



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

**PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DEL MIELOMA  
MÚLTIPLE (MM)**

SANTO DOMINGO  
REPÚBLICA DOMINICANA



# **PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE (MM)**

República Dominicana  
Julio 2023



® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**

**Título original:** Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple

**Coordinación técnica editorial:**

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Formato gráfico y diagramación:**

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos, MISPAS

**ISBN:**

978-9945-644-21-0

**Primera edición:**

Julio 2023

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



## **AUTORIDADES**

**Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

**Dr. José Antonio Matos Pérez**  
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio**  
Viceministro de Salud Colectiva

**Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas**  
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

**Licda. Raysa Bello Arias de Peña**  
Viceministra de Asistencia Social

**Dr. Fernando José Ureña González**  
Viceministro de Salud Pública y Asistencia Social

## **EQUIPO RESPONSABLE**

**Dra. Altagracia Milagros Peña González.** Directora de Normas, Guías y Protocolos

**Lic. Yessica Rondón Díaz.** Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

## **EQUIPO ELABORADOR**

### **SOCIEDAD DOMINICANA DE HEMATOLOGÍA**

**Dra. María Javiela Tejeda Almonte.** Hematóloga-internista

**Dra. Yascara Altagracia Jiménez Sone.** Hematóloga- internista

**Dra. Rosanny Yadira Mateo Báez.** Hematóloga- internista

**Dra. Ondina Espinal Jáquez.** Hematóloga-internista

**Dra. Rita Hernández Santos.** Hematóloga-internista

**Dra. Miguelina Almánzar.** Hematóloga-internista

## **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Esmedaly Berenise Romero Pérez.** Hematóloga-internista, Hospital Salvador B. Gautier

**Dra. Deniss Díaz Tavarez.** Hematóloga-internista, Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavarez (INCART)

## **ASESORÍA METODOLÓGICA**

### **Dirección de Normas, Guías y Protocolos**

**Dra. Ibsen Veloz Suarez.** Encargada de Reglamentación Sanitaria

**Lic. Anel Payero González.** Coordinadora técnico legal

**Dra. Delia Naís Castillo.** Analista de Documentación Sanitaria

**Dra. Judhy Arlene Astacio.** Analista de Documentación Sanitaria

**Lcda. Dayanara Lara Vittini.** Analista de Documentación Sanitaria

**Resolución Núm.0013-2023**

**Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.**

**El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, institución del Estado Dominicano, organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de Administración Pública Núm. 247, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012), y la Ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) del mes de marzo del año dos mil uno (2001), inscrita bajo el número de Registro Nacional del Contribuyente (RNC) 4-01-00733-9, con domicilio social y oficina principal situado en la Avenida Héctor Homero Hernández esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe de esta ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana; debidamente representada por su señor Ministro, el **DR. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la Cédula de Identidad y Electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

**Considerando (1):** Que la Constitución de la República, dispone que: *"El Estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales"*.

**Considerando (2):** Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solidaridad, eficiencia y eficacia.

**Considerando (3):** Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección será mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

**Considerando (4):** Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

**Considerando (5):** Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**Considerando (6):** Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las

necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**Considerando (7):** Que una de la función Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-01, en la letra g del artículo 14, es la de *“formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes”*.

**Considerando (8):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**Considerando (9):** Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

**Considerando (10):** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

**Considerando (11):** Que el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**Considerando (12):** Que la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**Vista:** La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio de del año dos mil quince (2015).

**Vista:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, Núm. 247-1 2, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley General de Salud, Núm. 42-01, de fecha ocho (08) del mes de marzo del año dos mil uno (2001).

**Vista:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

**Vista:** La Ley de Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -1 2, de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12, de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley que crea el Servicio Nacional de Salud, Núm. 123-15, de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

**Visto:** El Decreto que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

**En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley Núm. 42-01, General de Salud dicto la siguiente:**

**Resolución:**

**Primero:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

**Segundo:** Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Reglamento Técnico para la Gestión de Expediente Clínico.
2. Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
3. Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH.
4. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Malaria en la República Dominicana.
5. Guía Práctica Clínica de las Enfermedades de Transmisión Sexual.
6. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Cólera.
7. Guía Uso de Fluoruros para Control y Prevención de Lesiones de Caries Dental.
8. Protocolo de Estudio y Seguimiento del Donante Vivo Renal.
9. Protocolo de Realización de Biopsia Renal del Receptor de Trasplante Renal y del Donante Renal Cadavérico.
10. Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple
11. Protocolo Linfoma No Hodgkin de Estirpe B en Adultos.
12. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Pediátricos.
13. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Adultos.



14. Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica.
15. Protocolo Manejo Nutricional e Integral del Adulto Mayor.
16. Directrices Operativas para la Prevención y Control de Cólera en la República Dominicana.
17. Resumen de Recomendaciones Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
18. Plan Estratégico Institucional 2021-2024.
19. Evaluación y Fortalecimiento de las Funciones Esenciales de Salud Pública en República Dominicana, Periodo 2021- 2023
20. Evaluación de la capacidad de tecnología de apoyo de la República Dominicana, 2020-2021

**Tercero:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud, la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**Cuarto:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**Quinto:** Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONG.

**Sexto:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente disposición.

Dada, en la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, firmada y sellada a los veintinueve (29) días del mes de agosto del año dos mil veintitrés 2023).

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)



## CONTENIDO

1. SIGLAS .....	12
2. INTRODUCCIÓN.....	14
3. OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo General .....	15
3.2 Objetivos Específicos .....	15
4. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS.....	15
5. USUARIOS DEL PROTOCOLO .....	15
6. POBLACIÓN DIANA .....	16
7. DEFINICIÓN .....	16
8. CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10.....	16
9. HISTORIA CLÍNICA .....	16
9.1 Mieloma Múltiple refractario y en recaída.....	17
10. MEDIOS DIAGNÓSTICOS .....	17
10.1 Sistemas de estadiaje del MM .....	18
10.2 Criterios diagnósticos para MM .....	19
10.3 Criterios de diagnóstico para paciente elegible para trasplante.....	24
10.4 Criterios de respuesta en Mieloma Múltiple .....	25
11. TRATAMIENTO .....	28
11.1 Primera línea de tratamiento en pacientes con MM .....	28
11.2 Segunda línea de tratamiento en pacientes con recaída o progresión.....	38
11.3 Terapia de Mantenimiento.....	46
11.4 Terapias Novedosas.....	52
11.5 Toxicidad potencial de los fármacos .....	53
11.6 Manejo de las complicaciones frecuentes en pacientes con MM. ....	54
12. CRITERIOS DE INGRESO DEL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE.....	57
13. CRITERIOS DE EGRESO DEL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE .....	57
14. ORIENTACIÓN AL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE .....	57
15. INDICADORES .....	59
16. BIBLIOGRAFÍA.....	60
17. ANEXOS.....	63

## 1. SIGLAS

<b>AL:</b>	Amiloidosis de cadenas ligeras
<b>BF:</b>	Bifosfonatos
<b>CRAB:</b>	Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas
<b>DARA-KD:</b>	Daratumumab, carfilzomib, dexametasona
<b>DARA-MVP:</b>	Daratumumab, melfalan, prednisona, bortezomib
<b>Dara-VMP:</b>	Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona
<b>Dara-VTD:</b>	Daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona
<b>DPD:</b>	Daratumumab, polidomida, dexametasona
<b>DRd:</b>	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona
<b>DVCd:</b>	Daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona
<b>DVd:</b>	Daratumumab, bortezomib, dexametasona
<b>EDM:</b>	Eventos Definitivos de Mieloma
<b>EMR:</b>	Enfermedad Mínima Residual
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>FISH:</b>	Hibridación fluorescente in situ
<b>GMSI:</b>	Gammapatía monoclonal de significado incierto
<b>HBPM:</b>	Heparina de bajo peso molecular
<b>IG:</b>	Inmunoglobulina
<b>IMiD:</b>	Fármacos inmunomoduladores
<b>IMWG:</b>	International Myeloma Working Group
<b>IP:</b>	Inhibidores de proteasoma
<b>ISS:</b>	Sistema internacional de estadiaje
<b>IV:</b>	Intravenoso
<b>Kd:</b>	Carfilzomib, dexametasona
<b>KRD:</b>	Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona
<b>MBRP:</b>	Muy Buena Respuesta Parcial
<b>MM:</b>	Mieloma Múltiple
<b>MMQ:</b>	Mieloma Múltiple Quiescente
<b>MO:</b>	Médula ósea
<b>PET-TC:</b>	Tomografía por emisión de positrones

<b>PoCydex:</b>	Polidomida, dexametasona, ciclofosfamida
<b>PS:</b>	Plasmocitoma Solitario
<b>PVD:</b>	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona
<b>RC:</b>	Respuesta Completa
<b>RD:</b>	Lenalidomida, dexametasona
<b>RMI:</b>	Resonancia Magnética por Imágenes
<b>R-ISS:</b>	ISS revisado
<b>RM:</b>	Resonancia Magnética
<b>RP:</b>	Respuesta Parcial
<b>RVD:</b>	Bortezomib, lenalidomida y dexametasona
<b>SC:</b>	Vía subcutánea
<b>SG:</b>	Supervivencia Global
<b>SLP:</b>	Supervivencia Libre de Progresión
<b>TAPH:</b>	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
<b>TC:</b>	Tomografía Computarizada
<b>TCPH:</b>	Trasplantes de Células Madres Hematopoyéticas
<b>VCD:</b>	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona
<b>VD:</b>	Bortezomib, dexametasona
<b>VDT (L)-PACE:</b>	Bortezomib, talidomida/lenalidomida, dexametasona, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida y etopósido
<b>VHS:</b>	Virus Herpes Simple
<b>VIH:</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<b>VO:</b>	Vía Oral
<b>VRD:</b>	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona
<b>VTD:</b>	Bortezomib, talidomida, dexametasona
<b>VTD-PACE:</b>	Bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido
<b>VVZ:</b>	Virus Varicela Zóster

## 2. INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células B, caracterizada por una proliferación descontrolada de células plasmáticas, cuyo origen inicial es la médula ósea y puede acompañarse de nichos extramedulares denominados plasmocitomas. Estas células clonales secretarán un tipo específico de inmunoglobulina (habitualmente IgG o IgA) la cual se denomina componente M o monoclonal, detectable en muestras serológicas y de orina; al mismo tiempo, un elemento particular de estas inmunoglobulinas, las cadenas ligeras (kappa o lambda) serán detectable con mayor facilidad a nivel urinario y se asocian a un deterioro del funcionamiento renal para el diagnóstico <sup>(1)</sup>.

El MM sigue siendo incurable, con una historia natural caracterizada por remisión y recaída; aunque la supervivencia general ha aumentado drásticamente con la llegada de nuevos agentes, es importante tener en cuenta las toxicidades agudas y tardías, la elección de los agentes activos y la calidad de vida. De hecho, con el uso generalizado de nuevos agentes, incluidos los inhibidores del proteasoma (IP), como bortezomib, ixazomib y carfilzomib, y los fármacos inmunomoduladores (IMiD) talidomida, lenalidomida y pomalidomida, la supervivencia en general ha mejorado de 3 años a 7-10 años y más. El desarrollo de anticuerpos monoclonales ha ampliado significativamente el arsenal terapéutico, mejorando aún más la profundidad y la duración de la remisión. <sup>(2)</sup>

El MM representa alrededor del 1% del total de neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas. Tiene una incidencia aproximada de 4-5 nuevos casos/100.000 habitantes/año y presenta una incidencia máxima entre los 70 y 75 años. Un 35% de los afectados tiene menos de 65 años. Suele ir precedido de un periodo asintomático conocido como gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) durante el cual la población de células plasmáticas clonales es detectable por la presencia en suero u orina de la inmunoglobulina (Ig) clonal y progresa a MM a un ritmo del 1% anual, pero existen factores que se asocian a un mayor riesgo de progresión. <sup>(3)</sup>

Por otra parte, se conoce como Mieloma Múltiple Quiescente (MMQ) aquella situación en la que el paciente todavía no presenta síntomas relacionados con el MM y ya cumple criterios biológicos de MM. El 80% de los MMQ progresan a MM sintomático en 25 años, pero aquí también existen factores de riesgo. <sup>(3)</sup>

El cuadro clínico de un MM sintomático incluye la presencia de al menos un síntoma de compromiso de órgano blanco (CRAB): Hipercalcemia (C), compromiso de la función Renal (R), Anemia (A), lesiones óseas líticas (B). Algunos pacientes son asintomáticos, pero tienen alteraciones paraclínicas que confirman el diagnóstico y sugieren una progresión rápida a un estado sintomático por lo cual requieren manejo urgente. <sup>(4)</sup>

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo General

Estandarizar el diagnóstico y tratamiento oportuno apoyado en una robusta evidencia científica para contribuir a aliviar el dolor, controlar las complicaciones de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Utilizar criterios estandarizados de diagnóstico, control, seguimiento y respuesta al tratamiento.
- Guiar a los equipos multidisciplinarios, responsables del manejo del paciente con MM, para que puedan hacer un mejor diagnóstico de manera oportuna.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen MM por medio del entendimiento de las terapias disponibles, así como su impacto en el paciente, con el fin de ofrecerle el tratamiento correcto.

### 4. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

- Alcade-Rodrigo M, Antonio-Rebollo M, Auñón-Sanz C, Espi-Soldevilla C, et al. ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. [Internet] Cataluña: Instituto Catalán de la Salud (Institut Català de la Salut); 2021 [Citado 29 de julio 2021]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5829/ICO\\_ICSP\\_raxis\\_tratamiento\\_medico\\_irradiacion\\_mieloma\\_multiple\\_2021\\_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5829/ICO_ICSP_raxis_tratamiento_medico_irradiacion_mieloma_multiple_2021_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
- Aliaga K, Serrano M, Alcarraz C; Oncosalud: Diagnóstico, Clínica y Tratamiento del Cáncer. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM). [Internet]. Perú. 2018; [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/06/197-2020.pdf>.
- División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud, Protocolo clínico: Mieloma Múltiple y otras Gammopatías Monoclonales (Actualización). [Internet]. Chile.2020; [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230>
- Salinas R, Artaza G, Bastidas G, et al. Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna Pethema. 8a ed. (PETHEMA, ed.);2021.

### 5. USUARIOS DEL PROTOCOLO

Personal de salud multidisciplinario involucrados en la atención de pacientes con MM, compuesta por: hematólogos, nefrólogos, internistas, radiólogos, radioterapeutas,

ortopedas, cardiólogos, neurocirujanos, emergenciólogos, medicina familiar, enfermería y farmacéuticos.

## 6. POBLACIÓN DIANA

Todo paciente con MM que esté desde asintomático a gravemente sintomático con complicaciones que requieren tratamiento urgente.

## 7. DEFINICIÓN

El MM es una neoplasia de células B caracterizada por una proliferación descontrolada de células plasmáticas cuyo origen inicial es la médula ósea y puede acompañarse de nichos extramedulares denominados plasmocitomas. <sup>(1)</sup>

## 8. CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10

- C90.0 Mieloma múltiple

## 9. HISTORIA CLÍNICA

Los motivos más frecuentes de presentación y sospecha de MM son las manifestaciones clínicas de dolor óseo y anemia. Sin embargo, actualmente aproximadamente el 20% de los MM se detectan en fase asintomática por hiperproteïnemia y picos monoclonales en el proteinograma. El MM debe sospecharse ante lesiones osteolíticas, fracturas patológicas, hipercalcemia y algún grado de insuficiencia renal. <sup>(3)</sup>

La historia natural del MM comprende dos fases clínicas iniciales ampliamente descritas, GMSI y el Mieloma Smoldering (MS), ambas difieren en su presentación clínica, pero comparten similares características genéticas. El GMSI se transforma a MM en una tasa de 1% al año. <sup>(5)</sup>

En la tabla 1 se describen los signos y síntomas más frecuentes de esta enfermedad

**Tabla 1: Presentación clínica del Mieloma Múltiple**

Signos y síntomas en el momento del diagnóstico	Frecuencia (%)
Proteína M en suero u orina	97
Lesiones líticas, osteoporosis	79
Anemia	73
Dolor óseo espontáneo	66
Fatiga	32
Creatinina > 2 mg/dl	19
Hipercalcemia	13
Pérdida de peso	12
Infecciones recurrentes	<15
Hiperviscosidad	<7
Parestesias	<5
Fiebre tumoral	<1

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021. <sup>(3)</sup>

## 9.1 Mieloma Múltiple refractario y en recaída

Los avances en el manejo del MM han logrado un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes; sin embargo, pese a la mejor respuesta que pueda obtener un paciente en términos de profundidad y duración de esta, los mismos padecerán una recaída. La identificación de una condición de refractariedad o de recaída de la enfermedad permite evaluar u objetivar el pronóstico, así como reorientar las intervenciones terapéuticas con miras a mejorar la supervivencia del paciente <sup>(4)</sup>. Por otro lado, la enfermedad refractaria se define como la progresión de enfermedad durante la terapia o dentro de los 60 días de finalizado el tratamiento. <sup>(5)</sup>

## 10. MEDIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos fueron actualizados en 2014 por el International Myeloma Working Group (IMWG). Se considera MM sintomático >10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o biopsia de hueso o plasmocitoma extramedular, y uno o más eventos definitorios de Mieloma. <sup>(6)</sup>

**Tabla 2: Eventos definitivos de mieloma: hallazgos en órganos diana (CRAB) o biomarcadores de malignidad que constituyen indicación de tratamiento**

Criterios CRAB	
[C] Calcio	Calcio sérico corregido >11 mg/dl (2.75 mmol/l) o 1 mg/dl (0.25 mmol/l) por encima del límite de normalidad del laboratorio.
[R] Insuficiencia renal	Creatinina sérica >2 mg/dl (173 mmol/l) o aclaramiento de creatinina <40 ml/min.
[A] Anemia	Hemoglobina <2 g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb <10 g/dl.
[B] Lesiones óseas	Lesiones líticas visibles con radiografía simple, CT o PET-TAC u osteoporosis con fracturas compresivas vertebrales no atribuibles a lo habitual por la edad.
Biomarcadores de malignidad	
Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales $\geq 60\%$ .	
Ratio FLC cadena afecta/no afecta $\geq 100$ . <sup>1</sup>	
>1 lesión focal en RMN. <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> FLC afecta debe ser  $\geq 100$  mg/l.

<sup>2</sup> Cada lesión focal debe ser  $\geq 5$  mm de tamaño.

\*\*\*LDL alta: LDL sérica superior al límite de la normalidad

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021.<sup>(3)</sup>

El fenotipaje y el estudio genético mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) de las células plasmáticas tienen importancia para el seguimiento del paciente. El estudio mediante FISH es un factor pronóstico clave, y el estudio fenotípico puede apoyar el diagnóstico en casos complejos, además de que es esencial para el seguimiento de la



enfermedad mínima residual en pacientes respondedores que consiguen una remisión completa.<sup>(3)</sup>

En la tabla 3 se muestran las pruebas diagnósticas recomendadas según importancia para su realización.

**Tabla 3: Pruebas complementarias para el diagnóstico del mieloma múltiple**

Pruebas imprescindibles para el diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anamnesis y exploración física</li> <li>● Hemograma y recuento diferencial</li> <li>● Electrolitos y calcio sérico total</li> <li>● Creatinina y urea séricas</li> <li>● LDH, <math>\beta</math>2 microglobulina</li> <li>● Proteínas totales, albúmina y electroforesis de proteínas.</li> <li>● Electroforesis de proteínas por Inmunofijación sérica y cuantificación de IgG, IgA y IgM.</li> <li>● Proteinuria de 24 horas, depuración de creatinina en orina 24 horas.</li> <li>● Mielograma (Estudios de la medula ósea)<sup>(1)</sup></li> <li>● Pruebas de imagen<sup>(2)</sup></li> </ul>
Pruebas necesarias en circunstancias específicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Resonancia magnética si hay sospecha de compresión medular o plasmocitoma de columna o de partes blandas.</li> <li>● Biopsia dirigida si hay sospecha de Plasmacitoma solitario óseo o extraóseo.</li> <li>● Punción/biopsia con tinción de rojo Congo de grasa subcutánea, mucosa rectal u órgano implicado si hay sospecha de amiloidosis.</li> <li>● Ecocardiograma si hay sospecha de amiloidosis cardíaca.</li> <li>● Dosificación de IgD, IgE y cadenas ligeras libres en suero si hay sospecha de mieloma no secretor.</li> </ul>
Pruebas recomendadas en todos los pacientes
<p><sup>(1)</sup> Siempre que exista una muestra adecuada, el estudio citológico debe incluir estudio citogenético (FISH) y tipificación por citometría o inmunohistoquímica de células plasmáticas.</p> <p><sup>(2)</sup> PET-TC o TAC de cuerpo entero de baja irradiación o RMI de cuerpo entero son las pruebas de imagen recomendadas. <b>La radiología seriada ósea completa (cráneo, columna dorsal y lumbar, parrilla costal, pelvis, húmero y fémures) no es técnica de elección, debiendo considerarse únicamente como opción en caso de imposibilidad de realizar las pruebas de imagen estándar.</b></p>

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021.<sup>(3)</sup>

### 10.1 Sistemas de estadiaje del MM

El sistema de Estadificación clínico de Durie-Salmon se determina sobre la base de una medida subjetiva de la densidad de células tumorales en la médula ósea junto con medidas de daño de órgano blanco (insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia, lesiones óseas líticas) y carga de inmunoglobulina<sup>(5)</sup>. (Tabla 4)

**Tabla 4: Sistema Durie Salmon**

<b>Estadio I: Baja masa tumoral</b>
Ig G < 5 g/dL
Ig A < 3 g/dL
Excreción de proteína monoclonal en orina:< 4 g/24h.
Hemoglobina > 10 g/dL
Calcio sérico normal < 12 mg/dL
<b>Estadio II: Carga tumoral intermedia</b>
<b>Estadio III: Alta carga tumoral</b>
Ig G > 7 g/dL
Ig A < 5 g/dL
Excreción de proteína monoclonal en orina: > 12 g/24h.
Hemoglobina < 8 g/dL

Fuente: Oncosalud: Diagnóstico, Clínica y Tratamiento del Cáncer. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM) <sup>5</sup>

El Sistema Internacional de Estadaje (ISS) debe usarse solo en pacientes con MM sintomático; no debe usarse en pacientes con mieloma latente o GMSI, ya que se desconoce su valor en dichas poblaciones <sup>(5)</sup>. (Tabla 5)

**Tabla 5: Estadios del International Staging System (ISS)**

<b>Estadio I</b>	B2 microglobulina en suero 3.5 g/dL, y LDH normal, y ausencia de anormalidades de alto riesgo en FISH (del(17p), t(4;14) o t(14;16))
<b>Estadio II</b>	No cumplir con los criterios para estadio I o III
<b>Estadio III</b>	B2 microglobulina en suero >5.5 mg/mL, y LDH elevada, y presencia de anormalidades de alto riesgo en FISH (del(17p), t(4;14) o t(14;16))
<b>Estadio R-ISS</b>	
<b>I</b>	ISS estadio I, citogenética de riesgo estándar** y LDH normal
<b>II</b>	No cumple criterios R-ISS I ni R-ISS III
<b>III</b>	ISS estadio III, citogenética de alto riesgo y/o LDH alta***

\*\*\*LDL alta: LDL sérica superior al límite de la normalidad

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. 2020. <sup>(3,4)</sup>

## 10.2 Criterios diagnósticos para MM

El estudio diagnóstico tiene que considerar los siguientes aspectos: <sup>(7)</sup>

- La confirmación diagnóstica de MM y el diagnóstico diferencial con la GMSI y el MMQ.
- La valoración de las lesiones en los órganos diana (anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas e hipercalcemia), que eventualmente pueden requerir acciones específicas.
- La tipificación del MM, entendida como la caracterización por inmunofijación en suero y orina de la Ig producida por las células mielomatosas.

- La valoración de la masa tumoral inicial y la estadificación de la enfermedad.

En la tabla 6 se muestran los métodos diagnósticos para detectar la enfermedad.

**Tabla 6: Valoración diagnóstica para pacientes con Mieloma Múltiple**

Métodos diagnósticos	Descripción
<b>Investigación inicial para hacer el diagnóstico</b>	
Historia y examen físico	
Sangre y orina	Conteo sanguíneo completo, diferencial y frotis de sangre periférica; Química, incluyendo creatinina, albúmina y calcio; Proteína sérica electroforesis e inmunofijación, cuantificación de inmunoglobulina; Orina de 24 horas: colección para proteinuria, electroforesis e inmunofijación. Cadenas ligeras en suero
Médula ósea	Aspirado y biopsia de médula ósea con fenotipado de células plasmáticas
Imagen	Estudios de imagen
<b>Investigaciones para evaluar pronóstico</b>	
Sangre	Albúmina, $\beta_2$ -microglobulina, DHL Cadenas ligeras en suero
Citogenética	Cariotipo para detección de metafases
Hibridación fluorescente in situ (FISH)	t(4; 14), t(11; 14), t(14; 16), t(14; 20), supresión de cromosoma 13, supresión de 17p13 y anomalías en cromosoma 1
<b>Investigaciones requeridas antes de iniciar terapia</b>	
Estado Funcional	Estado funcional de Karnofsky y escala de la OMS
Condición del paciente	Evaluación de comorbilidades, su condición de fragilidad y discapacidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)</li> <li>○ Escala Katz ADL (Actividades de la Vida Diaria)</li> <li>○ Escala Lawton IADL (Actividades Instrumentales de la Vida Diaria)</li> </ul>
Función de órganos	Función cardíaca, pulmonar, hepática, gastrointestinal y renal.
Enfermedades infecciosas	Hepatitis B y C, VIH
<b>Investigaciones adicionales de pretratamiento</b>	
Imagen	Resonancia magnética por imágenes (RMI). Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) *
Pronóstico	Perfil de expresión génica (GEP por sus siglas en inglés)

\* PET-TC = PET con 18F-fluorodesoxiglucosa con TC

Fuente: Adaptado de: International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2014.<sup>(11)</sup>

En la tabla 7 se resumen los criterios para diferenciar una condición no maligna de la maligna considerando la carga de inmunoglobulinas.

**Tabla 7: Criterios Diagnósticos del International Myeloma Working Group**

	Componente monoclonal	Plasmocitosis medular	Lesión en órganos diana <sup>1</sup>
<b>Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)</b>	<30 g/l	<10%	Ausencia
<b>Mieloma múltiple quiescente*incierto (GMSI)</b>	≥30 g/l (suero) o ≥0,5 g/24h (orina)	≥10% y < 60%	Ausencia
<b>Mieloma múltiple sintomático o activo</b>	Confirmado en cualquier cantidad	≥10%	Presencia (a)
	<b>Evento definitorio de mieloma con criterios de tratamiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios CRAB: evidencia de daño orgánico atribuible a infiltración por células plasmáticas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (a). El concepto de criterio CRAB se expone con mayor detalle en la tabla 6.</li> <li>• Presencia de uno o más biomarcadores de malignidad:</li> <li>• Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales ≥ 60%.</li> <li>• Ratio FLC cadena afecta/no afecta ≥1002.</li> <li>• Más de una lesión focal en RMN.</li> </ul> <b>1 En caso de lesión de los órganos diana, pero sin ninguno de los otros dos criterios, el establecimiento de diagnóstico de MM requiere:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostración histológica o citológica inequívoca de MM (biopsia/aspiración de lesión ósea o plasmocitoma extramedular).</li> <li>• Descartar que no se trate de un MM no secretor mediante FLCA.</li> <li>• Asegurar que la lesión del órgano diana se relaciona con el MM. Para diagnosticar un MM no secretor (sin componente monoclonal) se necesita un valor de plasmocitosis medular &gt; 30%.</li> </ul>		

FLC: prueba de las cadenas ligeras libres en suero. \*Si se cumple cualquiera de los dos criterios.

<sup>1</sup> GMSI de alto riesgo: componente monoclonal no IgM ≥ 1,5 g/dl y FLC ratio anormal.

<sup>2</sup> FLC afecta debe ser ≥ 100 mg/l.

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021. <sup>(3)</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales debemos considerar a otras discrasias de células plasmáticas con fines de pronóstico y tratamiento. <sup>(5)</sup>

### 1. Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

La incidencia de MGSI es del 1% en los pacientes de 50 años y de 3% en los pacientes mayores de 70 años. La GMSI conlleva un riesgo de progresión a MM de aproximadamente 1% por año. Se diagnostica en personas que cumplen los siguientes 3 criterios:

**Tabla 8: Criterios diagnósticos de GMSI <sup>(5)</sup>**

<b>Criterios diagnósticos</b>
Proteína monoclonal sérica (ya sea IgA, IgG o IgM) <30 g/L
Clonalidad de células plasmáticas 10%
No síntomas CRAB o Daño a tejido u órgano relacionado al MM*
*Hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (>2 por año)

## **2. Mieloma múltiple latente o smoldering (MS)**

El MS es biológicamente heterogéneo, una entidad clínicamente definida, incluyendo características premalignas hasta una neoplasia maligna CRAB negativo. Los criterios diagnósticos se mencionan en la siguiente tabla:

**Tabla 9: Criterios diagnósticos de MS <sup>(5)</sup>**

<b>Criterios diagnósticos</b>
Proteína monoclonal sérica > 30 g/L
Plasmocitosis en MO > 10% pero <60%
No síntomas CRAB o Daño a tejido u órgano relacionado al MM*
No características de alto riesgo

Esta patología incluye un grupo de pacientes con muy baja tasa de progresión; así como, pacientes que pueden desarrollar síntomas y daño de órganos, en los dos primeros años del diagnóstico, por lo que es necesario identificar biomarcadores que ayuden a determinar qué pacientes tienen riesgo inminente de desarrollar síntomas CRAB. (Ver anexo B para tratamiento).

## **3. Plasmocitoma solitario (PS)**

Los plasmocitomas son tumores compuestos de células plasmáticas de madurez variable, que son histológicamente idénticas a las observadas en MM. Si ocurren únicamente en el hueso, se denominan plasmocitoma óseo solitario (ver anexo C para tratamiento) y si surgen fuera del hueso en los tejidos blandos, se llaman plasmocitoma extramedular solitario. Para hacer el diagnóstico de plasmocitoma solitario, se deben cumplir los siguientes cuatro criterios:

**Tabla 10: Criterios diagnósticos de PS <sup>(5)</sup>**

Criterios diagnósticos
Lesión solitaria del hueso o tejido blando probada por biopsia que demuestra células plasmáticas clonales.
Médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clonales.
La exploración esquelética y la resonancia magnética de la columna vertebral y la pelvis son normales, excepto en la lesión solitaria primaria.
Ausencia de lesiones líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal.

#### **4. Amiloidosis AL**

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades raras causadas por el depósito en tejidos de fibrillas de amiloide demostrables mediante la tinción con rojo Congo. Se han descrito más de 30 proteínas diferentes capaces de formar amiloide. La amiloidosis más frecuente es la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), con una incidencia entre 3 a 14 casos por millón de habitantes al año. <sup>(6)</sup>

En la amiloidosis AL las proteínas patogénicas son las cadenas livianas monoclonales producidas por un, generalmente pequeño, clon de células plasmáticas. Puede presentarse como enfermedad primaria, pero también en el transcurso de un MM, condición que se denomina “amiloidosis AL asociado a MM”. Las proteínas comprometidas se configuran diferente a las proteínas normales, formando hojas B-plegadas, las que se depositan en diferentes órganos y afectan finalmente su función. <sup>(6)</sup>

Para un diagnóstico inequívoco se requiere histología, con depósito de material amiloide rojo Congo positivo en algún tejido y demostración de monoclonalidad mediante anticuerpos anti cadena ligera de inmunoglobulinas (Kappa o Lambda) por inmunohistoquímica (IHQ). <sup>(6)</sup>

#### **5. Mieloma Múltiple Osteoesclerótico (Síndrome POEMS)**

El síndrome de POEMS se caracteriza por la presencia de una discrasia de células plasmáticas, neuropatía periférica y uno o más de las siguientes características: mieloma con lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, aumento de los niveles séricos de VEGF (vascular endotelial growth factor), organomegalia, endocrinopatía, edema, alteraciones en la piel y edema de papila. <sup>(7)</sup>

Las manifestaciones clínicas son variadas. Por definición, todos los pacientes deben tener dos criterios obligatorios más al menos un criterio mayor, y más al menos un criterio menor. Casi siempre está implicada la cadena liviana lambda. En base a la frecuencia de presentación estas características se han clasificado en: obligatorias, mayores y menores. <sup>(7)</sup>

**Tabla 11: Criterios diagnósticos de Síndrome de POEMS <sup>(7)</sup>**

Criterios diagnósticos		
Obligatorias	Mayores	Menores
Trastorno clonal de las células plasmáticas	Lesiones óseas osteoscleróticas	Alteraciones endócrinas
Neuropatías	Aumento de los niveles de VEGF sérico	Alteraciones cutáneas
	Enfermedad de Castleman	Organomegalia
		Trombocitosis/policitemia
		Sobrecarga de volumen (edemas)
		Edema de papilas

Fuente: Sociedad Argentina de Hematología. Gammapatías monoclonales. 2021 <sup>(7)</sup>

### 10.3 Criterios de diagnóstico para paciente elegible para trasplante

Para este tipo de pacientes aplican los siguientes criterios <sup>(7)</sup>

- Se recomienda realizar trasplante autólogo en pacientes menores a 65 o 70 años en buenas condiciones clínicas. Los pacientes entre 70 y 75 años podrían ser candidatos luego de una evaluación geriátrica que demuestre su aptitud.
- En este grupo de pacientes la SLP y la SG es el objetivo, al igual que la profundidad (enfermedad mínima residual-ERM) y la duración de la respuesta. Los pacientes deben ser tratados con 4 a 6 ciclos de quimioterapia con un tratamiento que incluya un inhibidor de proteosoma y un inmunomodulador (+/- un anticuerpo monoclonal) a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante.
- Los esquemas de elección son preferentemente: RVD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona) y D-VTD (daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona). Luego, otras opciones como: VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona) y VCD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona).
- Se recomienda el uso de dexametasona en dosis bajas (40 mg semanal) para minimizar toxicidad con beneficio en SG respecto a regímenes con dosis más altas. En condiciones especiales que se necesite reducción rápida de la masa tumoral se recomienda dexametasona en dosis altas y bortezomib en aplicación 1-4-8-11 cada 21 días por al menos 2 ciclos.
- Se recomienda realizar colecta de progenitores hematopoyéticos de médula ósea luego de 3 a 4 ciclos y, de ser posible, con celularidad suficiente para realizar 2 trasplantes. De alcanzar al menos remisión parcial (RP) efectuar trasplante autólogo de células madres al final de la inducción (trasplante temprano).
- Aquellos pacientes que presenten menos que RP también se beneficiarían con **TAPH** (según estudios retrospectivos) sin necesidad de recibir esquema de 2ª línea al mismo.

- Aquellos pacientes con enfermedad extramedular agresiva o leucemia de células plasmáticas, se pueden beneficiar con tratamiento de inducción con poli quimioterapia como VTD-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), seguido de trasplante en tándem y terapia de mantenimiento posterior (que incluya idealmente un inhibidor de proteosoma y un inmunomodulador). En este grupo de pacientes sería de importancia intentar alcanzar la EMR negativa.

#### 10.4 Criterios de respuesta en Mieloma Múltiple

El tratamiento del MM se basa en la combinación de diferentes tipos de agentes que permiten inducir una respuesta completa o parcial en la mayoría de pacientes, <sup>(2)</sup> por lo tanto es indispensable establecer los criterios de respuesta. Ver tablas 12 y 13.

**Tabla 12: Criterios de respuesta en Mieloma Múltiple <sup>(2)</sup>**

Respuestas	Criterios
<b>Respuesta Completa (RC)</b>	EFP e Inmunofijación negativa en sangre y orina. Desaparición de plasmocitoma en tejidos blandos. Menos del 5% de células plasmáticas en médula ósea (MO).
<b>Respuesta Completa Estricta (sRC)</b>	RC más Razón de cadenas ligeras libres en suero (FLC) normal, y Ausencia de plasmocitos Clonales por inmunohistoquímica ( $\kappa/\lambda$ ratio $\leq 4:1$ o $\geq 1:2$ en conteo de más de 100 células plasmática.
<b>Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP)</b>	Componente M detectable por Inmunofijación en sangre u orina, pero no detectable en electroforesis, o Descenso de más de 90% del peak monoclonal, y menos de 100mg/24hrs de proteinuria monoclonal.
<b>Respuesta Parcial (RP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la paraproteína sérica a menos del 50% acompañado de una disminución de la paraproteína urinaria mayor a 90% o a menos de 200mg/24 hrs.</li> <li>• Si los niveles del componente M no son medibles, se requiere una disminución de al menos 50% en diferencia entre la FLC comprometida y no comprometida, en reemplazo del componente M.</li> <li>• Si ni los niveles del componente M, ni FLC son medibles, se requiere una disminución de al menos 50% en las células clonales de la MO suponiendo que el conteo inicial fue superior al 30%.</li> <li>• Si existía compromiso de tejido blando se requiere más de un 50% de reducción del tamaño.</li> </ul>



<b>Respuesta Mínima (RM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la paraproteína sérica de más del 25% y menos del 49% de la tasa pre-tratamiento acompañado de una disminución de la paraproteína urinaria de entre el 50% y 89% de la tasa pre-tratamiento.</li> <li>• Si hay Plasmocitoma se requiere disminución de su tamaño.</li> <li>• Sin aparición de lesiones líticas nuevas</li> </ul>
<b>Enfermedad Estable (SD)</b>	No alcanza los criterios de CR, VGPR, PR, o PD.
<b>Progresión (PD)</b>	<p>Se requiere el aumento de más del 25% del nivel de paraproteína más bajo alcanzado, en cualquiera de los siguientes:</p> <p>Componente M sérico (aumento absoluto debe ser mayor de 0,5 gr. /dl).</p> <p>Componente M sérico aumenta igual o más de 1g/dL, si el componente M de menor valor fue &gt;5g/dL.</p> <p>Componente M urinario (incremento absoluto debe ser &gt;200 mg en gr/24 horas).</p> <p>Sólo cuando los niveles del componente M en sangre/orina no son medibles, la disminución en diferencia entre la FLC comprometida y no comprometida (incremento absoluto debe ser &gt; a 10mg/ml).</p> <p>Sólo cuando los niveles del componente M en sangre/orina ni las FLC son medibles, el porcentaje de células plasmáticas en MO. Se requiere incremento de más de 10% de células plasmáticas en MO.</p> <p>Claro crecimiento de los plasmocitomas, o clara aparición de nuevas lesiones óseas o aumento en el número, o extensión de las lesiones preexistentes. Hipercalcemia atribuible a la enfermedad.</p>
<b>Recaída Clínica</b>	<p>Se requiere uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Claros indicadores de aumento de la enfermedad o de disfunción orgánica CRAB.</li> <li>• Aparición de nuevos plasmocitomas tejidos blandos u óseos.</li> <li>• Claro aumento de tamaño de lesiones óseas o plasmocitoma, definido como un aumento del 50% y de al menos 1 cm.</li> <li>• Hipercalcemia (&gt;11mg/dL).</li> <li>• Disminución de 2 gr/dl de la Hb no relacionado a tratamiento u otras condiciones.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento en la creatinina de 2 mg/dL, atribuible a MM.</li> <li>• Hiperviscosidad atribuible a paraproteína.</li> </ul>
<b>Recaída desde una RC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaparición del componente M por electroforesis o inmunofijación.</li> <li>• Aparición de &gt;5 % de células plasmáticas clonales en MO.</li> <li>• Aparición de cualquier signo de progresión (plasmocitomas, lesiones líticas nuevas, hipercalemia).</li> </ul>

Fuente: Protocolo clínico: Mieloma Múltiple y otras Gammopatías Monoclonales (Actualización). Chile. 2020. <sup>(6)</sup>

**Tabla 13: Criterios de Enfermedad Mínima Residual en IMWG <sup>(2)</sup>**

<b>Respuestas</b>	<b>Criterios</b>
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (por citometría de flujo Next Generation Flow y/o Next Generation Sequencing [NGS]) y por imagen tal como se define debajo, confirmada como mínimo con un año de diferencia. Pueden utilizarse evaluaciones subsecuentes para mayor especificación de la duración de la negatividad (p. ej., EMR negativa a 5 años, etc).
EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes mediante citometría de flujo (Next Generation Flow) en aspirado de médula ósea usando el procedimiento estándar según EuroFlow para la detección de EMR en mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 células nucleadas o superior.
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales mediante NGS en aspirado de médula ósea en el cual la presencia de un clon se define como al menos de 2 lecturas de secuencia idénticas obtenidas tras la secuenciación del ADN del aspirado de médula ósea usando la plataforma Lymphosight® (o un método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 células nucleadas o superior.
Imagen + EMR negativa	EMR negativa definida por citometría de flujo (Next Generation Flow) o NGS y desaparición de cada área de incremento del radiotrazador detectada mediante PET-TC basal o previo o disminución a un SUV [standardized uptake value] inferior al del pool sanguíneo mediastínico o al del tejido normal circundante.

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021. <sup>(3)</sup>

## 11. TRATAMIENTO

Uno de los primeros pasos para decidir el primer manejo o terapia en pacientes con Mieloma Múltiple (sintomático) es determinar su elegibilidad para TCPH: para esto se toma en cuenta las siguientes características: la edad (para algunos el punto de corte es 70 años), el estado funcional, y comorbilidades (cardíacas, pulmonares, hepáticas y de la función renal).<sup>(5)</sup>

A pesar de los notables avances en el campo, y con un número cada vez mayor de fármacos con mecanismos de acción novedosos (inmunomoduladores, inhibidores de proteosoma, anticuerpos monoclonales y biespecíficos), el MM sigue siendo una enfermedad incurable, caracterizada por periodos de remisión y recaída cada vez más cortos. En cada fase perceptible de la enfermedad, se pueden utilizar diferentes combinaciones, lo cual produce un panorama de pronóstico variable y heterogeneidad en la práctica.<sup>(4)</sup>

El tratamiento actual para pacientes con MM sintomático se puede dividir en inducción, de consolidación (que se utilizan menos para los pacientes de edad muy avanzada), de mantenimiento y cuidados médicos de soporte. Para pacientes con mieloma asintomático no hay evidencias que el tratamiento temprano prolongue la sobrevida comparada con la iniciación del tratamiento en el momento de la aparición de los síntomas.<sup>(8)</sup>

### 11.1 Primera línea de tratamiento en pacientes con MM

El tratamiento del mieloma se basa en combinaciones de agentes activos capaces de inducir una respuesta completa o parcial en la mayoría de pacientes, típicamente combinaciones de inhibidores del proteasoma con inmunomoduladores y corticoides y/o alquilantes y, más recientemente, anticuerpos monoclonales. Este tratamiento se denomina de inducción y tiene una duración limitada.<sup>(3)</sup>

La decisión sobre la necesidad de tratamiento es una de las medidas iniciales más importantes; las pruebas iniciales, el estadiaje y la clasificación pronóstica son fundamentales. Se recomienda tratamiento para el mieloma activo, sintomático y para el mieloma asintomático con eventos definitorios de mieloma (EDM). La urgencia de este dependerá de los problemas concretos que afronte cada paciente.

El tratamiento de primera línea de los candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH) debe apuntar a una respuesta óptima antes del TCPH, lograda mediante la combinación de medicamentos con diferentes mecanismos de acción para proporcionar una respuesta profunda.<sup>(9)</sup>

A continuación, se muestran los esquemas de tratamiento para MM en pacientes candidatos a TCPH. <sup>(10)</sup>

**Tabla 14: DARA-VTD: DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + TALIDOMIDA + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	Semanal × 8 dosis Cada 15 días × 4 dosis Cada 15 días × 4 dosis (consolidación)	4 ciclos (inducción) (+ 2 consolidación) c/28 días
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11	4 ciclos (inducción) (+ 2 consolidación) c/28 días
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1-2, 4-5, 8-9, 11- 12	4 ciclos (inducción) (+ 2 consolidación) c/28 días
Talidomida	100 mg/día	V.O	1 →28	4 (inducción) (+ 2 consolidación)

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650-1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o. Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

**Tabla 15: VRD: BORTEZOMIB + DEXAMETASONA + LENALIDOMIDA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11	4-6 ciclos 4 semanas (GEM) 3 semanas (IMF)
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1-2, 4-5, 8-9, 11- 12	
Lenalidomida (GEM2012)	25 mg/día	V.O	1-21	
Lenalidomida (GEM2012)			1-14	

**Medidas complementarias:**

- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar
- AAS 100 mg/día.

**Tabla 16: VTD: BORTEZOMIB + DEXAMETASONA + TALIDOMIDA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11	4-6 ciclos c/28 días
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1-2, 4-5, 8-9, 11-12	
Talidomida	50 → 100 → 200 mg/día	V.O	1-14 → 15-28 → siguientes Continua	

**Medidas complementarias:**

- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar
- AAS 100 mg/día.

**Tabla 17: DVCd: DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + CICLOFOSFAMIDA + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-2 1 y 15 Ciclos 3-6 1 Ciclo 7-8	C/28 días
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 8, y 15 Ciclos 1-8	
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-8	
Dexametasona	40 mg/día*	I.V o V.O		

\* El día que coincide con daratumumab administrar dosis de dexametasona dividida en 2 días (por ejemplo, daratumumab día 1, dexametasona 20 mg/día 1 y dexametasona 20 mg/día 2).

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650-1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o. Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, valorar mantener cada 8 h si precisa.

**Tabla 18: VCd: BORTEZOMIB +CICLOFOSFAMIDA+ DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11	C/28 días
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1, 8, 15 y 22	
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1-4, 8-11 y 15-18	

**Medidas complementarias:**

- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, valorar mantener cada 8 h si precisa.

**Tabla 19: VDT(L)-PACE: BORTEZOMIB + TALIDOMIDA/LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA + CISPLATINO + ADRIAMICINA + CICLOFOSFAMIDA + ETOPOSÍDO <sup>(10)</sup>**

Fármaco		Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib		1,0 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11	2 + 2 × TAPH (± alo) + 2 ciclos de consolidación, de duración variable
Elegir entre	Talidomida*	100 mg/día	V.O	Continuo	
	Lenalidomida*	25 mg	V.O	1-21	
Dexametasona		40 mg/día	I.V o V.O	4-7	
Cisplatino		10 mg/m <sup>2</sup>	I.V		
Adriamicina					
Ciclofosfamida		400 mg/m <sup>2</sup>			
Etopósido					

\* A elegir entre talidomida y lenalidomida

**Medidas complementarias:**

- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, valorar mantener cada 8 h si precisa.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.
- Valorar profilaxis antiinfecciosa: levofloxacino (500 mg/día) o ceftriaxona, fluconazol (400 mg/día), G-CSF.
- Valorar alopurinol 300 mg/24 h.

En el caso de pacientes no candidatos a TCPH se debe considerar el uso de nuevos agentes y combinaciones, ya que han demostrado aumento en la supervivencia con respuestas más profundas y mejor calidad de vida. <sup>(9)</sup>

Los siguientes esquemas de tratamiento corresponden a primera línea según los ciclos en pacientes no candidatos a TCHP: <sup>(10)</sup>

**DARA-VMP esquema ALCYONE: DARATUMUMAB +MELFALÁN + PREDNISONA + BORTEZOMIB <sup>(10)</sup>**

**Tabla 20: Ciclo 1**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1, 8, 15, 22, 29 y 36	C/42 días
Melfalán	9 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>		1-2, 4-5, 8-9, 11- 12	
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32	

**Tabla 21: Ciclo 2-9 <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1 y 22	C/42 días
Melfalán	9 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>		1-4	
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 8, 22 y 29	

**Tabla 22: Ciclo  $\geq$  10 <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1	C/28 días

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1000 mg v.o.



- Valorar montelukast 10 mg v.o. Si el día de la administración de daratumumab no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3.ª infusión) i.v.; en el ciclo  $\geq 10$  considerar metilprednisolona 60 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Posmedicación: a partir del ciclo  $\geq 10$ , al día siguiente a la infusión de daratumumab, considerar corticosteroide: se debe administrar metilprednisolona oral en dosis bajas ( $\leq 20$  mg) o equivalente.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Si creatinina  $>2$  mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán.
- Valorar ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, mantener cada 8 h si precisa.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

### MPV-ESQUEMA VISTA: BORTEZOMIB + MELFALÁN + PREDNISONA

**Tabla 23: Ciclo 1-4: bortezomib bisemanal (10)**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32	C/42 días
Melfalán	0.25 mg/kg o 9 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>			

**Tabla 24: Ciclo 5-9: bortezomib semanal (10)**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 8, 22 y 29	C/42 días
Melfalán	9 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>			

#### Medidas complementarias:

- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Si creatinina  $>2$  mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán.
- Valorar: Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, valorar mantener cada 8 h si precisa.

**MPV-ESQUEMA GEM2005: BORTEZOMIB + MELFALÁN + PREDNISONA**

**Tabla 25: Ciclo 1-4: bortezomib bisemanal <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32	C/42 días
Melfalán	0.25 mg/kg o 9 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>			

**Tabla 26: Ciclo 2-6: bortezomib semanal <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 8, 15 y 22	C/35 días
Melfalán	0.25 mg/kg o 9 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>			

**Otras opciones terapéuticas para pacientes no candidatos a TCPH se muestran a continuación: <sup>(10)</sup>**

**Tabla 27: DRd: DARATUMUMAB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA**

<sup>(10)</sup>

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I. V	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-2 1 y 15 Ciclos 3- 6 1 Ciclo ≥ 7	C/28 días
Lenalidomida	25 mg/día	V.O	1-21	
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V. O	1, 8, 15 y 22	
* El día que coincida con daratumumab, administrar dosis de dexametasona dividida en 2 días (por ejemplo, daratumumab día 1, dexametasona 20 mg el día 1 y dexametasona 20 mg el día 2).				

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

**Tabla 28: VRD: BORTEZOMIB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (10)**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11 Ciclos 1-8	C/21 días
Lenalidomida	25 mg/día	V.O	1-14 Ciclos 1-8	
	15 mg/día		1-28 Ciclos ≥ 9	
Dexametasona	20 mg/día	I.V o V.O	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 Ciclos 1-8	

**Medidas complementarias:**

- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.
- En pacientes > 75 años, valorar ajustar dosis de dexametasona a 20 mg.

**Tabla 29: RD: LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (10)**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Lenalidomida	25 mg/día	V.O	1-21	Hasta progresión/ intolerancia c/28 días
Dexametasona	20/40 mg/día	I.V o V.O	Semanal. Valorar suspensión tras el ciclo 12.º	

**Medidas complementarias:**

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.
- En pacientes > 75 años, valorar ajustar dosis de dexametasona a 20 mg.

**Tabla 30: VD: BORTEZOMIB + DEXAMETASONA (10)**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8, 11	4-6 ciclos c/21 días
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	

**Medidas complementarias:**

- Aciclovir 800 mg/día
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.

**Tabla 31: DVCd: DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + CICLOFOSFAMIDA + DEXAMETASONA (10)**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-2 1 y 15 Ciclos 3-6 1 Ciclo ≥ 7	C/28 días
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 8, y 15 Ciclos 1-8	
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-8	
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-8	
	6 mg/día	I.V o V.O	1 y 2 Ciclo ≥ 9	

\* El día que coincida con daratumumab, administrar dosis de dexametasona dividida en 2 días (por ejemplo, daratumumab día 1, dexametasona 20 mg el día 1 y dexametasona 20 mg el día 2).

### Medidas complementarias:

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

### 11.2 Segunda línea de tratamiento en pacientes con recaída o progresión

**Tabla 32: DRd: DARATUMUMAB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-2 1 y 15 Ciclos 3-6 1 Ciclo ≥ 7	C/28 días
Lenalidomida	25 mg/día	V.O	1-21	
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1, 8, 15 y 22	

\* El día que coincida con daratumumab, administrar dosis de dexametasona dividida en 2 días (por ejemplo, daratumumab día 1, dexametasona 20 mg el día 1 y dexametasona 20 mg el día 2).

### Medidas complementarias:

- Premedicación daratumumab: 1h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

**Tabla 33: DVd: DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + DEXAMETASONA (10)  
Ciclo 1-8**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1, 8, y 15 Ciclos 1-3 1 Ciclos 4-8	C/21 días
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11	
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 11	

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

**Tabla 34: KRd: CARFILZOMIB + DEXAMETASONA + LENALIDOMIDA (10)**

Fármaco	Dosis		Vía	Días	Ciclos
Carfilzomib*	Ciclo 1.º	20 mg/m <sup>2</sup>	I.V	1 y 2	18 ciclos (combinación triple) c/28 días (valorar indiv. CFZ +18.º ciclo)
	Ciclos 2.º-12.º	27 mg/m <sup>2</sup>		8, 9, 15 y 16	
	Ciclos +13.º			1, 2, 8, 9, 15 y 16	
Dexametasona	20/40 mg/día		I.V o V.O	1, 8, 15 y 22	Hasta intolerancia/progresión
Lenalidomida	25 mg/día		V.O	1-21	

\* Dosis inicial: 20 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 del 1.er ciclo.

### Medidas complementarias:

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Pretratamiento carfilzomib: hidratación oral abundante + hidratación intravenosa (250-500 ml) antes de cada dosis durante el 1.er ciclo; valorar mantener en ciclos posteriores.
- En pacientes >75 años, valorar ajustar dosis de dexametasona a 20 mg.

**Tabla 35: Kd: CARFILZOMIB + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Carfilzomib*	20 mg/m <sup>2</sup>	I.V	Ciclo 1.º: 1 y 2	C/28 días progresión/ intolerancia
	56 mg/m <sup>2</sup>		Ciclo 1.º: 8, 9, 15 y 16	
			Ciclo 1.º: 8, 9, 15 y 16	
Dexametasona	20 mg/día	I.V o V.O	1, 2, 8, 9, 15,16, 22, 23	

### Medidas complementarias:

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Pretratamiento carfilzomib: hidratación oral abundante + hidratación intravenosa (250-500 ml) antes de cada dosis durante el 1.er ciclo; valorar mantener en ciclos posteriores.

**Tabla 36: POMALIDOMIDA + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Pomalidomida	4 mg/día	V.O	1-21	Indefinidos (hasta progresión/ intolerancia), c/28 días
Dexametasona	40 mg/día (20 mg en > 75)	I.V o V.O	1, 8, 15 y 22	

**Tabla 37: PoCydex: POMALIDOMIDA+ DEXAMETASONA+ CICLOFOSFAMIDA**  
(10)

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Pomalidomida	4 mg/día	V.O	1-21	Indefinidos (hasta progresión/intolerancia) c/28 días
Dexametasona	40 mg/día (20 mg en > 75)	I.V o V.O	Una vez a la semana	
Ciclofosfamida	50 mg/día (Guía GEM MMRR)	V.O	1-21	
	400 mg/m <sup>2</sup>		1, 8, 15	

**Medidas complementarias:**

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.
- En pacientes >75 años, valorar ajustar dosis de dexametasona a 20 mg.

**Tabla 38: DPD: DARATUMUMAB + POMALIDOMIDA + DEXAMETASONA** (10)

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-2 1 y 15 Ciclos 3-6 1 Ciclo ≥ 7	c/28 días
Pomalidomida	4 mg/día	V.O	1-21	
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1, 8, 15 y 22	
* El día que coincida con daratumumab, administrar dosis de dexametasona dividida en 2 días (por ejemplo, daratumumab día 1, dexametasona 20 mg el día 1 y dexametasona 20 mg el día 2).				

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.



- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

**Tabla 39: PVD: POMALIDOMIDA + BORTEZOMIB + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Pomalidomida	4 mg/día	V.O	1-14	Indefinidos (hasta progresión/ intolerancia), c/21 días
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C	Ciclos 1.º-8.º: 1, 4, 8, 11	
			Ciclo ≥ 9.º: días 1 y 8	
Dexametasona	20 mg/día (10 mg > 75 años)	I.V o V.O	Ciclos 1.º-8.º: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12	
			Ciclo ≥ 9.º: 1-2, 8-9	

**Medidas complementarias:**

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.
- En pacientes > 75 años, valorar ajustar dosis de dexametasona a 20 mg.

**Tabla 40: DARA-KD: DARATUMUMAB + CARFILZOMIB + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1.800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	Ciclos 1.º-2.º: semanal	Hasta progresión intolerancia, c/28 días
			Ciclos 3.º-6.º: quincenal	
			Ciclos 7.º en adelante: mensual	
Carfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup>	I. V	Ciclo 1.º: días 1, 2	
	20 mg/m <sup>2</sup>		Ciclos 1.º: 8, 9, 15 y 16 Ciclos 2.º en adelante: 1, 2, 8, 9, 15 y 16	
Dexametasona	40 mg/día (20 mg en > 75)	I.V o V.O	Semanal	

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.

- Pretratamiento carfilzomib: hidratación oral abundante + hidratación intravenosa (250-500 ml) antes de cada dosis durante el 1.er ciclo; valorar mantener en ciclos posteriores.

**Tabla 41: DARATUMUMAB MONOTERAPIA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	Ciclos 1.º-2.º: semanal	Semanas 1-8 (8 dosis)
			Ciclos 3.º-6.º: cada 2 semanas	Semanas 9-24 (8 dosis)
			Ciclos +7.º: cada 4 semanas	Semanas 24+

\*Hasta progresión/intolerancia

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina (o antihistamínico equivalente) 5 mg i.v. o v.o. + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o. Metilprednisolona 100 mg i.v., a partir de la 3.ª dosis, metilprednisolona 60 mg v.o. antes de la infusión.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Posmedicación. Corticosteroide: se debe administrar metilprednisolona oral en dosis bajas ( $\leq 20$  mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de daratumumab ( $\leq 20$  mg) o equivalente.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Valorar Seprin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

**Tabla 42: LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (Rd) <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Lenalidomida	25mg/día	V.O	1-21	Indefinido (hasta progresión/ intolerancia), c/28 días
Dexametasona-D: dosis estándar	20mg/m <sup>2</sup> 40 mg totales (20 mg en > 75 años)	I.V o V.O	1-4, 9-12, 17-20 (4 ciclos) 1-4 (siguientes ciclos)	
Dexametasona-d: dosis baja			1, 8, 15, 22	

**Medidas complementarias:**

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.
- En pacientes >75 años, valorar ajustar dosis de dexametasona a 20 mg.

En los siguientes esquemas terapéuticos se muestran los clásicos por vía oral:

**Tabla 43: MELFALÁN + PREDNISONA (10)**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Melfalán (en ayunas)	0,25 mg/kg o 9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4	12 ciclos de 4-6 semanas
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.		

**Medidas complementarias:**

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Si creatinina >2 mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán
- Valorar ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, mantener cada 8 h si precisa.

**Tabla 44: CICLOFOSFAMIDA + PREDNISONA (10)**

**Esquema A**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Ciclofosfamida	50 mg cada 48 h	p.o.	Días alternos	Continuo
Prednisona	50 mg cada 48 h	p.o.		

**Medidas complementarias:**

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Si creatinina >2 mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán
- Valorar ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, mantener cada 8 h si precisa.

### Esquema B

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	Número variable cada 4-6 semanas
	600-1,000 mg/m <sup>2</sup>	I.V	1	
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	

#### Medidas complementarias:

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Valorar ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, mantener cada 8 h si precisa.

**Tabla 45: DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Dexametasona altas dosis	20 mg/m <sup>2</sup> o 40 mg totales	V.O	1-4, 9-12, 17-20	Número variable, cada 5 semanas

**Tabla 46: TALIDOMIDA + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Talidomida	50 → 100 → 200 mg (en pacientes mayores, máximo 100 mg)	V. O	1-14 → 15-28 → 29 y siguientes	12 ciclos, cada 4 semanas
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> o 40 mg totales		1-4	

**Tabla 47: TALIDOMIDA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Talidomida	50 → 100 → 200 mg	V.O	1-14 → 15-28 → 29 y siguientes	Continuo, número variable

### 11.3 Terapia de Mantenimiento

La terapia de mantenimiento está indicada después TPCH. También se debe considerar la terapia de mantenimiento después de completar 8-12 ciclos de terapia inicial en pacientes tratados sin TPCH. La lenalidomida es el estándar de atención para la terapia de mantenimiento para la mayoría de los pacientes. El mantenimiento con lenalidomida está asociado con un aumento de 2 a 3 veces en el riesgo de segundos cánceres y los pacientes deben ser asesorados y monitoreados al respecto. <sup>(12)</sup>

Las terapias a base de bortezomib se prefieren para mantenimiento en pacientes con alto riesgo. Se administra cada dos semanas y ha demostrado que mejora la SG, particularmente en pacientes con del (17p). <sup>(11)</sup> Ixazomib solo se recomienda como mantenimiento después del trasplante. <sup>(12)</sup> En relación al uso de Daratumumab varios estudios demostraron su eficacia en el aumento de la respuesta completa en pacientes recién diagnosticados y en recaída. <sup>(20, 21)</sup>

**Tabla 48: Mantenimiento con lenalidomida (10 mg) hasta progresión o toxicidad en pacientes candidatos a TCPH <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Lenalidomida	10 mg	V.O	Todos los días 1-28	C/28 días

#### Medidas complementarias:

\* Tras 3 ciclos, valorar aumentar la dosis a 15 mg/día si tiene buena tolerancia.

- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

**Tabla 49: Mantenimiento 3 años cada 3 meses en paciente no candidatos a TCPH con Bortezomib <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 1	Cada 3 meses
Prednisona	50 mg	V.O	1-4	

#### Medidas complementarias:

- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido/día.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.

- Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, valorar mantener cada 8 h si precisa.
- Si creatinina > 2 mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán.
- Valorar ondansetrón 8 mg previo a tratamiento, mantener cada 8 h si precisa.

**Tabla 50: Ciclo  $\geq$  9 (mantenimiento): Daratumumab <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1	C/28 días

**Medidas complementarias:**

- Premedicación daratumumab: 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg i.v. (o antihistamínico equivalente, v.o. o i.v.) + paracetamol 650 mg o 1.000 mg v.o.
- Valorar montelukast 10 mg v.o.
- Considerar intensificar premedicación si enfermedad pulmonar previa.
- Omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil 1 comprimido.
- Valorar Septrin Forte® profiláctico.
- Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.
- HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día.

## Tratamiento de Amiloidosis

### Pacientes no candidatos a trasplante <sup>(10)</sup>

**Tabla 51: DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + CICLOFOSFAMIDA+ DEXAMETASONA\***

#### Ciclos 1-6 <sup>(10)</sup>

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	Días 1, 8, 15 y 22 Ciclos 1-2 Días 1 y 15 Ciclos 3-6	C/28 días
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 8, 15 y 22	
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup>	V.O		
Dexametasona	20 mg/día*	I.V o V.O	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23	

\* Los ciclos 3-6, la dexametasona son 20 mg los días 1, 2, 15 y 16, y 40 mg los días 8 y 22, cuando no coincide con la administración de daratumumab

#### Ciclos $\geq 7$ \* <sup>(10)</sup>

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Daratumumab	1800 mg o 16 mg/kg	S.C o I.V	1	c/28 días

#### Aspectos para recordar:

Efectos secundarios de bortezomib:

- Profilaxis para virus herpes simple: aciclovir 800 mg/día.
- Hidroxil B12, B6, B1 1 comprimido por vía oral cada día.
- Alimentos ricos en magnesio y quinina (manzana, plátano).

Reducción de la dosis por neuropatía:

- Grado 1: no se modifica la dosis.
- Grado 1 con dolor o grado 2: reducir la dosis a 1 mg/m<sup>2</sup>/día.
- Grado 2 con dolor o grado 3: interrumpir hasta la resolución de los síntomas. Reiniciar a 0,7 mg/m<sup>2</sup>/día y valorar una única administración semanal.
- Grado 4: suspender el tratamiento de forma definitiva.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Tratamiento antiemético: ondansetrón 8 mg i.v. antes de iniciar QT. Posteriormente, ondansetrón v.o. cada 8 horas.

- En los pacientes mayores de 70 años, con bajo peso (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>), hipervolemia, diabetes mellitus mal controlada o intolerancia a esteroides, valorar reducir la dosis a 20 mg/día.

**DARATUMUMAB (anti-CD38)-DARZALEX®:** interfiere en las pruebas pretransfusionales (se une al CD38 expresado en los hematíes, presentando prueba de antiglobulinas indirecta o Coombs indirecto positivo). La determinación del grupo ABO y la del Rh no se afectan. Se recomienda fenotipado extensivo previo al inicio del tratamiento para evitar retrasos en la transfusión. Comunicar a los servicios de transfusión de los pacientes que se traten o hayan sido tratados con daratumumab. Se recomienda transfusión de hematíes con antígeno Kell negativo, si es necesario.

**En la descripción de la tabla 51 incluyendo el ciclo  $\geq 7$  aplica para pacientes candidatos a trasplante\***

**Tabla 52: MELFALÁN + PREDNISONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Melfalán	10 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	C/28 días
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>			

**Aspectos complementarios a recordar:**

- Antiemético: granisetron 1 mg/día u ondansetrón 8 mg/8 h v.o.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Si creatinina >2 mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán.

**Tabla 53: MELFALÁN + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Melfalán	10 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	C/28 días
Dexametasona	40 mg total			

**Aspectos complementarios a recordar:**

- Antiemético: granisetron 1 mg/día u ondansetrón 8 mg/8 h v.o.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Si creatinina > 2 mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán.
- Si edad > 75 años: reducción del 50% de la dosis de dexametasona.
- Duración tratamiento: 1 año.



**Tabla 54: BORTEZOMIB + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8 y 11	C/21 días × 6-8 ciclos
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1-4, 9-12	

**Aspectos complementarios a recordar:**

- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.

**Para los efectos secundarios de bortezomib se aconseja:**

- Hidroxil B12, B6, B1 1 comprimido vía oral cada día.
- Aciclovir 800 mg al día vía oral.
- Tomar alimentos ricos en magnesio (manzana/plátano).
- Tomar bebidas ricas en quinina.

**Tabla 55: BORTEZOMIB + MELFALÁN + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 4, 8, 11	c/21 días × 6-8 ciclos
Melfalán	10 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-4	c/ 28 días
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> total		1-4, 9-12	c/21 días × 6-8 ciclos

**Aspectos complementarios a recordar:**

- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.

**Para los efectos secundarios de bortezomib se aconseja:**

- Hidroxil B12, B6, B1 1 comprimido vía oral cada día.
- Aciclovir 800 mg al día vía oral.
- Tomar alimentos ricos en magnesio (manzana/plátano).
- Tomar bebidas ricas en quinina.

**Aspectos complementarios a recordar sobre melfalán:**

- Antiemético: granisetron 1 mg/día u ondansetrón 8 mg/8 h v.o.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Si creatinina > 2 mg/dl: reducción del 50% de la dosis de melfalán.
- Si edad > 75 años: reducción del 50% de la dosis de dexametasona.

**Tabla 56: BORTEZOMIB + DEXAMETASONA + CICLOFOSFAMIDA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Bortezomib	1 ó 1.5 mg/m <sup>2</sup>	S.C o I.V	1, 8, 15, 22	C/35 días × 6-8 ciclos
Dexametasona	20 mg/día	V.O		
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup> (máximo 500 mg)			

**Aspectos complementarios a recordar:**

- Hidratación i.v.: no precisa.
- Antiemético: ondansetrón 8 mg i.v. o granisetron 1 mg i.v. antes de iniciar la quimioterapia; luego seguir con granisetron 1 mg/día u ondansetrón 8 mg/8 h p.o.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.

**Para efectos secundarios de bortezomib se aconseja:**

- Hidroxil B12, B6, B1 1 comprimido vía oral cada día.
- Aciclovir 800 mg al día vía oral.
- Tomar alimentos ricos en magnesio (manzana/plátano).
- Tomar bebidas ricas en quinina.

Si edad > 75 años: reducción del 50% de la dosis de dexametasona.

**Tabla 57: LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA <sup>(10)</sup>**

Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos
Lenalidomida*	10 mg/m <sup>2</sup>	V.O	1-21	C/28 días Indefinido
Dexametasona	40 mg/día	I.V o V.O	1, 8, 15, 22	C/28 días Ciclos 1-6

\* La dosis de lenalidomida se aumentará a 15, 20 y 25 mg si tolerancia

**Aspectos complementarios a recordar:****La dosis de lenalidomida debe ajustarse al aclaramiento de creatinina:**

- Insuficiencia renal leve (CLcr ≥ 50 ml/min) 25 mg una vez al día (dosis completa).
- Insuficiencia renal moderada (30 ≥ CLcr < 50 ml/min) 10 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis) 15 mg en días alternos.
- Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis) 15 mg, 3 veces por semana después de cada diálisis.

- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Profilaxis antitrombótica: se aconseja heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas al menos durante los primeros 4 ciclos.

**Tabla 58: CICLOFOSFAMIDA + DEXAMETASONA (AI en pacientes frágiles)**

Fármaco	Dosis	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días	Ciclos
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	SG 5% (500 ml)	1 hora	I.V	1	C/28 días
Dexametasona	20 mg/día (Dosis total)	-	-	I.V o V.O	1, 8, 15, 22	

**Aspectos complementarios a recordar:**

- Antiemético: ondansetrón 8 mg i.v. o granisetron 1 mg i.v. antes de iniciar la quimioterapia; luego seguir con granisetron 1 mg/día u ondansetrón 8 mg/8 h p.o.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día.
- Duración tratamiento: 1 año si es bien tolerado.

**11.4 Terapias Novedosas**

Entre las terapias novedosas aprobadas para el tratamiento de MM se encuentran:

**Teclistamab:** es un anticuerpo biespecífico de compromiso de células T de primera clase para el tratamiento del MM. Este activa el sistema inmunitario al unirse al grupo de receptores de diferenciación 3 (CD3) expresado en la superficie de las células T y al antígeno de maduración de células B (BCMA) expresado en la superficie de las células MM y algunos linajes B sanos. células. Se ha demostrado que es eficaz en un ensayo fundamental que demostró una tasa de respuesta general de más del 60% en pacientes con tratamiento previo intensivo. Este está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM recidivante o refractario. <sup>(13)</sup> Este medicamento posee registro sanitario en nuestro país, sin embargo, no está disponible para su uso.

Las siguientes terapias novedosas aún no poseen registro sanitario ni están disponibles en el país, no obstante, estas terapias han sido estudiadas y han demostrado ser beneficiosas para los pacientes con MM.

**Elranatamab** y el **talquetamab:** anticuerpos biespecíficos utilizados en pacientes con MM en recaída o refractario. Ambos medicamentos no están disponibles en el país.

**Melfalan flufenamida:** es un agente alquilante (quimioterapia) utilizado en combinación con dexametasona para tratar a pacientes adultos con MM recidivante y

refractario (MMRR) a 3 tipos principales de medicamentos (inhibidor de la proteasoma, agente inmunomodulador, inhibidor de CD38) y que han recibido al menos 4 terapias previas. <sup>(14)</sup>

**El istatuximab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD38 que se ha mostrado prometedor en el mieloma múltiple refractario en recaída. <sup>(12)</sup>

**Idecabtagén vicleucel:** (Terapia de células T con CAR) utilizado en pacientes con MMRR después de por lo menos 4 tratamiento previos. <sup>(15)</sup>

### 11.5 Toxicidad potencial de los fármacos

La fragilidad determina en gran medida la susceptibilidad del paciente a los efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Las reducciones o interrupciones de la dosis pueden poner en peligro las tasas de respuesta, afectar la calidad de vida y afectar la SG. <sup>(16)</sup> A continuación, se describen los eventos adversos de los principales esquemas de tratamiento. <sup>(5)</sup>

**Tabla 59: Efectos adversos de los Agentes o combinaciones más usados en MM <sup>(5)</sup>**

Medicamentos	Toxicidades
Bortezomib/ Lenalidomida/ Dexametasona	Neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, neuropatía sensorial, fatiga, constipación, edema periférico, dolor muscular, rash, diarrea, náuseas, dolor neuropático, insomnio, hiperglicemia, mareos, disnea, prurito, ansiedad, resequedad de piel, visión borrosa, hipokalemia.
Bortezomib/ Talidomida/ Dexametasona	Constipación, neuropatía periférica, rash, fiebre, edema periférico eventos gastrointestinales, trombosis venosa, toxicidad cardíaca.
Bortezomib/ Ciclofosfamida/ Dexametasona	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, hiperglicemia, diarrea, hipokalemia, neuropatía, trombosis.
Daratumumab/ Bortezomib/ Dexametasona	Trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica, diarrea, fatiga, tos, constipación, disnea, insomnio, edema periférico, astenia.
Daratumumab/ Lenalidomida/ Dexametasona	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, diarrea, fatiga, constipación, tos, espasmos musculares, náuseas, disnea, vómitos, astenia.
Pomalidomida/ Ciclofosfamida/ Dexametasona	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, trombosis/embolismo, fatiga, hiperglicemia, hiponatremia, neuropatía periférica, edema periférico, náuseas.
Bortezomib/ Dexametasona	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, trombosis, fatiga, rash, síntomas gastrointestinales, desórdenes cardíacos, neumopatía, neuropatía periférica.

Lenalidomida/ Dexametasona	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, fatiga, eventos cardiacos, constipación, diarrea, náuseas, rash, edema periférico, neuropatía periférica.
Melfalan	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, trombosis/ embolismo, neuropatía periférica, fatiga o somnolencia, eventos cardiacos, constipación, rash.

Fuente: adaptado de: Oncosalud: Diagnóstico, Clínica y Tratamiento del Cáncer. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM).<sup>5</sup>

## 11.6 Manejo de las complicaciones frecuentes en pacientes con MM.

**Tabla 60: Complicaciones más frecuentes y su manejo**

Complicación	Frecuencia	Mecanismo por la que ocurren	Manejo
Infección	80%	Interacción entre los citotóxicos. complicaciones relacionadas con la enfermedad  Hipogammaglobulinemia importante.	Levofloxacina 500 mg día, por 12 primeras semanas.  Antivirales (Aciclovir 800 mg día para pacientes usen bortezomib, carfilzomib y Daratumumab)  Valaciclovir (500 mg por día), o famciclovir (500 mg cada 8 horas) para prevenir la infección por Virus de Herpes Simple (VHS) y Virus de Varicela Zoster (VVZ).  Daratumumab seropositivos con VVZ se recomienda profilaxis con Aciclovir 1 semana antes de iniciar el tratamiento y al menos 12 semanas después de su interrupción.
Hipercalemia	20%	Incremento de la resorción ósea mediada por citosinas	Hidratación abundante hasta 150ml/hora de sueros isotónicos  Diuréticos de asa, mantener una diuresis >2.5 L/24h.  Corticoides (Dexametasona (20-40 mg/24h) o Hidrocortisona (100 mg/8-12h).  Bifosfonatos (BF) como el Ácido Zoledrónico en dosis única de 4 mg/mes.  Se recomienda suspender el BF 90 días antes y después de procesos dentales invasivos.
Anemia	75%	Inducción de la apoptosis de los eritroblastos por	rEPO- $\alpha$ vía subcutánea (s.c.) a dosis fija de 10.000 UI 3 veces por semana o 40.000 UI semanales

		parte de las células del mieloma	rEPO-β vía s.c. a dosis fija de 30.000 UI semanales.  Darbepoetina-α vía s.c. a dosis de 2.25 mcg/Kg semanal o a dosis fija de 500 mcg. cada 3 semanas.
Enfermedad ósea	70-80%	Activación de osteoclastos	BF en pacientes con MM sintomático independientemente de la presencia de lesiones óseas durante un máximo de 2 años.  En pacientes con falla renal severa evaluar el uso de denosumab.  Pamidronato: 90 mg EV en infusión no menor de 2-4 horas. Pamidronato 30 mg EV se recomienda especialmente en casos de insuficiencia renal, no debiendo administrarse con depuración menor a 30 ml/min.  Ácido Zoledrónico: 4 mg EV en infusión de 15-30 min por 2 años.  Higiene bucal y evitar maniobras invasivas (extracciones)  Calcio y Vitamina D.  Fracturas vertebrales de más 50% con inestabilidad (inyección intralesional de un cemento metacrilato metilo con cifoplastia o vertebroplastia)  Se recomienda suspender el BF 90 días antes y después de procesos dentales invasivos.
Dolor óseo/compresión medular	65%	Activación de osteoclastos	Analgésicos (narcóticos y el acetaminofén), en caso de dolor intenso fentanilo u oxicodona.  Radioterapia: Preferiblemente 30 Gy en 2 semanas, secciones fraccionadas. Individualizar a cada paciente.
Síndrome de hiperviscosidad	2-6%	El aumento de los niveles plasmáticos de la paraproteína da lugar a la hiperviscosidad sanguínea y sus complicaciones. <sup>17</sup>	Plasmaféresis en conjunto con el tratamiento del MM.
Trombosis	3-10%	Aumento de los niveles de factor de von Willebrand, fibrinógeno y factor VIII, resistencia	Heparina de bajo peso molecular. Primeros 4 a 6 meses. Aspirina (sin factores de riesgos luego de 4 meses de HBPM)

		adquirida a la proteína C activada, disminución de los niveles de proteína S, entre otros.	ACOD, ya sean inhibidores del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán, betrixabán) o IIa (dabigatrán), son una opción atractiva para la profilaxis de la TEV en el mieloma, ya que no requieren control a dosis habituales y evitan que los pacientes reciban inyecciones subcutáneas.
Insuficiencia renal	20 a 30%	Multifactorial, puede haber depósitos de cilindros de cadenas ligeras	Hidratación adecuada al menos 3 Lt/día Ajuste de dosis según función renal como los bifosfonatos, lenalidomida, entre otros. Plasmaféresis Diálisis según sea el caso IR leve o moderada (CICr 30-60 ml/min): es recomendable reducir la dosis de Ácido Zoledrónico IR severa (CICr <30 ml/min o Cr(s) >3.0 mg/dL): parece más seguro el empleo de Pamidronato (PAM) (dosis de 30 mg) en lugar de AZ, además de prolongar el tiempo de infusión a 4-6 h. Denosumab podría ser una alternativa viable a los bifosfonatos. Es un anticuerpo monoclonal humano que se une e inhibe la señalización de RANKL y, por lo tanto, bloquea la activación de los osteoclastos. No se excreta por el riñón.
Neuropatía Periférica	10-15%	Depósitos perineuronales o perivasculares de amiloide.	El dolor neuropático suele responder mal a la analgesia convencional. La medida más eficaz es benzodiacepinas, amitriptilina, gabapentina o pregabalina* (Ver Anexo D)

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021.<sup>3</sup> European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica.<sup>19</sup> Oncosalud: Diagnóstico, Clínica y Tratamiento del Cáncer. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM) <sup>5</sup>

## **12. CRITERIOS DE INGRESO DEL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE**

El paciente que según evaluación clínica pueda clasificarse con:

- Un aclaramiento de creatinina <60ml/min con datos de descompensación para un mejor control e hidratación intravenosa y monitoreo.
- MM de alto riesgo, con características clínicas de compromiso sistémico y/o que presenten infecciones, o complicaciones del tratamiento.
- Riesgo intermedio que presentan comorbilidades.
- Compresión medular, fracturas patológicas y/o alteraciones neurológicas.

## **13. CRITERIOS DE EGRESO DEL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE**

- El paciente que mejore su condición de descompensación clínica o metabólica luego de la aplicación de las medidas utilizadas para la corrección del mismo y monitoreo estricto de manera ambulatoria con un equipo multidisciplinario.

## **14. ORIENTACIÓN AL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Explicar al paciente que el MM es un cáncer de cierto tipo de glóbulos blancos que son los que combaten las infecciones del cuerpo, normalmente se fabrican en el centro de los huesos (médula ósea). Cuando las personas tienen MM, la médula ósea produce demasiados de estos glóbulos blancos y no suficientes de los glóbulos normales que el cuerpo de una persona necesita, lo que puede provocar síntomas como:

- Dolor de huesos o huesos que se rompen con facilidad
- Náuseas, vómitos, confusión o más sed de lo habitual
- Sensación de debilidad, cansancio o dificultad para respirar más de lo habitual
- Visión borrosa
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en el pecho, la espalda baja o las piernas
- Enfermarse más fácilmente
- Perder peso sin estarlo intentando
- Todos estos síntomas también pueden ser causados por afecciones que no son mieloma múltiple, pero si tiene estos síntomas, informe a su médico

### **Otras consideraciones a tener en cuenta:**

- Consulte a su médico cualquier duda que tenga sobre su tratamiento, efectos secundarios o situaciones que se presenten durante el tratamiento y siga las indicaciones sobre visitas y pruebas programadas.
- Si tiene dolor, notifique a su médico quien evaluará la necesidad de referirlo con otro especialista quien le ayudará con el manejo del dolor.
- Es importante la buena alimentación y llevar una vida sana.



- Los pacientes con MM tienen alto riesgo de fracturas, por lo que puede realizar actividad física siempre y cuando sea autorizada por un personal de salud calificado (ortopedista, fisiatra, neurocirujano o médico tratante).

## 15. INDICADORES

Proceso de atención	Indicador
Tratamiento	Porcentaje de pacientes diagnosticados con MM en estadio temprano
	Porcentaje de pacientes en remisión completa en primera línea de tratamiento
	Porcentaje de pacientes recaídos y refractarios según la línea de tratamiento

## 16. BIBLIOGRAFÍA

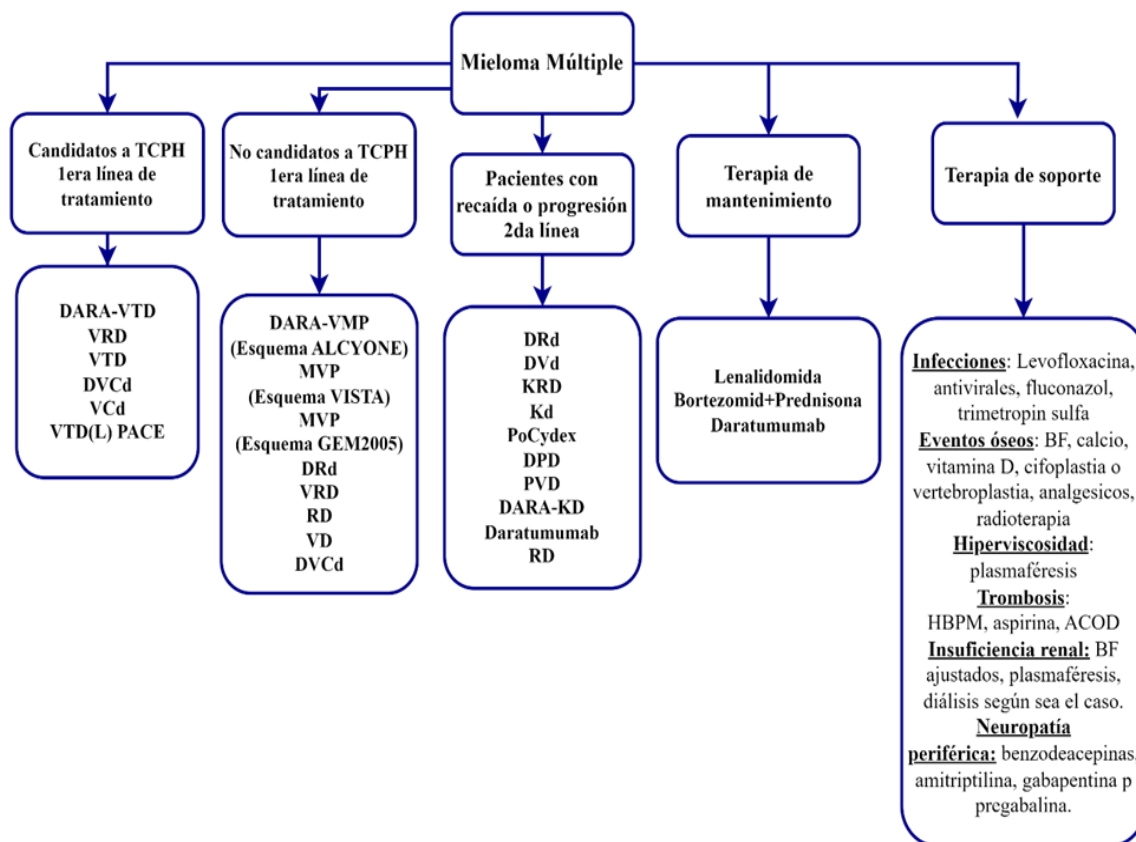
1. Ramos-C, Madera-C, Santoyo-A, Rojas-E, Olarte-I, Martínez-A, et al. Mieloma múltiple: consideraciones especiales sobre el diagnóstico. Rev. Colomb. Cancerol. [Internet]. 2021 [citado 15 de marzo 2023] 25(2):93-102. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-90152021000200093](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152021000200093)
2. Gandolfi-S, Prada-C, Richardson-P. How I treat the young patient with multiple myeloma. Blood. The American Society of Hematology [Internet]. [citado 29 julio 2021] 2018;132 (11):1114-1124. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/132/11/1114/39366/How-I-treat-the-young-patient-with-multiple>
3. Alcade-Rodrigo M, Antonio-Rebollo M, Auñón-Sanz C, Espi-Soldevilla C, et al. ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. [Internet] Cataluña: Instituto Catalán de la Salud (Institut Català de la Salut); 2021 [Citado 29 de julio 2021]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5829/ICO\\_ICS\\_praxis\\_tratamiento\\_medico\\_irradiacion\\_mieloma\\_multiple\\_2021\\_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5829/ICO_ICS_praxis_tratamiento_medico_irradiacion_mieloma_multiple_2021_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
4. Abello V, Enciso L, Mantilla W; Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. Colombia. 2020; Disponible en: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2020-06/GPC-MIELOMA-MULTIPLE-V-PROFESIONAL-salud.pdf>.
5. Aliaga K, Serrano M, Alcarraz C; Oncosalud: Diagnóstico, Clínica y Tratamiento del Cáncer. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM). [Internet]. Perú. 2018; [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/06/197-2020.pdf>.
6. División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud, Protocolo clínico: Mieloma Múltiple y otras Gammopatías Monoclonales (Actualización). [Internet]. Chile.2020; [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230>
7. Corzo A, Fantl D, Garate, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Gammopatías monoclonales [Internet]. 2021 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <http://mieloma.org.ar/publicaciones/>

8. Curutchet M, Kusminsky G, Labanca V, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Mieloma Múltiple [Internet]. 2012 [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: [http://sah.org.ar/docs/289-316.6.SAH\\_GUIA2012\\_MielomaMultiple.pdf](http://sah.org.ar/docs/289-316.6.SAH_GUIA2012_MielomaMultiple.pdf)
9. Peña J, Aguilar J, Alcivar L, Álvarez-Vera José L. et al. Consenso Mexicano de Mieloma Múltiple. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2020 [citado 29 julio de 2021]; 156(Suppl 2): 1-49. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132020000800001](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000800001)
10. Salinas R, Artaza G, Bastidas G, et al. Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna Pethema. 8a ed. (PETHEMA, ed.);2021.
11. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. [Internet]. 2014. J Clin Oncol. [citado 21 de julio de 2021]. ;32(6):587-600.Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.48.7934>
12. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. [Internet] 2020; 95(5):548-567. Erratum in: Am J Hematol ;95(11):1444. PMID: 32212178. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25791>
13. Hua G, Scanlan R, Straining R, Carlson DS. Teclistamab-cqyv: The First Bispecific T-Cell Engager Antibody for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [Internet]. 2023 J Adv Pract Oncol. [citado 7 de julio de 2023]. ;14(2):163-171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10062534/>
14. Nadeem O, Mateos MV, Efebera YA, et al. Melphalan flufenamide for relapsed/refractory multiple myeloma. Drugs Today (Barc). [Internet]. 2022 ;58(8):407-423. [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983927/>
15. Instituto Nacional del Cáncer. Se aprobó una terapia de células T con CAR para tratar el mieloma múltiple - Instituto Nacional del Cáncer. Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. [Internet] 2021. [citado 20 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2021/fda-idecabtagene-celulas-t-car-mieloma-multiple>

16. Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos et al. How I treat elderly patients with plasma cell dyscrasias. *Aging (Albany NY)*. [Internet]. 2018. [citado 20 de enero de 2022] 18;10(12):4248-4268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326666/>
17. Ramón L, Avila O, Izquierdo L, Espinosa E, et al. Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [Internet]. 2013 [citado 10 de julio 2023]; 29(3): 259-271. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000300006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300006)
18. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma – choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol*. [Internet]. 2018; [citado 10 de julio 2023]; 183(4):538-556. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15684>
19. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. [Internet]. 2015; [citado 29 de julio 2021]; 100(10):1254-1266. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/7519>
20. Rifkin R, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab (DARA) Maintenance Therapy Improves Depth of Response and Results in Durable Progression-Free Survival (PFS) Following Dara Plus Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone (CyBorD) Induction Therapy in Multiple Myeloma (MM): Update of the Lyra Study. *Blood*. [Internet]. 2019; [citado 26 de julio 2023] Disponible en: [https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement\\_1/863/427126/Daratumumab-DARA-Maintenance-Therapy-Improves](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/863/427126/Daratumumab-DARA-Maintenance-Therapy-Improves)
21. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma: final results of the LYRA study, *Leukemia & Lymphoma*, [Internet]. 2022; [citado 26 de julio 2023]; 63:10, 2383-2392. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2022.2076847>

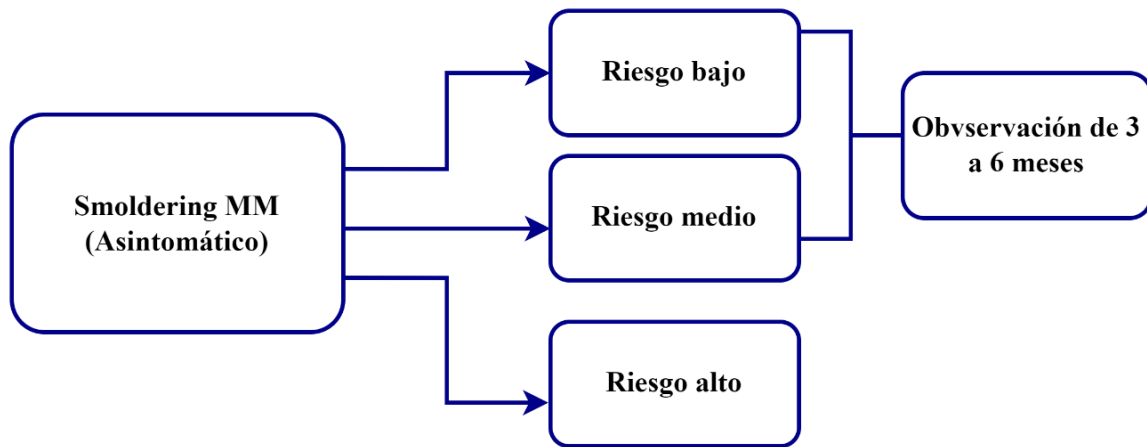
## 17. ANEXOS

### Anexo A: Manejo multidisciplinario de MM



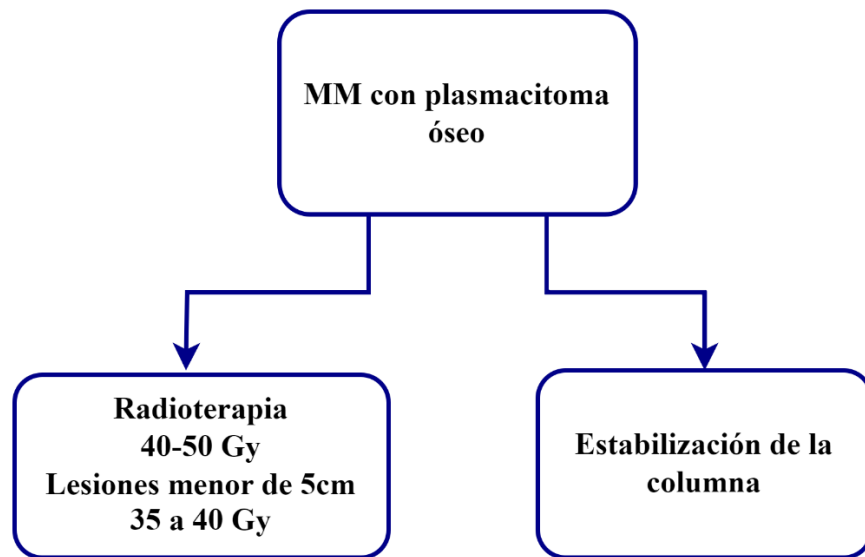
Fuente: Adaptación de Oncosalud: Diagnóstico, Clínica y Tratamiento del Cáncer. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM) <sup>5</sup>. Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna Pethema. 8a ed. (PETHEMA, ed.);2021.10.

## Anexo B: Tratamiento de Smoldering MM (Asintomático)



Fuente: Adaptación de Oncosalud: Diagnóstico, Clínica y Tratamiento del Cáncer. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM) <sup>(5)</sup>

## Anexo C: Tratamiento de Mieloma con plasmocitoma óseo



Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021. <sup>(3)</sup>

#### **Anexo D: Dosis de fármacos para la neuropatía periférica**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis de inicio (mg/día)</b>	<b>Dosis máxima (mg/día)</b>
Amitriptilina	10	75
Pregabalina	150 (en 2 dosis)	600 (2 a 3 dosis)
Duloxetina	60	120
Tramadol	50-100	400
Gabapentina	600-900 (en 2 o 3 dosis)	3.600

Fuente: ICO-ICS Praxis Para El Tratamiento Médico y Con Irradiación Del Mieloma Múltiple. 2021. <sup>(3)</sup>





Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,  
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514

Teléfono: (809) 541-3121

[www.msp.gob.do](http://www.msp.gob.do)

RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

