalmente a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Elotuzumab ha sido el último principio activo nuevo comercializado en España para el tratamiento del MM, concretamente, en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de adultos que han recibido ≥ 1 un tratamiento previo. Respecto al uso del doblete de lenalidomida+dexametasona solo, ha demostrado que reduce un 32% el riesgo de progresión y aumenta la mediana de SLP y SG en más de 4 meses (18,5 vs. 14,3 meses de SLP y 43,7 vs. 39,6 meses de SG), aumentando también la tasa de respuesta global (79% vs. 66%).

En paralelo a estos dos primeros fármacos de inmunoterapia, se aprobó en Europa **panobinostat**, que aún no está comercializado en España. Se trata de un inhibidor potente de histona deacetilasa (HDAC) por vía oral. La HDAC es una enzima que cataliza la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de histonas y de algunas otras proteínas, por lo que su inhibición provoca una mayor acetilación de las histonas: una alteración epigenética que resulta en una relajación de la cromatina, y que activa la transcripción. Se ha descrito que este fármaco provoca la acumulación de histonas acetiladas y de otras proteínas, y promueve la expresión incrementada del gen supresor del tumor *p21CDKN1A* (inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1/p21), mediador clave en el arresto de G1 y en la diferenciación; así, produce la detención del ciclo celular y/o apoptosis de algunas células transformadas, con una mayor citotoxicidad en células tumorales que en células normales. Panobinostat está indicado, en combinación con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de adultos con MM refractario y/o en recaída pre-tratados con ≥ 2 líneas previas con bortezomib y un agente inmunomodulador. Demostró una eficacia notable en un ensayo clínico que comparó la combinación autorizada frente a bortezomib+dexametasona solos: la triple terapia redujo a la mitad el riesgo de progresión del MM, con un incremento significativo de la mediana de SLP (12,5 meses vs. 4,7 meses) y de la tasa de respuesta global (59% vs. 39%).

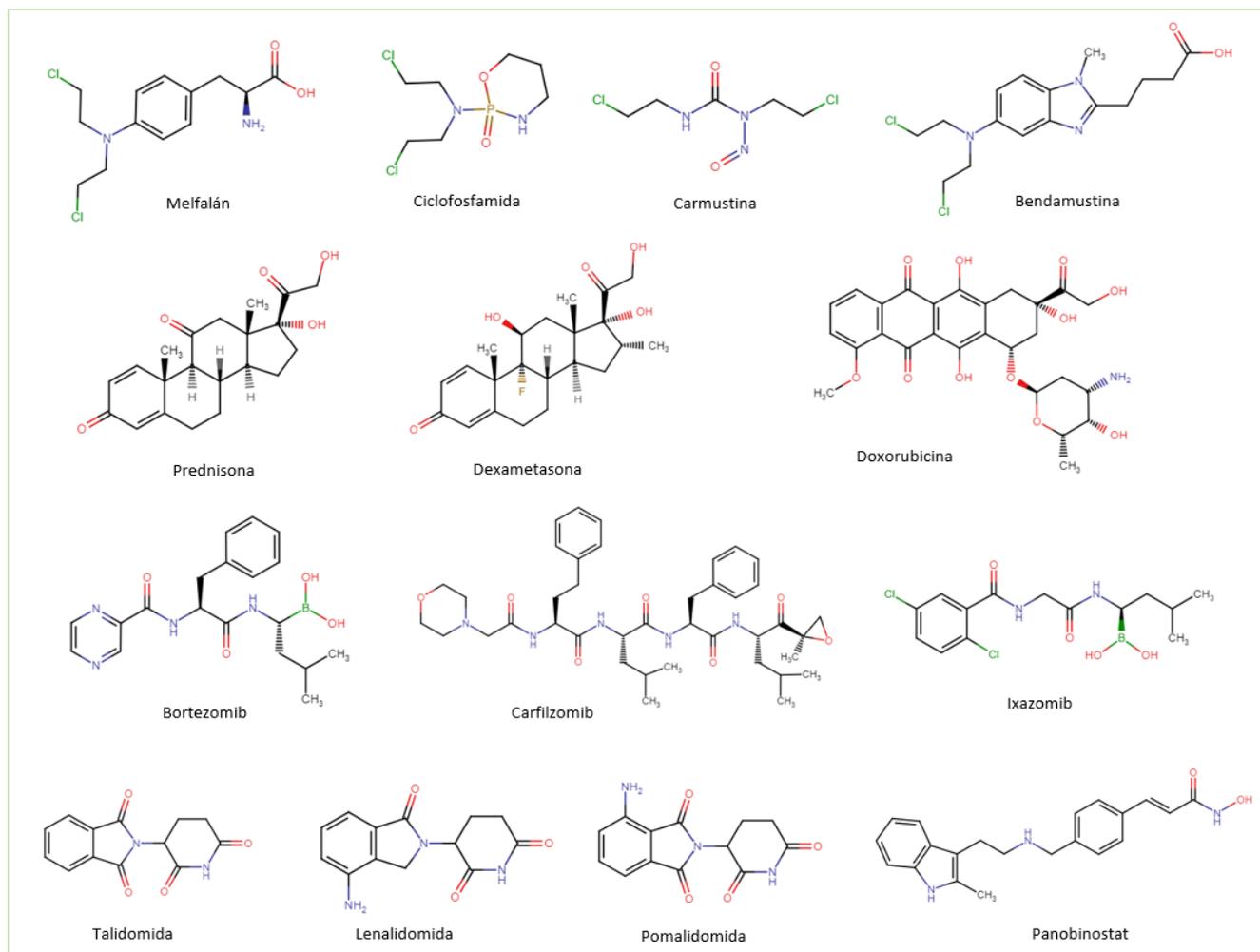


Figura 2. Estructuras químicas de los distintos fármacos autorizados en España para el tratamiento del mieloma múltiple. Se excluyen los anticuerpos monoclonales daratumumab y elotuzumab.

ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

En resumidas cuentas, la primera decisión de tratamiento ante un diagnóstico de MM se basa en la posibilidad de realizar o no un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) de médula ósea. Conviene recordar que el trasplante alogénico (de un donante) no se recomienda de rutina en MM, pero sí podría considerarse en pacientes jóvenes de alto riesgo –según criterios revisados de estadificación ISS– en primera recaída o en el contexto de un ensayo clínico.

Pacientes candidatos a trasplante

Clásicamente, se ha considerado como candidatos a tratamiento intensivo y trasplante autólogo a aquellos pacientes más jóvenes (< 65-70 años) con un estado de salud general adecuado, si bien la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica –ASCO– (Mikhael *et al.*, 2019) especifica que ni la edad ni la funcionalidad renal deben ser los únicos criterios tomados en cuenta a la hora de decidir la susceptibilidad de un paciente al TAPH.

En quienes se decida la conveniencia del trasplante, previamente se deberá administrar un régimen quimioterapéutico de inducción. Aún

hay dudas sobre cuál es el régimen y el número de ciclos óptimo antes de la recolección de las células madre de médula ósea, pero hay cierto consenso en que se deben administrar al menos 3-4 (y hasta 6) ciclos de una terapia de inducción que incluya: un agente inmunomodulador, un inhibidor de proteasoma y un corticosteroide. Entre los regímenes de triple terapia preferidos, se encuentran el esquema BLD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona⁹) o bien otros regímenes más recientes recomendados, como el CLD (carfilzomib, lenalidomida y dexametasona), especialmente en pacientes más jóvenes, o la combinación de ixazomib, lenalidomida y dexametasona (Kumar *et al.*, 2019). Con estos esquemas se ha incrementado la tasa de respuestas globales y completas.

Otras combinaciones se consideran útiles en determinados tipos de pacientes o en ciertas circunstancias. Por ejemplo, si la lenalidomida no está disponible como terapia inicial o el paciente tiene insuficiencia renal aguda, puede considerarse su sustitución por talidomida o por ciclofosfamida en la combinación con bortezomib y dexametasona. Además, algunos pacientes pueden beneficiarse de posponer el TAPH después de la recogida de células hasta la primera recaída con el régimen de inducción, dependiendo de la profundidad de la respuesta, el riesgo y las preferencias de los pacientes.

Normalmente, fármacos asociados con toxicidad sobre las células madre de médula ósea, como melfalán o tratamientos prolongados con inmunomoduladores, deberían ser evitados en la fase de inducción. Sin embargo, una vez ya se han extraído las células progenitoras (se recomienda una extracción suficiente para más de un trasplante), melfalán a altas dosis es el régimen de acondicionamiento recomendado previamente a la realización del TAPH; no se ha demostrado superioridad de regímenes que combinan dicho fármaco a altas dosis con radioterapia de cuerpo entero o con otros agen-

tes quimioterapéuticos (por ejemplo, busulfano, ciclofosfamida o bortezomib). Tampoco se ha establecido cuál es el nivel mínimo de respuesta requerido para proceder con el TAPH en pacientes que reciben regímenes de inducción, por lo que *a priori* todos deben proceder con el trasplante (infusión intravenosa de las células madre del propio paciente que se habían extraído y congelado previamente).

Tras el acondicionamiento y la realización del trasplante, no se recomienda de forma rutinaria la administración de una terapia de consolidación, que sí podría ser valorada en el contexto de un ensayo clínico o en pacientes que no quieren recibir tratamiento de mantenimiento. Por el contrario, un tratamiento oral de mantenimiento con lenalidomida (10-15 mg/día) sí se recomienda de forma general, empezando aproximadamente entre 3 y 4 meses después del trasplante y manteniéndolo hasta progresión. Un mantenimiento durante mínimo de 2 años se asocia con mejoras de la supervivencia (mediana de la SLP de hasta casi 53 meses vs. 23,5 meses con placebo) y con una reducción del riesgo de muerte en torno al 25% en comparación con placebo o ausencia de tratamiento (Gay *et al.*, 2018).

No se dispone de evidencias suficientes para plantear modificaciones a esa terapia de mantenimiento en base a la profundidad de la respuesta o el estado de enfermedad mínima residual. Los pacientes intolerantes o en quienes se contraíndique la lenalidomida, pueden beneficiarse de un mantenimiento con bortezomib cada 2 semanas, especialmente pacientes de riesgo intermedio-alto; también se está estudiando la eficacia de ixazomib en este contexto. Del mismo modo, para pacientes de alto riesgo (como aquellos con delección 17p13) se puede valorar el mantenimiento con un inhibidor de proteasoma con o sin lenalidomida.

Se recomienda que se evalúe la profundidad de la respuesta en base a los criterios del IMWG¹⁰ tras cada ciclo del tratamiento de inducción, así

⁹ En general, en todos los regímenes que incluyan dexametasona, esta debe administrarse a dosis bajas (40 mg una vez a la semana) para minimizar la toxicidad, pues ha demostrado ser igual de eficaz que dosis más altas en la prolongación de la supervivencia. De forma similar, la pauta de bortezomib una vez a la semana (en lugar

de dos veces), preferiblemente por vía subcutánea (en vez de intravenosa) puede reducir notablemente la neurotoxicidad del fármaco.

¹⁰ Disponibles en: International Myeloma Working Group: <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-for-multiplemyeloma/>

como tras un máximo de 3 meses cuando se alcance la máxima respuesta o en la fase de mantenimiento. Para la monitorización, la tomografía computarizada (TC) de dosis baja y cuerpo entero es el método preferido, pudiendo usarse como alternativas la tomografía por emisión de positrones o la resonancia magnética.

Pacientes no candidatos a trasplante

Para aquellos casos que se consideren no elegibles para la realización de un TAPH, generalmente aquellos de edad más avanzada (> 65-70 años) o de peor estado general, el régimen terapéutico debe ser individualizado en base a una decisión compartida entre médico y paciente, que debe valorar múltiples factores, entre ellos, el estadio de la enfermedad, las anomalías citogenéticas, edad, comorbilidades, estado funcional (incluyendo funcionalidad renal), fragilidad y preferencias del paciente.

Los regímenes terapéuticos deben incluir al menos uno de los “nuevos fármacos” (inhibidores de proteasoma o agentes inmunomoduladores) y, si es posible, un corticosteroide. Hace unos años, el esquema inicial más usado era el desarrollado por el grupo español de mieloma (GEM), denominado esquema VISTA, que combina bortezomib, melfalán y prednisona. A día de hoy, el **esquema triplete recomendado de inicio** es la **administración conjunta de bortezomib, lenalidomida y dexametasona** durante 8-12 ciclos. Alternativamente, también se considera como opción de primera línea la administración de un novedoso **régimen cuádruple de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona**¹¹.

En ausencia de estudios clínicos directamente comparativos, una reciente revisión sistemática y meta-análisis (Cao *et al.*, 2019), que ha evaluado los datos de 23 artículos referentes a 10.401 pacientes *naïve* no candidatos a trasplante, ha concluido que los regímenes múlti-

ples de daratumumab, dexametasona y lenalidomida (HR: 0,57; IC_{95%} 0,43-0,73), daratumumab más bortezomib, melfalán y prednisona (HR: 0,59; IC_{95%} 0,36-0,91), y la combinación de bortezomib con lenalidomida y dexametasona (HR: 0,72; IC_{95%} 0,56-0,90) muestran una eficacia significativamente superior en términos de supervivencia libre de progresión en comparación con la asociación de lenalidomida y dexametasona; de forma interesante, ese beneficio se extiende más allá de los 75 años de edad de los pacientes. El triplete de bortezomib más dexametasona y lenalidomida ha sido el único que por ahora ha demostrado, además, un beneficio clínico para la supervivencia global en comparación con lenalidomida más dexametasona, con medianas de supervivencia de 75 meses vs. 64 meses (HR: 0,72; IC_{95%} 0,53-0,96; p= 0,025).

Con el objetivo de alcanzar la máxima profundidad de respuesta (el mismo que en pacientes candidatos a trasplante), se acepta que el tratamiento debe administrarse de forma continua **hasta progresión o intolerancia**, estrategia que se ha mostrado superior a la administración por un tiempo “corto” definido (por ejemplo, 18 meses). En todo caso, la decisión sobre la duración del tratamiento también debe involucrar al paciente, considerando sus preferencias, calidad de vida, toxicidad y costes económicos.

Si bien los regímenes de 3 o 4 fármacos mejoran la respuesta y el control de la enfermedad en comparación con los regímenes de doblete disponibles (lenalidomida+dexametasona o bortezomib+dexametasona), también pueden aumentar la toxicidad del tratamiento, por ejemplo, respecto a la incidencia de neutropenia o neumonía (Facon *et al.*, 2019) (ver **Tabla 5**). Por ello, la dosis inicial debe individualizarse en base a las características del paciente, para ajustarla después según la respuesta inicial y la tolerabilidad. Con independencia del régimen de primera línea, en estos pacientes no se recomienda un tratamiento de mantenimiento con lenalidomida.

¹¹ Sobre esta combinación cuádruple, los resultados del análisis de SG del ensayo ALCYONE confirman los datos previamente divulgados para la SLP: con una mediana de 5 años de seguimiento, la asociación de daratumumab al régimen quimioterapéutico BMP (bortezomib, melfalán, prednisona) reduce en un 40% el riesgo de

muerte en pacientes no candidatos a trasplante de células madre en comparación con la quimioterapia sola. La tasa de SG a los 36 meses fue 78% en los pacientes tratados con Dar-BMP frente al 68% con BMP (Mateos *et al.*, 2020).

Tabla 5. Rango de resultados de eficacia y seguridad reportados en ensayos clínicos con tratamientos de primera línea en pacientes de nuevo diagnóstico de MM (*naïve*) que no son candidatos a trasplante. Adaptada de (Wildes *et al.*, 2018; Mikhael *et al.*, 2019).

Regímenes	Tasa de respuesta global (%)	Tasa de respuesta completa (%)	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)	Muertes debidas a toxicidad (%)	Tasa de discontinuación debida a eventos adversos (%)	Fatiga de grado ≥ 3 (%)	Neuropatía de grado ≥ 3 (%)
Basados en inhibidores de proteasoma								
BD	73	3	25,7	49,8	No reportada	29	11	22
BMP	70-89	4-32	17,3-25	53,1-No alcanzada	2,3-6	9-34	2-8	7-17
CCfD	95	20	No reportada	87% a los 2 años	No reportada	14	2	0
Basados en agentes inmunomoduladores								
LD	70-81	3-22	8,9-25,3	30,5-62,3	4,6	7-19	2-11	0-2
MPL	68	3-11	14-24	62% a los 3 años	0,7-2,3	4-18	2-3	0-3
MPL + L de mantenimiento	70,4-84	11,2-16	18,7-31	69-70% a los 3 años	2	16-41	5	0-2
CfPL	74	0,5	20	68% a los 4 años	3,6	15	2	3
Basados en inhibidor de proteasoma más un agente inmunomodulador								
LBD	86	44	35,1	No reportada	No reportada	4	16	2
BMPT	89	38	35,3	61% a los 5 años	4	23	6	16,8
BTD/BTP	80-81	4-28	15,4-34	43-51,1	5	17-38	12	9-27
Basados en inhibidor de proteasoma más anticuerpo monoclonal								
BMP-Dar	90,9	42,6	No reportada	No reportada	3,2	4,9	No reportada	1,4

B: bortezomib; C: carfilzomib; Cf: ciclofosfamida; D: dexametasona; Dar: daratumumab; L: lenalidomida M: melfalán; P: prednisona; SG supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; T: talidomida.

Mieloma múltiple en recaída

Indudablemente, el principal problema del tratamiento del MM son las recaídas: casi todos los pacientes, a pesar de tener una buena respuesta a un primer tratamiento, recaen eventualmente tras una media de 1-3 años desde la primera remisión. En pacientes que presenten una respuesta (completa o parcial) muy duradera al primer tratamiento, la respuesta al segundo y sucesivos tratamientos suele ser también buena; en esos casos, podría considerarse el MM como una enfermedad crónica. Pronóstico muy diferente es el de aquellos pacientes que recaen muy pronto o de forma muy brusca y requieren rápidamente otro tratamiento, pues las recaídas favorecen la acumulación de secuelas (especialmente la insuficiencia renal y las lesiones óseas) y toxicidad, afectan a la cali-

dad de vida y frecuentemente reducen las opciones de tratamiento siguientes. Así pues, cobra especial relevancia el anticiparse y evitar las secuelas de la enfermedad y los problemas relacionados con la toxicidad de los tratamientos realizando un seguimiento estricto de los pacientes con MM desde su diagnóstico.

La elección de la pauta terapéutica tras una recaída –o refractariedad¹² a un primer tratamiento– es complicada, y se ve afectada por múltiples factores: el tiempo hasta la recaída, la respuesta a la terapia anterior (que podría repetirse si los resultados fueron muy buenos, debiéndose evitar fármacos que produjeron alta toxicidad), la agresividad de la recaída y ciertas características del paciente: riesgo citogenético o comorbilidades (por ejemplo, neuropatía o insuficiencia renal), entre otras.

Una vez se confirma una recaída clínica del MM, los pacientes deben realizarse un **tratamiento inmediato**. Aquellos que son candidatos a trasplante TAPH deben ser considerados para dicho procedimiento si no se les ha practicado antes, o para un segundo TAPH si han tenido una remisión de duración excelente tras un primer trasplante (mediana de SLP ≥ 18 meses). No obstante, la práctica más común es el **empleo secuencial de esquemas terapéuticos de rescate**. La guía de práctica clínica de ASCO recomienda, ante una primera recaída, la administración de una triple terapia que incluya en combinación un inhibidor de proteasoma, un agente inmunomodulador y un corticosteroide, especialmente en pacientes con buen estado general, pues se han mostrado más eficaces que regímenes de doblete a base de uno de los “nuevos fármacos” con un corticosteroide. En cualquier caso, dado que la toxicidad suele ser mayor con un régimen de triplete, se debe considerar el uso de dobletes en pacientes que han experimentado toxicidad relevante con líneas de tratamiento previas.

Aunque sí que hay consenso sobre la conveniencia de mantener el tratamiento hasta progresión, con independencia del riesgo del paciente, la selección del mejor triplete (o cómo secuenciar tripletes con dobletes) no está aún del todo claro, en ausencia de comparaciones directas entre las alternativas disponibles. Como en el caso de pacientes de nuevo diagnóstico, los regímenes de bortezomib más lenalidomida más dexametasona, la combinación de bortezomib con ciclofosfamida y dexame-

ta-sona y de bortezomib con talidomida y dexametasona son eficaces en el MM en recaída. También se han mostrado eficaces 3 combinaciones a base de daratumumab (con lenalidomida y dexametasona, con bortezomib y dexametasona, y con pomalidomida y dexametasona).

Otras opciones eficaces en el escenario de MM en recaída o refractario incluyen el uso de los fármacos de más reciente autorización: a) regímenes con ixazomib o elotuzumab (ambos combinados con lenalidomida y dexametasona); b) combinaciones a base de pomalidomida (por ejemplo, carfilzomib, pomalidomida y dexametasona); c) en casos de recaídas agresivas, se puede valorar el uso de regímenes que contienen doxorubicina; d) panobinostat; o e) regímenes que contengan bendamustina (como bendamustina+lenalidomida+dexametasona o bendamustina+bortezomib+dexametasona). Incluso el fármaco venetoclax, un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2 indicado en leucemia linfocítica crónica, parece ejercer una actividad interesante en monoterapia en pacientes con un cierto subtipo de MM, aquél con la mutación t(11;14) (Rajkumar, 2019). En los casos multitratados, por la complejidad del abordaje, siempre es conveniente considerar la opción de ensayos clínicos con agentes en desarrollo en monoterapia o combinación.

Una revisión sistemática y meta-análisis de 17 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase 3 (van Beurden-Tan *et al.*, 2017) evaluó la evidencia disponible de hasta 18 opciones de tratamiento en MM en recaída y/o refractario. Los autores identificaron la combinación de **daratumumab con lenalidomida y dexametasona** como el tratamiento más eficaz y parece emerger como la opción preferente. Fue el régimen que aportó un mayor beneficio en términos de razón de riesgos o *hazard ratio* de SLP (HR= 0,13; IC_{95%} 0,09-0,19), siendo el mejor régimen en el 99% de las simulaciones realizadas. Dicha combinación redujo el riesgo de progresión del mieloma o muerte en un 87% en comparación con dexametasona en monoterapia, en un 81%

¹² Hasta un 10% de los pacientes con mieloma no responden al tratamiento de primera línea, incluso a pesar de los avances terapéuticos introducidos, siendo esos casos los que peor pronóstico tienen.

Los expertos señalan que resulta imposible, en la práctica, identificar de antemano cuáles son aquellos casos que no responderán a un determinado régimen terapéutico.

frente a bortezomib+dexametasona, y en un 63% frente a lenalidomida+dexametasona.

Otros meta-análisis posteriores más amplios, como el realizado por Maiese y colaboradores (Maiese *et al.*, 2018), también concluyen que los regímenes a base de daratumumab (daratumumab con lenalidomida y dexametasona o daratumumab con bortezomib y dexametasona) son los que tienen una probabilidad más alta de aportar el mayor beneficio clínico en términos de supervivencia sin progresión tanto en pacientes que han recibido al menos 1 línea de tratamiento como en pacientes que han recibido solo 1 tratamiento previo.

En definitiva, como resumen de todo lo anterior, el MM es uno de los cánceres en los que se han aprobado más agentes farmacológicos con mecanismo singular y se siguen desarrollando nuevos esquemas de inmunoterapia, así como estrategias de mantenimiento preventivo una vez alcanzada la respuesta completa. Las recomendaciones generales sobre decisiones terapéuticas en función del tipo de paciente se reflejan en la **Figura 3**. Como en otras neoplasias, el elevado coste de las nuevas combinaciones (**Tabla 6**) obliga a un uso racional de las mismas, seleccionando los casos con mayor beneficio probable, de mayor relevancia –si cabe– en países sin sistemas de salud públicos.

Tabla 6. Coste estimado de los tratamientos usados en MM. Adaptada de (Mikhael *et al.*, 2019). Los costes pueden variar ampliamente entre países según políticas farmacéuticas.

Fármaco / Régimen terapéutico	Coste aproximado anual (en dólares estadounidenses)
Dexametasona	3.400
Ciclofosfida	5.800
Melfalán	10.000 (por trasplante)
Bortezomib	50.000
Ixazomib	111.000
Carfilzomib	130.000 (260.000 a 56 mg/m ²)
Talidomida	60.000
Lenalidomida	168.000
Pomalidomida	192.000
Daratumumab	120.000
Elotuzumab	120.000
Panobinostat	96.000
BLD	220.000
CLD	300.000
BCfD	60.000
Dar-LD	290.000
Dar-BLD	340.000
Dar-CLD	590.000

B: bortezomib; C: carfilzomib; Cf: ciclofosfida; D: dexametasona; Dar: daratumumab; L: lenalidomida M: melfalán.

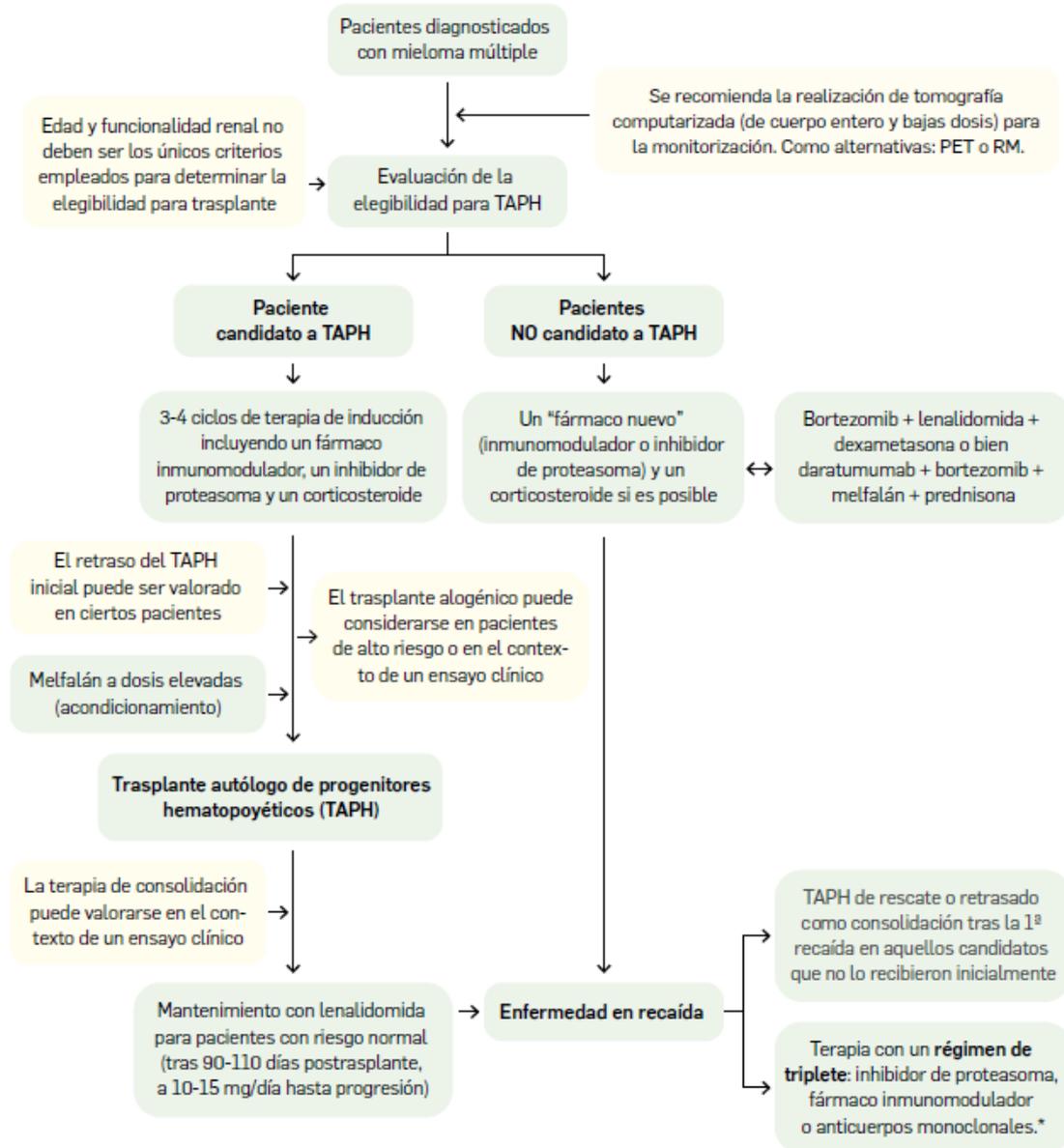


Figura 3. Algoritmo general de tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Adaptada de (Mikhael *et al.*, 2019).

* No existe un algoritmo simple para la elección perfecta de la terapia de 2ª, 3ª y 4ª líneas, sino que se deben considerar múltiples factores relacionados con el paciente, la enfermedad y las terapias previas al decidir el tratamiento del MM en recaída.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

En líneas generales, además de los fármacos anti-mieloma específicos, los pacientes van a requerir otras terapias que se basan en dos pilares básicos (Alegre *et al.*, 2017; GCEGM, 2017):

- **Medidas de soporte general:**
- ✓ **Prevención de la nefropatía:** hidratación abundante (con fluidos intravenosos si es

necesario, para mantener una diuresis > 3 l/día), prevención de la hiperuricemia con alopurinol, dieta pobre en calcio y alcalinización de la orina con bicarbonato (oral o intravenoso) en caso de terapia intensiva con citostáticos. Se debe prevenir la insuficiencia renal evitando en lo posible los fármacos nefrotóxicos y tratando precozmente las infecciones y la hipercalcemia.

- ✓ **Prevención de las complicaciones óseas:** se recomienda la movilización y deambulación evitando el encamamiento y el reposo prolongado para contrarrestar la pérdida de masa ósea, habida cuenta de que la patología ósea es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM. Desde el inicio, en todos los pacientes en tratamiento, tanto en presencia como en ausencia de osteopenia o lesiones líticas, se administrarán inhibidores de resorción ósea como son los **bisfosfonatos**. Se pautarán unos 24 meses desde el diagnóstico y posteriormente en caso de recidiva o nueva actividad del proceso.

En este sentido, un amplio meta-análisis de la Cochrane (Mhaskar *et al.*, 2017) concluyó que el uso de bisfosfonatos en pacientes con MM reduce notablemente la incidencia de fracturas vertebrales patológicas y el dolor óseo, pero se asocian con un riesgo incrementado de padecer osteonecrosis de la mandíbula (en 1 de cada 1.000 pacientes). Si bien no se concluyó sobre la superioridad clínica para ninguno de los fármacos disponibles, parece que el zoledronato es el fármaco que podría tener un mejor resultado en supervivencia global y en la incidencia de fracturas vertebrales. Es, pues, el agente más empleado y recomendado por las guías clínicas (Anderson *et al.*, 2018): una pauta de al menos 2 años de duración con zoledronato por vía intravenosa a dosis única de 4 mg/mes; como alternativas eficaces, se pueden valorar el pamidronato (infusión mensual de 90 mg) o denosumab, el cual parece tener una menor toxicidad renal que zoledronato y podría ser preferible en pacientes con insuficiencia renal.

- ✓ **Analgesia:** el dolor óseo gravitativo es el síntoma más frecuente en estos pacientes. El mejor tratamiento del dolor es el del propio MM, pero conviene añadir una pauta de analgesia enérgica, preferiblemente por vía oral y siguiendo la escalera terapéutica propuesta por la OMS, esto es, seleccionando analgésicos no opioides en primer lugar, pasando a opioides (opioídes menores, y después, mayores) si se observa ineficacia. El

empleo de esteroides y bisfosfonatos muestra a medio plazo una respuesta favorable analgésica.

- ✓ **Tratamiento de la anemia:** la eritropoyetina (epoetina alfa o beta, o darboepoetina) es muy eficaz en el MM.

- **Tratamiento de complicaciones:**

- ✓ **Hipercalcemia:** se observa en un 30% de los pacientes. *A priori*, con hiperhidratación y los nuevos bisfosfonatos por vía intravenosa, la corrección de esta complicación es rápida; se administrará 1 dosis de 4 mg de zoledronato, controlando los niveles de Ca^{2+} por si se precisa de una segunda o tercera dosis.

- ✓ **Hiperviscosidad:** se observa en un 5-10% de los pacientes. Suele ocurrir con cantidades muy elevadas de componente monoclonal en suero, sobre todo si es MM IgM que no sea macroglobulinemia o con polímeros de IgA. Se maneja con hidratación e inicio de la quimioterapia para reducir la producción del componente M, además de plasmaféresis y recambio plasmático. En pacientes con factores con riesgo de trombosis venosas periférica se suele recurrir a trombopprofilaxis temporal (durante al menos 4-6 meses, dependiendo del riesgo), bien con ácido acetilsalicílico o con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina).

- ✓ **Complicaciones neurológicas:** ocurre lesión medular espinal o radicular en el 5-10% de los casos, por lo general debido a la invasión del canal medular por plasmocitomas de localización en vértebras adyacentes o expansión paravertebral; las medidas recomendadas son: radioterapia, corticoides y laminectomía si fuera necesario. Además, el control de la neuropatía periférica en pacientes con MM requiere evitar o extremar precauciones con el uso de fármacos potencialmente neurotóxicos (bortezomib, talidomida); el dolor neuropático superficial puede tratarse con lidocaína tópica al 5%, recurriendo en casos no controlados a tratamientos con amitriptilina, pregabalina, duloxetina o tramadol.

EL FUTURO DEL TRATAMIENTO

A pesar de los avances terapéuticos, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable, fundamentalmente debido al desarrollo de resistencias: una vez que los pacientes se vuelven resistentes a un determinado tratamiento, la esperanza de vida se reduce notablemente. Por ello, resulta necesaria la investigación farmacológica que permita diseñar fármacos y terapias avanzadas con nuevos mecanismos de acción para ser empleados, en una primera instancia, en pacientes refractarios a fármacos “convencionales”. Después, si su balance beneficio-riesgo se muestra muy favorable, podrán avanzar en las líneas de tratamiento hasta convertirse en opciones de primera línea, como fue el caso de daratumumab. Afortunadamente, la investigación biomédica en MM, especialmente en pacientes difíciles de tratar (en el contexto de recaída y/o refractariedad), es bastante profusa¹³. En los últimos años y meses se han divulgado resultados clínicos para novedosos fármacos y estrategias terapéuticas; algunos de los más prometedores se comentan a continuación.

Recientemente, la EMA ha autorizado en Europa **isatuximab** (Sarclisa®), el cual aún no está disponible en España. Se trata de un anticuerpo monoclonal de administración por infusión intravenosa que se une a un epítipo extracelular específico del receptor CD38 causando la muerte de la célula mielomatosa por un mecanismo de acción como el de daratumumab. Se ha aprobado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, en la indicación de MM recidivante y refractario en pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado tras al menos 2 líneas de tratamiento previas incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

La aprobación se ha hecho en base a los resultados del ensayo clínico pivotal de fase 3 ICA-RIA-MM (Attal *et al*, 2019), en el que el triplete con isatuximab redujo significativamente el riesgo de progresión o muerte en un 40% en comparación con la asociación de pomalido-

mida con dexametasona, prolongando la mediana de SLP hasta casi 1 año (11,5 meses), lo que supone una mejora de 5 meses respecto al estándar de tratamiento; las tasas de respuesta global también fueron significativamente superiores con el triplete (60% vs. 35%). El beneficio clínico de la adición de isatuximab se demostró en pacientes > 75 años, con insuficiencia renal y con refractariedad a lenalidomida. En términos de seguridad, las reacciones adversas más frecuentemente descritas con isatuximab fueron: neutropenia (47%), reacciones relacionadas con la infusión, neumonía e infecciones de las vías respiratorias altas (28-31%) o diarrea (26%); por su gravedad, sobresalen la neumonía y la neutropenia febril.

Más reciente han sido los resultados provisionales del ensayo pivotal IKEMA que se han presentado durante la sesión de 'Últimas novedades' del Congreso Virtual de la Asociación Europea de Hematología, del 14 de junio de 2020. Según dichos datos, la adición de isatuximab a carfilzomib y dexametasona redujo en un 47% el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte respecto al estándar de tratamiento con el doblete de fármacos, en pacientes con MM recidivante (con 1-3 terapias previas). Aunque sin diferencias en la tasa de respuesta global (87% vs. 83%), la respuesta a la triple terapia fue considerablemente más profunda, con niveles indetectables de enfermedad (respuesta completa) en casi el 30% (29,6% vs. 13%). En el momento del análisis provisional, los datos de SG eran aún inmaduros. Los datos de tolerabilidad del nuevo fármaco estaban en línea con el perfil de seguridad descrito en otros estudios, sin nuevos hallazgos destacables.

Otra opción en fase de investigación es **belantamab mafodotin**, un fármaco basado en la conjugación de un anticuerpo monoclonal con una molécula citotóxica, que sigue la vía terapéutica iniciada por otros agentes antineoplásicos

¹³ Todos los ensayos clínicos actualmente en marcha frente al MM se resumen en la siguiente página web: <https://www.comunidad-mielomamultiple.com/ensayos-clinicos/>

aprobados en la última década (como brentuximab vedotina o trastuzumab emtansina), dirigidos frente a biomarcadores tumorales específicos para ejercer la citotoxicidad sobre una población concreta de células. Así, se trata de un inmunoconjugado formado por una IgG humanizada anti-BCMA unida a través de un conector resistente a proteasas (maleimidocaproil) a un agente citotóxico anti-microtúbulos, la monometil auristatina F. La proteína BCMA o antígeno de maduración de las células B (*B-cell maturation antigen*), también denominado CD269 o receptor de TNF de la superfamilia 17 (TNFRSF17), es un receptor expresado en la superficie celular casi exclusivamente en células del linaje B, sobre todo en el estadio de diferenciación de células B maduras a células plasmáticas (por tanto, en muchas células de MM), pero está virtualmente ausente en células B *naïve* y de memoria o en células madre hematopoyéticas, lo cual le convierte en una diana terapéutica selectiva.

Belantamab mafodotin fue evaluado en un estudio multicéntrico y multinacional de fase 2 (DREAMM-2), con diseño abierto y de 2 brazos (2 dosis), en el que se aleatorizaron un total de 196 pacientes adultos con MM recidivante o refractario y relativo buen estado funcional (estado ECOG 0-2), quienes habían recibido ≥ 3 líneas de tratamiento (incluyendo inmunomoduladores, inhibidores de proteasoma y un anti-CD38). Los resultados publicados tras el análisis intermedio *por intención de tratar* (Lonial *et al.*, 2019) demuestran que la tasa de respuesta objetiva general según revisión central independiente fue del 31% y el 34% en los brazos 1 y 2 (tratados con 2,5 y 3,4 mg/kg, 1 ciclo i.v. cada 3 semanas), respectivamente. Son respuestas clínicamente relevantes en situaciones con escasas opciones de tratamiento, que determinan un balance beneficio-riesgo potencialmente positivo, a pesar de que el perfil toxicológico es importante, caracterizado por la aparición frecuente de eventos adversos de grado 3-4 (40-47% de pacientes), tales como queratopatía (21-27%), trombocitopenia (20-33%) y anemia (20-

25%), e incluso dos muertes posiblemente relacionadas con el tratamiento.

Los resultados preliminares que han sido publicados en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica¹⁴ (ASCO), celebrado en mayo de 2020, refuerzan el potencial del belantamab mafodotin en pacientes con MM en recaída o refractario. Una actualización a los 13 meses del estudio DREAMM-2 indica que la dosis más baja del fármaco aporta una mediana de supervivencia global de 15 meses y de 11 meses para la duración de la respuesta, en una población de pacientes con una media de 7 líneas de tratamiento, refractarios a muchos fármacos; más de 1 de cada 3 pacientes (36%) logran un beneficio clínico (respuesta mínima o superior). Por otra parte, los resultados iniciales del estudio de fase 1/2 DREAMM-6 sugieren que la combinación de belantamab mafodotin con bortezomib y dexametasona aporta una tasa de respuesta objetiva del 78% (50% de respuesta muy buena) en pacientes en recaída tras 1 o más líneas de tratamiento. La seguridad y tolerabilidad del nuevo fármaco concuerdan con los resultados previamente publicados.

Por tanto, aunque aún se requieren datos derivados de ensayos controlados de fase 3, a día de hoy la solicitud de autorización de comercialización de belantamab mafodotina ya está bajo revisión por parte de la FDA estadounidense y es previsible que la EMA europea pueda seguir estos pasos en un futuro próximo si se confirman estos positivos resultados.

Finalmente, hay que hacer una mención especial al recorrido que los **medicamentos CAR-T** pueden tener en el tratamiento y la curación del MM, tras la autorización en Europa en 2019 de los primeros fármacos anti-CD-19 de fabricación industrial de este tipo de terapia avanzada: tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel (Revuelta *et al.*, 2019). En la actualidad, se están desarrollando al menos 15 ensayos clínicos a nivel internacional con candidatos de células T –extraídas del propio paciente– modificadas

¹⁴ Resúmenes disponibles en: <https://meetinglibrary.asco.org/record/187591/abstract> y <https://meetinglibrary.asco.org/record/186921/abstract>

para expresar un receptor de antígeno quimérico o CAR, que están revelando algunos resultados prometedores (para una información más profunda sobre este tema, se recomienda consultar la revisión de Lin *et al.*, 2019).

Entre los diversos candidatos estudiados, la mayoría consisten en células T que expresan CAR específicamente dirigidos para reconocer el antígeno BCMA, algunos de los cuales son de última generación y expresan diversos motivos coestimuladores; incluso uno de ellos aporta el aspecto innovador de no presentar la estructura de inmunoglobulina y producirse a través de un mecanismo de transfección que no utiliza vectores virales, sino basado en trasposones. Las células CAR-T anti-BCMA han demostrado, en ensayos de fase 1 (solo dos candidatos han llegado a fase 1/2) con pacientes con MM en recaída-refractariedad ampliamente pre-tratados y de alto riesgo, elevadas tasas de respuestas objetivas, en el rango de 81-100%, y con respuestas completas en hasta el 68% de pacientes en algún estudio; respuestas que aparecían a los 14-30 días post-infusión y para las que en algún paciente se ha descrito una duración –dosis-dependiente en muchos casos– de

más de 10 meses. En línea con lo ya conocido sobre la toxicidad de estas terapias, destaca la frecuencia de aparición del síndrome de liberación de citocinas y eventos de neurotoxicidad (encefalopatía), que en principio pueden ser manejados clínicamente. Podría ser previsible que algún medicamento a base de células CAR-T anti-BCMA pueda ser aprobado en el corto plazo y, a expensas de mejoras en otras líneas de tratamiento, quizá ser la mejor opción para alcanzar la curación del MM a medio plazo.

Otros candidatos de células CAR-T dirigidos a la proteína CD138, a la proteína SLAMF7 o frente a cadenas ligeras también parecen mostrar resultados clínicos prometedores. Incluso la administración de tisagenlecleucel (anti-CD19) tras un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, o la estrategia de células CAR-T dual específicas para reconocer BCMA y CD19 a la vez están mostrando actividad interesante en MM en recaída-refractariedad. Pero se trata aún de fases precoces de la investigación clínica: los prometedores resultados requieren ser confirmados en ensayos de eficacia y seguridad –de al menos fase 2– con una muestra significativa de pacientes.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con mieloma múltiple. Teniendo en cuenta las particularidades de la enfermedad comentadas en la presente revisión y el hecho de que la práctica totalidad de medicamentos empleados en su tratamiento son calificados como de uso –y dispensación– hospitalario, la figura del farmacéutico especialista a nivel de hospital cobra una especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso farmacoterapéutico, desde la contribución a la selección del régimen y pauta de tratamiento óptimos hasta la monitorización del paciente para evaluar ajustes posológicos y de tratamientos concomitantes (Fajardo *et al.*, 2016).

No obstante, a pesar de que puedan requerir ingresos hospitalarios frecuentes, todos los pacientes con diagnóstico de MM van a estar en tratamiento crónico la mayor parte del tiempo en el ámbito ambulatorio y, con seguridad, van a ser tratados con más de un fármaco (polimedicados), tanto para el tratamiento del propio mieloma como para el manejo de otros síntomas y signos; así, la adherencia terapéutica representa un pilar fundamental del tratamiento, con influencia en la calidad de vida de los pacientes. En ese contexto, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico comunitario para los pacientes y ciudadanos permite que también pueda ejercer una labor asistencial proactiva a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

Atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el enorme potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. En definitiva, la oficina de farmacia constituye un establecimiento sanitario accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa) y ubicuo capaz de suministrar una información rigurosa,

de ofrecer un servicio de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad, y de promover un mejor uso de los medicamentos a fin de prevenir los problemas relacionados con los mismos; facilita, además, la disponibilidad de los medicamentos usados en el tratamiento de soporte del MM, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de atención primaria y hospitalaria, se pueden identificar varias **vías asistenciales** de actuación para con los pacientes con MM.

I. Educación sanitaria

El farmacéutico puede y debe aportar a los pacientes información con rigor científico sobre: a) los medicamentos: incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida.

A la hora de afrontar una enfermedad como el MM, es importante transmitir, con la sensibilidad adecuada, que se trata de un proceso crónico e incurable, en la que solo un porcentaje bajo de pacientes se considerarán virtualmente curados. No obstante, aunque los tratamientos contra el MM tienen una toxicidad no desdeñable, no impide que los pacientes lleven una vida prácticamente normal, con una calidad de vida bastante aceptable durante varios años. En este sentido, la información rigurosa y el asesoramiento práctico son piezas clave para combatir un tipo de cáncer en expansión epidemiológica.

Se debe advertir al paciente de que, aun con un tratamiento exitoso, convivirán con un riesgo incrementado de fracturas óseas –de lenta recuperación– por una fragilidad aumentada; resulta especialmente importante la prevención de aplastamientos vertebrales, evitando levantar o soportar pesos importantes. En general, se

recomienda que los pacientes con MM mantengan la mayor actividad física posible, para lo cual es fundamental lograr un adecuado control del dolor. El ejercicio moderado refuerza la musculatura y favorece la recalcificación ósea. Por el riesgo incrementado de fracturas, no se recomiendan deportes de contacto o aquellos que impliquen movimientos bruscos y violentos. Con respecto a los cuidados nutricionales, se recomiendan los alimentos ricos en calcio (como queso y otros lácteos), pues, a pesar de que los pacientes suelen presentar inicialmente hipercalcemia, el común tratamiento con bisfosfonatos –favorecen la recalcificación mediante la captación de calcio de sangre– hace que la calcemia disminuya; la dieta rica en calcio es la medida principal, si bien puede valorarse el uso de suplementos de calcio y vitamina D.

Por otra parte, conviene recordar a pacientes y familiares que el MM implica un riesgo incrementado de padecer infecciones: se estima casi 10 veces superior al de un sujeto sano, más alto incluso cuando la enfermedad no está controlada, en fases avanzadas o en la etapa inicial de cualquier tratamiento. Las infecciones de las vías respiratorias son las más frecuentes y, potencialmente, las más graves, por lo que se pueden recomendar ciertas medidas básicas para reducir el número de episodios: evitar el contacto directo con familiares o personas sintomáticas, extremar la higiene o evitar en la medida de lo posible las aglomeraciones en épocas de gripe. Tal y como se está repitiendo en la pandemia por COVID-19, el lavado frecuente de manos también adquiere relevancia en determinadas situaciones (por ejemplo, salas de espera de hospitales), y en momentos de especial susceptibilidad (por ejemplo, tras un trasplante) puede ser recomendable portar una mascarilla quirúrgica o filtrante que evite la transmisión por el aire de microorganismos patógenos. Otras medidas sencillas para minimizar la probabilidad de infecciones son: una nutrición sana, mediante una dieta variada y equilibrada¹⁵, una buena hidratación, ejercicio moderado y evitar el tabaco o las aglomeraciones en ambientes cerrados.

Además, desde la farmacia se puede ejercer una acción social crucial, mediante la orientación de los pacientes con nuevo diagnóstico de MM para que se enrolen en asociaciones de pacientes que les brindarán acompañamiento, apoyo y diversos servicios socio-sanitarios. Dos buenas opciones son, por ejemplo, el foro de pacientes y ex-pacientes de la [Fundación Josep Carreras](#) o la [Comunidad Española de Pacientes de Mieloma Múltiple](#) (CEMM).

II. Detección precoz

Habida cuenta de que muy pocos casos de MM están relacionados con factores de riesgo evitables (a diferencia de otros tipos de cáncer que sí tienen mayor relación con determinados factores), se considera que en la actualidad no se puede hacer nada para evitar la aparición del mieloma. Las personas con una Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto son más propensas a desarrollarlo y se recomienda su monitorización más estrecha, si bien todavía no está claro cuál es el mecanismo que hace que unas personas desarrollen MM y otras no. Por ello, cobra mayor relevancia un diagnóstico rápido que permita un tratamiento temprano, pues el momento de inicio es un factor decisivo en la eficacia del mismo.

La detección precoz del mieloma es difícil porque los síntomas no son específicos y se parecen a los de otras afecciones, y porque a menudo no debutan las manifestaciones hasta fases avanzadas. Sin embargo, puede ser detectado en un análisis rutinario debido a un nivel inusualmente alto de proteínas en la sangre (proteínas totales). También se debe sospechar de posible MM ante un bulto o tumor de consistencia dura que normalmente crece a partir de una zona de hueso como el cráneo, una costilla o el esternón. Si, por el contrario, las masas de mieloma o plasmocitomas se generan en las vértebras, son más difícilmente visibles o palpables (suelen crecer hacia el interior), pero pueden provocar la compresión de la médula espinal o las raíces de los nervios que salen de ella, con manifestaciones graves como la pérdida de fuerza o de sensibilidad de las piernas

¹⁵ Para más información, se aconseja consultar el documento "Recomendaciones Generales sobre la Alimentación durante el trata-

miento del cáncer", disponible en: http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/ciudadans/documents/arxius/Guia-1.-REcomendaciones-Generales_CAST.pdf.

o la pérdida de control de los esfínteres. Aunque estos últimos signos son poco frecuentes, su detección a nivel de la farmacia comunitaria requiere de la derivación urgente al médico para un diagnóstico preciso.

Hay que tener en cuenta que en personas de edad avanzada el motivo más frecuente de dolor óseo son los trastornos degenerativos (como la artrosis) y las causas más frecuentes de fatiga se achacan a patologías cardiorrespiratorias, todos ellos mucho más frecuentes que el MM. No obstante, la existencia de dolor que no se controla con los tratamientos analgésicos habituales y casos de fatiga persistente que aumenta con el tiempo pueden también considerarse *señales de alerta* sugerentes de MM. Un aplastamiento vertebral, por ejemplo, aunque se produzca en una persona mayor, debe conducir a un estudio básico analítico y radiológico básico, que permitiría detectar la presencia de anemia, proteínas por encima de los niveles normales, alteración de la función renal, aumentos del calcio en sangre o bien lesiones líticas o pequeñas fracturas óseas no achacables a un traumatismo previo; hallazgos que guían al posible diagnóstico de MM y hacen necesaria la derivación del paciente al médico especialista.

III. Optimización de la terapia farmacológica

Una vez establecido el diagnóstico de MM y el tratamiento por el hematólogo/oncólogo, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento, debe velar por el uso seguro y eficaz de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde acudirán los pacientes a recibir los ciclos de quimioterapia o a la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, como, con igual o mayor relevancia, en el ámbito comunitario, pues hay que recordar que el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, no sólo la medicación prescrita frente al mieloma, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc.

En el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento prescrito en el curso de la enfermedad, el farmacéutico comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Para ello, es conveniente averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, por ejemplo, alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta o interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial como puede ser el embarazo o lactancia. Si es la primera vez que esa persona va a utilizar dicho medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es su correcto proceso de uso. Si no fuera la primera vez (dispensación de continuación), el farmacéutico evaluará si dicho medicamento está siendo eficaz y seguro, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración del tratamiento, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema con el tratamiento que pudiera hacer sospechar de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

Como en tantas enfermedades que requieren tratamiento crónico, al menos tras los diversos episodios de recaída, la adherencia terapéutica ha sido descrita como uno de los factores de mayor influencia sobre los resultados de la farmacoterapia del MM. Si bien los pacientes suelen cumplir adecuadamente los ciclos de medicación anti-mieloma (son conscientes de la gravedad de la enfermedad y de la importancia del cumplimiento del tratamiento, pues acuden al hospital para ello), con niveles de adherencia superiores al 70% –y hasta cercanos al 100%– en la mayoría de fármacos más frecuentemente empleados (Cransac *et al.*, 2019), la **promoción de la adherencia** a los medicamentos usados para el tratamiento de soporte es una de las facetas que pueden reforzarse desde la farmacia comunitaria. Las estrategias para asegurar que el paciente se involucre voluntariamente en su tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomen-

tando su confianza en los fármacos administrados; pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

A este respecto, un reciente estudio demostró que la implicación activa del farmacéutico resulta beneficiosa en la terapia de pacientes con mieloma. Con servicios como la revisión de la medicación y su adecuación a las guías clínicas o el manejo de los efectos adversos relacionados con medicamentos, se demostró –en comparación con la ausencia de intervención de un farmacéutico– una mejora significativa en la adherencia a los tratamientos de soporte, como bifosfonatos (96% vs. 68%), calcio y vitamina D (100% vs. 41%), aciclovir (100% vs. 58%) y profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (100% vs. 50%).

Por otra parte, tras una dispensación de inicio o de continuación, y especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La **farmacovigilancia** ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones del tratamiento antineoplásico y de soporte revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes con MM. Además, mediante una actitud vigilante, la detección precoz desde la oficina de farmacia o la farmacia hospitalaria de los signos y síntomas que acompañan a una posible recaída o refractariedad a una línea de tratamiento y a las potenciales complicaciones derivadas de la inmunosupresión (infecciones, tumores, osteoporosis, etc.) también puede contribuir a

activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano.

Para todo ello, además de lo especificado en el presente informe y de la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente y que en MM se han aprobado numerosas alternativas terapéuticas en los últimos años, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

Por último, conviene recordar y tener presente algunos conceptos sobre seguridad de los tratamientos usados frente al MM, entre los que podemos destacar:

- > En pacientes sometidos a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, desde el inicio del acondicionamiento y durante casi 15-21 días posteriores, pueden producirse diversos efectos secundarios (náuseas, vómitos, mucositis oral, fiebre, infecciones o hemorragias), cuya intensidad estará relacionada con la intensidad del tratamiento de acondicionamiento; durante ese periodo, además de terapia preventiva y de soporte, puede ser necesario administrar nutrición parenteral.
- > Las citopenias ocurren con no poca frecuencia como eventos adversos relacionados con las terapias actuales contra el mieloma, incluidos los fármacos alquilantes y los nuevos agentes inhibidores del proteasoma o inmunomoduladores. Con estos últimos, se ha reportado anemia de grado ≥ 3 en proporciones significativas de pacientes (desde el 3% al 19%) y, por tanto, se deben considerar los agentes estimulantes de la eritropoyesis y la suplementación óptima con hierro si la anemia no mejora con la quimioterapia.
- > La trombocitopenia es común con inhibidores del proteasoma como bortezomib y car-

filzomib, así como con fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), por lo que la reducción de la dosis debe realizarse en consecuencia y el tratamiento debe interrumpirse en caso de trombocitopenia de grado 4. La neutropenia es también un evento adverso frecuente con los fármacos inmunomoduladores y el anticuerpo monoclonal daratumumab, con una incidencia cada vez mayor en el contexto de recaída y en la terapia combinada. Por tanto, en pacientes considerados de alto riesgo de neutropenia febril, se recomienda el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos.

- > En pacientes con insuficiencia renal, es crucial seleccionar la terapia adecuada: bortezomib y talidomida pueden administrarse sin ningún ajuste de dosis, mientras que el ajuste de la dosis debe ser cuidadoso cuando se inicia lenalidomida o pomalidomida. Bor-

tezomib tiene la ventaja adicional de eliminación rápida de las cadenas ligeras libres, acelerando así la respuesta renal.

Para una mayor información sobre los riesgos de seguridad de las nuevas terapias contra el mieloma, así como posibles opciones de manejo de las complicaciones de las mismas, se recomienda consultar la detallada revisión de McCullough y colaboradores (McCullough *et al.*, 2018). De cara al paciente, es aconsejable e interesante la consulta del documento “Recomendaciones básicas para pacientes en relación a la toxicidad por quimioterapia” de GEPAC (Grupo Español de Pacientes con Cáncer), disponible en: http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GU%C3%8DA_TOXICIDAD_QUIMIOTERAPIA.pdf.

BIBLIOGRAFÍA

- **Alegre Amor A, Arriero García Á, Jiménez Barral E, Cornago Navascués J.** Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 271-300.
- **Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ et al.** Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969; 208(9): 1680-5.
- **Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS et al.** Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8): 812-8. DOI:10.1200/JCO.2017.76.6402.
- **Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I 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; 394(10214): 2096-107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
- **Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S et al.** High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987; 70(3): 869-72.
- **Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N.** *Ann N Y Acad Sci*. 1958; 68(3): 1128-32.
- **Brigle K, Rogers B.** Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017; 33(3): 225-36. DOI: 10.1016/j.soncn.2017.05.012.
- **Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T et al.** Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(8): e478-e488. DOI: 10.1016/j.clml.2019.04.009
- **Case DC Jr, Lee DJ 3rd, Clarkson BD.** Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. *Am J Med*. 1977; 63(6): 897-903.
- **Castaneda O, Baz R.** Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Med Acad*. 2019; 48(1): 57-67. DOI: 10.5644/ama2006-124.242
- **Cransac A, Aho S, Chretien ML, Giroud M, Caillot D, Boulin M.** Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0214446. DOI: 10.1371/journal.pone.0214446.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Elotuzumab (Empliciti®) en mieloma múltiple. *Panorama Actual Med*. 2018a; 42(410): 50-5.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Linfomas. *Panorama Actual Med*. 2018b; 42(414): 511-31.
- **European Medicines Agency (EMA).** Empliciti (elotuzumab) EPAR – Public Assessment Report. 2016. EMA/129497/2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/empliciti-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N et al.** Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1817249.
- **Fajardo S, Zook F, Dotson E.** Specialty pharmacy for hematologic malignancies. *Am J Health Syst Pharm*. 2016; 73(11): 797-809. DOI: 10.2146/ajhp150749.
- **Gay F, Jackson G, Rosifol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S et al.** Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(10): 1389-97. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2961.
- **Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León (GCEGM).** Resumen Oncogüía Mieloma Múltiple. 2017. Versión 3.1. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/445-documentos/guias/122223-resumen-oncogüia-mieloma-multiple-2017-version-3-1>.
- **Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E et al.** NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(10): 1154-65. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0049.
- **Kyle RA, Rajkumar SV.** Multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111(6): 2962-72. DOI: 10.1182/blood-2007-10-078022.
- **Lin Q, Zhao J, Song Y, Liu D.** Recent updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma. *Mol Cancer*. 2019; 18(1): 154. DOI: 10.1186/s12943-019-1092-1.
- **Lonial S, Boise LH, Kaufman J.** How I treat high-risk myeloma. *Blood*. 2015; 126(13): 1536-43.
- **Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel A, Nooka AK, Chari A et al.** Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2019; DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0).
- **Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E.** Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018; 40(3): 480-94.e23. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.01.014.
- **Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowski A et al.** Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10218): 132-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
- **McCullough KB, Hobbs MA, Abeykoon JP, Kapoor P.** Common Adverse Effects of Novel Therapies for Multiple Myeloma (MM) and Their Management Strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018; 13(2):114-24. DOI: 10.1007/s11899-018-0443-0.
- **McElwain TJ, Powles RL.** High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983; 2(8354): 822-4.
- **Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B.** Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12(12): CD003188. DOI: 10.1002/14651858.CD003188.pub4.
- **Michels TC, Petersen KE.** Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017; 95(6): 373-83.
- **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al.** Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019; 37(14): 1228-63. DOI: 10.1200/JCO.18.0209.
- **Myeloma Trialists' Collaborative Group (MTCG).** Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*. 1998; 16(12): 3832-42.
- **Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A et al.** Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3892-901.
- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al.** Revised international staging system for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2863-69.
- **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019; 37 Suppl 1(Suppl 1): 62-5. DOI: 10.1002/hon.2586.

- _ **Revuelta Herrero JL, Marzal Alfaro B, Escudero Vilaplana V, Herranz Alonso A.** Los medicamentos del futuro ya son una realidad: linfocitos T CAR. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(423): 469-76.
- _ **Rosenthal N, Vogel P.** Value of the sternal puncture in the diagnosis of multiple myeloma. *J Mt Sinai Hosp.* 1938; 4: 1001-19.
- _ **Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I.** Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD010816. DOI: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.
- _ **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España – 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
- _ **Solly S.** Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans.* 1844; 27: 435-98.
- _ **van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P.** Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2017; 35(12): 1312-9. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1663.
- _ **Wildes TM, Anderson KC.** Approach to the treatment of the older, unfit patient with myeloma from diagnosis to relapse: Perspective of a US hematologist and a geriatric hematologist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog.* 2018; 30: 88-96.