

# 8

Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH y sus contenidos están libres de copyright, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen

ISSN  
2445-1010 (Internet)  
2445-1029 (Impresa)

Marzo de 2017

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

Comité Editorial:  
Santiago Bonanad  
Amando Blanquer  
Rafael Andreu



# Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

## Publicación oficial de la AVHH



<http://www.avhh.org/>

**LaFe**  
Departament de Salut

### Desafíos en Mieloma

2ª edición  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe

**Directores:**  
Amando Blanquer  
Santiago Bonanad

**Secretaría técnica:**  
Unidad de Relaciones  
Institucionales del Hospital  
Universitari i Politècnic La Fe

13 y 14 de febrero de 2017  
18:00 a 20:00 horas  
Hospital La Fe, Aula H004  
Duración: 7 horas  
Inscripciones:  
[http://laufefe.com/web\\_courses/236](http://laufefe.com/web_courses/236)

Organizado por: **avhh.org**

Aval científico solicitado a: **SEHH** (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia)

Con el patrocinio de: **Celtrac**

Participación de acreditación: **CEAC**

## Monográfico 2ª Ed. Curso Desafíos en Mieloma



La AVHH es una Sociedad Científica sin ánimo de lucro fundada en 2006 que reúne a profesionales relacionados con la Hematología y la Hemoterapia en la Comunidad Valenciana. La Asociación se constituyó el 7 de abril de 2006 y está inscrita en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

La Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia, AVHH, es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos dirigida fundamentalmente a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad, en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados. Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y, también, los licenciado universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad. La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

**Depósito Legal:** V451-2016

**ISSN:** 2445-1010 (Ed. Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)

**Impreso** en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic SL

**Editor:** Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)

**Comité Editorial:** Santiago Bonanad, Amando Blanquer, Rafael Andreu

Todo el material incluido en esta publicación refleja la opinión de sus autores y es propiedad de la AVHH. La utilización de esta información es libre, pero debe citarse la fuente si se emplea públicamente.

**Rev Val Hematol Hemoter (2017);8**

# Contenido

## 03 Editorial

## 04 Monografías

04 · Citogenética molecular del mieloma múltiple. **Samuel Romero, José Cervera.**

09 · Complicaciones infecciosas en el mieloma múltiple. **Ana Peris.**

16 · Complicaciones neurológicas del mieloma múltiple. **María José Ibáñez-Juliá, Luis Bataller.**

19 · Complicaciones renales en el mieloma múltiple. **Ana Peris.**

23 · Tratamiento farmacológico del dolor en mieloma múltiple. **Pilar Argente, María Angeles Canós, Francisco Femenia.**

27 · Tratamiento no farmacológico en pacientes con mieloma: El papel de la Psicología en el manejo del dolor. **María García-Dasí.**

32 · Terapias inmunológicas. **Juan José Lasarte.**

35 · Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en mieloma múltiple. **Mario Arnao, Rafael Andreu, Samuel Romero, Alberto Montava, Carlos Carretero, Rafael Hernani, M<sup>a</sup> Fernanda Martinez, Isidro Jarque.**

37 · Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en mieloma múltiple. **José Luis Piñana, Juan Montoro, Ignacio Lorenzo, Jaime Sanz.**

39 · Optimización del tratamiento del paciente anciano con mieloma múltiple. **Javier de la Rubia, María J Cejalvo, Paz Ribas.**

# Editorial

Estimado lector:

Una vez más es un placer poner en tus manos un número monográfico de la Revista de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia dedicado en esta ocasión al mieloma múltiple, basado en las ponencias de un curso denominado “Desafíos en mieloma”.

Como sin duda sabrás, el mieloma múltiple es probablemente una de las neoplasias hematológicas en las que mayores progresos ha habido en los últimos 10 años. Los cambios en la terapéutica han sido impresionantes, desde un agente único (melfalán) a un número difícil de calcular de potenciales combinaciones y secuencias. La complejidad actual del mieloma múltiple hace cada vez más necesario proporcionar formación continuada en aspectos del mieloma múltiple que habitualmente se soslayan ante la avalancha de información proporcionada por los múltiples ensayos clínicos llevados a cabo en esta enfermedad en los últimos años.

Los artículos que aquí se ofrecen proceden de las revisiones realizadas para el curso mencionado, con un recorrido amplio desde la ciencia básica (citogenética molecular, epigenética), diagnóstico (enfermedad residual mínima por citometría de flujo y por imagen), a las complicaciones clínicas (trombóticas, infecciosas, neurológicas, nefrológicas), el tratamiento de soporte (control nutricional, tratamiento farmacológico y no farmacológico del dolor), las terapias inmunológicas, y el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos (autólogo y alogénico), así como la optimización del tratamiento del paciente anciano.

Esperamos que esta revisión contribuya a estimular el interés por esta enfermedad y a mejorar la asistencia de los pacientes desde un enfoque multidisciplinar.



**Isidro Jarque Ramos**

**Organizador del Curso Monográfico: Desafíos en Mieloma 2 Ed. (2017)**

## Desafíos en el Diagnóstico y en la Clínica

## Citogenética molecular del mieloma múltiple

Samuel Romero, José Cervera.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

## Introducción

Las gammopatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de enfermedades clonales de células plasmáticas genéticamente complejas y heterogéneas. Engloban desde entidades pre-malignas, como la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o el mieloma múltiple (MM) quiescente, hasta neoplasias malignas como el MM.

Aunque en la mayoría de pacientes con MM se detectan alteraciones citogenéticas recurrentes, el estudio citogenético convencional o la hibridación in situ fluorescente (FISH) es normal en alrededor de un 10% de los casos.<sup>1</sup> En el 90% restante, se observa un cariotipo hiperdiploide en el 50% de los pacientes y alteraciones citogenéticas no numéricas (principalmente translocaciones que involucran al gen IGH@) en la otra mitad.<sup>2</sup> Respecto a las alteraciones moleculares, en los últimos años se han llevado a cabo algunos estudios mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés Next-Generation Sequencing) que han demostrado la presencia de un gran número de anomalías

moleculares diversas en las células plasmáticas clonales de los pacientes con MM, poniendo de manifiesto que se trata de un grupo de enfermedades muy heterogéneo en el que no parece existir una alteración genética exclusiva o característica,<sup>3-7</sup> a diferencia de muchas otras neoplasias hematológicas.

En la actualidad se considera que existe una continuidad temporal clínica y genética entre las GM, de tal manera que el MM sintomático evoluciona de un MM quiescente previo, que a su vez viene precedido de una GMSI.<sup>8,9</sup> De forma paralela, a nivel genético se observan eventos primarios presentes en los estadios pre-malignos que participan en el desarrollo del clon neoplásico. Posteriormente, tienen lugar los eventos secundarios, que aparecen en fase de MM y confieren al clon tumoral una ventaja proliferativa que permite la progresión de la neoplasia y pueden ser responsables de resistencia al tratamiento.<sup>10</sup> Esta continuidad abre un camino hacia el estudio de la evolución clonal genómica secuencial en el MM.

En la **Figura 1** y en la **Tabla 1** se clasifican y resumen las principales alteraciones genéticas de las GM.

## Variantes genéticas heredadas

Existen diversas variantes genéticas presentes en la línea germinal que aumentan la susceptibilidad de desarrollar un MM y que justificarían algunos casos de MM familiares. La mayoría de las alteraciones descritas son polimorfismos de baja penetrancia cuyo papel en la génesis del MM está por determinar. Otras, como por ejemplo el polimorfismo c. 870G>A del gen *CCND1*, se considera una alteración heredada y constituye un locus de susceptibilidad al MM. Estos pacientes pueden desarrollar posteriormente una segunda alteración, la translocación t(11;14) (q13;q32) que yuxtapone el gen *CCND1* con el gen *IGH@*, llevando al desarrollo del MM.<sup>11</sup> Esto constituye un ejemplo de la evolución temporal clonal en el MM.

## Alteraciones cromosómicas numéricas: cariotipos hiperdiploides

En humanos, se define la hiperdiploidía como la presencia en el cariotipo de la célula tumoral de un número de cromosomas entre 48 y 76. En el MM es frecuente el hallazgo de un cariotipo hiperdiploide donde es característica la ganancia de cromosomas impares, habiéndose descrito trisomías de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y/o 21.<sup>10</sup> Estas trisomías se consideran eventos primarios dado que se detectan en los estadios pre-malignos como la GMSI y el MM quiescente, además del MM sintomático. De hecho, estas alteraciones pueden preceder en algunos casos a las translocaciones de *IGH@*,<sup>12</sup> aunque estas alteraciones suelen ser excluyentes. Pese a que no está claro el mecanismo patogénico que permite las ganancias de estos cromosomas, la hipótesis más aceptada postula que ocurren simultáneamente durante una mitosis aberrante más que mediante una ganancia sucesiva de cromosomas individuales a lo largo de varias divisiones celulares.<sup>13</sup>

El impacto pronóstico de las diversas trisomías es considerado neutro, aunque en función del cromosoma alterado parece que las del cromosoma 3 y del 5 serían las de mejor pronóstico y las del cromosoma 21 las de peor.<sup>14</sup>

## Alteraciones de los brazos de los cromosomas

## Ganancia de 1q

Aparece en torno a un 35-40% de los pacientes. Entre las regiones 1q21.1 y 1q23.3 existen diferentes oncogenes como *CKS1B*, *ANP32E*, *BCL9*, *PDZK1* o *MCL1* que podrían estar involucrados en la patogenia del MM al existir una sobreexpresión de los mismos. Se consideran alteraciones de mal pronóstico, de hecho, *CKS1B* y *ANP32E* son factores pronóstico independientes de supervivencia en pacientes con MM.<sup>15,16</sup>

## Delección de 1p

Su frecuencia está en torno a un 30% de los pacientes con MM. Existen dos regiones implicadas en el desarrollo de la enfermedad: 1p12 contiene un gen supresor de tumores, *FAM46C*, relacionado con la regulación de la traducción y translación; y 1p32.3 que contiene dos genes, *CDKN2C*, que es una ciclina dependiente de quinasas implicada en la regulación negativa del ciclo celular, y *FAT1* que está relacionado con la apoptosis mediante la vía FAS. Se considera una alteración de pronóstico desfavorable. De hecho, *FAM46C* es un factor independiente de mal pronóstico.<sup>16,17</sup>

## Delección de 13q

Está presente en alrededor de la mitad de los pacientes y es la única anomalía de brazo cromosómico que aparece precozmente en la enfermedad, estando presente ya en la fase de GMSI.<sup>18</sup> Suele asociarse a otras alteraciones genéticas como la translocación t(4;14).<sup>19</sup> Aunque se ha considerado una alteración de mal pronóstico, actualmente se cree que el impacto negativo está más relacionado con su estrecha asociación con otras anomalías de mal pronóstico. Entre las regiones 13q14.11 y 13q14.3 se encuentran diversos genes como el gen supresor de tumores *RBI*, encargado de la regulación negativa del ciclo celular.<sup>16</sup>

## Delección de 17p

Se trata de una de las alteraciones más relevantes en la evolución clonal y pronóstico del MM. Aparece en torno a un 10% de los pacientes al diagnóstico, pero puede estar presente en el 80% de los casos durante la

Alteración	Frecuencia	Patocronia	Pronóstico	Gen implicado	Papel/consecuencia
<b>Alteraciones cromosómicas numéricas</b>					
Hiperdiploidía	50 %	Primaria	Neutro	Múltiples: cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21	
<b>Alteraciones de brazos cromosómicos</b>					
Add(1q)	35-40%	Secundaria	Desfavorable	<i>CKS1B, ANP32E, BCL9, PDZK1, MCL1</i>	CKS1B aumento de ciclinas dependiente de cinasas; ANP32E remodelación cromatina y factor transcripcional
Del(1p)	30 %	Secundaria	Desfavorable	<i>FAM46C, CDKN2C, FAF1</i>	Inhibición de la regulación negativa del ciclo celular y de la apoptosis (inmortalidad celular)
Del(13q)	45-50%	Primaria	Desfavorable (subrogado)	Múltiples ( <i>RB1, DIS3...</i> )	RB1 Inhibición de la regulación negativa del ciclo celular (inmortalidad celular). DIS3 desregulación del ARN.
Del(17p)	10% (80% evolución)	Secundaria	Desfavorable	<i>TP53</i>	No reparación del ADN ni apoptosis si es irreparable
<b>Translocaciones de IGH@</b>					
t(11;14)	15-20%	Primaria	Neutro	<i>CCND1</i>	Hiperexpresión ciclina D1, regulador de la progresión del ciclo celular aumento de la proliferación celular
t(4;14)	15 %	Primaria	Desfavorable	<i>FGFR3</i> y <i>MMSET</i>	Aumento de metilación de histonas sobreexpresión de genes ( <i>MMSET</i> ); activación de tirosín-quinasas ( <i>FGFR3</i> )
t(14;16)	5 %	Primaria	Desfavorable	<i>MAF</i>	Sobreexpresión de c-MAF, factor de transcripción que regula genes. Sobreexpresión de enzimas productoras del ADN
t(6;14)	1-2%	Primaria	Neutro	<i>CCND3</i>	Hiperexpresión ciclina D3, similar a la sobreexpresión de ciclina D1
t(14;20)	1 %	Primaria	Desfavorable	<i>MAFB</i>	Similar a la sobreexpresión de MAF
<b>Otras translocaciones</b>					
MYC	15-50% (evolución)	Secundaria	Desfavorable	<i>MYC</i>	Regulación anómala de la transcripción de múltiples genes
<b>Otras alteraciones cromosómicas</b>					
Múltiples	<15%	Secundarias	Variable	Múltiples	Depende del gen implicado
<b>Alteraciones moleculares</b>					
Vía MAPK	40 %	Secundarias	Neutro	<i>KRAS, NRAS</i> y <i>BRAF</i>	Regulación anómala de la transcripción de múltiples genes, producción de citocinas, apoptosis y diferenciación celular
Vía NK-κB	20 %	Secundarias	Neutro	<i>TRAF3, CYLD, LTB</i>	Regulación negativa de la transcripción de múltiples genes implicados con la apoptosis celular inmortalidad celular
Vía reparación ADN	15 %	Secundarias	Desfavorable	<i>TP53, ATM</i> y <i>ATR</i>	ATM y ATR activan a p53 y proteínas similares, papel similar a la del(17p)
Regulación ARN	15 %	Secundarias	Neutro	<i>DIS3</i> y <i>FAM46C</i>	Desregulación del ARN y del proceso de traducción y translación
Diferenciación B	10 %	Secundarias	Favorable ( <i>IFR4</i> )	<i>PRDM1, IRF4, LTB, SP140</i>	Desregulación de la proliferación y diferenciación de la célula plasmática

evolución de la enfermedad.<sup>20</sup> La región delecionada incluye el gen *TP53*, conocido como “guardián del genoma”, ya que se encarga de la supervisión de la división celular, reparación del ADN alterado y, en caso de ser irreparable, inducir la apoptosis celular. Se asocia claramente a un pronóstico desfavorable.<sup>21</sup>

## Translocaciones genéticas

Más del 90% de las translocaciones en el MM involucran al cromosoma 14, en concreto, al locus del gen que codifica las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGH@, del inglés immunoglobulin heavy chains), situado en 14q32.<sup>33,22</sup> El gen de fusión resultante queda bajo la regulación del potenciador de IGH@ de tal manera que el oncogén translocado queda sobreexpresado. Las translocaciones de IGH@ ya están presente en estadios pre-malignos, lo cual evidencia su papel precoz en la oncogénesis del MM.<sup>18,23,24</sup>

### t(11;14)

Es la más frecuente en el MM, observándose en un 15-20% de los casos. El gen implicado es *CCND1*, que codifica la ciclina D1, enzima encargada de la regulación del ciclo celular. En general, se considera que el impacto pronóstico de esta translocación es neutro. Cabe destacar que este grupo de pacientes podrían ser tratados con inhibidores de bcl-2

como venetoclax, que, en estudios preliminares, ha mostrado altas tasas de respuesta.<sup>25</sup>

### t(4;14)

Presente en un 15% de los pacientes, afecta a los genes *FGFR3* (der4) y *MMSET* (der14). La sobreexpresión de *MMSET* produce un aumento en la metilación de diversas histonas lo que conduce a la sobreexpresión de varios genes. *FGFR3* es un receptor de enzimas tirosín-quinasas cuya activación constitutiva produce un aumento en las vías en las que están implicadas. Clásicamente, se consideraban de mal pronóstico, sin embargo, el tratamiento precoz y de mantenimiento con inhibidores del proteosoma (bortezomib) es capaz de revertir el mal pronóstico asociado.<sup>26,27</sup>

### t(14;16)

Alteración presente en un 5% de los MM, en donde se sobreexpresa la variante de unión oncogénica de *MAF* (*c-MAF*) que deriva en la desregulación de diversos genes. Además, *MAF* regula la expresión de enzimas modeladoras de DNA (APOBEC3A y B), lo cual define un patrón de firma mutacional conocido como APOBEC (que constituye uno de los dos patrones que se reconocen en el MM), y que asocia múltiples alteraciones genéticas concomitantes. Se considera una translocación de mal pronóstico.<sup>6</sup>

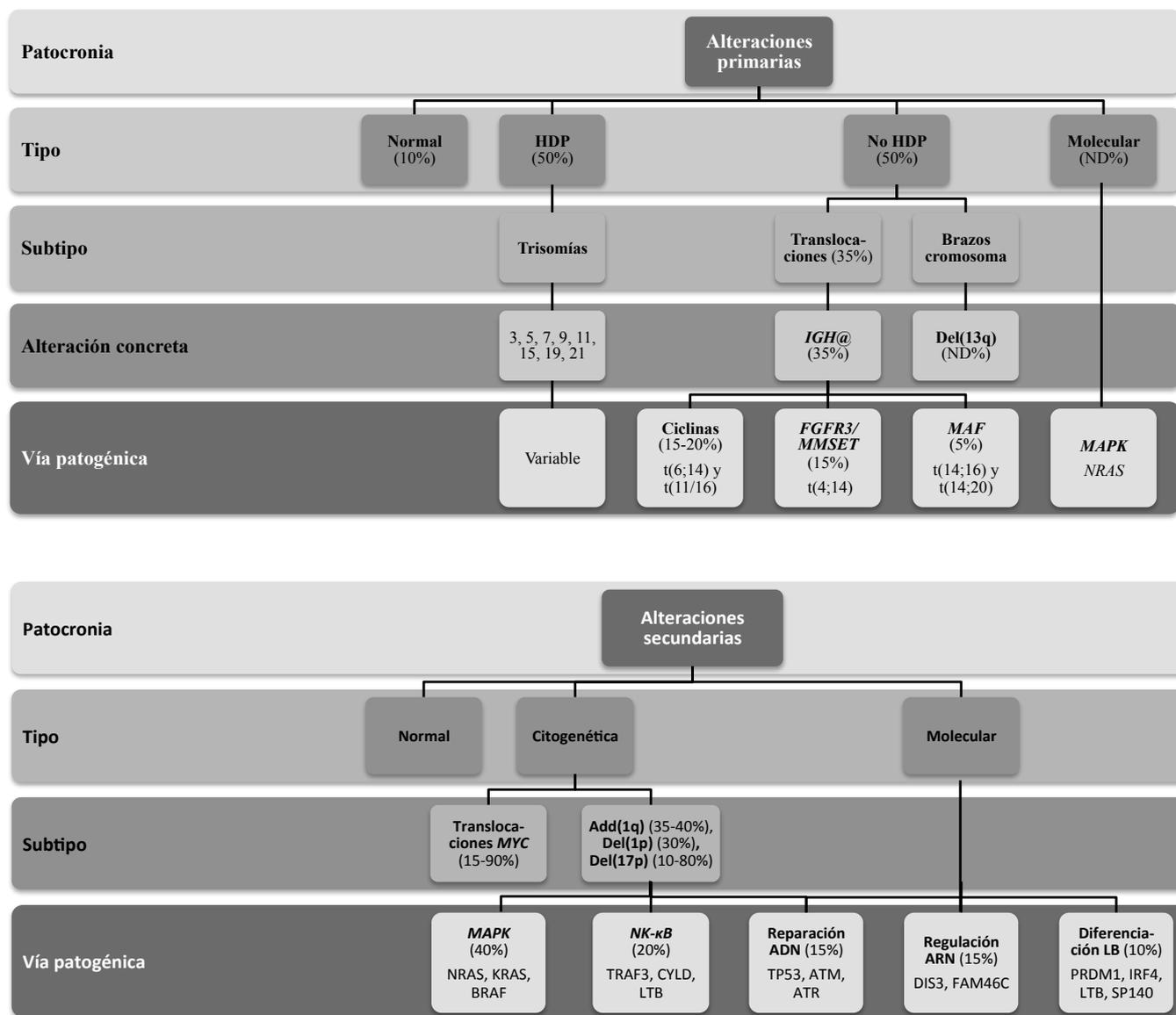


Figura 1. Clasificación de las alteraciones genéticas de las GM en función del momento de aparición. Abreviaturas: HDP: hiperdiploidía.

**t(6;14)**

Es una translocación infrecuente que aparece en 1-2% de los pacientes. Sobreexpresa el gen *CCND3* que codifica la ciclina D3, cuyo mecanismo patogénico es similar al de la t(11;14) y la ciclina D1. Se considera de pronóstico neutro.

**t(14;20)**

Es la más infrecuente de las descritas, observada en torno al 1% de los casos. Engloba al gen *MAFB* cuya sobreexpresión es similar a la de *c-MAF* en la t(14;16) y de manera similar pueden presentar la firma mutacional APOEBEC (en este caso por la desregulación de *APOBECA*). También se asocia a un pronóstico desfavorable.

**Translocaciones de MYC**

Esta alteración está presente en el 3-4% de los pacientes en estadios pre-malignos, aumentando hasta el 15-20% en los pacientes con MM sintomático de nuevo diagnóstico<sup>6,28,29</sup> y hasta la mitad de los casos durante la evolución.<sup>17</sup> En la mayoría de ocasiones, el *partner* de *MYC* no es *IGH@* (aunque puede translocarse con dicho gen) sino genes como *IGL@*, *IGK@*, *FAM46C*, *FOXO3* o *BMP6*, de tal manera que se produce una sobreexpresión de *MYC*. Hasta dos tercios de los casos de hiper-

diploidía pueden presentar translocaciones de *MYC* en algún momento de la evolución. Su reordenamiento está asociado a un mal pronóstico.<sup>6</sup>

**Otras alteraciones cromosómicas**

Existen otras alteraciones cromosómicas que afectan a segmentos de menos tamaño, algunas de ellas ya descritas en las alteraciones que contienen mayor cantidad de material genético. Las más frecuentes son la ganancia de 8q24.21 que involucra al gen *MYC*, la ganancia de 11q13.2 que engloba a *CCND1* y la delección de 14q32.32 en donde se encuentra *TRAF3* (relacionado con la vía NK-κB), todas ellas con una frecuencia de aparición de entre el 10-15%.

**Alteraciones moleculares (SNV e indels)**

Hasta la fecha, existen 3 estudios en los que se ha realizado secuenciación completa del exoma en pacientes con MM,<sup>3-7</sup> extrapolándose de estas series la información actual de las variantes de nucleótido único (SNV, del inglés *single-nucleotide variants*). Dada la posible gran varie-

dad de genes afectados, podemos agruparlos en función de la vía de señalización a la que pertenecen.

#### Vía MAPK

Es la vía involucrada con mayor frecuencia, en torno al 40-45% de los pacientes. Incluye a los genes *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*. Suelen aparecer en subclones, por lo que se consideran eventos secundarios adquiridos durante la evolución de la enfermedad y no están asociadas a un peor pronóstico.<sup>5,7</sup>

#### Vía NK-κB

Engloba a genes como *TRAF3*, *CYLD* y *LTB*. Su incidencia en el MM se sitúa en torno al 15-20% y no tienen implicación en el pronóstico en la enfermedad.<sup>7</sup> La activación de esta vía podría estar relacionada con la propagación extramedular del MM.<sup>30</sup>

#### Vía de reparación del ADN

Incluye a genes como *TP53*, *ATM* y *ATR*. Estos dos últimos codifican quinasas que se activan por roturas o estrés replicativo del ADN, fosforilando a diversas proteínas que se encargan de la reparación del ADN y apoptosis celular, como p53. Están presentes en torno a un 10-15% de los pacientes y se asocian con un pronóstico desfavorable de la enfermedad.<sup>7</sup>

#### Metabolismo del ARN

*DIS3* y *FAM46C* son dos de los genes supresores de tumor más mutados de forma recurrente en el MM. Esta vía se encuentra alterada en torno a un 15% de los casos. *DIS3* regula el procesamiento y copia del ARN, además de eliminar el ARNm inestable. Como en las dos primeras vías, no parecen tener un impacto pronóstico significativo.<sup>10</sup>

#### Diferenciación de la línea celular B

Mutaciones en genes implicados en el proceso de diferenciación de la célula plasmática, como *PRDM1*, *IRF4* (*MUM1*), *LTB* o *SP140*, están presentes en un 10% de los casos. *PRDM1* es un gen supresor de tumores cuya función se suele perder e *IRF4* es un oncogén que regula a *PRDM1* y al que se le atribuye un pronóstico favorable en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico,<sup>5,7</sup> además de ser la diana terapéutica de algunos fármacos inmunomoduladores.

### Clonalidad en la GM: heterogeneidad y evolución clonal

La evolución clonal y genética de las GM están estrechamente ligadas y siguen un patrón de evolución darwiniana. Las GM son entidades de una importante heterogeneidad clonal, definida como la presencia de diferentes clones presentes en los diversos estadios de la enfermedad. De hecho, aunque la GMSI y el MM quiescente son menos complejos genéticamente que el MM sintomático, ya presentan esta diversidad clonal.<sup>31</sup> Estos clones van adquiriendo una serie de mutaciones desencadenantes (“*driver mutations*”) que les confiere una ventaja evolutiva sobre el resto o bien les permite sobrevivir de forma más eficaz a la presión del microambiente medular o al tratamiento administrado.<sup>32</sup> Sin embargo, no todas las mutaciones actúan como desencadenantes de la enfermedad o en su progresión, existen múltiples mutaciones pasajeras (“*passenger mutations*”) que no tienen ninguna implicación en la patogenia de la enfermedad.<sup>33</sup>

La evolución clonal puede seguir diversos patrones:<sup>4,34</sup>

- **Evolución lineal:** el clon principal presente desde el inicio permanece a lo largo de la evolución adquiriendo nuevas alteraciones que le dan la ventaja evolutiva, destacando sobre el resto de clones.
- **Evolución ramificada:** el clon principal al diagnóstico no es el mismo que el clon que aparece durante la evolución. Subclones menores pueden progresar tras obtener una ventaja evolutiva pasando a ser el predominante y disminuir o desaparecer clones previos.
- **Estabilidad clonal:** se mantiene la misma variedad clonal y subclonal a lo largo de la evolución de la enfermedad.

### Enfermedad residual mínima

Hasta ahora se ha abordado el estudio genético de la GM en el diagnóstico. Sin embargo, la genética molecular también tiene un papel muy importante en la evaluación de la enfermedad. De hecho, hoy en día se considera como un criterio de respuesta de enfermedad residual mínima (ERM): ERM negativa por secuenciación.<sup>35</sup>

Aunque clásicamente la ERM se ha realizado mediante técnicas como la ASO-PCR (del inglés, *allele-specific oligonucleotide PCR*), las técnicas de NGS permiten obtener una mayor sensibilidad y aplicabilidad.<sup>36</sup> Para ello, se realiza una secuenciación masiva de los genes de las inmunoglobulinas, analizándose el gen *IGH@* completo (*IGH-VDJH*) e incompleto (*IGH-DJH*), y el gen de la cadena ligera kappa (*IGK@*).<sup>37</sup> Es necesario disponer del estudio al diagnóstico para poder realizar el seguimiento posterior. Como ya se ha comentado previamente, puede existir una evolución clonal que imposibilite el estudio de ERM en estos pacientes, de ahí que la aplicabilidad no sea del 100%. Con esta técnica, se puede alcanzar una sensibilidad de 10<sup>6</sup>, es decir, la detección de 1 célula mielomatosas entre 1 millón de células normales en médula ósea.

### Perspectivas de futuro

Es necesario comprender e integrar toda la información citogenética y molecular en el diagnóstico de las GM. Con la mejor comprensión de los genes y vías implicadas en la patogenia de la enfermedad podrán surgir nuevas terapias dirigidas frente a nuevas dianas. Especialmente atractiva resulta la vía MAPK, al ser la más frecuentemente alterada. Por otra parte, el mejor conocimiento de la coexistencia de diferentes alteraciones al mismo tiempo permitirá una mejor combinación de los fármacos, ya sean de amplio espectro de actuación o dirigidos a dianas específicas.

Sin embargo, existen varios retos por resolver. El principal es el de la complejidad genética y heterogeneidad clonal: no existe un único clon, por lo cual no existe una sola alteración ni un solo mecanismo patogénico subyacente en la enfermedad. De hecho, pueden coexistir clones con diferentes mecanismos patogénicos e incluso clones distintos que compartan alteraciones de la misma vía oncogénica. Los futuros tratamientos dirigidos deben tener en cuenta que puede no ser eficaz bloquear una sola diana terapéutica, ya que, si bien esta estrategia puede ser efectiva frente a un clon determinado, también puede favorecer la aparición de fenómenos de escape tumoral por parte de otro clon.<sup>33</sup>

Por último, es importante profundizar en el conocimiento del papel pronóstico de las mutaciones y discernir entre las mutaciones desencadenantes y las mutaciones pasajeras, para dirigir las estrategias terapéuticas sobre las alteraciones que sean realmente relevantes en la patogenia de la enfermedad.

### Conclusión

Es imprescindible realizar un estudio citogenético y molecular en las GM para caracterizar correctamente la enfermedad. Nos enfrentamos ante una serie de entidades de elevada complejidad genética y heterogeneidad clonal, en las que existe una evolución clonal paralela a la evolución clínica de la enfermedad que podría justificar las recaídas y resistencias al tratamiento.

Los recientes desarrollos tecnológicos abren la puerta a una nueva era en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Numerosas alteraciones moleculares están siendo descritas en los últimos años. Es necesario comprender y trasladar a la práctica clínica estos hallazgos, con el objetivo último de poder estimar mejor el riesgo de estos pacientes y profundizar en el empleo de terapias dirigidas frente a estas nuevas dianas moleculares.

### Bibliografía

1. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, Gouraud W, Charbonnel C, Harousseau JL, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4585–90.
2. Chesi M, Bergsagel PL. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2015;37 Suppl 1:108–14.
3. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011;471(7339):467–72.
4. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2014;5:2997.
5. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*. 2014;25(1):91–101.
6. Walker BA, Wardell CP, Murison A, et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2015;6:6997.
7. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3911–20.
8. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412–7.
9. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418–22.
10. Manier S, Salem KZ, Park J, et al. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(2):100–13.
11. Weinhold N, Johnson DC, Chubb D, et al. The CCND1 c.870G>A polymorphism is a risk factor for t(11;14)(q13;q32) multiple myeloma. *Nat Genet*. 2013;45(5):522–5.
12. Pawlyn C, Melchor L, Murison A, et al. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. *Blood*. 2015;125(5):831–40.
13. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003;17(2):427–36.
14. Chretien M-L, Corre J, Lauwers-Cances V, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood*. 2015;126(25):2713–9.
15. Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology*. 2005;10 Suppl 1:117–26.
16. Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood*. 2010;116(15):e56–65.
17. Boyd KD, Ross FM, Walker BA, et al. Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival. *Clin Cancer Res*. 2011;17(24):7776–84.
18. Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C, et al. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. *Leukemia*. 2004;18(11):1879–82.
19. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210–21.
20. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101(11):4569–75.
21. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9.
22. Gonzalez D, van der Burg M, García-Sanz R, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 2007;110(9):3112–21.
23. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myélome*. *Cancer Res*. 1999;59(18):4546–50.
24. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002;100(4):1417–24.
25. Kumar SK, Vij R, Kaufman JL, et al. Safety and efficacy of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: phase I preliminary results. *Blood*. 2015;126:4219.
26. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906–17.
27. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630–4.
28. Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, et al. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*. 2001;98(10):3082–6.
29. Weinhold N, Kirm D, Seckinger A, et al. Concomitant gain of 1q21 and MYC translocation define a poor prognostic subgroup of hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101(3):e116–9.
30. Martínez-García E, Popovic R, Min D-J, et al. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood*. 2011;117(1):211–20.
31. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al. Intracлонаl heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia*. 2014;28(2):384–90.
32. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
33. Robiou du Pont S, Cleynen A, Fontan C, et al. Genomics of Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):963–7.
34. Melchor L, Brioli A, Wardell CP, et al. Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma. *Leukemia*. 2014;28(8):1705–15.
35. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–46.
36. Ladetto M, Brüggemann M, Monitillo L, et al. Next-generation sequencing and real-time quantitative PCR for minimal residual disease detection in B-cell disorders. *Leukemia*. 2014;28(6):1299–1307.
37. Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073–9.

## Desafíos en el Diagnóstico y en la Clínica

# Complicaciones infecciosas en el mieloma múltiple

Miguel Salavert Lletí.

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

### Introducción: Los riesgos de infección en el Mieloma Múltiple.

En la última década se ha producido un progreso muy importante en el tratamiento del mieloma múltiple (MM), con un impacto favorable sobre la supervivencia<sup>1,2</sup>. Estos avances incluyen la quimioterapia a altas dosis seguida del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), autólogo (auto-TPH) o alogénico (alo-TPH), y la más reciente introducción de fármacos inhibidores de proteosomas, como bortezomib y carfilzomib, y de agentes inmunomoduladores como lenalidomida, talidomida y actualmente pomalidomida<sup>3,4,5</sup>. Estos nuevos fármacos y las modernas estrategias a las que han dado lugar han transformado el MM en una enfermedad crónica, con múltiples recidivas y posibilidades de terapias de rescate, si bien todas ellas influyen en el estado neto de inmunodepresión y originan una inmunosupresión acumulativa que se proyecta en riesgos más altos de padecer infecciones diversas, muchas de ellas con carácter oportunista<sup>6,7</sup>. Además de la inmunodeficiencia relacionada con el propio MM o las complicaciones relacionadas y la edad, el tipo de terapia anti-mieloma también determina un papel clave en la susceptibilidad y en el desarrollo de infecciones. La infección es una causa significativa de morbilidad y de muerte en pacientes con MM<sup>8</sup>. La predisposición a las infecciones es debida en parte a la disminución en la producción de inmunoglobulinas (hipogammaglobulinemia), a defectos en la cascada del complemento y a otras condiciones (disfunción reguladora de células T, p. ej.) que acontecen en función del MM<sup>9</sup>. Estas alteraciones predisponen a los pacientes de forma característica a infecciones por bacterias encapsuladas (como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*)<sup>10</sup>. Recientemente, sin embargo, el incremento en la susceptibilidad a las infecciones es probablemente debido al efecto inmunosupresor acumulativo de las terapias específicas anti-mieloma en creciente expansión.

Estos fármacos conducen a la disfunción de varios componentes del sistema inmunitario, permitiendo la aparición de otras infecciones emergentes en el contexto del MM, como las producidas por citomegalovirus (CMV)<sup>11</sup>, virus varicela-zóster (VZV)<sup>12</sup>, virus del herpes simple (VHS) y hongos filamentosos como *Aspergillus spp.*<sup>13</sup> y *Fusarium spp.*<sup>14</sup> Además de la inmunosupresión asociada con la enfermedad subyacente y con sus modalidades de tratamiento, los pa-

cientes con MM poseen otros factores de riesgo promotores de infección (Figura 1), como: Insuficiencia renal, trombosis venosas profundas, fracturas óseas, osteonecrosis (por bisfosfonatos), compromiso respiratorio secundario a los problemas óseos y esqueléticos, alteraciones nutricionales, hiperglucemia (secundaria a dexametasona), sobrecarga de hierro (transfusional) y enfermedades de depósito con implicación multisistémica (amiloidosis-AL y enfermedad de depósito de cadenas ligeras).

Aunque los nuevos agentes anti-mieloma son relativamente bien tolerados, su empleo puede dar lugar a complicaciones predisponentes a las infecciones en los pacientes receptores, como las trombosis vasculares (talidomida, lenalidomida) y las neuropatías periféricas (bortezomib, talidomida, lenalidomida)<sup>15</sup>. Así, la presencia de una trombosis venosa profunda en el lugar de un catéter venoso central incrementa el riesgo de tromboflebitis séptica seguido de bacteriemia<sup>16</sup>, y las neuropatías periféricas aumentan la probabilidad de traumatismos y de infecciones de piel y tejidos blandos secundariamente, lo cual puede progresar a osteomielitis subyacente<sup>17</sup>.

Además, el MM afecta característicamente a una población de edad avanzada, con una media de 62-73 años. Estos pacientes experimentan con frecuencia un declinar dependiente de la edad en la reserva fisiológica de varios órganos y sistemas, así como de otras condiciones relacionadas, incluyendo fragilidad y debilidad, síndromes geriátricos, disfunción cognitiva y aislamiento social, todo lo cual puede aumentar los riesgos de infección.

La clave en el manejo de estas infecciones se fundamenta en el conocimiento de los factores de riesgo específicos y en los periodos durante los cuales los pacientes se encuentran en un riesgo mayor. Ello permitiría poder anticiparse al patógeno o patógenos potenciales aplicando estrategias de prevención (vacunaciones, profilaxis anti microbianas) o de tratamiento (empírico o anticipado) adaptadas específicamente a estos riesgos.

### Mecanismos biológicos y riesgos de infección relacionados con Bortezomib

Bortezomib (antiguamente, hace más de una década, denominado PS-341), es el prototipo de los inhibidores de proteosomas<sup>18</sup>, una nueva clase de moléculas dirigidas a las células del MM y su microambiente en médula ósea, causando el bloqueo de la producción de interleucina-6 (IL-6) mediado por el factor NF-κB. Este factor de transcripción, constitutivamente activo en el MM, se encuentra ligado a la supervivencia y resistencia de las células de MM<sup>19</sup>. Inicialmente, como se pensaba, la principal diana molecular del bortezomib era el proteosoma 26S, un complejo de proteínas presente en el citoplasma y núcleo de las células eucariotas que regulaba el recambio de un amplio repertorio de proteínas intracelulares. Las proteínas de tipo ubiquitina entran en el complejo del proteosoma y son degradadas. El bortezomib se caracteriza por una elevada afinidad y especificidad por la actividad catalítica del proteosoma 26S, pudiendo bloquear así este proceso de degradación. Se ha demostrado que bortezomib induce apoptosis de las células de MM resistentes a las terapias convencionales conocidas. Supera los efectos protectores de la IL-6 y amplifica los efectos anti-MM de la dexametasona<sup>20</sup>. El bortezomib actúa en el microambiente de médula ósea inhibiendo la conexión de las células de MM a las células estromales de

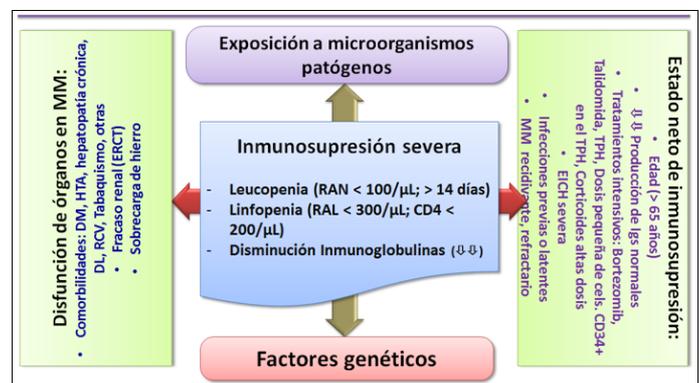


Figura 1. Estratificación de riesgos infecciosos en Mieloma múltiple, incluyendo los factores influyentes o modificadores que promueven el riesgo.

Abreviaturas: MM: Mieloma múltiple; RAN: recuento absoluto de neutrófilos. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; DL: dislipemia; RCV: riesgo cardiovascular, DM: Diabetes mellitus, HTA: Hipertensión arterial; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; EICH: Enfermedad del injerto frente al huésped.

**Tabla 1.** Riesgos infecciosos, etiologías microbianas y frecuencia de enfermedades infecciosas generados en los estudios realizados con los nuevos fármacos anti-Mieloma.

Grupo de tratamiento o de pacientes / Estudio	Diseño del estudio n° de pacientes	Régimen	Esquemas de dosis	Tasa de infección	Comentarios
<b>Bortezomib / Pacientes no tratados</b>					
Mateos et al. [30]	Fase I-II, 60	MP + Bortezomib	1-1.3 mg/m <sup>2</sup>	16%; VVZ, 13% (7% con profilaxis de aciclovir)	Incremento del riesgo de infecciones y reactivaciones por VVZ; profilaxis antiviral podría reducir el riesgo
San Miguel et al. [31]	ECR, 340	MP vs MP + Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	7% con MP vs 10% con MP + bortezomib; VVZ, 4% con MP vs 13% con MP + bortezomib; Tasa de infección por VVZ reducida al 3% con profilaxis	
<b>Bortezomib / Pacientes tratados en recidiva</b>					
Palumbo et al. [33]	Fase II, 64	Bortezomib + dexametasona + doxorubicina	1.3 mg/m <sup>2</sup>	16%; VVZ, 5% (con profilaxis antiviral -aciclovir-)	Tasa de infecciones similar a la de los pacientes no tratados; tasas altas de reactivación por VVZ en pacientes sin profilaxis
Palumbo et al. [34]	Fase I, 30	MPT + bortezomib	1-1.6 mg/m <sup>2</sup>	17%; VVZ, 10% (ninguno en profilaxis antiviral)	
Richardson et al.[35]	ECR, 333	Bortezomib vs dexametasona	1.3 mg/m <sup>2</sup>	13% con bortezomib vs 16% con with dexametasona; VVZ, 13% con bortezomib vs 5% con dexametasona	
<b>Talidomida / Pacientes no tratados</b>					
Facon et al. [62]	ECR, 124	MP vs MPT	Variable, no superior a 400 mg/d	9% con MP vs 13% con MPT	Talidomida no parece aumentar el riesgo de infección, comparada con Dexa o MP
Palumbo et al.[63]	ECR, 129	MP vs MPT	100 mg/d	2% con MP vs 10% con MPT	
Rajkumar et al. [99]	ECR, 102	Dexa vs Dexa+Talidomida	200 mg/d	NC	
Rajkumar et al. [80]	ECR, 234	Dexa vs Dexa+Talidomida	50-200 mg/d	6% con Dexa vs 7% con Dexa+Talidomida	
<b>Talidomida / Pacientes tratados en recidiva</b>					
Palumbo et al.[81]	Fase II, 24	MPT	50-100 mg/d	8 %	Talidomida no incrementa aparentemente el riesgo de infección en pacientes con recidiva
Garcia-Sanz et al.[82]	Fase II, 71	Dexa+Talidomida +Ciclofosfamida	200-800 mg/d	7 %	
<b>Lenalidomida / Pacientes no tratados</b>					
Rajkumar et al.[74]	ECR, 220 vs 223	Lenalidomida+Dexa HD vs Lenalidomida+Dexa LD	25 mg/d	16% con Dexa HD; 8% con Dexa LD	Las tasas de infección con Lenalidomida son similares a las de MP, salvo cuando se combina con Dexa
Rajkumar et al.[72]	Fase II, 34	Lenalidomida+Dexa	25 mg/d	3 %	
Palumbo et al.[84]	Fase II, 54	MP+Lenalidomida	5-10 mg/d	9 %	
Niesvizky et al.[90]	Fase II, 72	Lenalidomida+Dexa +Claritromicina	25 mg/d	4 %	
<b>Lenalidomida / Pacientes tratados en recidiva</b>					
Richardson et al.[97]	ECR, 102	Lenalidomida BID vs QD	15 mg BID vs 30 mg QD	1% (68 pacientes recibieron Dexa)	Las tasas de infección con Lenalidomida son similares a las de MP, excepto cuando se combina con Dexa
Dimopoulos et al.[68]	ECR, 176	Lenalidomida+Dexa vs Dexa	25 mg/d	6% con Dexa vs 11% con Lenalidomida+Dexa	
Weber wt al.[67]	ECR, 177	Lenalidomida+Dexa vs Dexa	25 mg/d	12% con Dexa vs 21% con Lenalidomida+Dexa	
Wang et al.[28]*	ECR, 353	Lenalidomida+Dexa vs Dexa	25 mg/d	8% con Dexa vs 15% con Lenalidomida+Dexa	

Abreviaturas: ECR: ensayo clínico aleatorizado; VVZ: virus varicela-zoster; MP: régimen con melfalán más prednisona; MPT: régimen de combinación con melfalán y prednisona más talidomida; vs: versus; Dexa: dexametasona; NC: no comunicado; HD: dosis altas; LD: dosis bajas; BID: administración dos veces al día; QD: administración una vez al día.

médula ósea, la transcripción y secreción de la IL-6 estimulada por la adhesión entre ambos tipos de células, y la angiogénesis en médula ósea. Los estudios genéticos con microchips han mostrado que bortezomib induce una regulación transcripcional de atenuación de las vías de señalización del crecimiento/supervivencia y una regulación positiva de las

cascadas de apoptosis, de las vías de la ubiquitina/proteosoma y de las proteínas del “shock caliente” (HSP, heat-shock proteins)<sup>21</sup>.

En relación con los riesgos infecciosos debidos a los efectos sobre el sistema inmunitario que probablemente ejerce bortezomib, y otros inhibidores de proteosomas, cabe destacar:

- La producción de una neutropenia moderada,<sup>22</sup>
- El decremento de la proliferación de células T<sup>23,24</sup>,
- La disminución en el número y capacidad funcional de las células NK y de las células T CD8<sup>+</sup>,<sup>25</sup>
- La inhibición de la función y de la viabilidad de las células dendríticas<sup>16,17</sup>, y
- La alteración en la secreción de citoquinas<sup>15</sup>.

El bortezomib ejerce un potente efecto inmunosupresor sobre las células T<sup>15,16,17,25,26</sup>, como ha denotado la observación de una incidencia del 13% de infecciones por VVZ en pacientes diagnosticado de novo<sup>27,28</sup>, posiblemente con un riesgo más elevado para esta y otras infecciones mediadas por la inmunodeficiencia de células T<sup>23,24,27</sup>. Sin embargo, excepto para la infección por VVZ, no se encontró un incremento en el riesgo de infección en un ensayo controlado aleatorizado, y las tasas de infección por VVZ fueron similares a las del brazo comparador después de instituir profilaxis frente al virus<sup>28</sup>. El bortezomib se asocia con una baja incidencia de neutropenia. La frecuencia de neutropenia en grados III y IV fue del 13% y 3%, respectivamente, en un estudio en fase II<sup>29</sup>. En otro estudio, en el que bortezomib se añadió al esquema de melfalán más prednisona como tratamiento primario de 60 pacientes con MM de  $\geq 65$  años, el 75% desarrolló al menos un episodio de infección (16% con grados III-IV de neutropenia)<sup>30</sup>. Cuando se instauró la profilaxis con aciclovir en pacientes receptores de bortezomib en un ensayo aleatorizado de melfalán más prednisona con o sin bortezomib, se observó una baja tasa de infección por VVZ<sup>31</sup>.

Este fármaco ha sido también utilizado comúnmente en el tratamiento de rescate del MM<sup>32</sup>, donde se ha advertido un aumento en el riesgo de infecciones por VVZ y VHS<sup>33,34</sup>. En un estudio aleatorizado comparativo de bortezomib frente a dexametasona en el tratamiento del MM en recidiva, la neutropenia en grados III y IV ocurrió más frecuentemente (12% y 2%, respectivamente) con bortezomib<sup>35</sup>. Los receptores de este tratamiento tuvieron una incidencia 4 veces superior de infecciones por VVZ en comparación con los enfermos tratados con dosis altas de dexametasona (13% versus 2%;  $P < 0.001$ )<sup>35,36,37</sup>. La asociación entre bortezomib e infección por VVZ ha sido confirmada posteriormente en un estudio retrospectivo en el cual la tasa de infección por VVZ se duplicó entre los que recibieron el inhibidor de proteosomas frente a los pacientes control (22% y 11%, respectivamente)<sup>38,39</sup>, sin que se pudieran identificar factores de riesgo adicionales. Debido a la inmunosupresión acumulativa como resultado de los tratamientos previos y a la presencia de disfunciones orgánicas más graves asociadas a la enfermedad avanzada, la infección tiende a ser más frecuente tras la terapia de rescate<sup>40</sup>. Además de los riesgos del régimen de quimioterapia en sí mismo (intensidad y duración de la neutropenia y de la mucositis), el riesgo de infección tras la terapia de rescate depende de otros factores, especialmente de la extensión e intensidad de la terapia previa (incluyendo la dosis y duración de los corticoides), del control del MM y de otras comorbilidades, las cuales tienden a empeorar la progresión del mieloma<sup>6</sup>. Sin embargo, la frecuencia de infección comunicada en los ensayos clínicos que incluyen pacientes con recidiva no es significativamente más alta que la comunicada en pacientes no tratados.

Un resumen de los principales trabajos sobre los riesgos infecciosos, etiologías microbianas y frecuencia de enfermedades infecciosas generados por el bortezomib se muestra en la **Tabla 1**.

### Mecanismos biológicos y riesgos de infección relacionados con talidomida y análogos de inmunomoduladores (lenalidomida y pomalidomida)

Las propiedades antiangiogénicas de la talidomida, y la relación entre la angiogénesis de médula ósea y el desarrollo de enfermedad del MM, conforman la base empírica del uso clínico de este fármaco en el tratamiento del MM avanzado. Sin embargo, la evidencia de que la densidad

microvascular en médula ósea no difiere significativamente entre pacientes que responden o no al tratamiento con talidomida, así como las concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de factor básico de crecimiento fibroblástico, sugieren que el fármaco posee también otros modos de acción<sup>41,42,43</sup>. La talidomida induce la detención del crecimiento durante la fase G1 del ciclo celular y la apoptosis de las células de MM por activación de la caspasa 8<sup>44</sup>. Posee efectos inmunomoduladores, a través de la inducción de la proliferación de las células T CD3<sup>+</sup>, de la secreción de interferón-gamma y de interleucina-2 (IL-2) y de la expansión de las células NK, todo lo cual puede causar lisis de las células de MM<sup>45</sup>. La talidomida suprime la actividad del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) facilitando la degradación del ARNm/TNF- $\alpha$  y aumentando los efectos inhibitorios de las  $\alpha 1$ -glicoproteínas sobre el TNF- $\alpha$ <sup>46</sup>. Además, interrumpe las interacciones de las células de MM con el microambiente, al modular la densidad de moléculas de adhesión<sup>47</sup>. Este mecanismo causa deprivación en las células de MM de un importante estímulo para el crecimiento y la supervivencia, al controlar la adhesión a las proteínas de matriz extracelular y a las células estromales. La talidomida demostró actuar de forma sinérgica con la dexametasona hace más de una década<sup>48</sup>.

En este plazo de tiempo se han desarrollado derivados más potentes de la talidomida. Existen dos clases principales de análogos químicos y funcionales, definidos como fármacos inmunomoduladores e inhibidores selectivos de citoquinas<sup>49</sup>. Los análogos inhibidores de citoquinas selectivos son inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 con efectos antiinflamatorios selectivos que bloquean fuertemente los mecanismos celulares inducidos por el TNF- $\alpha$ , lo que podría promover, por otro lado, la facilidad hacia determinados tipos de infecciones. Los análogos inmunomoduladores no inhiben la fosfodiesterasa tipo 4, sino que ostentan una potente actividad coestimuladora de células T y de células NK, estimulando la producción de IL-2 y de IFN-gamma<sup>50</sup>, efectos muy interesantes desde el punto de vista de protección frente a las infecciones. La lenalidomida (previamente denominada CC-5013), prototipo de análogo inmunomodulador, es hasta 2.000 veces más potente que la talidomida en estimular la proliferación de las células T y hasta 100 veces más potente en incrementar la secreción de IL-2 y de IFN-gamma. También es un poderoso inhibidor de la actividad del TNF- $\alpha$ <sup>51</sup>. Tanto la talidomida como sus análogos inmunomoduladores inducen la apoptosis de las células de MM por activación de la caspasa 8, aumentan la sensibilidad a la apoptosis inducida por FAS y regulan a la baja la actividad del NF $\kappa$ B<sup>44</sup>. Estos modos de acción pueden ser potenciados mediante la combinación de la talidomida y de sus análogos inmunomoduladores con otros agentes como la dexametasona (la cual induce apoptosis por activación de la caspasa 9) o los inhibidores del NF $\kappa$ B, consiguiendo así estrategias más eficaces. Un nuevo análogo inmunomodulador más reciente de uso clínico es la pomalidomida (CC4047), la cual comparte una estructura química similar a los previos, pero manifiesta un perfil clínico algo diferente al disfrutar aún de una mayor potencia, probablemente la mayor<sup>52</sup>, al menos por lo cuantificado en los estudios in vitro<sup>53,54</sup>. Los análogos inmunomoduladores actuales poseen muchos efectos bioquímicos y biológicos, como la inhibición de señales intracelulares, el bloqueo de señalización mediado por el NF $\kappa$ B, las propiedades pro-apoptóticas vía la caspasa 8, efectos antiangiogénicos ya comentados y disregulación del TNF- $\alpha$ , pero el verdadero mecanismo de acción final es todavía en parte desconocido.

En resumen, con la intención de establecer un nexo con potenciales riesgos de infección, la talidomida y los análogos inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida), ejercen los siguientes efectos sobre el sistema inmunitario:

- Estimulación de las células T<sup>55</sup>;
- Aumento en la producción de IL-2 y de IFN-gamma<sup>45,56</sup>;
- Incremento en la producción de linfocitos T CD8<sup>+</sup> específicos de virus,
- Incremento en la producción de citoquinas<sup>57</sup>;
- Aumento de la citotoxicidad de los linfocitos T<sup>58,59</sup>;
- Estimulación de las células NK<sup>60</sup>.

Este grupo de fármacos no conllevan un riesgo intrínseco de incremento de las infecciones<sup>61,62,63</sup>, aunque pueden favorecer determinados procesos infecciosos debido a las complicaciones derivadas de sus efectos adversos más característicos<sup>64</sup>, como las citopenias por mielosupresión, la neuropatía periférica, la constipación, la excesiva sedación (riesgo de microaspiraciones), las dermopatías y las trombosis venosas profundas en el lugar de los catéteres vasculares centrales<sup>65,66</sup>. Por otro lado, cuando se combinan con dexametasona pueden aumentar las infecciones bacterianas en pacientes con MM en recidiva<sup>67,68</sup>.

La talidomida no es significativamente mielotóxica y, como se ha expuesto, ejerce tanto efectos inmunomoduladores como inmunosupresores sobre las células T<sup>24,25,69</sup>. De forma general, la talidomida no aumenta el riesgo de infecciones en pacientes con nuevo diagnóstico de MM, como se ha mostrado en los ensayos aleatorizados controlados de dexametasona versus dexametasona más talidomida<sup>62</sup> y de melfalán más prednisona versus melfalán más prednisona con talidomida<sup>32</sup>. Los resultados de algún estudio contrastan con los de otro ensayo de melfalán más prednisona versus melfalán más prednisona con talidomida en el cual los pacientes tratados con talidomida tenían unas tasas significativamente más altas de infección que los pacientes control<sup>68</sup>. De forma notable, la tasa de infección en la rama de talidomida no fue diferente en estos dos estudios de melfalán más prednisona con talidomida (13% y 10%, respectivamente)<sup>62,63</sup>, pero fue inesperadamente más baja en la rama de melfalán más prednisona en el último estudio (9% frente a 2%)<sup>62,63</sup>.

La lenalidomida posee unos efectos coestimuladores más potentes sobre las células CD4+ y CD8+ que la talidomida<sup>70,71</sup>. En un ensayo de 34 nuevos pacientes diagnosticados de MM y tratados con lenalidomida más dexametasona, fue infrecuente (12%) un grado III-IV de neutropenia, y sólo un enfermo desarrolló una infección grave<sup>72</sup>. En otro estudio desarrollaron neutropenia el 68% de los pacientes que recibieron melfalán más prednisona y lenalidomida, pero sólo el 9% padeció una infección relevante, tasa comparable a la observada en pacientes que reciben melfalán más prednisona<sup>62,73</sup>. Las dosis altas acumulativas de dexametasona incrementan la morbilidad infecciosa, como se ha observado en un reciente ensayo aleatorizado y controlado, en el cual la combinación de lenalidomida con altas dosis de dexametasona (3 ciclos de cuatro días cada mes) se asoció a tasas altas de infección, comparando con lenalidomida más dosis bajas de dexametasona (1 dosis semanal)<sup>74</sup>.

En la terapia de rescate del MM en recidiva, se ha evaluado en dos ensayos controlados aleatorizados el tratamiento de lenalidomida más dexametasona versus dexametasona sólo<sup>67,68</sup>. En ambos, la lenalidomida causó tasas significativamente más altas de neutropenia en grados 3-4 con una tendencia no significativa hacia el aumento de las infecciones. El porcentaje de infecciones se duplicó con el esquema de lenalidomida más dexametasona (15% versus 8%) en un análisis conjunto de ambos ensayos<sup>28</sup>.

Un resumen de los estudios más determinantes sobre los riesgos infecciosos, etiologías microbianas y frecuencia de enfermedades infecciosas generados por talidomida y lenalidomida en el tratamiento primario o de rescate del MM se muestra en la **Tabla 1**.

En relación al uso clínico y conocimiento en mayor detalle de pomalidomida, tanto por los ensayos clínicos como por la experiencia en "mundo real", se ha ido definiendo un perfil de riesgo más definido para esta molécula. Sobre las infecciones comunicadas en los estudios con pomalidomida se ha observado que en el ensayo IFM 2009-02 las infecciones (grado 3-4) acontecieron en un 23% (19% esquema 21/28 días; 27% en esquema 28/28 días), en el estudio MM-03 las infecciones (grado 3-4) se determinaron en el 30% y 24% (dosis bajas /altas dexametasona), y en este mismo, respecto a la neumonía (grado 3-4), el hallazgo fue del 13-22%. No siempre se estableció una relación directa con la neutropenia (66% vs 86%, bajas o altas dosis de dexametasona) y hubo pocas interrupciones de tratamiento a causa de la infección (2%)<sup>75</sup>. En los estudios que incluyeron pomalidomida más corticoides (MM-003 y 002), con observación de un 26% de neutropenia grado 3 y un 22% de grado 4, éstas fueron de corta duración, sobre todo en los primeros ciclos de tratamiento, con < 10% de neutropenias febriles, y con resolución de la misma mediante factores estimuladores. Por ello, la manifes-

tación del consenso de expertos sobre el uso apropiado de pomalidomida en determinados escenarios del MM (recidivante o refractario) aconseja realizar profilaxis antibiótica en los primeros tres ciclos de tratamiento para todos los pacientes (periodo de mayor riesgo de infección)<sup>76</sup>. Para los pacientes con muy alto riesgo de infección (recuentos celulares bajos, historia previa de infección, etc.), la profilaxis antibiótica debe considerarse aún con mayor fuerza<sup>77</sup>. Aunque se prefieren las fluoroquinolonas para esta profilaxis antibacteriana sobre los agentes  $\beta$ -lactámicos o el cotrimoxazol, debe llevarse suma precaución cuando se administran simultáneamente pomalidomida con fármacos potentes inhibidores del CYP1A2, como ciprofloxacino y enoxacino, puesto que estos antibióticos pueden incrementar la exposición a pomalidomida (y por ello, el riesgo de sus efectos adversos). Serían preferibles quinolonas como levofloxacino. Obviamente, una intervención precoz debe instaurarse en aquellos que desarrollan una infección, incluyendo la interrupción del tratamiento y el inicio inmediato de antibioterapia empírica.

Por último, será el tiempo el que pondrá en su lugar el perfil de riesgos infecciosos determinados relacionados con los esquemas en desarrollo clínico de nuevas combinaciones de fármacos recientes (carfilzomib y pomalidomida) y de nuevas moléculas en investigación con potencial aplicación clínica, en referencia a los anticuerpos monoclonales emergentes, los cuales marcan el inicio de una nueva era en el contexto del tratamiento del MM. Varios anticuerpos están siendo estudiados y otros están aún en fases de desarrollo precoz, con el fin de mejorar la tolerancia y calidad de vida de los pacientes con MM<sup>78</sup>. Entre los anticuerpos emergentes para el tratamiento del MM se enumeran, por ejemplo, elotuzumab, daratumumab, MOR03087, isatuximab, bevacizumab, cetuximab, siltuximab, tocilizumab, elsilimomab, azintrel, rituximab, tositumomab, milatuzumab, lucatumumab, dacetuzumab, figitumumab, dalotuzumab, AVE1642, tabalumab, pembrolizumab, pidilizumab y nivolumab. Entre todos ellos, han sido aprobados recientemente por la FDA para pacientes con MM refractario/recidivante elotuzumab (cuya diana es SLAMF-7) y daratumumab (con diana en CD38). Ambos agentes son bien tolerados y múltiples ensayos clínicos los están incorporando en el actual tratamiento del MM, siendo muy interesantes los resultados anticipados de los mismos.

Parece que la llegada de estos anticuerpos monoclonales cambiará el panorama del tratamiento del MM en un futuro cercano, y ello nos permitirá definir entonces la influencia en el riesgo (menor o mayor) de complicaciones infecciosas potenciales, por ahora todavía no bien conocidas y sin un perfil o comportamiento determinado.

## Recomendaciones de prevención y/o de monitorización de riesgos infecciosos

Los pacientes con MM deberían ser sometidos a una estratificación del riesgo basándose en factores relacionados con la neoplasia y con el huésped. Los factores relacionados con el tumor que posiblemente influirán en las decisiones de tratamiento incluyen las alteraciones citogenéticas complejas, los niveles altos de  $\beta$ 2-microglobulina y de lactodeshidrogenasa y otros. La evaluación de los factores relacionados con el huésped incorpora una detallada historia médica (con énfasis en las infecciones), un examen físico completo y una valoración precisa de la función de órganos. De ser posible, podría obtenerse una muestra para determinar en suero la lectina ligada a manosa (*mannose binding lectin*), dado que se ha encontrado una fuerte asociación entre la deficiencia de esta lectina ligada a manosa y las infecciones graves en pacientes con MM sometidos a auto-TPH<sup>79</sup>. La necesidad de profilaxis antimicrobiana se fundamenta sobre varios factores, incluyendo el riesgo, cronología y gravedad de las infecciones. Muchas de las recomendaciones para prevención de infecciones que se realizan en pacientes con MM son inferenciales y hechas según los estudios conducidos en pacientes con diferentes neoplasias, entre las que se incluye el mieloma.

En el caso de esquemas terapéuticos que contengan bortezomib u otros inhibidores de proteosomas las medidas de prevención deben ser similares a las establecidas cuando existe enfermedad activa o cuando se utilicen pautas con dexametasona, realizando un énfasis especial en las pro-

**Tabla 2.** Medidas de prevención e indicaciones específicas de profilaxis antimicrobiana derivadas del empleo de inhibidores de proteosomas (bortezomib), talidomida y otros análogos inmunomoduladores (lenalidomida).

Enfermedad infecciosa	Profilaxis	Tratamiento	Comentarios
<b>INFECCIÓN VIRAL</b>			
<b>VHS</b>	Aciclovir 200–400 mg BID o TID, Valaciclovir 500 mg TID, o Famciclovir 250-500 mg BID/TID; vo	Aciclovir, 250 mg/m <sup>2</sup> o 5 mg/kg iv. TID 7–14 días, Valaciclovir 1 g TID vo, o Famciclovir 500 mg BID o 750 mg QD vo	Recomendaciones basadas en ensayos clínicos aleatorizados; Indicaciones si empleo de Bortezomib
<b>VVZ</b>	Aciclovir 400 mg BID o TID, Valaciclovir 500 mg TID, o Famciclovir 500 mg TID	Aciclovir, 500 mg/m <sup>2</sup> o 10-12 mg/kg iv. TID 7–14 días, Valaciclovir 1 g TID vo, o Famciclovir 500 mg BID o 750 mg QD vo	Recomendaciones basadas en ensayos clínicos aleatorizados; Indicaciones si empleo de Bortezomib
<b>CMV</b>	Ganciclovir 5 mg/kg BID iv, o Valganciclovir 900 mg/día vo, o Foscarnet 60 mg/kg BID iv.	Ganciclovir 5 mg/kg BID iv, 14-21 días, o Valganciclovir 900 mg/BID vo, o Foscarnet 90 mg/kg BID, iv	Sólo en pacientes con MM y situación de alto riesgo (ver texto)
<b>INFECCION BACTERIANA</b>			
<b>En neutropenia de alto riesgo (&lt; 500 PMN/mm<sup>3</sup>, más de 7-10 días)</b>	Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino 500 mg/BID vo Levofloxacino 500 mg/QD vo	B-lactámico con actividad antipseudomona, con o sin glucopéptido	Recomendaciones basadas en ensayos clínicos aleatorizados; sólo si el tratamiento del MM conlleva neutropenia de alto riesgo
<b>No neutropenia</b>	Cotrimoxazol 800/160 mg, vo, QD	Antibioterapia de amplio espectro, según se utilizaran (o no) fluoroquinolonas en profilaxis y según síndrome infeccioso	Recomendación basada en estudios de cohortes o series de casos
<b>Tuberculosis</b>	Isoniazida 300 mg QD, vo, 6-9 meses	Varios regímenes, probablemente con 4 fármacos de primera línea	Hacer prueba de mantoux, y booster si necesario, o técnicas de IGRAs; Recomendación basada en consejo u opinión de expertos
<b>INFECCION FÚNGICA</b>			
<b><i>Pneumocystis jirovecii</i></b>	Cotrimoxazol 800/160 mg, vo, QD o cada 48 horas, Pentamidina 300 mg en aerosol nebulizado cada mes; dapsona 100 mg QD vo; Atovacuna 1500 mg/d vo	Cotrimoxazol 15-20 mg/kg/d de trimetoprima, iv, o pentamidina 4 mg/kg/d iv, durante 3 semanas; luego profilaxis secundaria mientras dure el riesgo o la inmunosupresión	Recomendaciones basadas en ensayos clínicos aleatorizados para cotrimoxazol y pentamidina en profilaxis; Recomendación basada en estudios de cohortes o series de casos para dapsona y atovacuna
<b><i>Candida</i> y/o <i>Aspergillus</i></b>	Azoles (fluconazol frente a <i>Candida</i> ; itraconazol, posaconazol o voriconazol frente a <i>Aspergillus</i> ), anfotericina B nebulizada en aerosol más fluconazol, micafungina (solo en TPH)	Esquemas de tratamiento de candidemia y candidiasis invasora, y de aspergilosis invasora según las guías al uso y protocolos de cada centro, individualizando según el paciente y localización, otros fármacos, etc.	No indicada de forma habitual en MM, salvo en pacientes de alto riesgo de infección fúngica invasora (> 10%)

Abreviaturas: VVZ: virus varicela-zoster; VHS: virus del herpes simple; CMV: citomegalovirus; BID: administración dos veces al día; TID: administración tres veces al día; vo: vía

filaxis antivirales frente a VVZ y VHS. Debería vigilarse muy de cerca la aparición de lesiones cutáneas sugestivas de infección por VVZ. Estas recomendaciones están basadas sobre todo en estudios de cohortes o series de casos.

En los pacientes tratados con talidomida persiste la incertidumbre acerca de la necesidad de establecer profilaxis antimicrobiana<sup>80,81,82</sup>. Por el contrario, parece más consolidada la indicación de profilaxis de las trombosis venosas profundas (heparina de bajo peso molecular, aspirina, u otros), aspecto que se matiza en el capítulo correspondiente de este mismo curso. En presencia de insuficiencia renal debería ajustarse la dosis de lenalidomida para evitar una mielotoxicidad excesiva<sup>83,84</sup>.

La profilaxis frente a VHS y VVZ debería ser ofertada a los pacientes seropositivos a estos virus y/o que tienen una historia clínica de recurrencias de exantema febril vesiculoso o ampolloso, o de úlceras o aftas orales, o bien episodios documentados de infección por VVZ o VHS, particularmente cuando el recuento de linfocitos CD4+ es muy bajo ( $\leq 50$  células/mm<sup>3</sup>)<sup>85</sup>. Todos los pacientes tratados con esquemas que contienen bortezomib deberían recibir profilaxis frente a la infección por VVZ y VHS<sup>86</sup>. La vacunación frente al VVZ constituye una opción atractiva. La investigación sobre vacunas de VVZ inactivadas en pacientes muy inmunodeprimidos sigue avanzando<sup>87</sup> y son esperados estudios que puedan definir el papel que puedan tener en enfermos tan determinados como los pacientes con MM receptores de tratamiento con bortezomib.

Se ha observado que las infecciones virales en el MM se comportan con un cronograma de aparición de pico bimodal, con aparición más frecuente entre los 7-9 meses y 52-54 meses tras el momento del diagnóstico inicial, al igual que la infección bacteriana, solo que en esta última los picos bimodales se localizan entre los 4-6 y 70-72 meses desde el diagnóstico de la enfermedad<sup>88</sup>.

En principio, no se consideraría necesario elegir una terapia anticipada frente a CMV puesto que no estaría indicada sólo ante el uso exclusivo de estos fármacos incluidos en la revisión, los inhibidores de proteosomas y los análogos inmunomoduladores, por si mismos. Sin embargo,

debería plantearse y aplicarse una monitorización semanal (determinación de antigenemia pp65 o de cuantificación de ADN de CMV mediante técnicas basadas en ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] en tiempo real) de los pacientes seropositivos a CMV que se encuentran en más alto riesgo de reactivación de CMV y de enfermedad por este virus. Esta monitorización sería recomendable en pacientes pretratados fuertemente<sup>89</sup>, incluyendo a los receptores de un tándem auto-TPH, alo-TPH, o de un auto-TPH único siguiendo a ciclos repetidos de quimioterapia intensiva<sup>71</sup>. Los pacientes con historia de reactivación o de enfermedad por CMV deberían ser sometidos también a monitorización de antigenemia o de carga viral del CMV.

Un razonamiento equivalente al CMV se puede hacer respecto a la profilaxis antifúngica, o incluso a la terapia anticipada, de levaduras y/o de hongos filamentosos. No sería necesaria sólo por el empleo de estos nuevos fármacos en pacientes nuevos<sup>90</sup>, pero podría indicarse en los casos de pacientes muy pretratados en las condiciones antes descritas. La prevención de la candidiasis se realizaría con fluconazol, y la de los hongos filamentosos, especialmente *Aspergillus*, podría realizarse con itraconazol, posaconazol o voriconazol, aunque también podría implementarse una estrategia de terapia anticipada guiada por la monitorización del antígeno galactomanano de *Aspergillus*<sup>79,91</sup>. La profilaxis antifúngica secundaria dirigida estaría obviamente indicada en pacientes con MM e historia previa de infección fúngica invasora<sup>92</sup>.

Recientemente, el impacto de los factores relacionados con el tratamiento del mieloma múltiple ha establecido que el riesgo de desarrollo de infección fúngica invasiva se relacionaba con haber recibido 3 o más líneas de tratamiento, pero no así con la edad, el recibir o no profilaxis antifúngica, la administración de bortezomib, la práctica de auto-TPH, o un número de ciclos de tratamiento mayor o menor a 10, según un estudio multicéntrico reciente del grupo australiano<sup>93</sup>. En un reciente análisis mediante metodología Delphi que intentaba posicionar y seleccionar los factores de riesgo de micosis invasivas en diferentes neoplasias hematológicas, se estableció que en el grupo de linfoma / mieloma los cinco factores de riesgo claves, entre los 21 analizados, fueron el uso de corticoides, la neutropenia, la progresión de la enfermedad, los fármacos anti-CD52 (en el linfoma), y la proximidad a áreas en obras o construc-

ción, pero no el uso de inhibidores de proteosomas o de agentes inmunomoduladores por sí solos<sup>94</sup>.

Por último, los pacientes tratados sólo con estos fármacos (bortezomib, talidomida, lenalidomida) no precisarían profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*, pero aquellos con regímenes que contengan corticoides deberían recibir cotrimoxazol para prevenir la neumonía por *P. jirovecii*<sup>95,96,97</sup>, teniendo en cuenta que la administración de este fármaco podría servir, en parte, como prevención de la infección bacteriana convencional y de patógenos oportunistas especiales como *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.* y *Toxoplasma gondii*. De no utilizarse cotrimoxazol para prevención del *Pneumocystis*, por ausencia de indicación, la profilaxis antibacteriana podría llevarse a cabo con una fluoroquinolona al uso (ciprofloxacino, levofloxacino), como en otros pacientes con hemopatías malignas y neutropenia de alto riesgo<sup>98</sup>.

La administración e indicación de vacunas y de inmunoglobulinas, así como otras medidas generales de prevención y de cuidados de salud (como la higiene dental para evitar osteonecrosis de mandíbula en receptores de bisfosfonatos) en los pacientes con MM<sup>99</sup>, superan la extensión de esta revisión y los objetivos de la misma, dado que se enmarca en el contexto global del manejo integral de estos enfermos, y acaban de ser publicadas excelentes revisiones que incluyen estos aspectos tan determinados<sup>6,79</sup>.

Un resumen de las necesidades e indicaciones concretas de profilaxis antimicrobianas en el contexto del uso específico y exclusivo de estas nuevas familias de fármacos (inhibidores de proteosomas y análogos inmunomoduladores) se muestra en la **Tabla 2**.

Por tanto, en resumen de lo comentado y como consecuencia de todo ello, se imponen una serie de medidas y actuaciones:

- A) Protocolos y programas de cribado de determinadas infecciones ocultas o latentes cuando sea posible, como ocurre en el caso paradigmático de la tuberculosis en nuestro medio (anamnesis dirigida, exploración completa, prueba de Mantoux, estudio de efecto booster, radiografía de tórax, detección cuantificada del grado de liberación de interferón gamma ante antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*),
- B) Estrategias y medidas de prevención (p.ej., vacunaciones, profilaxis antimicrobiana) o de tratamiento apropiadas en cada caso para evitar el desarrollo de infecciones graves que añadan una elevada morbi-mortalidad a estos enfermos y,
- C) Una valoración del uso conveniente y seguro de cada uno de estos fármacos inmunomoduladores, biológicos o moléculas anti-diana junto con la necesaria monitorización de los parámetros biológicos y virológicos en los pacientes que además padezcan infecciones por el VHB, VHC o VIH.

## Referencias bibliográficas

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 278-88.
2. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood* 2015; 126: 1536-43.
3. Bladé J, Rosiñol L. Advances in therapy of multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 697-704.
4. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6848902.
5. Landgren O, Rajkumar SV. New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2016; 22:5428-33.
6. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma. *Seminars in Hematology* 2009; 46: 277-288.
7. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, Liu HT, Yu YB, Hsiao LT, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis* 2017 Jan 6; 17: 33.
8. Paradisi F, Corti G, Cinelli R. Infections in multiple myeloma. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 373-84.
9. Prabhala RH, Neri P, Bae JE, Tassone P, Shammas MA, Allam CK, et al. Dysfunctional T regulatory cells in multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 301-4.
10. King K. Septicaemia in patients with haematological malignant disease. *Med J Aust* 1980; 1: 603-6.
11. Fassas AB, Bolanos-Meade J, Buddhharaju LN, Rapoport A, Cottler-Fox M, Chen T, et al. Cytomegalovirus infection and non-neutropenic fever after autologous stem cell transplantation: high rates of reactivation in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 237-41.
12. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
13. Koneru B, Hough A, Fassas A, Tricot G, Desikan KR, Siegel D, et al. Autopsy review in multiple myeloma reveals aspergillosis as a significant cause of death after high dose therapy especially with allo-transplants [abstract 1573]. *Blood*. 1997;90 Suppl 1:353a.
14. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909-17.
15. Dispenzieri A. Complications of myeloma therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 1247-73.
16. Miceli M, Atoui R, Thertulien R, et al. Deep septic thrombophlebitis: an unrecognized cause of relapsing bacteremia in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1529-31.
17. Tsukayama DT. Pathophysiology of posttraumatic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 360:22-9.
18. Adams J, Palombella V, Sausville EA, et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999; 59: 2615-31.
19. Bruno B, Rotta M, Giaccone L, Massaia M, Bertola A, Palumbo A, Boccadoro M. New drugs for treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2004; 5: 430-42.
20. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3071-76.
21. Richardson P, Hideshima T, Mitsiades C, Anderson K. The emerging role of targeted therapies in the management of relapsed and refractory myeloma. *Educational Book, ASH, Hematology* 2004.
22. D'Avignon LC, Schofield CM, Hospenthal DR. *Pneumocystis pneumonia*. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:132-40.
23. Blanco B, Perez-Simon JA, Sanchez-Abarca LI, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. *Blood* 2006; 107:3575-83.
24. Sun K, Welniak LA, Panoskaltis-Mortari A, et al. Inhibition of acute graft-versus-host disease with retention of graft-versus-tumor effects by the proteasome inhibitor bortezomib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:8120-5.
25. Uy GL, Peles S, Fisher NM, Tomasson MH, DiPersio JF, Vij R. Bortezomib prior to autologous transplant in multiple myeloma: effects in mobilization, engraftment, and markers of immune function. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(Suppl 1):116.
26. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219-26.
27. Nencioni A, Garuti A, Schwarzenberg K, et al. Proteasome inhibitor induced apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 2006; 36:681-9.
28. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008; 112: 4445-51.
29. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-72.
30. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: 2165-72.
31. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906-17.
32. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R, et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007:317-23.
33. Palumbo A, Gay F, Brinchen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1160-5.
34. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109: 2767-72.
35. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
36. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982; 96:47-50.
37. Nencioni A, Schwarzenberg K, Brauer KM, et al. Proteasome inhibitor bortezomib modulates TLR4-induced dendritic cell activation. *Blood* 2006; 108: 551-8.
38. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Lee HJ, Kim H, Lee NR, et al. Bortezomib and the increased incidence of herpes zoster in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8: 237-40.
39. Shaikh BS, Lombard RM, Appelbaum PC, Bentz MS. Changing patterns of infections in patients with multiple myeloma. *Oncology* 1982; 39: 78-82.
40. Schutt P, Brandhorst D, Stellberg W, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1570-82.
41. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
42. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-94.
43. Neben K, Moehler T, Kraemer A, et al. Response to thalidomide in progressive multiple myeloma is not mediated by inhibition of angiogenic cytokine secretion. *Br J Haematol* 2001; 115: 605-08.
44. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002; 99: 4525-30.

45. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187: 1885–92.
46. Turk BE, Jiang H, Liu JO. Binding of thalidomide to alpha1-acid glycoprotein may be involved in its inhibition of tumor necrosis factor alpha production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7552–56.
47. Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 1996; 31: 213–21.
48. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943–50.
49. Corral LG, Haslett PA, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J Immunol* 1999; 163: 380–86.
50. Dredge K, Marriott JB, Dalgleish AG. Immunological effects of thalidomide and its chemical and functional analogs. *Crit Rev Immunol* 2002; 22: 425–37.
51. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063–67.
52. Verhelle D, Corral LG, Wong K, et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res* 2007; 67:746–55.
53. Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anticancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58: 1033-45.
54. Shalappour S, Zelmer A, Pfau M, et al. The thalidomide analogue, CC-4047, induces apoptosis signaling and growth arrest in childhood acute lymphoblastic leukemia cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2006;12: 5526– 32.
55. Vallet S, Palumbo A, Raje N, Boccadoro M, Anderson KC. Thalidomide and lenalidomide: mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma* 2008;49: 1238-45.
56. Verbon A, Juffermans NP, Speelman P, et al. A single oral dose of thalidomide enhances the capacity of lymphocytes to secrete gamma interferon in healthy humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2286–90.
57. Moutouh-de Parseval LA, Verhelle D, Glezer E, et al. Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34+ cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 248–58.
58. Haslett PA, Hanekom WA, Muller G, Kaplan A. Thalidomide and a thalidomide analogue drug costimulate virus- specific CD8+ T cells in vitro. *J Infect Dis* 2003; 187:946–55.
59. Xu Y, Li J, Ferguson GD, et al. Immunomodulatory drugs reorganize cytoskeleton by modulating Rho GTPases. *Blood*. 2009; 114: 338-45.
60. Wu L, Adams M, Carter T, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4650–57.
61. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1021–30.
62. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99– 06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–18.
63. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367:825–31.
64. Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 566-77.
65. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98:1614–5.
66. Gay F, Palumbo A. Multiple myeloma: management of adverse events. *Med Oncol* 2009 Jul 7. [Epub ahead of print].
67. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133–42.
68. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357:2123–32.
69. Teo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS J* 2005; 7:E14-9.
70. Marriott JB, Clarke IA, Dredge K, Muller G, Stirling D, Dalgleish AG. Thalidomide and its analogues have distinct and opposing effects on TNF-alpha and TNFR2 during co-stimulation of both CD4(+) and CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:75–84.
71. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:210–6.
72. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (REV/DEX) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106:4050–3.
73. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:906–17.
74. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group: Analysis of response, survival, and outcome. *J Clin Oncol* 2008; 26:8504.
75. Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, et al. The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 2015; 20 (3): 329-34.
76. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, Ludwig H, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 1573-85.
77. Siegel DS, Weisel KC, Dimopoulos MA, Baz R, Richardson P, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and moderate renal impairment: a pooled analysis of three clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 2833-38.
78. Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016; 2: 225-37.
79. Nucci M, Anaissie A. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1211-25.
80. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2171–7.
81. Palumbo A, Avonto I, Bruno B, et al. Intravenous melphalan, thalidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006; 76:273–7.
82. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18:856–63.
83. Chen N, Lau H, Kong L, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1466–75.
84. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA–Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4456–65.
85. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624–8.
86. Weaver BA. The burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United States. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107:52–7.
87. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002; 347:26–34.
88. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavina MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol* 2015; 171: 100-8.
89. Schutt P, Brandhorst D, Stellberg W, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:1570–82.
90. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment- naive symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:1101– 9.
91. Gubbins PO. Mould-active azoles: pharmacokinetics, drug interactions in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:579–86.
92. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:943–8.
93. Teh BW, Teng JC, Urbancic K, Grigg A, Harrison SJ, Worth LJ, et al. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. *Haematologica* 2015; 100: e28-31.
94. Vázquez L, Salavert M, Gayoso J, Lizasoain M, Ruiz Camps I, Di Benedetto N; Study Group of Risk Factors for IFI using the Delphi Method.. Delphi-based study and analysis of key risk factors for invasive fungal infection in haematological patients. *Rev Esp Quimioter* 2017 Feb 14. pii: vazquez14feb2017.
95. Lindemulder S, Albano E. Successful intermittent prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole 2 days per week for *Pneumocystis carinii* (jiroveci) pneumonia in pediatric oncology patients. *Pediatrics* 2007; 120:e47–51.
96. Krajcicek BJ, Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clin Chest Med* 2009; 30: 265-78.
97. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CD, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108:3458–64.
98. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979–95.
99. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431–6.

## Desafíos en el Diagnóstico y en la Clínica

## Complicaciones neurológicas del mieloma múltiple

María José Ibáñez-Juliá<sup>1,2</sup>, Luis Bataller<sup>2</sup>.<sup>1</sup>Servicio de Neuro-Oncología Hospital Pitié-Salpêtrière, París, Francia. <sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

## Introducción

Las complicaciones neurológicas en los pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas pueden clasificarse en dos grandes grupos: las complicaciones metastásicas y las no metastásicas. Dentro de las complicaciones no metastásicas, se distinguen las complicaciones cerebrovasculares, las infecciones, complicaciones metabólicas, las relacionadas con el tratamiento, y los síndromes paraneoplásicos.<sup>1</sup> El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica que consiste en la proliferación clonal de células plasmáticas, generalmente productoras de una

inmunoglobulina monoclonal o paraproteína.<sup>2</sup> Las complicaciones neurológicas del mieloma múltiple son muy diversas y frecuentemente afectan de modo sintomático a los pacientes. Las complicaciones más frecuentes son las debidas a la compresión directa de estructuras nerviosas por masas de células plasmáticas neoplásicas (por ejemplo, compresión medular epidural). Además, los pacientes con MM desarrollan frecuentemente neuropatías periféricas, bien como consecuencia de la síntesis de paraproteínas anormales por parte del tumor, bien relacionadas con la toxicidad de los tratamientos.<sup>3</sup>

## Complicaciones metastásicas del mieloma múltiple

Se deben a la compresión directa de estructuras del sistema nervioso por masas neoplásicas de células plasmáticas del mieloma múltiple o, menos frecuentemente, por invasión directa del sistema nervioso central (SNC) por parte del MM.

## Compresión por lesión tumoral extradural

La compresión radicular es la alteración neurológica más frecuente en los pacientes con mieloma múltiple. Puede deberse a la compresión directa de la raíz nerviosa por extensión de un plasmocitoma vertebral, o a una fractura vertebral patológica con estenosis del agujero de conjugación.<sup>4</sup> El dolor de distribución radicular es el principal síntoma, aunque también puede asociarse a debilidad muscular y alteraciones sensitivas en el territorio de la raíz nerviosa.<sup>5</sup>

Las fracturas vertebrales patológicas secundarias al mieloma, así como la presencia de plasmocitomas vertebrales pueden igualmente causar una compresión de la médula espinal, generalmente en su porción anterior. Esta es una complicación relativamente frecuente (5% de los casos de mieloma múltiple, quizás con una mayor frecuencia en los casos de MM IgA).<sup>6</sup> Su incidencia ha disminuido en los últimos años, gracias sobre todo al uso de bisfosfonatos. Suele afectar preferentemente a la médula dorsal. Clínicamente, es frecuente que el síntoma de debut sea dolor de espalda que característicamente aumenta con el decúbito. Posteriormente éste se asocia, en mayor o menor grado, a alteraciones motoras y/o sensitivas y a alteración de esfínteres propios de los síndromes medulares. Inicialmente el cuadro puede ser poco llamativo, pero la descompensación suele ser brusca y potencialmente grave. Así pues, es importante hacer una resonancia magnética (RM) a aquellos pacientes con MM que presenten dolor de raquis. La velocidad de instauración de la clínica influye en el pronóstico a medio-largo plazo, de modo que cuanto más lenta sea la instauración de los síntomas, mejor pronóstico de recuperación habrá (Figura 1).

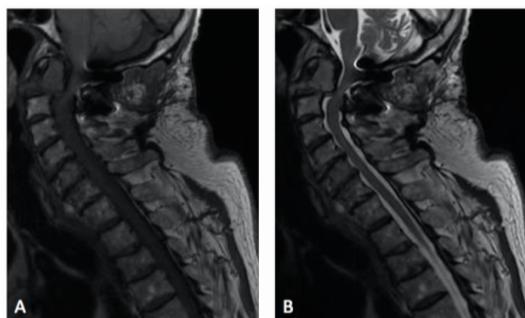


Figura 1. Lesión tumoral extradural.

El tratamiento de elección es la radioterapia (RT) fraccionada, con altas dosis (al menos 30Gy en 10 fracciones) asociada a dosis altas de corticoides. La vertebroplastia urgente no ha demostrado ser superior a la RT, por lo que se reserva únicamente para los casos de inestabilidad mecánica, o de dolor refractario a tratamiento médico.<sup>4,7</sup> El uso de corsés y el reposo en cama no han demostrado beneficio, ya que no aportan mayor estabilidad a la proporcionada por las costillas. Un collarín blando será suficiente en el caso de lesiones cervicales. La única excepción es la inestabilidad atlo-axoidea. En cualquier caso, la actuación debe ser urgente.

A nivel cerebral, los plasmocitomas localizados en la calota o en la base del cráneo pueden comprometer el tejido cerebral por un mecanismo de compresión directa. La clínica dependerá de la localización de la lesión, siendo los síntomas más frecuentes la cefalea, las crisis epilépticas y la afectación de pares craneales (Figura 2).

## Invasión de estructuras nerviosas

Si bien la afectación de los cuerpos vertebrales y de la calota y/o base del cráneo son frecuentes, la invasión directa del sistema nervioso central en el MM ocurre únicamente en un 1% de los casos, y puede ser debida a la presencia de un plasmocitoma leptomenígeo y/o intraparenquimatoso, o a una diseminación de las células tumorales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o mielomatosis.<sup>8</sup>

En el caso del plasmocitoma cerebral, las manifestaciones clínicas van a depender de la localización de este último. Es frecuente que se manifieste como un síndrome de hipertensión intracraneal, con cefalea, náuseas/vómitos, diplopia debida a afectación del VI par craneal, y edema de papila bilateral. Además, en función de la localización de la lesión, estos pacientes pueden asociar un déficit neurológico focal.<sup>4</sup>

La mielomatosis leptomenígea es una complicación rara, pero debemos pensar en ella en los casos de encefalopatía con afectación de pares craneales y/o multiradiculopatía. El diagnóstico se basa en el estudio del LCR, que mostrará pleocitosis con hiperproteínorraquia, junto con una citología positiva. En el 50-100% de los casos se detecta en el LCR la misma proteína monoclonal del suero.<sup>9</sup>

La RMN puede estar alterada en el 70% de los casos, mostrando una captación de contraste leptomenígea.<sup>10</sup> El pronóstico, a pesar de los nuevos tratamientos, es desfavorable, con una supervivencia mediana de 4-6 meses. Se han descrito algunos casos aislados de largos supervivientes en pacientes tratados de forma agresiva con RT, quimioterapia intratecal y tratamiento



Figura 2. Plasmocitoma intracraneal

inmunomodulador.<sup>8</sup>

## Complicaciones no metastásicas del Mieloma Múltiple

### Complicaciones cerebrovasculares

Tanto el síndrome de hiperviscosidad asociado a paraproteinemias de alta concentración, como la trombofilia asociados al mieloma múltiple pueden causar ictus arterial isquémico o trombosis venosa cerebral.<sup>5</sup> Igualmente, es importante tener en cuenta que los pacientes tratados con talidomida o lenalidomida tienen un riesgo aumentado de presentar eventos cerebrovasculares, debido al aumento del riesgo protrombótico.

Clinicamente, el ictus arterial isquémico cursa con un déficit neurológico focal de inicio brusco. La trombosis venosa cerebral se manifiesta clásicamente por cefalea de curso subagudo. Si no se diagnostica y trata a tiempo, los pacientes pueden presentar otros síntomas de hipertensión craneal, como visión borrosa, náuseas y vómitos e incluso déficit neurológicos focales o crisis epilépticas asociados a isquemia secundaria a la trombosis. En ambos casos, la RM cerebral -incluyendo secuencias de angiografía venosa en el caso de la trombosis venosa- es la prueba de imagen de elección, aunque la TAC cerebral puede ser una herramienta diagnóstica muy útil si no disponemos de RM urgente.<sup>11</sup>

El síndrome de hiperviscosidad, aunque es más frecuente en la macroglobulinemia de Waldenström, también puede asociarse al mieloma múltiple. Cursa clínicamente con sangrado de piel y mucosas, visión borrosa, vértigo, ataxia y alteración del nivel de conciencia que puede ir desde la confusión hasta el coma. Su desarrollo depende del tipo y de la concentración de la paraproteína implicada. Así, un aumento de la IgM >3 g/dL (aunque es rara en el MM, y más característica de la macroglobulinemia de Waldenström), IgG > 4 g/dL (la más frecuente en el MM), o IgA >6 g/dL se correlaciona con el riesgo de presentar un síndrome de hiperviscosidad. La viscosidad varía mucho de un paciente a otro para los mismos niveles de paraproteína. No obstante, en un mismo paciente, los niveles de viscosidad se correlacionan con los síntomas. Es lo que se conoce como "umbral sintomático".<sup>12</sup>

En el fondo de ojo se aprecia un aspecto dilatado de las arteriolas y vénulas, como "en salchicha" y en fases más avanzadas aparecerán hemorragias, exudados, y microaneurismas, lo que confiere una apariencia indistinguible de la oclusión de la arteria central de la retina.<sup>13</sup>

El tratamiento de elección es la plasmaféresis, que conseguirá una remisión de los síntomas y la normalización del fondo de ojo. Se trata de un tratamiento sintomático que se asociará, en la mayoría de los casos, al tratamiento quimioterápico de la enfermedad de base.<sup>14</sup>

### Infecciones del SNC

Las infecciones del SNC son también una complicación frecuente, especialmente en aquellos pacientes en los que se ha llevado a cabo un trasplante de progenitores hematopoyéticos. No obstante, en los últimos años su incidencia ha disminuido, sobre todo debido a la mayor utilización de regímenes profilácticos y a la vacunación.

Al igual que en los sujetos inmunocompetentes, las infecciones del SNC se manifiestan como meningitis, encefalitis o abscesos (asociados o no a infartos secundarios a embolismos sépticos). En ocasiones pueden deberse a extensión por contigüidad de infecciones locales, como la infección por hongos zigomicetos que afecta inicialmente a los senos nasales.

Para alcanzar el diagnóstico correcto es necesario basarse en los aspectos clínicos. En caso de sospecha de infección del SNC, una prueba de imagen es imprescindible, siendo la RM la prueba de elección. Si es no existe contraindicación, la punción lumbar es la clave en el diagnóstico y en muchas ocasiones podrá evitar la realización de una biopsia cerebral. No obstante, en ocasiones, la biopsia cerebral constituye una herramienta diagnóstica e incluso terapéutica fundamental.

Al tratarse de sujetos inmunodeprimidos es necesario tener en cuenta una serie de factores:

- La sintomatología puede ser inespecífica. En efecto, los síntomas neurológicos de las infecciones del SNC también se pueden presentar como manifestaciones de la propia enfermedad hematológica, o como complicaciones de los tratamientos. Así pues, el diagnóstico de infección del SNC puede ser difícil de establecer, y requiere un alto grado de sospecha.
- Pueden manifestarse de forma larvada debido a la falta de reacción inflamatoria.
- En función del grupo de pacientes y, sobretodo, de la fase del trasplante en la que se encuentren, nos encontraremos con distintos patrones de inmunosupresión, por lo que el perfil de los patógenos puede variar enormemente y habrá que tenerlo en cuenta a la hora de enfocar el diagnóstico y de iniciar un tratamiento empírico adaptado. Los diferentes microorganismos que se pueden presentar en cada fase se recogen en la **figura 3**.
- Las manifestaciones radiológicas pueden ser atípicas en sujetos inmunodeprimidos.<sup>15</sup>

### Encefalopatía metabólica y tóxica

En general, la encefalopatía de origen tóxico-metabólico no se debe a una única causa, sino que suele ser multifactorial. Por un lado, el MM se asocia a una serie de alteraciones del medio interno como la hipercalcemia, la insuficiencia renal, o la anemia. Por otro lado, se trata de pacientes multimedicados, por lo que la toxicidad medicamentosa es un factor a tener siempre en cuenta. Por último, la desnutrición está presente en muchos casos, y asocia en ocasiones déficits de vitaminas que pueden cursar con encefalopatía. Es el caso, por ejemplo, de la encefalopatía de Wernicke secundaria al déficit de tiamina.

### (Leuco)encefalopatía posterior reversible

La encefalopatía posterior reversible cursa con cefalea, alteraciones visuales, alteración del nivel de conciencia, crisis epilépticas e incluso déficit focales. La RM muestra un edema vasogénico que afecta preferentemente a las regiones parieto-occipitales, aunque también puede haber afectación de los lóbulos frontales, región temporo-occipital inferior y cerebelo, incluso del tronco.

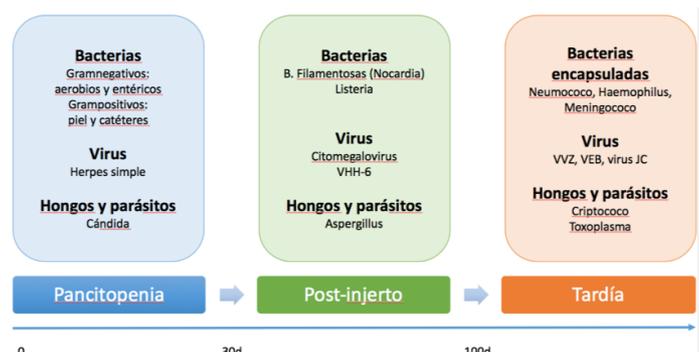
Los principales factores desencadenantes son la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, y el uso de determinados fármacos, sobretodo quimioterápicos o inmunosupresores.

El tratamiento es sintomático, pero es necesario tratar el factor desencadenante y el pronóstico, en general, es bueno, aunque pueden quedar secuelas. El factor pronóstico más importante es la identificación del tóxico causal, si lo hay, y su retirada inmediata, así como el tratamiento estricto de la hipertensión arterial.<sup>16</sup>

### Polineuropatía

La polineuropatía (PN) es una complicación relativamente frecuente en el MM. Puede deberse a la afectación del nervio periférico por el propio mieloma, pero también a la toxicidad de la quimioterapia administrada.

#### A) PN asociada al mieloma múltiple



Un 10-12% de los pacientes con MM tienen PN sintomática en el momento del diagnóstico, y hasta un 50-62% de los pacientes presentan una PN subclínica que se diagnostica cuando se lleva a cabo una exploración neurológica exhaustiva y un estudio electrofisiológico.<sup>17</sup>

Dentro de las PN asociadas al MM, se diferencian 2 tipos según la presencia o no de amiloide.

- La **PN sin amiloide** es simétrica, axonal, longitud-dependiente y predominantemente sensitiva, pero no suele ser dolorosa. El curso clínico es lento. En ocasiones puede haber una compresión radicular concurrente, dando el falso aspecto de neuropatía asimétrica o de mononeuritis múltiple.
- Cuando presenta **depósitos de amiloide**, la frecuencia de PN sintomática aumenta, alcanzando una incidencia del 30-40%.<sup>5</sup> Clínicamente es indistinguible de la PN de la amiloidosis primaria (AL), con afectación preferente de fibra fina e importante afectación autonómica por lo que se manifiesta con parestesias dolorosas y disautonomía (hipotensión ortostática, trastornos gastrointestinales, o impotencia). Otro hallazgo característico en estos pacientes es el síndrome del túnel carpiano debido al depósito de amiloide. En general, será bilateral y simétrico, lo que lo diferencia del que observamos en la población general, que afecta en mayor medida a la mano dominante. La biopsia de nervio nos permitirá ver el depósito de amiloide en el endoneuro, pero la biopsia de piel, menos invasiva, también podría ser útil.<sup>18</sup>

En el síndrome POEMS (*Polineuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes*) la PN es un criterio diagnóstico mayor y, en general, es el primer síntoma que refiere el paciente. El inicio es suele ser subagudo o crónico, pero a veces puede cursar de forma aguda, simulando un síndrome de Guillain-Barré (SGB).<sup>19</sup> Cuando el inicio es lento, puede ser indistinguible de la forma crónica del SGB, la polirradiculoneuropatía crónica desmielinizante inflamatoria (CIDP, *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), tanto desde el punto de vista clínico como electrofisiológico. El estudio del LCR puede mostrar igualmente una disociación albumino-citológica. La presencia de las otras manifestaciones asociadas a este síndrome nos darán la clave.<sup>4,5</sup>

Tanto el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como determinadas citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6), que se encuentran aumentados en el síndrome POEMS, podrían tener un papel en el patogénesis de este último.<sup>20,21</sup>

#### B) PN asociada a la quimioterapia

La neuropatía inducida por quimioterapia es una entidad ampliamente conocida, clásicamente atribuida a los platinos, los taxanos, y a los alcaloides de la vinca. En los últimos años se ha extendido el uso de 2 nuevos tratamientos en el MM que pueden causar PN: el bortezomib (un inhibidor del proteosoma) y la talidomida.<sup>22</sup> Estos 2 tratamientos, junto con la vincristina, constituyen las principales quimioterapias neurotóxicas utilizadas en el MM. La PN inducida por quimioterapia suele ser axonal, sensitiva, dolorosa y distal. Los síntomas son leves en la mayoría de los casos. La PN secundaria al uso de vincristina puede asociar con mayor frecuencia una afectación motora e incluso autonómica.

En general, la PN tóxica es dosis-dependiente y total o parcialmente reversible tras la interrupción del tratamiento que la ha desencadenado.

Es importante conocer el fenómeno de arrastre o “*coasting*”. Éste consiste en la aparición de la PN o su progresión tras la suspensión de la quimioterapia causante de toxicidad. Es típico de fármacos como los derivados del platino, pero también es característico de la talidomida.

La presencia de una neuropatía preexistente, ya sea hereditaria o adquirida, es un factor de riesgo conocido que puede condicionar la aparición de una neurotoxicidad precoz e incapacitante, que puede llevar incluso a la muerte en determinados casos.<sup>23</sup> Así pues, es importante un cuidadoso examen clínico de los pacientes antes de administrar una quimioterapia neurotóxica.

Cuando el paciente presente una PN secundaria a la quimioterapia administrada, o una PN pre-existente que contraindique el uso de determi-

nados fármacos, será necesario recurrir a esquemas de tratamiento diferentes que incluyan otros fármacos menos tóxicos para el sistema nervioso periférico.<sup>24</sup>

## Conclusiones

Las complicaciones neurológicas asociadas al MM son relativamente frecuentes y muy diversas. En muchos casos, un diagnóstico y tratamiento precoces pueden prevenir secuelas graves en estos pacientes. Para ello, es necesario llevar a cabo una exploración neurológica completa y dirigida, realizar las pruebas complementarias oportunas y tener en cuenta el amplio diagnóstico diferencial. Así pues, una estrecha colaboración entre neurólogos y hematólogos parece ser imprescindible para el correcto tratamiento de estos pacientes.

## Bibliografía

1. Posner J, DeAngelis LM. Neurologic complications of cancer, 2nd ed. , 2009.
2. Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet* 2015;385:2197–2208.
3. Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1231–1246.
4. Bayat E, Kelly JJ. Chapter 48 - Neurological complications in plasma cell dyscrasias. *Neuro-Oncology Part II* 2012;105:731–746.
5. Velasco R, Bruna J. Neurologic Complications in Multiple Myeloma and Plasmacytoma. *Eur Assoc NeuroOncology Mag* 2012;2:71–77.
6. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:673–688.
7. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28:3597–3604.
8. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013;162:483–488.
9. Hansotia P, Gani K, Friedenberg W. Cerebrospinal fluid monoclonal gammopathy in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Neurology* 1983;33:1411–1415.
10. Schluterman KO, Fassas AB-T, Van Hemert RL, et al. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol* 2004;61:1423–1429.
11. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia* 2011;26:488–498.
12. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Case presentations*. 2015;119:2205–2209.
13. Kim W, Kweon E. Hyperviscosity-Related Retinopathy in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2016;374:73.
14. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:467–471.
15. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2016;27:1207–1225.
16. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol (en prensa)*.
17. Malhotra P, Choudhary PP, Lal V, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in multiple myeloma at initial diagnosis. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2135–2138.
18. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086–1097.
19. Iose S, Misawa S, Kanai K, et al. POEMS syndrome with Guillain-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:678–680.
20. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1390–1397.
21. Gherardi RK, Bélec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996;87:1458–1465.
22. Argyriou A, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:51–77.
23. Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, et al. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:316–320.
24. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, et al. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003;60:337–340.

## Desafíos en el Diagnóstico y en la Clínica

# Complicaciones renales en el mieloma múltiple

Ana Peris Domingo.

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

### Introducción

Las gammopatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina de carácter monoclonal (componente M). La insuficiencia renal es una complicación muy frecuente y característica en pacientes con MM, pudiendo

presentarse en forma de distintas entidades clínicas. Aparece en el 30% de pacientes al diagnóstico, y en el 50% a lo largo del curso de la enfermedad. Es además un importante factor de mal pronóstico, reversible si la función renal es restaurada. Del tipo de Ig sintetizada, de su estructura y de sus características morfológicas y fisicoquímicas dependerá el tipo de afectación renal.

La gammopatía monoclonal puede derivar en un proceso maligno, como el mieloma múltiple (MM) o mantenerse como un proceso más benigno como la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que no excluye necesariamente la afectación renal. De ahí el término recientemente introducido de gammopatía monoclonal con afectación renal (MGRS).

El componente monoclonal implicado en el MM por orden de frecuencia es IgG (50-60%), IgA (30%), cadenas ligeras (proteinuria de Bence-Jones: 15%), IgD biclonal (2%), IgE e IgM excepcional. La proteína M puede ser una cadena pesada (gamma habitualmente) y ligera (kappa o lambda), sólo cadenas ligeras o menos comúnmente cadenas pesadas.

En condiciones normales y debido a su pequeño tamaño, las cadenas ligeras kappa (22.5 Kd) y lambda (45 Kd) son eliminadas por filtración libre en el glomérulo y reabsorbidas en el túbulo proximal. Cuando son producidas en exceso se depositan en la luz tubular en forma de cilindros produciendo inflamación y fibrosis local (nefropatía por cilindros de cadenas ligeras o riñón del mieloma). Esta sería la forma de afectación más frecuente en caso de MM.

En otras ocasiones y probablemente debido a que la cantidad de cadenas ligeras es menor no se forman cilindros, pero sí ocasionan daño tubular directo produciendo una tubulopatía proximal.

Cuando el componente M es una cadena pesada no es capaz de pasar por los capilares del glomérulo, depositándose a este nivel y produciendo glomerulonefritis proliferativa, inmunotactoide o fibrilar. Si el componente M está compuesto por cadenas ligeras y pesadas, puede producir lesiones glomerulares, tubulares y vasculares. Es lo que ocurre en el caso de nefropatía por cadenas ligeras (y/o pesadas), y también en la amiloidosis. Con poca frecuencia puede ocurrir que el daño renal se produzca por mecanismos indirectos con activación de la vía alterna del complemento produciendo glomerulopatía C3 y síndrome hemolítico urémico.

El daño renal en pacientes con MM puede presentarse en forma de distintas entidades clínicas:

- Fracaso renal agudo o subagudo: El grado de insuficiencia renal es variable y pueden requerir incluso hemodiálisis hasta en un 10% de los casos. En muchas ocasiones existen otros factores precipitantes como toma de AINES, contrastes yodados, hipercalcemia.
- Enfermedad renal crónica: muchos pacientes con MM experimentan un progresivo descenso del filtrado glomerular (FG), desarrollando enfermedad renal crónica. Corresponden a formas menos agresivas de riñón del mieloma o a enfermedad por depósito de Ig o en la amiloidosis AL.
- Albuminuria ó síndrome nefrótico: en aquellas situaciones en que el glomérulo se ve afectado. La proteinuria corresponde fundamentalmente a albúmina y se puede llegar a desarrollar un síndrome nefrótico.

- Alteraciones electrolíticas: la hipercalcemia es frecuente en el MM, objetivándose en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Otras alteraciones que se pueden encontrar corresponden a un síndrome de Fanconi por afectación tubular proximal producido por las cadenas ligeras.

Muchas veces la afectación renal puede ser la primera manifestación de la enfermedad, por lo que se requerirá una estrecha relación entre Hematólogos y Nefrólogos.

## Fracaso Renal Agudo-Subagudo

### Riñón del mieloma o nefropatía por cilindros

#### Epidemiología

Es la causa más frecuente de fracaso renal agudo/subagudo (2/3). Hasta en un 10% de los pacientes se requerirá diálisis. Existe una correlación entre afectación renal y supervivencia. La supervivencia media con afectación moderada o grave de función renal es de 9 a 13 meses. Si requieren diálisis solo un 30% sobrevive al año y un 10% a los 3 años.

En los pacientes que recuperan la función renal la supervivencia es similar a los que tienen función renal normal en el momento del diagnóstico.

#### Patogénesis

Se produce por la precipitación de cadenas ligeras a nivel intratubular. Las cadenas ligeras son producidas en exceso por lo que no pueden ser reabsorbidas en el túbulo proximal, uniéndose a la proteína de Tamm-Horsfall y precipitando en forma de cilindros. Esto provoca una reacción inflamatoria intersticial y fibrosis. Los glomérulos están conservados. El resultado es una insuficiencia renal de evolución variable.

Pueden existir factores precipitantes como hipercalcemia, AINES, bloqueadores del SRAA, o realización de exploraciones con contrastes yodados que pueden condicionar un fracaso renal oligúrico.

#### Manifestaciones clínicas

Asocia a la clínica del mieloma, la clínica de insuficiencia renal que muchas veces puede ser la manifestación más notable: astenia, anorexia, náuseas, vómitos, prurito, oligoanuria e insuficiencia cardíaca.

Se deberá sospechar ante un fracaso renal con anemia importante, proteinuria variable sin hipoalbuminemia, y sin o con escasa microalbuminuria. El sedimento urinario puede ser normal.

#### Diagnóstico

Mediante una analítica ordinaria se puede valorar la existencia de picos monoclonales en el proteinograma, elevación de Ig, VSG elevada. En la

orina encontraremos una proteinuria de rango variable, con albuminuria escasa puesto que las proteínas eliminadas corresponden al pico monoclonal. En la ecografía los riñones serán habitualmente normales. En estos casos habría que realizar IEF (inmunolectroforesis) en plasma y orina, para detectar la inmunoglobulina monoclonal.

Más sensible es determinar la cantidad de cadenas ligeras libres en plasma, así como el cociente  $\kappa/\lambda$ . El cociente normal  $\kappa/\lambda$  en 0.26 a 1.65 con función renal normal y por encima de 3.1 en pacientes con insuficiencia renal.

Si el nivel de cadenas ligeras es superior a 1.500 mg/L, es altamente sugestivo de riñón del mieloma. Por el contrario si están por debajo de 500 mg/L, es poco probable que se trate de esta entidad.

El diagnóstico definitivo se realizará por biopsia renal. Si bien, en la práctica sólo se realiza en los casos en los que el diagnóstico no está claro. Habitualmente no se planteará la biopsia en casos con niveles de cadenas ligeras superior a 1500 mg/L, y una excreción urinaria baja de albumina.

#### Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia renal debe instaurarse precozmente, ya que la función renal puede recuperarse, al menos parcialmente en más del 50% de los casos, generalmente en los primeros 3 meses, lo cual se acompaña de una mejoría en la supervivencia global.

Como factores predictivos de una evolución favorable se han descrito la existencia de hipercalcemia, depleción de volumen, creatinina sérica inferior a 4 mg/dl y proteinuria de Bence-Jones menor de 1 g/día.

El tratamiento se basa en la reducción precoz de la carga de paraproteína mediante quimioterapia y posiblemente apoyada con técnicas de depuración renal y extracción de paraproteína. Es importante también mantener un adecuado estado de hidratación, asegurando una diuresis de unos 3 litros al día. De esta manera se corregirá también la depleción de volumen, hipercalcemia o hiperuricemia si la hubiere. Se administra salino isotónico inicialmente a 150 ml/h ajustando después según TA y diuresis, entre 100 y 150 mL/h.

Respecto a la quimioterapia, actualmente se considera tratamiento de primera línea en pacientes con MM y afectación renal, con dosis altas de dexametasona y bortezomib, cuya farmacocinética no se ve afectada por la insuficiencia renal.

La eliminación de cadenas ligeras mediante técnicas de depuración renal se considera una opción terapéutica desde hace años, siempre asociado a la quimioterapia.

Dentro de las técnicas de depuración renal contamos fundamentalmente con la plasmaféresis y la hemodiálisis con poro grueso. La plasmaféresis no permite una eliminación eficaz de cadenas ligeras. Solo elimina un 10-20% de las cadenas que están en el espacio intravascular, mientras que el resto está en el espacio extravascular, lo que dificulta su eliminación con los recambios de volumen plasmático. La plasmaféresis si que se podría seguir utilizando en casos de hiperviscosidad. Por ello ha quedado desplazada, por la aparición en los últimos años de membranas de diálisis con un tamaño de poro lo suficientemente grande como para permitir el aclaramiento de cadenas ligeras (*high cutt-off membranes*).

El tratamiento consiste en la realización de sesiones de diálisis diarias y prolongadas de 6-8 horas con estas *high cutt-off membranes*. El objetivo es conseguir un nivel de cadenas ligeras inferior a 500 mg/L. El tamaño de poro es efectivo para reducir las cadenas ligeras (hasta el 90%), aunque conlleva la pérdida de otras proteínas a través del dializador, por ello se requerirá administrar albúmina al final de la sesión. Otros suplementos suelen ser necesarios durante el tratamiento: calcio, fósforo, magnesio y potasio.

Algunos autores sostienen que los mielomas productores de cadenas  $\kappa$  responden mejor al tener un menor peso molecular, y por ello de más fácil eliminación a través del filtro, mientras que otros autores no encuentran diferencias entre las dos cadenas ligeras. En numerosos trabajos parece demostrarse que si se aplica de manera precoz asociado a

quimioterapia en las primeras semanas de la enfermedad, se asocia con un aumento de la supervivencia (de 8 a 42 meses). Ello está directamente relacionado con la reversión de la insuficiencia renal que puede llegar a ser de un 50-60%. No obstante para validar su utilidad se está pendiente de estudios multicéntricos: EULITE, MYRE, que aún no están publicados.

#### Otras causas que pueden provocar insuficiencia renal aguda o subaguda

##### Hipercalcemia

La hipercalcemia es un hallazgo habitual en el MM, con el 15% de los pacientes con niveles de calcio superior a 11 mg/dL. Puede contribuir al fracaso renal agudo dado que provoca vasoconstricción, depósito intratubular de calcio y puede aumentar la toxicidad de las cadenas ligeras al provocar poliuria y depleción de volumen.

La clínica que produce es una encefalopatía con cefalea, somnolencia, irritabilidad, convulsiones e incluso coma, que requiere un tratamiento de urgencia

Tratamiento: si calcio inferior a 14 mg/dL administrar fluidos y si persiste añadir bisfosfonatos. Si calcio >14 mg/dL administrar bisfosfonatos de entrada.

##### Contrastes iodados

Provocan nefrotoxicidad y además se piensa que tienen características químicas por las que interactúan con las cadenas ligeras favoreciendo el depósito de cilindros intratubulares. Este efecto se potencia si además existe depleción de volumen.

##### AINEs

Aumentan el riesgo de fracaso renal agudo en pacientes con MM e hipercalcemia con o sin depleción de volumen.

##### Quimioterapia

La lenalidomida se ha asociado con nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal en pacientes tratados por mieloma múltiple o amiloidosis.

El bortezomib y el carfilzomib pueden asociarse, aunque raramente, con microangiopatía trombótica.

##### Hiperuricemia

Está presente en el 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico y puede contribuir al fracaso renal agudo. Puede aparecer también tras el tratamiento con quimioterapia en relación al síndrome de lisis tumoral.

#### Otras causas poco frecuentes que pueden provocar insuficiencia renal aguda o subaguda

##### Infiltración renal por células plasmáticas

##### Nefritis intersticial

#### Proteinuria nefrótica

La albuminuria o síndrome nefrótico en pacientes con gammopatía monoclonal puede ser causada por diferentes patologías, como amiloidosis, enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, y menos frecuentemente crioglobulinemia monoclonal, glomerulopatía C3, glomerulonefritis membranoproliferativa, fibrilar e inmunotactoide. Generalmente se requerirá una biopsia renal para llegar a su diagnóstico.

#### Amiloidosis

Es una enfermedad sistémica de depósito extracelular en diversos órganos compuesto por cadenas ligeras, pesadas o ambas. Es la lesión glomerular más frecuente en el MM. El 15-35% de los pacientes con amiloidosis AL tienen MM, y el 15% de pacientes con MM tienen amiloidosis AL.

La cadena mayoritariamente implicada es la gamma, en concreto el grupo VGAMMA6, hecho que permite hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales donde predomina la kappa.

Las manifestaciones clínicas derivan de la afectación de distintos órganos (miocardiopatía, polineuropatía). La afectación renal se produce en el 70% de los pacientes afectados de amiloidosis AL, siendo la proteinuria la principal manifestación renal, pudiendo llegar a desarrollar un síndrome nefrótico florido e insuficiencia renal de grado variable.

Para llegar al diagnóstico se requerirá detectar una banda monoclonal en sangre u orina mediante inmunofijación o electroforesis, aunque puede existir casos en los que no se detecte con estos métodos y entonces habrá que realizar una determinación de cadenas ligeras en suero. Característicamente los riñones presentan un tamaño ecográfico aumentado. El diagnóstico definitivo se realizará mediante biopsia renal, aunque también se aconseja realizar el estudio de muestras histológicas de fácil acceso, como grasa subcutánea, glándulas salivares, o biopsia de mucosa rectal. El hallazgo anatomopatológico característico es el material rojo congo positivo. Aparecerán depósitos fibrilares mesangiales y en las membranas basales. Los depósitos son positivos para la cadena ligera monoclonal implicada, habitualmente kappa. En el estudio estructural los depósitos están compuestos por fibrillas de 8-12 nm de diámetro con distribución desordenada. No estaría indicada la biopsia renal si ya se ha llegado al diagnóstico mediante el estudio histológico de otro órgano.

El tratamiento consistirá en quimioterapia, y solo una respuesta mantenida en el tiempo puede mejorar la afectación orgánica.

#### Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales

Aparece en el 5% de los mielomas. Se caracteriza por el depósito a nivel de las membranas basales de diversos tejidos de inmunoglobulinas monoclonales, que pueden ser cadenas ligeras, pesadas o ambas. Habitualmente la cadena implicada es la kappa. Es similar a la amiloidosis excepto por que el depósito de cadenas ligeras o pesadas no adquiere una forma fibrilar, sino granular y son rojo congo negativo

Suele aparecer en casos de MM o casos de GMSI que presentan deterioro renal. Puede afectar a distintos órganos, y en el caso de afectación renal se manifiesta clínicamente como un proteinuria nefrótica e insuficiencia renal de grado variable, y como rasgo distintivo aparece microhematuria en 2/3 de los casos. Es frecuente también asociar hipocolesterolemia.

El diagnóstico diferencial debe realizarse fundamentalmente con la amiloidosis, y requerirá la realización de biopsia renal. Los hallazgos anatomopatológicos son una glomerulopatía esclerosante nodular y engrosamiento de las membranas basales tubulares. La inmunofluorescencia será positiva lineal en membranas glomerulares y tubulares. Con la microscopía electrónica se observan depósitos electrodensos granulares (no fibrilares) en las membranas basales.

Las lesiones pueden ser reversibles si se consigue reducir la inmunoglobulina monoclonal.

#### Causas menos frecuentes de proteinuria

##### *Crioglobulinemia monoclonal*

La crioglobulinemia tipo I es una causa poco frecuente de proteinuria glomerular. La inmunoglobulina monoclonal forma crioprecipitados que producen trombos intraluminales.

##### *Glomerulonefritis membranoproliferativa*

En ellas se incluyen las glomerulopatías C3 o enfermedad por depósitos densos.

##### *Glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide*

Ambas se asocian con gammapatía monoclonal. En un 69% la inmunotactoide y en un 20% la fibrilar.

## Tubulopatía proximal por cadenas ligeras

Se caracteriza por daño tubular proximal por depósitos de cristales intracelulares de cadenas ligeras, sin que exista necesariamente insuficiencia renal. Las cadenas ligeras son predominantemente tipo kappa, aunque también hay casos descritos con cadenas lambda. Su patogenicidad viene determinada por sus características fisicoquímicas que las hacen resistentes a las proteasas de los lisosomas de las células tubulares. De esta manera las cadenas ligeras se acumulan, precipitan y cristalizan en el citoplasma tubular provocando su daño y disfunción.

Es una complicación poco frecuente, presentándose en casos de mieloma múltiple con poca expresividad clínica, o en casos de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

La clínica suele ser poco expresiva y se suele detectar tras años de evolución, correspondiendo a un síndrome de Fanconi adquirido: hiperaminoaciduria, glucosuria normoglicémica, hiperfosfaturia con hipofosfatemia, hipokaliemia, acidosis metabólica tipo II y un grado variable de disfunción renal, habitualmente leve o moderada. La clínica viene condicionada por la hipofosfatemia mantenida por lo que los pacientes desarrollan osteomalacia, manifestando síntomas como dolor óseo y fracturas recurrentes.

Su tratamiento depende de la enfermedad hematológica de base y de la repercusión clínica del trastorno metabólico. El tratamiento óptimo es reducir la carga de cadenas ligeras que llegan al túbulo proximal. Se pueden administrar suplementos de bicarbonato, potasio y fósforo según requerimientos.

Habitualmente si no existe insuficiencia renal y no existen manifestaciones metabólicas importantes no suele requerir tratamiento con quimioterapia, pero en los casos en que exista osteomalacia sintomática, se considera que existe lesión de órgano diana y sí se debería administrar tratamiento quimioterápico en función del riesgo-beneficio del paciente.

## Indicaciones de biopsia

Se realizará biopsia renal en todos los pacientes con MM y enfermedad renal sin un claro diagnóstico etiológico.

En algunas circunstancias no será necesaria la biopsia:

- MM y fracaso renal agudo con determinación de cadenas ligeras en suero superior a 1500 mg/L y proteinuria monoclonal en orina determinada por inmunofijación o electroforesis
- Amiloidosis diagnosticada por biopsia de otros tejidos distintos al renal.
- Mieloma múltiple y alteraciones electrolíticas correspondientes a síndrome de Fanconi.

## Bibliografía

1. Punit Yadav, Mark Cook, Paul Cockwell. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis* 2015;1:241-257.
2. Leung and Samih H. Nasr. Myeloma-related Kidney Disease Nelson. *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol 21, 2014, 36-47.
3. Sanjeev Sethi a, Fernando C. Fervenzab, and S. Vincent Rajkumar Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions, 3-1-2016.
4. 4.Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121(5):749-757.
5. Rafael Álvarez Lipe, Francisco Martín Marina, Juan Antonio Abascal. Tratamiento de la ira secundaria a mielomamúltiple con filtro de high cut-off. *Dial Traspl.* 2013;34.
6. Guillermo Martín-Reyes, Remedios Toledo-Rojas, Álvaro Torres-Rueda, Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut off) *Nefrología* 2012;32(1):35-43(6).
7. Josefa Borrego-Hinojosa, M. Pilar Pérez-del Barrio, M. del Mar Biechy-Baldan, Tratamiento con hemodiálisis larga con filtros de alto cut-off en la nefropatía por cilindros del mieloma: nuestra experiencia. *Nefrología* 2013;33(4):515-23.
8. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 2010; 150(1):28-38.

9. Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(3):135-154.
10. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009; 55(8):1517-1522.
11. Nozal P, Strobel S, Ibernón M, López D, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S et al. Anti-factor H antibody affecting factor H cofactor activity in a patient with dense deposit disease. *Clinical Kidney Journal* 2012; 5(2):133-136.
12. Hutchison CA, Blade J, Cockwell P, Cook M, Drayson M, Fermand JP et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(4): 234-243.
13. Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(11):1477-95.
14. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(10): 1411-1414.
15. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):886-895.
16. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(3):180-187.
17. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10):3823-3828.
18. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6):1129-1136.
19. Ronco P, Plaisier E, Aucouturier P. Monoclonal immunoglobulin light and heavy chain deposition diseases: molecular models of common renal diseases. *Contrib Nephrol* 2011; 169:221-31. 34.
20. Santhorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6):1331-1341.

## Desafíos en el Tratamiento

# Tratamiento farmacológico del dolor en mieloma múltiple

Pilar Argente, María Angeles Canós, Francisco Femenia.

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

### Introducción

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. La incidencia varía entre 0,2 y 5,1 casos por 100.000 habitantes/año. Se define por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones clínicas como la anemia, la insuficiencia renal, la hipercalcemia o las lesiones óseas. Es una enfermedad tratable y, aunque sigue siendo incurable, su pronóstico ha mejorado. Esto se debe a un cambio terapéutico casi revolucionario en el que ya hay indicios que indican la posibilidad de superar al trasplante autólogo. Todo se puede atribuir a la introducción de 3 nuevos fármacos con gran eficacia en esta enfermedad: talidomida, lenalidomida y bortezomib. No obstante, los avances del tratamiento de soporte también han contribuido a mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes gracias a la mejora en la indicación de la diálisis, empleo de agentes como estimulantes del receptor de la eritropoyetina y bisfosfonatos, y el uso de nuevos abordajes quirúrgicos como la vertebroplastia y la cifoplastia y el abordaje multimodal del dolor. El dolor óseo como síntoma más común presentándose hasta en el 70% de los casos.

En esta enfermedad el sistema óseo es el origen de la mayor parte del dolor somático, secundario a las osteólisis que origina fracturas por compresión, afectando fundamentalmente: a las vértebras lumbares, a las torácicas, a la pelvis, al cráneo y a las costillas. Este puede presentarse como un dolor constante localizado en una región determinada, o como un dolor impreciso y migratorio. La aparición súbita de dolor intenso se asocia habitualmente con fracturas patológicas.

Otras causas de dolor somático en esta enfermedad son la presencia de plasmocitomas extramedulares que pueden producir dolor por compresión dependiendo de la localización afectando distintos territorios. Complicaciones tales como abscesos y celulitis y algunos procedimientos diagnósticos invasivos, necesarios para el diagnóstico de la enfermedad, como la punción lumbar, la aspiración y la biopsia de la médula ósea, ocasionan un dolor agudo y transitorio que suele resolverse con analgesia habitual de primer escalón sin incidencias.

Otras causas menos frecuentes de dolor en el Mieloma incluyen las mialgias que suelen ser secundarias a la inactividad física. El dolor neuropático se presenta, según las series, hasta en el 10% de los pacientes. Está relacionado con los depósitos de amiloide, con la actividad de las paraproteínas séricas sobre los nervios periféricos y con los efectos secundarios, como la neurotoxicidad, que ocasionan los fármacos utilizados en el tratamiento del MM como los inmunomoduladores (la talidomida y derivados), los inhibidores de Proteosomas (el bortezomib), los anticuerpos monoclonales (el daratumumab) y la osteoporosis con fracturas patológicas de los corticoides, entre otros fármacos utilizados en el MM.

La evaluación del dolor, por tanto, ha de ser cuidadosa y el adecuado enfoque clínico multimodal es la base de su manejo y por tanto la clave del éxito. Los pacientes pueden estar afectados por diferentes tipos de dolor simultáneamente que requieren una evaluación individualizada. Una historia clínica detallada, una exploración física cuidadosa y el uso de una escala de valoración son el requisito mínimo para un abordaje adecuado del tratamiento integral del dolor en este tipo de pacientes. Lo que constituirá sin duda una mejoría en su calidad de vida y en su estado de salud.

### Tipos de tratamiento para el mieloma

Después de que se ha diagnosticado y clasificado un mieloma múltiple, según la etapa en la que se encuentra el tratamiento puede incluir: Quimioterapia y fármacos coadyuvantes. Bisfosfonatos. Radiación. Cirugía. Trasplante de células madre. Plasmaféresis.

El tratamiento utilizado para el abordaje del MM también puede influir y mucho en la producción de neurotoxicidad, osteoporosis y por tanto contribuir al fenómeno doloroso. Vamos a realizar un breve recorrido por el mismo haciendo únicamente referencia en como estos tratamientos pueden afectar al fenómeno doloroso.

- Quimioterapia convencional (QT). Melfalán, Vincristina, Ciclofosfamida, Etopósido (VP-16), Doxorubicina, Doxorubicina liposomal. Bendamustina, etc. Las combinaciones de estos medicamentos suelen ser más eficaces. También se combinan con corticosteroides o agentes inmunomoduladores.
- Corticosteroides. Dexametasona y prednisona, solos o combinados con otros fármacos. Ocasionan osteoporosis importante con posibilidad de fracturas patológicas.
- Inmunomoduladores. El primero de estos fármacos fue la talidomida. Puede causar neuropatías. La neuropatía puede ser grave, y puede que persista después de suspender el tratamiento. La lenalidomida, también puede causar neuropatía. La pomalidomida el riesgo de daño nervioso no es tan grave como el que se produce con los otros agentes inmunomoduladores.

- Inhibidores de Proteosomas. Causan efectos secundarios importantes. El bortezomib fue el primero, puede causar neuropatía periférica, lo ocasiona problemas como adormecimiento, hormigueo y dolor importante en las manos y en los pies. Algunos pacientes desarrollan herpes zóster mientras reciben este fármaco, fundamentalmente intercostal. Para ayudar a prevenirlo, puede utilizarse un antiviral (como el aciclovir) mientras dure el tratamiento con este fármaco. También podemos asociar pregabalina si aparece el zoster para evitar cronificación de la neuralgia. El carfilzomib. El ixazomib ocasiona entre otros efectos secundarios dolor de espalda, además puede causar neuropatía periférica.
- Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC). El panobinostat con importantes efectos secundarios.
- Anticuerpos monoclonales. El daratumumab, cefaleas, dolor de espalda. El elotuzumab puede causar una neuropatía periférica.
- Interferon. Cansancio y síndrome gripal.

Aunque se puede usar un solo medicamento para tratar el mieloma múltiple, lo más frecuente es utilizar la asociación de ellos.

La elección y dosis de los fármacos depende de muchos factores, que incluyen la edad, la etapa en la que se encuentra el mieloma y la función renal del paciente.

- Bisfosfonatos. Las células del mieloma pueden disolver, debilitar e incluso fracturar los huesos. Los bisfosfonatos pueden ayudar a mantener los huesos fortalecidos al retrasar este proceso. Los bis-

fosfonatos convencionales que se usan para tratar los problemas óseos de las personas con mieloma son el pamidronato y el ácido zoledrónico. El tratamiento con bisfosfonatos tiene un efecto secundario poco común, pero grave, llamado osteonecrosis de la mandíbula. Los pacientes se quejan de dolor intenso.

- Radioterapia (RT). Emplea radiación de alta energía. Se puede utilizar como tratamiento en las áreas de los huesos dañadas por el mieloma, que no han respondido a la quimioterapia y que están causando dolor. La radiación es también el tratamiento más común contra el plasmocitoma solitario.
- Cirugía. Se emplea en pocas ocasiones como tratamiento de base, algunas veces para eliminar un plasmocitoma único.
- Vertebroplastias.
- Trasplante de células madre.
- Tratamientos de apoyo. Inmunoglobulina intravenosa. Tratamiento para bajos recuentos de células sanguíneas. Plasmaféresis.

## Abordaje del dolor en el mieloma

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for Study of Pain IASP) ([www.iasp.pain.org](http://www.iasp.pain.org)) define el dolor como: "Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tal daño".

Se distinguen dos tipos básicos de dolor, agudo y crónico. El primero es predominantemente un síntoma o manifestación de lesión tisular. El segundo se considera como una enfermedad en sí mismo, persistiendo en el tiempo durante un espacio de tiempo superior a los tres meses, y con frecuencia es de difícil tratamiento, lo que conlleva repercusiones importantes en el estado de salud del paciente y por tanto en su calidad de vida. Lo podemos clasificar en oncológico y no oncológico.

Los principios del tratamiento del dolor crónico se basan principalmente en dos objetivos: identificar la causa y erradicarla.

Los síndromes dolorosos sufridos por los pacientes con MM pueden deberse a la propia enfermedad dolor oncológico, a sus complicaciones, a los procedimientos diagnósticos ya las intervenciones terapéuticas (neuropatías periféricas, osteoporosis y fracturas patológicas entre otros). Además, el dolor puede no estar relacionado con la enfermedad, pero debido a las mismas causas observadas en la población general.

Por todo ello la coordinación entre el Hematólogo y la Unidad del Dolor con un abordaje multidisciplinar es fundamental desde el inicio de la enfermedad.

El tratamiento debe tener un inicio rápido. Además, hay que darle confianza al paciente e informarle de la complejidad que tiene el control del dolor en el contexto de su enfermedad basal (MM), sin generar falsas expectativas con la resolución absoluta del mismo.

El abordaje debe ser multidisciplinar. El principal objetivo será mejorar la funcionalidad del paciente y restablecer así su calidad de vida. Se deben considerar todos los tipos de tratamiento, tanto los farmacológicos como los no farmacológicos. Aunque el tratamiento más habitual en estos pacientes es el farmacológico, las opciones no farmacológicas deben tenerse en cuenta, por su eficacia, bajo coste y baja tasa de efectos secundarios. Es necesaria una estrategia de trabajo para diseñar un tratamiento a medida de cada paciente. El objetivo es aliviar el dolor más que abolirlo completamente, y conseguir optimizar las actividades de la vida diaria.

Debe utilizarse la dosis mínima eficaz, empezar con dosis bajas e ir incrementándolas lentamente, que aporte la mejor relación beneficio/riesgo. Un gran número de pacientes no recibe el tratamiento adecuado, y las causas las podemos encontrar en tres factores:

- Dificultad en la valoración del dolor.
- Miedo a los efectos secundarios de las medicaciones.
- Prejuicios entre la población sanitaria y la sociedad en general, a los opioides y tratamientos alternativos: apoyo psicológico, programas de ejercicio, acupuntura, etc.

La escalera analgésica de la OMS es el método de selección de fármacos más utilizado. La combinación de diferentes fármacos con propiedades analgésicas a dosis bajas puede ser necesaria para aumentar el efecto analgésico y disminuir los efectos secundarios. Además, el tratamiento farmacológico será más eficaz si se combina con programas de relajación, ejercicios y modificación de conducta.

Es muy importante tener en cuenta la opinión del enfermo sobre los fármacos y que sea una decisión compartida por entre el paciente y los profesionales que lo tratan.

## Analgésicos no opioides

Clasificación:

1. Salicilatos.
2. Paraminofenoles.
3. Derivados del ácido arilacético: diclofenaco.
4. Derivados del ácido indolacético: indometacina D.
5. Derivados del ácido pirrolacético: ketorolaco.
6. Derivados del ácido arilpropiónico: ibuprofeno, naproxeno, dexketoprofeno.
7. Derivados de las pirazolonas: metamizol.
8. Oxicam: piroxicam.
9. Inhibidores de la COX-2: celecoxib, etoricoxib.

## Analgésicos opioides

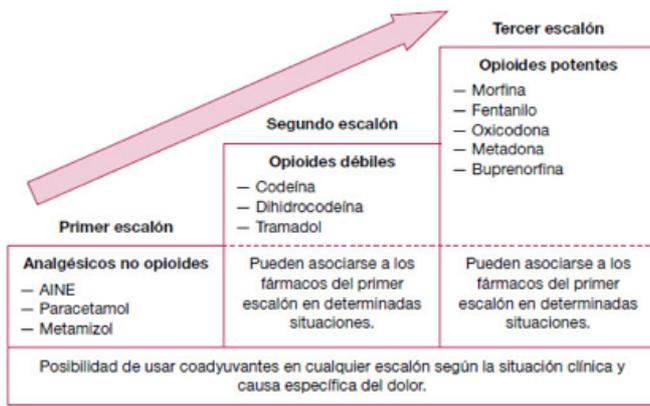
Se emplean para tratar el dolor moderado-intenso cuando han fallado los anteriores tratamientos o han provocado secundarismos importantes (AINEs), y el dolor es de origen especialmente nociceptivo (óseo, articular, isquémico), aunque también han demostrado ser eficaces en el dolor neuropático intenso que se acompaña de incapacidad funcional marcada.

Actúan en la médula espinal para impedir la transmisión de la nocicepción y supraespalmente activando vías descendentes inhibitorias. Algunos, como la morfina, tienen también efecto antiinflamatorio local. Proporcionan analgesia sin pérdida de tacto, propiocepción o consciencia.

1. Opioides menores. El tramadol es el opioide menor más utilizado debido a su disponibilidad en múltiples presentaciones y, además, por su acción dual neuromoduladora es un analgésico mixto: un agonista puro no selectivo de receptores opiáceos  $\mu$ , y tiene, también efecto inhibitor sobre la recaptación de noradrenalina y liberador de serotonina. La equivalencia codeína/tramadol es 1/1,2, 1/1,6. El efecto analgésico del tramadol se debe más a su efecto potenciador de la vía inhibitoria descendente del dolor que a su efecto opioide propiamente dicho, de ello se deduce su utilidad en enfermos con dolor neuropático y la menor intensidad de los efectos adversos de tipo opioide. Su principal ventaja es su mínimo efecto sedante, gastrointestinal y respiratorio, y potencial bajo de abuso.
2. Opioides mayores. Morfina y Metadona oral e inyectable. Oxiconona/naloxona oral. Oxiconona oral e inyectable. Fentanilo transmucosa oral, sublingual, nasal. Fentanilo transdérmico. Buprenorfina transdérmica. Tapentadol oral.

Por otra parte podemos distinguir entre el dolor basal y el dolor irruptivo (DI). El dolor basal, es el dolor constante y persistente que presenta el paciente, y el DI, consiste en exacerbaciones transitorias de la intensidad del dolor sobre un dolor basal estable y controlado, de intensidad moderada a intensa, de inicio rápido en 3-5 minutos y duración corta de 15-30 minutos, con una frecuencia de entre 1 y 4 episodios diarios. En el caso del MM puede ser debido en numerosas ocasiones a los aplastamientos vertebrales que sufren este tipo de pacientes.

El mecanismo subyacente del DI oncológico puede ser nociceptivo, neuropático o mixto. El dolor nociceptivo puede ser somático debido a la afectación de estructuras como hueso o músculo, o visceral si se debe



a la afectación de una viscera maciza o hueca subyacente. El dolor neuropático se debe a la afectación de vías neurales aferentes periféricas o centrales. La incidencia de los diversos tipos de dolor se ha descrito como dolor nociceptivo en el 38%-53%, neuropático en el 10%-54% y mixto en aproximadamente el 20%-52% de los pacientes con dolor oncológico. La prevalencia estimada de todos los tipos de DI es del 64%-70% en los pacientes con MM.

El DI disminuye la calidad de vida de los pacientes y tiene un alto coste. También es uno de los aspectos de la enfermedad con peor pronóstico. En los últimos años se ha contemplado la introducción de diversos opioides de acción rápida a base de fentanilo, con diferentes vías de administración, para el tratamiento del DI en pacientes oncológicos con tolerancia a los opioides. Dada la ausencia de datos procedentes de ensayos doble ciego o de estudios comparativos, en la actualidad no es posible llegar a la conclusión de que cualquier formulación sea superior a otra. Es probable que factores como las características de la enfermedad, la preferencia de los pacientes y la facilidad de administración continúen siendo determinantes clave al decidir la formulación más adecuada en cada paciente. El citrato de fentanilo intranasal con pectina presenta un perfil de eficacia/tolerabilidad que le convierte en una buena opción para el tratamiento del DI, como puede ser el caso de aplastamiento vertebral por MM.

Específicamente para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, en pacientes en tratamiento con opioides (al menos 60 mg de morfina o equivalente), disponemos de varios tipos de fentanilos de acción rápida (FAR) solo aprobados para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Se recomienda iniciar siempre la dosis más baja disponible.

- **Transmucosa (CFTO)**: se absorbe un 25% a través de la mucosa bucal, con un rápido inicio de acción, a los 15 minutos), el 75% restante se deglute, con una absorción intestinal lenta, según ficha técnica y artículos de revisión.
- **Comprimidos sublinguales (FSL)** (mucosa altamente permeable, más que la bucal): rápida absorción del fármaco desde la cavidad sublingual a la circulación sistémica. FSL tiene una biodisponibilidad absoluta del 54%.
- **Comprimidos bucales**, con una elevada biodisponibilidad absoluta: 65%. El tiempo necesario para la disgregación del comprimido suele ser de unos 14-25 minutos.
- **Película bucal soluble** que se adhiere al interior de la mejilla: la película contiene en una cara la sustancia activa fentanilo y la otra reduce al mínimo la liberación de fentanilo a la saliva para evitar que la sustancia activa sea tragada bucalmente.
- **Fentanilo nasal** en solución acuosa y en solución con pectina (reduce el drenaje y la deglución): idóneos para pacientes oncológicos con problemas de deglución o mucositis secundaria a tratamientos oncológicos. Según las fichas técnicas de los distintos fentanilos para el tratamiento del dolor irruptivo, el fentanilo nasal en solución con pectina es el que tiene un inicio de acción más rápido: cinco minutos.

Las publicaciones revisadas muestran cómo la rotación de opioides es un método seguro para disminuir la toxicidad y mantener el control analgésico.

### Fármacos coadyuvantes

Los dos grupos más conocidos son los antidepresivos y anticonvulsivantes.

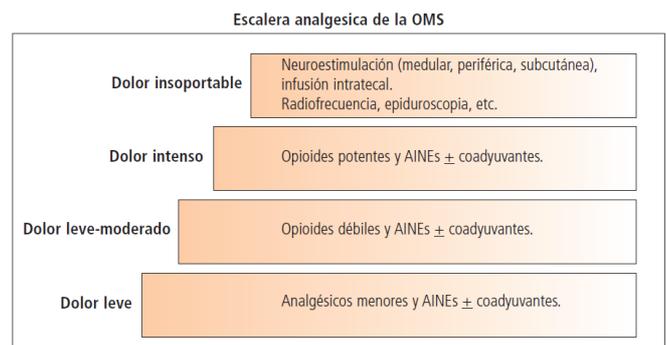
### Caso clínico

A la consulta de la Unidad del Dolor Crónico acude una paciente de 77 años de edad remitida por mal control del dolor con los siguientes antecedentes personales: MM, HTA en tratamiento con losartán/hidroclorotiazida, osteoporosis de origen multifactorial controlada con bisfosfonatos (10 años) y tratamiento actual con calcio en comprimidos efervescentes y calcifediol; fracturas vertebrales previas; osteonecrosis mandibular secundaria a tratamiento crónico con bisfosfonatos; monoartritis seronegativa en carpo izquierdo.

La paciente es diagnosticada de MM Ig G kappa en el año 2000, inicialmente quiescente, en tratamiento con diferentes y seguidos esquemas poliquimioterápicos entre el año 2001-2009 sin obtención de respuesta completa. En 2011, recibe lenalidomida y dexametasona, alcanzando criterios de remisión completa, por lo que se suspende dicho tratamiento en 2013, continuando terapia de mantenimiento con dexametasona cada 15 días. Desde 2015, presenta criterios de progresión biológica leve.

En la anamnesis del cuadro de dolor aparece un cuadro de dolor lumbar no irradiado, de unos 5 años de evolución, de características mecánicas, con puntuación en la Escala Visual Analógica (EVA) de 4 hasta hacia 15 días. Su pauta analgésica incluía: parche de fentanilo transdérmico de 12 µg/72 h, paracetamol 1 g/8 h. v.o. y metamizol 575 mg/8 h v.o. si dolor intenso. No se hallaron problemas de tolerabilidad significativos con esta medicación. En los últimos 15 días, la paciente refería, además, 3-4 crisis de dolor diarias en la misma localización, exacerbadas con la tos, la posición erecta, con el más mínimo movimiento e incluso a veces con el decúbito. La paciente niega traumatismo reciente. El dolor presentaba características similares al previo, con una puntuación EVA de 9 a pesar de la analgesia habitual, de aparición brusca en pocos minutos y una duración aproximada de 20 minutos.

En la exploración, la paciente permanecía con actitud postural cifótica en bipedestación, y el dolor se reproducía a la palpación profunda sobre las apófisis espinosas de L4-L5. Se descartó déficits neurológicos. Revisando las últimas pruebas de imagen aportadas, se encontró en la última Resonancia magnética completa de columna: cifosis de la unión dorsolumbar. múltiples colapsos vertebrales dorsolumbares crónicos (osteoporosis). No se identifican masas vertebrales, ni de partes blandas, ni signos de compresión del canal neural. No se visualizan lesiones en el esqueleto periférico en relación con la enfermedad de base. Completada la anamnesis, exploración y revisión de las pruebas complementarias, y ante la sospecha de fractura vertebral lumbar, se solicitan radiografía convencional de columna y resonancia magnética lumbares, que confirman la existencia de fractura aguda reciente del cuerpo vertebral de



L5, no objetivada en exámenes anteriores, de probable origen osteoporótico, sin signos de compresión del canal medular.

En el tratamiento de la enfermedad ósea del MM se considera prioritario el control de la propia enfermedad para controlar el desgaste óseo, corregir la hipercalcemia y aliviar el dolor. En primer lugar se realizó interconsulta a Hematología.

Además, son necesarios tratamientos que logren ralentizar la enfermedad ósea, aliviar los síntomas y corregir las complicaciones. Entre estos tratamientos se encuentran los bisfosfonatos, que se hallaban contraindicados en la paciente por el antecedente de osteonecrosis mandibular, los analgésicos, la radioterapia e intervenciones como la vertebroplastia o cifoplastia con balón. En este caso, se indicó el empleo de un corsé y reposo durante el episodio agudo e intentó controlar el dolor mediante un esquema analgésico adecuado, antes de ofrecer a la paciente intervenciones invasivas, que serían consideradas en ausencia de respuesta suficiente.

En la elección del tratamiento farmacológico para el control de los episodios de DI, se consideró la necesidad de un opioide lipofílico, con un inicio de acción rápido que se ajustara a la necesidad analgésica y una vía de administración que facilitara su absorción de forma cómoda para el paciente. Tras una anamnesis detallada de los episodios de dolor, se decidió pautar fentanilo intranasal de 100 µg como medicación de rescate, indicándole también que lo utilizara unos 5 minutos antes de necesidad de movilización. También se indicó que se administrara una segunda dosis de 100 µg no antes de 30 minutos, en caso de no obtener un alivio suficiente del dolor. A las 24 se revaluó el estado. La paciente refería disminución leve del dolor basal, precisando más de 4 rescates diarios, que eran efectivos en el control doloroso. No precisó dosis superior a 100 µg para el control de ningún episodio de DI y dichos episodios pudieron controlarse en cuestión de minutos desde la administración del fármaco.

Expertos en dolor destacan la importancia del control del dolor basal para un adecuado manejo del DI. Teniendo en cuenta que la dosis de 100 µg era suficiente en el control del dolor episódico, se realizó un nuevo ajuste de medicación aumentando el parche de fentanilo a 25 µg cada 72 horas.

En la segunda evaluación analgésica, la paciente refería un descenso del dolor basal de tres puntos de EVA, precisando tan solo dos rescates diarios, ocasionalmente tres o cuatro dependiendo del nivel de actividad diaria. La paciente no comentó efectos adversos, ni relacionados con el principio activo administrado, ni tampoco con la vía de administración empleada, hallándose satisfecha con el tratamiento.

La decisión de administrar fentanilo intranasal para el DI se basó en los siguientes principios básicos: de evitar el primer paso hepático (la paciente presentaba leve alteración de la función hepática en estudio por Digestivo), la eficacia del fármaco y mecanismo de acción rápido, así como la tolerabilidad, seguridad y consistencia del mismo.

## Conclusiones

El dolor es un síntoma prominente en el mieloma múltiple (MM) y su origen es multifactorial. Puede ser debido a la propia enfermedad oncológica, a sus complicaciones y a causas iatrogénicas, entre otras. Afecta seriamente a la calidad de vida y al estado funcional de los enfermos. La mayoría padece un dolor nociceptivo continuo y aunque la Escalera analgésica de la OMS puede proporcionar un alivio adecuado con opciones orales, la alta prevalencia de determinados tipos de dolor de difícil abordaje: los debidos a la inestabilidad mecánica esquelética, neuropatías, aplastamientos vertebrales, o los sostenidos por mecanismos neuropáticos, hace que el tratamiento de este síntoma, en este tipo de pacientes sea un verdadero reto para los profesionales, requiriendo para su control un abordaje multidisciplinario desde el inicio de la enfermedad.

## Bibliografía recomendada

1. Borja Mugabure Bujedo, MD; Brynjar Karlsson, PhD. Fentanilo intranasal con pectina para el tratamiento del dolor irruptivo por aplastamientos vertebrales en mieloma múltiple: estudio descriptivo de 3 casos. *Journal of Opioid Management*, 2016: 197-203.
2. Ramón García-Sanz, María Victoria Mateos, Jesús Fernando San Miguel. Mieloma múltiple. *Medicina Clínica*, Volume 129, Issue 3, June 2007: 104-115.
3. Zeppetella G, Davies AN: Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD004311.
4. Rogríguez D, Urrutia G, Escobar Y, et al.: Efficacy and safety of oral or nasal fentanyl for treatment of breakthrough pain in cancer patients: A systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015; 29(3): 228-246.
5. Salazar R: 2-Years study to measure the effectiveness of fentanyl pectin intranasal spray in elderly patients with breakthrough noncancer pain. *Rev Esp Dolor*. 2015; 22(3): 106-111.
6. Niccola P, Scaramucci L, Romani C, Giovannini M, Tendas A, Brunetti G, et al. Pain management in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10(3):415-25.
7. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 2010;151(3): 617-24.
8. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, et al.: Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: Prevalence and characteristics. *J Opioid Manag*. 2010; 6(2): 97-108.
9. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, et al.: Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 2: Impact on function, mood, and quality of life. *J Opioid Manag*. 2010; 6(2): 109-116.

## Desafíos en el Tratamiento

# Tratamiento no farmacológico en pacientes con mieloma múltiple. El papel de la Psicología en el manejo del dolor

María García Dasí.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

### Introducción

El diagnóstico de cáncer hematológico provoca tanto en el paciente como en sus familiares sufrimiento además de en la dimensión física, en las dimensiones psicológica, social, espiritual y existencial. Desde el primer momento en que se recibe la noticia, paciente y familia deberán realizar un importante esfuerzo de adaptación a los distintos retos que supone el mieloma y su tratamiento.

A nivel físico, alrededor del 80% de los pacientes con neoplasias ven mermado su estado funcional y la astenia, una común, persistente y subjetiva sensación de cansancio relacionada con la enfermedad o su tratamiento interfiere con la actividad diaria (1). La experiencia de dolor y el sufrimiento asociado, siendo en el

mieloma múltiple un síntoma de gran relevancia, es experimentada por el 75% de los pacientes (2). Como es esperable, estas circunstancias alteran el sueño y el descanso que tienen una considerable repercusión en el estado de ánimo y calidad de vida.

A nivel psicológico, el paciente experimenta una importante pérdida de autocontrol sobre su vida y una alteración de sus roles familiares y sociolaborales que requieren de nuevos esfuerzos de adaptación a la nueva realidad y que pueden provocar importantes dificultades emocionales (1). La dependencia y la dificultad para recuperar la propia identidad tras un largo periodo de cuidados tendrá consecuencias en su percepción de autoeficacia y autoestima.

### Afectación psicológica del paciente con mieloma

El proceso de enfermedad expone al paciente a una situación de vulnerabilidad psicológica, siendo los trastornos emocionales más habituales en pacientes con mieloma la ansiedad, consecuencia de la vivencia de incertidumbre, y la depresión, provocada por la sensación de pérdida (de salud, autonomía, roles, autoimagen o la propia vida) (1,3). El miedo, siendo a la recidiva el más prevalente, está presente durante todo el proceso (4). La hostilidad, introyectada, contra uno mismo, o extroyectada, dirigida contra la familia, el personal sanitario o contra Dios, no son infrecuentes en especial en momentos del diagnóstico o final de la vida (1).

Del mismo modo, el componente afectivo del autoconcepto, la autoestima, tradicionalmente alterada por los cambios experimentados en la imagen corporal en pacientes con mieloma, se ve mermada.

No sólo los aspectos emocionales se ven afectados, también los cognitivos, encontrándose la atención y la memoria afectadas, poniéndose de manifiesto una reducción de la capacidad de procesamiento de la información. En fases más avanzadas, estas dificultades pueden ser consecuencia del propio estado depresivo (pseudodemencia) (1,4).

La interferencia de la enfermedad se extiende por todas las áreas de funcionamiento del paciente. En relación a la familia, el mieloma exigirá al sistema reorganizar las dinámicas y demandas familiares y el establecimiento de nuevos roles. La pareja está afectada en más del 30% de los pacientes. (1, 4). Las dificultades aparecen más concretamente en la sexualidad, refiriendo más de la mitad de los pacientes oncohematológicos problemas en las fases de deseo y excitación (4), motivados tanto por fallo hormonal, medicamentos, cambios de rol o imagen corporal. En relación a la apariencia e imagen corporal, referida a cómo el paciente se siente con su cuerpo, experimentan cambios, y provoca en muchos pacientes un enorme sufrimiento al desafiar su autoestima o hacerles sentir inseguridad o vergüenza. El ocio y tiempo libre habituales dejan de poder practicarse durante los tratamientos e incluso al finalizar éstos lo que va a condicionar muchos aspectos de las relaciones sociales. La actividad laboral, que ha recibido poca atención hasta el momento actual a pesar de considerarse una dimensión de calidad de vida, cesa o se ve alterada (1).

Durante el afrontamiento y la adaptación al cáncer cobra especial importancia la espiritualidad y la religión, convirtiéndose el significado de la enfermedad, la búsqueda de sentido en la vida y la confrontación con la posible muerte en temas habituales (1).

Por otro lado, el incremento de supervivencia en pacientes trasplantados da lugar a la aparición de múltiples necesidades psicosociales que hace necesario un abordaje global y multidisciplinar, siendo éste especialmente requerido durante los periodos de transición psicológica (cuando se cambia de tratamiento o se finaliza éste, en las reevaluaciones, etc.) como supone el trasplante de médula ósea (TMO). El TMO presenta un riesgo potencial para la morbilidad psicológica (5). Cada fase del TMO presenta desafíos psicológicos distintos y reacciones emocionales diferentes.

En el momento del diagnóstico y conocimiento del protocolo de tratamiento, el 20-30% de los pacientes presentan ansiedad, depresión y baja autoestima. La ansiedad disminuye durante el proceso, a medida que cesa la incertidumbre. Sin embargo, la depresión aumenta a medida que se experimentan y deben aceptarse nuevas pérdidas en salud, roles o dinámicas. En esta fase, el 50% de los pacientes padece un trastorno adaptativo, un episodio depresivo mayor (5,6) o un trastorno de ansiedad generalizada (5).

En la fase pre-trasplante, el paciente experimenta emociones propias de un proceso de duelo, visualizándose el TMO como la última opción asociada a su vez con la incertidumbre sobre la evolución de la enfermedad y sobre sí mismo. En este periodo, el 50% de los pacientes experimenta ansiedad y el 20% depresión, siendo especialmente relevante la información y comunicación con el equipo de salud, pues este es el momento en el que se gestan actitudes de aceptación. El consentimiento informado, supone la toma de conciencia de morbilidad y mortalidad, siendo descrito por los pacientes como uno de los momentos de mayor estrés.

Antes del ingreso, los pacientes rumian de forma constante el miedo a la muerte pero también se experimenta esperanza por la posible cura.

El periodo de hospitalización y el aislamiento, es vivido por el 49% de los pacientes con irritabilidad, depresión, ansiedad, miedo a las complicaciones y confusión y sirve a los pacientes para ir gestionando la aceptación de enfermedad crónica y amenaza vital, sustituyéndose progresivamente la inminencia de muerte por la incertidumbre sobre la supervivencia. Además, la hospitalización supone un periodo de máxima vulnerabilidad por la pérdida de control, de intimidad, por el incremento de la dependencia, la disminución de la funcionalidad y el aislamiento. Los cambios en la autoimagen, en la identidad y en los roles, llevan al paciente a la adopción del rol de enfermo, que inicialmente se vive con un estado de ánimo depresivo.

En la fase post-trasplante y de alta hospitalaria, surge el miedo a abandonar la seguridad y protección del hospital. En el periodo de convalecencia, el paciente pasa del sentimiento de vivir como paciente (desde la enfermedad) al de vivir como superviviente (5) y toma de conciencia de la pérdida de capacidades.

El paciente con cáncer se siente inseguro y vulnerable, aun cuando ya han pasado muchos años desde el diagnóstico. Diversos estudios reflejan que al año del TMO, el 30% de los pacientes experimenta trastorno de estrés post-traumático, fatiga y síntomas depresivos y se ha expuesto que entre el 43-45% experimenta somatización o trastorno obsesivo-compulsivo. A los 3-4 años, entre el 5-13% continúa diagnosticado de trastorno de estrés post-traumático, no existiendo diferencias significativas entre el TMO autólogo vs. el alogénico en todas estas dificultades psicológicas y poniéndose de relieve la importancia del seguimiento a largo plazo. A los 5 años, la experiencia puede tener impacto psicológico positivo en forma de mayor apreciación por la vida, cambio de prioridades y mayor autoestima (5).

Sin embargo, a pesar de estar de todas estas dificultades psicológicas, el 54,1% de los pacientes con mieloma no recibe ningún tipo de asistencia para resolver sus problemas emocionales o para afrontar los distintos retos que supone la enfermedad y su tratamiento, requiriendo el 77% de ellos apoyo en este sentido (4).

## Abordaje psicológico

Los objetivos de atención psicológica en pacientes con mieloma son (7):

- Capacitar para el afrontamiento y adaptación de la enfermedad desde el diagnóstico, acompañando en las hospitalizaciones, ayudando a manejar los efectos secundarios de los tratamientos recibidos, el proceso de trasplante, el aislamiento, las recaídas y el final de la vida.
- Afrontamiento de reacciones emocionales negativas más habituales: miedo, incertidumbre, indefensión, depresión y ansiedad.
- Prevenir la desadaptación:
  - Acompañar y guiar en la elaboración del duelo: afrontar la pérdida y canalizar emociones.
  - Proporcionar recursos y habilidades para la resolución de conflictos intra e inter-personales.
  - Dotar de estrategias y habilidades de comunicación con el equipo de salud: reducir la incertidumbre.
  - Instruir en la identificación e interpretación de síntomas físicos.
  - Entrenar en estrategias psicológicas de afrontamiento del dolor.
  - Apoyar a cuidadores y familia: amortiguar la distorsión de dinámicas familiares y reorganizar demandas.

El marco de referencia para el abordaje psicosocial en mieloma se basa en la psico-oncología, una disciplina interfase entre la psicología y la medicina dedicada al cuidado psicosocial del paciente con cáncer y su familia (Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, EEUU, 1950) que entiende al paciente como unidad bio-psico-social-espiritual (7).

En términos generales, las principales cuestiones que debería abordar la intervención psicológica son:

1. Duelo y Aceptación. Tras la noticia de enfermedad los pacientes experimentan una serie de etapas emocionales similares al duelo. En la fase inicial, de shock, la palabra Cáncer lleva al paciente a plantearse la posibilidad de muerte. La fase de negación de la enfermedad, implica el rechazo de la idea de enfermedad y va seguida de una etapa de rabia y de cuestionamiento y búsqueda de por qué. La culpa y la tristeza por la pérdida de salud, autonomía y roles debe reformularse con objeto de lograr la aceptación y el correcto cumplimiento del tratamiento y pautas de salud. Transitar por las distintas fases del duelo depende de las estrategias de afrontamiento puestas en marcha, que puede corregirse o aprenderse en terapia.
2. Tratamiento de reacciones emocionales: ansiedad y depresión.

3. Abordaje de la interferencia de la enfermedad y su tratamiento en la vida diaria.
4. Comunicación: intervenir en la vergüenza asociada a la vivencia y comunicación de enfermedad, el miedo a provocar tristeza (propia o del otro significativo), favorecer la toma de decisiones consensuada, aconsejar sobre cómo informar a otros y favorecer los procesos de comunicación con el equipo médico y la concordance, entendida como la adherencia a las prescripciones que surge del acuerdo con el paciente.
5. Autocuidado. Incidir sobre los aspectos conductuales del autocuidado: adherencia, higiene de sueño y postural, alimentación, regulación de actividad, control postural, actividad física y relaciones sociales.
6. Dolor: dotar de estrategias de afrontamiento y manejo de la experiencia de dolor complementarias a los tratamientos tradicionales con objeto de incrementar la percepción de autoeficacia, el locus de control interno sobre el proceso de enfermedad y por tanto reducir la incertidumbre, la ansiedad, la percepción de intensidad de dolor, el consumo de analgesia y, en definitiva, mejorar la calidad de vida del paciente.

## Dolor: conceptualización biopsicosocial

El concepto de dolor ha experimentado importantes cambios a lo largo de la historia. Tradicionalmente se entendía el dolor desde una posición restrictiva, un fenómeno físico sensorial-fisiológico en el que se daba un paralelismo entre la magnitud daño o lesión y la cantidad de dolor experimentado y en el que los estados emocionales eran meras reacciones al dolor. Desde esta perspectiva, la investigación se centró en las vías transmisión y la praxis en bloqueos (cirugía o analgesia). Este paradigma tuvo resultados en dolor agudo, pero no en el crónico u otros fenómenos como el miembro fantasma. Desde esta conceptualización se ha pasado progresivamente a una valoración más comprehensiva y multidimensional, donde el dolor se entiende como una experiencia perceptiva compleja, resultado de la interacción de procesos fisiológicos, cognitivos, afectivos y conductuales siendo este el mayor avance conseguido en el estudio del dolor en el siglo XX. Diversas investigaciones en el campo de la Psicología (8-11) contribuyeron de forma importantísima a este proceso de cambio. El nuevo paradigma supuso cambios en los procedimientos de estudio, evaluación y tratamiento. De acuerdo con la definición proporcionada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, el dolor es siempre subjetivo y cada individuo aprende la aplicación de la palabra a través de las experiencias relacionadas con la lesión en épocas tempranas de la vida... siempre es desagradable y, por tanto, también se trata de una experiencia emocional (Merskey, IASP, 1994, p. 210) (12).

Los factores psicológicos forman parte entonces de esta experiencia afectando a los biológicos, estando la transmisión de las sensaciones nociceptivas mediada por procesos psicológicos. Como señala Chapman (13) “tras un estímulo nocivo (...), se da un procesamiento inconsciente y en paralelo que integra las señales de nociceptores con otras representaciones y recuerdos... Este procesamiento forma un patrón estable de asociaciones (esquemas de dolor) que se almacenarían en memoria e incluirían información de la estimulación nociceptiva y emociones asociadas...”

El modelo biopsicosocial que se desprende de este paradigma implica las siguientes variables psicológicas en la experiencia de dolor:

- Cognición: los pacientes con dolor interpretan sensaciones nociceptivas para buscar una explicación. Las distorsiones cognitivas, en concreto, el Catastrofismo, es el mejor predictor de desadaptación (14).
- Procesos de atención selectiva, que interfiere en el procesamiento de indicios de mejora.
- La autoeficacia, entendida como la confianza en las propias capacidades para controlar y manejar el dolor y que se encuentra asociada a los procesos de adherencia.

Tabla 1. Variables e instrumentos de evaluación psicológica en el campo de dolor.

VARIABLE E INSTRUMENTO		OBJETIVO	SUBESCALAS /FACTORES
Estrategias de Afrontamiento (EEAA)	CSQ (19)	Afrontamiento adaptativo vs. Desadaptativo	Catastrofización, Reinterpretar el dolor, Esperanza, Fe y Plegarias, Distracción Cognitiva, Conductas Distractoras, Autoinstrucciones, Ignorar el dolor
	CAD (20)	Afrontamiento orientado al problema vs. Emoción	Religión, Autoafirmación, Búsqueda de información, Distracción, Catarsis, Autocontrol mental
Autoeficacia	CAE (21)	Creencia en la propia capacidad para controlar síntomas, manejar dolor y continuar AVD.	Control de Síntomas, Funcionamiento Físico, Manejo Dolor
Interferencia	Cuestionario de Inadaptación (22)	Interferencia en principales áreas de funcionamiento.	Trabajo, Social, Tiempo libre, Pareja, Familia, Global
Variables Emocionales	HAD (23)	Estado de ánimo.	Ansiedad, Depresión
Calidad de Vida (CV)	SF-36 (24)	Percepción de CV relacionada con la salud. Genérico.	Funcionamiento físico, Rol Físico, Funcionamiento Social, Dolor, Salud General, Vitalidad, Rol Emocional, Salud Mental
	QLQ-C30 (25)	Validado en mieloma y otros tumores.	Funcionalidad, Síntomas
	QLQ-MY20 (26)	Específico.	Síntomas, Efectos secundarios tratamiento, Imagen corporal, Perspectivas de futuro

- Emoción: el dolor activa unidades congruentes con el esquema y aparecen emociones relacionadas, y viceversa (aunque sólo un componente esté presente), entre las que destacan la ansiedad por la incertidumbre (15); la frustración por los intentos fallidos e incompreensión (16); o la depresión cuando los tratamientos no tienen los resultados deseados (17).
- Conducta: la evitación de actividades por miedo a que surja el dolor o se intensifique es adaptativa a corto plazo pero puede provocar un empeoramiento de la situación a largo plazo.

Por tanto, la percepción y conceptualización de la enfermedad y el dolor, determina la emoción, condiciona la conducta (autocuidado y síntomas) e influye en el contexto (prescripción) y, por tanto en su curso (17).

## Dolor oncológico: Mieloma

El Grupo de trabajo sobre Dolor asociado a Cáncer de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) señala que el 47% de los pacientes oncológicos experimenta dolor diario, a pesar de que de ellos el 90% está recibiendo opiáceos. En mieloma este porcentaje es todavía superior, reportándose un 75% de pacientes con dolor óseo, que llega al 90% en etapas avanzadas (2-4).

El paciente oncológico requiere una atención específica en el tratamiento del dolor, que va más allá de los métodos convencionales y el tratamiento unidimensional. De hecho, las principales entidades para el estudio del dolor (OMS, IASP) coinciden en la necesidad de un abordaje multidisciplinar en el que las técnicas e intervenciones psicológicas tienen un papel fundamental dado que dotan a los pacientes de estrategias y recursos que están demostrando su eficacia en el manejo de dolor oncológico.

El papel de la psicología en el manejo del dolor oncológico ha venido determinado por la relación de dolor por cáncer y factores psicológicos (18):

1. El estado de ánimo, afectado en mieloma como hemos descrito anteriormente, en sus formas de depresión y ansiedad, modula negativamente la experiencia de dolor y los aspectos emocionales, como componentes de la experiencia de dolor, pueden afectarla y ser trabajados a través de la terapia psicológica.
2. La percepción de Autoeficacia, confianza en la propia capacidad para controlar su dolor, está asociada a menor percepción de dolor oncológico, consumo de analgesia y mayor calidad de vida y, como creencia, es posible su modificación a través de estrategias cognitivas.
3. Como en el caso anterior el catastrofismo, distorsión de pensamiento a través de la cual el paciente tiende a la visión negativa del futuro y de sí mismo, y referido como uno de los predictores más potentes de

manejo de dolor, está asociado a mayor sufrimiento y dolor y consumo analgesia, es modificable a través de la reestructuración cognitiva, los ensayos conductuales y otras estrategias de intervención psicológica.

## Intervención en dolor desde la Psicología

### Evaluación

Desde la psicología se han propuesto estrategias e instrumentos de evaluación fiables y válidos para la medición del dolor y variables psicológicas asociadas. En la **Tabla 1** se exponen las principales escalas y cuestionarios dirigidos a tal fin.

### Objetivos de la Intervención Psicológica en Dolor

El objetivo fundamental de la intervención psicológica es el control del dolor por parte del que lo sufre (18).

Las intervenciones que han venido llevándose a cabo en este campo van dirigidas a los siguientes objetivos:

1. Psicoeducación: informar sobre las relaciones e influencia recíproca entre pensamientos, emociones y conducta, y entre éstos y dolor y por tanto, hacer conscientes del papel activo (control) en la experiencia.
2. Cognitivo: guiar en la reconceptualización del problema, incrementar la percepción de Autoeficacia, la confianza en la propia capacidad para controlar y manejar el dolor y reducir su interferencia diaria, y el Locus de Control Interno sobre la experiencia de enfermedad y dolor.
3. Emocional: proporcionar recursos para mejor autorregulación emocional de la vivencia. Disminuir ansiedad y depresión asociadas.
4. Conductual: Fomentar un rol activo, regulando la actividad de forma realista y adaptativa.

En definitiva, el fin último es la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Para la consecución de tales objetivos, la instrucción de las técnicas y estrategias sigue siempre el mismo esquema de aplicación (3, 18):

1. Informar al paciente de la lógica subyacente a la técnica.
2. Práctica guiada en consulta.
3. Generalización de aprendizajes en la vida diaria del paciente.
4. Diseño de un plan personalizado de mantenimiento con las estrategias de mayor utilidad percibida por el paciente.

**Tabla 2.** Técnicas de Intervención Psicológica en manejo de dolor (34, 35).

Técnica	Conceptualización del dolor	Objetivo
<b>Relajación Muscular Progresiva (Jacobson)</b>	Trastorno fruto de la inadecuada adaptación a situaciones estresantes o que en sí mismo produce tensión y estrés.	Aliviar círculo vicioso dolor-tensión-dolor
<b>Biofeedback</b>	Causado por disfunciones de los sistemas naturales de regulación fisiológica.	Restablecer la auto-regulación
<b>Técnicas operantes</b>	Conductas de dolor están sujetas a principios de aprendizaje.	Reducción conductas de dolor. Restauración actividades evitadas. Organización del tiempo. Regulación y actividades de refuerzo. Valores vitales.
<b>Intervenciones Cognitivas</b>	<b>Imaginación guiada.</b> Atención como proceso controlable. Ejercicios dirigidos a redireccionar. Puntos Focales. Transformar la imagen del dolor. <b>Hipnosis.</b> <b>Reestructuración cognitiva.</b> Modificar pensamientos irracionales: Catastrofismo. <b>Mindfulness.</b> Aceptar la realidad, vivir el presente. Focalización y control sobre procesos atencionales. <b>Aceptación y Compromiso.</b> Aceptar sufrimiento, eliminar evitación, comprometerse con valores vitales.	Conceptualización del problema. Efectos indirectos: dolor y funcionalidad. Efectos directos: autoeficacia, locus de control, estados emocionales y rol activo.

**Eficacia de las Intervenciones Psicológicas**

Dentro de los programas de intervención psicológica, las estrategias que más apoyo científico han conseguido por su eficacia respecto al alivio del dolor son las que parten de la perspectiva cognitivo-conductual (TCC), siendo ésta la más empleada, eficaz y efectiva. Múltiples estudios han puesto de manifiesto que cuando se comparan pacientes con dolor que reciben farmacología tradicional y TCC frente a aquellos tratados exclusivamente con fármacos, los primeros muestran significativo menor consumo de analgesia, visitas médicas, reducción del dolor, incapacidad y estado de ánimo negativo y mayor calidad de vida. (3, 9, 11, 18, 27-33).

**Técnicas de Intervención**

Algunas de las principales estrategias de intervención que han mostrado capacidad para disminuir el consumo de analgesia, incrementar funcionalidad, mejorar el estado de ánimo y promocionar la calidad de vida se exponen en la **Tabla 2**, así como la lógica subyacente de su aplicación en este campo, y el objetivo que persiguen (34, 35).

**Programas de Intervención**

**Programas Psicoeducativos (18).**

Persiguen el objetivo de formar a los pacientes por un lado sobre dolor, medicación analgésica y su correcto uso y mecanismos de acción, trabajando sobre la adherencia a través del abordaje de miedos asociados a la

tolerancia y adicción. Por otro lado, explican la influencia de las variables psicológicas mediadoras en la experiencia de dolor.

Son eficaces consiguiendo un seguimiento más adecuado de la medicación, la reducción de creencias negativas sobre los opioides, disminuyendo el catastrofismo, la incertidumbre y la ansiedad y, en consecuencia, reduciendo la intensidad dolor y gravedad percibida e incrementando la percepción de control personal.

**Terapia de Apoyo (18).**

Aborda cuestiones diversas como aspectos existenciales (miedo a la muerte) o manejo e interferencia de la enfermedad y el dolor en las actividades diarias y principales esferas de la vida de los pacientes.

Han mostrado su eficacia para disminuir la ansiedad, regular de forma adaptativa la actividad, reduciendo la fatiga e intensidad de dolor.

**Partner-Guided Cancer Pain Management (18, 36).**

Keefe y colaboradores propusieron una intervención centrada en el cuidador primario dada la importancia de la implicación de los familiares en el proceso oncológico. Su estructura, objetivos, contenido y estrategias empleadas en el programa se exponen en la **Tabla 3**.

**Programa de Intervención Cognitivo-Conductual Multicomponente (Adaptado de Moix y Kovacs 2011).**

El protocolo propuesto por Moix y Kovacs (34, 35) es el único programa sistematizado en España para aplicar el tratamiento cognitivo-conductual en dolor. Los objetivos específicos que persigue son:

- Psicoeducación sobre el dolor e influencia de las variables psicológicas.
- Modificar aspectos cognitivos, relacionados con la actitud del paciente ante el dolor, que interfieren negativamente en la experiencia de dolor.
- Mejora del estado emocional del paciente.
- Aprender habilidades para regular el nivel de actividad, reducir el nivel de activación fisiológica y para modificar conductas que puedan optimizar el beneficio terapéutico.

Una adaptación del contenido y técnicas que emplea se expone en la **Tabla 4**.

**Conclusiones**

El dolor es una experiencia subjetiva en la que están implicadas cogniciones, emociones y conductas que determinan las características y evolución del cuadro y provoca interferencia en todas las áreas.

**Tabla 3.** Características del Programa de Manejo del Dolor en el Paciente Oncológico Guiado por el Familiar (adaptado de Monsalve 2006).

<b>Formato</b>	Duración breve: 3 sesiones, 45 minutos. Domiciliario.
<b>Objetivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educar sobre dolor y manejo.</li> <li>• Enseñar estrategias a paciente y cuidador.</li> <li>• Entrenar al cuidador en el modo de ayudar al paciente a mantener esas estrategias.</li> </ul>
<b>Contenido</b>	Sesión 1. Psicoeducación: dolor, tratamiento y efectos secundarios. Sesión 2. Relajación Muscular + Imaginación + Distracción atencional. Sesión 3. Regulación del ciclo actividad-descanso.
<b>Técnica</b>	Pasos en el ensayo de estrategias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instrucción.</li> <li>• Entrenamiento del cuidador.</li> <li>• Práctica y feedback.</li> <li>• Diseño plan individualizado por utilidad.</li> </ul>

**Tabla 4.** Programa de Intervención Cognitivo-Conductual Multicomponente (Adaptado de Moix y Kovacs 2011).

Sesión	Contenido
1	<b>INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Influencia de los factores psicológicos sobre el dolor como moduladores de la experiencia: abrir y cerrar la puerta al dolor.</li> <li>Principio básico: cadenas de pensamientos-emociones-conductas.</li> </ul>
2-3	<b>ENTRENAMIENTO EN RESPIRACIÓN DIAFRAGMÁTICA Y RELAJACIÓN MUSCULAR PROGRESIVA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estrategias Conductuales: romper el círculo dolor-tensión-dolor.</li> <li>Incide en componentes físicos e incompatibles con ansiedad asociada.</li> </ul>
4	<b>MANEJO DE LA ATENCIÓN:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ejercicio de Distracción: Puntos Focales.</li> <li>Ejercicio de Imaginación: Transformar la Imagen del dolor.</li> </ul>
5-6	<b>REESTRUCTURACIÓN COGNITIVA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificación y manejo de pensamientos negativos asociados al dolor. Modelo A-B-C (Ellis).</li> </ul>
7	<b>MANEJO DE EMOCIONES Y ASERTIVIDAD:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mindfulness.</li> <li>Distanciarse: Aceptación y Compromiso. Metáforas: favorecer el insight.</li> <li>Asertividad: Afectación de relaciones interpersonales. Romper dinámicas monopolizadas por dolor.</li> </ul>
8-9	<b>ORGANIZACIÓN DEL TIEMPO y REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regulación racional del nivel de actividad.</li> <li>Distribución del tiempo: Obligación y Ocio (Salud Mental y Distracción).</li> </ul>
10-11	<b>VALORES VITALES y RE-ESTABLECIMIENTO DE OBJETIVOS.</b>
12	<b>PREVENCIÓN DE RECAÍDAS, DISEÑO DE PLAN PERSONALIZADO Y PROBLEMAS RESIDUALES.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abordaje de la interferencia en otros contextos: sexualidad, laboral...</li> <li>Plan de mantenimiento.</li> </ul>

La naturaleza multidimensionalidad del dolor exige un abordaje multidisciplinar. La psicología ha generado estrategias y recursos que han mostrado su eficacia y utilidad para proporcionar al paciente oncológico y su familia herramientas que ayudan en el manejo del dolor. De entre los distintos tipos de orientaciones de intervención psicológica, la terapia cognitivo-conductual, dirigida a trabajar sobre los pensamientos y emociones a través de la reestructuración cognitiva; la tensión corporal mediante las técnicas de relajación muscular; el papel de la atención en la experiencia de dolor mediante mindfulness, ejercicios de distracción e imaginación guiada o la regulación racional de actividades, ha demostrado ser la más eficaz de las que vienen utilizándose. En concreto, ha demostrado su utilidad para disminuir el consumo de analgesia, reducir la percepción de dolor, mejorar el estado de ánimo negativo y, en definitiva, incrementar la calidad de vida de los pacientes.

Por ello, las intervenciones psicológicas no deberían entenderse como una alternativa cuando las tradicionales fallan, sino como un complemento encuadrado desde el inicio del tratamiento de los pacientes oncológicos con dolor.

No obstante, todavía faltan estudios que determinen el tamaño del efecto y la eficacia diferencial de cada una de estas técnicas en pacientes con mieloma.

## Bibliografía

- García-Nieto A. Aspectos psicosociales y familiares del paciente con cáncer hematológico. Por un tratamiento integral. En: Paciente hematológico y calidad de vida. (ISBN: 978-84-694-8515-6). Madrid 2012.
- Porta-Salesa J, Moreno-Alonso D, Guerrero-Torrelles M, Llorens-Torromea S, Galiano-Barajas M, Sarra-Escarré J, Clapés-Puig V, Trelis-Navarro J, Sureda-Balarif A, Fernández de Sevilla-Ribosaf A. Cuidados paliativos en hematología clínica: experiencia de una consulta integrativa en pacientes con mieloma múltiple. *Medicina Paliativa* 2016.
- Intervenciones psicosociales para el dolor provocado por cáncer. International Association for the Study of Pain, 2009.
- Barragán B. Informe de necesidades de los pacientes con mieloma múltiple y sus familiares en España. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, 2015.
- Bellver A, Moreno P. Riesgos Psicosociales e intervención psicológica en los pacientes trasplantados de médula ósea. *Psicooncología* 2009; 6 (1): 65-81.
- Balbuena M. Depresión reactiva en adulto mayor con debut de mieloma múltiple. *Revista uruguaya de enfermería* 2008, 3(2): 25-31.
- Giordano EA, Zuker M, Birgin D. An experience with patients suffering from multiple myeloma. The need of support of the core comprised by the patient, the family and the treating team. *HEMATOLOGÍA* 2014; 18 (3): 211-216.
- Melzack, R. (1991). The gate control theory 25 years later: new perspectives on phantom limb pain. En M.R. Bond, J.E. Charlton y C.J. Woolf (Eds.). *Proceedings of the Sixth World Congress on Pain* (pp. 9-21). Amsterdam: Elsevier.
- Blanchard E.B, Scharff L. Psychosocial aspects of assessment and treatment of irritable bowel syndrome in adults and recurrent abdominal pain in children. *Journal on Consulting and Clinical Psychology* 2002; 70: 725-738.
- Fordyce W.E. Learned pain: pain as behaviour. En J.D. Loeser, S.H. Butler, C.R. Chapman y D.C. Turk (Eds.). *Bonica's management of pain 2001* (3ª edición, pp. 478-482). Londres: Lippincott, Williams y Wilkins.
- Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2002; 70, 678-690.
- Merskey, H. y Bogduk, N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (2ª edición) 1994. Seattle: IASP Press.
- Chapman C.R., Nakamura Y. Flores L.Y. Chronic pain and consciousness: a constructivist perspective. En R.J. Gatchel y D.C. Turk (Eds.). *Psychosocial factors in pain. Critical perspectives 1999* (pp. 35-55). Nueva York: Guilford Press.
- Boothby, J., Thorn, B., Stroud, M., Jensen, M. Coping with pain. En R. Gatchel, y D. Turk (Eds.) *Psychosocial factor in pain. Critical perspectives (343-359)* 1999. New York. Guilford.
- Peters, M.L., Vlaeyen, J.W.S. y Kunnen, A.M.W. (2002). Is pain-related fear a predictor of somatosensory hypervigilance in chronic low back pain patients? *Behaviour Research and Therapy*, 40, 85-103.
- Kerns, R.D., Rosenberg, R. y Jacob, M.C. (1994). Anger expression and chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 17, 57-68.
- Miró, J. (2003). *Dolor Crónico. Procedimientos de evaluación e intervención psicológica*. Madrid: Desclé de Brouwer.
- Momsalve V, Gómez-Carretero P, Soriano J. Intervención psicológica en dolor oncológico: un estudio de revisión. *Psicooncología* 2006; 3(1): 139-152.
- Rodríguez, L., Cano, F.J. y Blanco, A. (2004). Evaluación de las estrategias de afrontamiento del dolor crónico. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32, 2, 82-91.
- Soriano, J. y Monsalve, V. (2002). CAD: Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor Crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 9, 13-22.
- Martin-Aragón, M., Pastor, M.A., Rodríguez-Marín, J., March, M.J., Lledó, A., López-Roig, S., y Terol, M.C. (1999). Percepción de Autoeficacia en dolor crónico. Adaptación y validación de la Chronic Pain Self-Efficacy Scale. *Revista de Psicología de la Salud*, 11, 53-75.
- Echeburúa, E., Corral, P. y Fernández-Montalvo, J. (2000). Escala de inadaptación: propiedades psicométricas en contextos clínicos. *Análisis y Modificación de Conducta*, 26, 325-340.
- Zigmong A, Snaith, R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
- Alonso, J., Prieto, L., Antó, JM. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica* vol.104, 771-776.
- Arraras JI1, Arias F, Tejedor M, Pruja E, Marcos M, Martínez E, Valerdi J. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) Quality of Life questionnaire: validation study for Spain with head and neck cancer patients. *Psychooncology*. 2002;11(3):249-56.
- Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, García-Larana J, Mateos MV, Sureda A, Martínez-Chamorro C, Cibeira MT, Aguado B, Knight R, Rosettani B. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53(9):1714-21.
- Pincus, T., Vlaeyen, J.W., Kendall, N.A., Von Korff, M.R., Kaloupek, D.A., y Reis, S. (2002). Cognitive-behavioral therapy and psychosocial factors in low back pain: directions for the future. *Spine*, 27, E133-E138.
- Williams, D.A., Cary, M.A., Groner, KH, Chapli, W., Glazer, L.J., Rodriguez, A.M. y Clauw, D.J. (2002). Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *Journal of Rheumatology*, 29, 1280-1286.
- Díaz, M., Comeche, M.I. y Vallejo, M.A. (2009). Guía de tratamientos psicológicos eficaces en el dolor crónico. En M.Pérez, J.R. Fernández, C. Fernández e I. Amigo (Coords.). *Guía de tratamientos psicológicos eficaces II. Psicología de la Salud*. Madrid: Pirámide.
- Hoffman, B.M., Papas, R.K., Chatkoff, D.K. y Kerns, R.D. (2006). Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. *Health Psychology*, vol. 26, 1, 1-9.
- Eccleston, C., Williams, A. y Morley, S. (2009). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, 2, number CD007407.
- Lamb, S.E., Hansen, Z., Lall, R., Catelnuovo, E., Wither, E., Nichols, V., Potter, R. y Underwood, M.R. (2010). Group cognitive behavioural treatment for low back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. Consultado el 26 de marzo de 2011, <http://www.thelancet.com>
- American Chronic Pain Association. Resource Guide To Chronic Pain Treatment. An Integrated Guide to Physical, Behavioral and Pharmacologic Therapy. 2016 Edition.
- Moix, J. y Kovacs, F.M. (2009) (Coords.). *Manual del Dolor. Tratamiento Cognitivo Conductual del Dolor Crónico*. Barcelona: Paidós.
- Moix, J. y Casado, M.I. (2011). *Terapias Psicológicas para el Tratamiento del Dolor Crónico*. Clínica y Salud, 22; 1, 41-50.
- Keefe FJ, Ahles TA, Sutton L, Dalton J, Baucum D, Pope MS, et al. Partner-Guided Cancer Pain Management at the end of life: A Preliminary Study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 3: 263-72.

## Desafíos en el Tratamiento

# Terapias inmunológicas

Juan José Lasarte.

Centro de Investigación Médica Aplicada CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona.

### Introducción

Las estrategias de inmunoterapia representan uno de los abordajes terapéuticos más prometedores en la lucha contra el cáncer desde el descubrimiento de los primeros agentes quimioterápicos en los años 1940. Debido a las propiedades únicas del sistema inmunológico, su capacidad de memoria y su especificidad estas terapias pueden tener un mayor potencial que los enfoques actuales de tratamiento para combatir el cáncer con más fuerza, ofrecer protección a largo plazo contra la enfermedad, tener menos efectos secundarios y beneficiar a más pacientes con más tipos de cáncer.

En este resumen se pretende abordar una serie de aspectos básicos para entender cómo funciona el sistema inmune y cómo las nuevas estrategias de inmunoterapia explotan las propiedades del sistema inmune adaptativo para luchar contra el cáncer. Se realizará una introducción para hablar de conceptos básicos para entender qué ven los linfocitos T en una célula tumoral para eliminarla. Hablaremos también de los mecanismos de escape de los tumores al reconocimiento del sistema inmune y de las estrategias de inmunoterapia en marcha para vencer estas dificultades. Se abre un abanico de posibilidades terapéuticas y de combinaciones con otras terapias que están siendo evaluadas en multitud de ensayos clínicos y que van a tener incidencia en el modo de afrontar esta enfermedad.

## Qué ven los linfocitos T

### Procesamiento antigénico y presentación del antígeno a los linfocitos T

Los linfocitos T juegan un papel muy importante en la respuesta inmunitaria adaptativa contra antígenos (Ag) proteicos. Así, los linfocitos T CD4+ controlan prácticamente todas las respuestas inmunitarias frente a los Ag, ya que suministran estímulos que son importantes para la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y los linfocitos T CD8+. Por otro lado, los linfocitos T CD8+ son capaces de eliminar las células infectadas con microbios intracelulares o las células tumorales.

Esta actividad de los linfocitos T se desencadena tras el reconocimiento específico del antígeno (Ag) pero ¿qué es lo que reconoce el linfocito T?

El linfocito T, a través de su receptor específico (TCR) reconocer fragmentos peptídicos derivados de las proteínas antigénicas (asociados al *Complejo Principal de Histocompatibilidad* (CPH) en las células presentadoras de antígeno. Es importante destacar que los Ag han de sufrir un procesamiento previo para ser reconocidos por los linfocitos T, y que este proceso será distinto si se trata de un linfocito T CD4+ (linfocito T cooperador) o de un linfocito T CD8+ (linfocito T citotóxico). Los linfocitos T CD4+ se activarán cuando el Ag presentado esté unido a las moléculas del CPH de clase II por parte de unos determinados tipos celulares (en particular las células dendríticas, que se consideran las CPA profesionales). Los linfocitos T CD8+ reconocen el Ag unido a las moléculas del CPH de clase I, que se expresan en prácticamente todas las células nucleadas. La mayor parte de las células son susceptibles de ser infectadas por un patógeno o de sufrir un proceso tumoral que conlleva la expresión de proteínas o Ag concretos en el citoplasma celular. El sistema inmunitario ha de ser capaz de reconocer estos Ag citosólicos. Para ello, una vez que la proteína ha sido traducida, queda expuesta a una maquinaria proteolítica muy eficaz constituida por un complejo de proteínas denominado proteosoma. El proteosoma reconoce proteínas citoplásmicas que han sufrido un proceso de ubiquitinación previa en el citoplasma degradándolas y generando una amplia variedad de fragmentos peptídicos de diferente longitud. Estos péptidos podrán ser transportados hacia la luz del retículo endoplásmico rugoso gracias a la acción del transportador asociado al procesamiento (TAP). Los péptidos transportados al retículo podrán ahora unirse a las moléculas del CPH de clase I que están siendo sintetizadas por los ribosomas en el RER y que será después transportado en vesículas, a través del aparato de Golgi, hasta la superficie celular donde podrán ser reconocidos por el RCT de un linfocito T citotóxico CD8+, formándose la sinapsis inmunológica entre el linfocito T CD8 y la célula que presenta el antígeno. El reconocimiento del antígeno (señal 1), no es suficiente para la completa activación del linfocito T y se requiere una segunda señal (señal 2) indepen-

diente del Ag, que es provista por las interacciones entre la moléculas de coestímulo, como CD28 con los miembros de la familia B7 en las CPA y que ha de estar presente en la sinapsis inmunológica. De la misma manera, existe una familia de moléculas co-inhibidoras que pueden presentarse en la sinapsis inmunológica y que, al contrario de las anteriores, inhiben la activación linfocitaria. La integración de estas señales positivas o negativas por parte del linfocito determinará finalmente su destino y su funcionalidad. Se requiere además una tercera señal para alcanzar un estado de activación que confiera una actividad lítica específica. Así, la señal inducida por la interacción de la IL-2 con su receptor activa la proliferación y la diferenciación del linfocito T CD8+ en un linfocito T citotóxico efector. Como se puede observar, la activación de los linfocitos T es un proceso coordinado y muy controlado que tiene como objetivo evitar la activación de respuestas innecesarias frente a estímulos pobres y evitar así fenómenos de autoinmunidad. Pero estos sistemas de control pueden ser cruciales en la respuesta inmunitaria frente al cáncer.

## El Ciclo del Cáncer-Inmunidad

El desarrollo del cáncer se caracteriza por la acumulación de un número variable de alteraciones genéticas y la pérdida de los procesos naturales de regulación del ciclo celular. Así en el proceso de transformación maligna, las células sanas sometidas a situaciones de estrés, como radiaciones ionizantes, carcinógenos, procesos inflamatorios crónicos o infecciones virales, puede sufrir cambios en su genoma, con la modificación de la expresión de proteínas clave para el control de la proliferación celular, y con la aparición de mutaciones. Estos cambios pueden propiciar la aparición de neoantígenos, o la expresión de antígenos de diferenciación de la línea germinal que podrán ser presentados en la superficie celular unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad CPH, distinguiéndolos de las células normales.

Sabemos que estos complejos péptido-CPH-I específicos de las células cancerosas pueden ser reconocidos por las células T CD8+. Esto permitiría la eliminación de la célula transformada y la protección del organismo. Sin embargo, a veces, a pesar de que el sistema inmunitario reconoce al tumor y lo combate, no es capaz de eliminarlo por completo, llegando a una situación de equilibrio en la que el tumor, aunque no es eliminado, no crece de forma descontrolada. Este equilibrio puede romperse a favor del crecimiento del tumor, por una inestabilidad genética, por la aparición de mutaciones de escape, que finalmente permiten el crecimiento tumoral.

En los pacientes con cáncer, es importante poder favorecer la iniciación y mantenimiento de una respuesta inmune antitumoral. Así, la quimioterapia, la forma en que las células tumorales mueren de forma natural o por la acción de agentes quimioterápicos puede jugar un papel crucial en este proceso. Es importante que los agentes quimioterápicos sean capaces de inducir una liberación de antígenos en un contexto pro-inflamatorio en lo que se denomina "muerte inmunogénica" capaz de iniciar el proceso de activación de la respuesta inmune en un contexto de coestímulo y de citoquinas que favorezcan la proliferación linfocitaria. Durante la presentación antigénica en la sinapsis inmunológica, sería importante reducir al máximo la presencia de señales co-inhibidoras. La presencia de ligandos para moléculas co-inhibidoras como CTLA-4, LAG-3 o PD-1 entre otras, podrá inhibir la activación del linfocito T. La utilización de anticuerpos monoclonales frente a estas parejas de ligando-receptor tiene un impacto muy positivo sobre la activación de una respuesta inmune antitumoral, como se está demostrando en numerosos ensayos clínicos.

Los linfocitos, una vez activados en los órganos linfoides secundarios, salen a circulación para encontrar el tumor. Las moléculas de adhesión presentes en las células de un endotelio inflamado, inicia el proceso de extravasado del linfocito al tejido. Existen evidencias de que los tumores pueden exhibir el fenómeno de privilegio inmune, en el cual el tejido está protegido de la entrada y el ataque inmunológico. Una presión intersticial elevada, una permeabilidad heterogénea y el flujo sanguíneo irregular junto con la expresión reducida de moléculas de adhesión en las células endoteliales limitan la penetración de linfocitos al tumor. La modificación de este endotelio para hacerlo más permeable a los linfocitos antitumorales podrá también ofrecer alternativas terapéuticas.

El estroma tumoral puede también limitar la viabilidad de los linfocitos T. Se sabe que las principales tipos celulares en el estroma del microambiente tumoral son fibroblastos asociados a cáncer (CAF), células mieloides supresoras (MDSC) y macrófagos asociados a tumores (TAMs) que parecen responsables de la exclusión de los linfocitos del lecho tumoral. Los TAM y las MDSC pueden también promover la apoptosis de los linfocitos por lo que su eliminación del tumor puede tener efectos antitumorales. Del mismo modo, la depleción de las Treg y la neutralización de IL-10 serían beneficiosas. Además, las combinaciones con agentes que mejoren el tráfico de células T y la infiltración en el lecho tumoral deben ser investigadas, porque el paso de entrada puede ser importante en algunos pacientes. En este sentido, las estrategias de quimioterapia, la depleción de linfocitos T reguladores, el bloqueo de las proteínas checkpoints, la modulación de la expresión de ciertas quimiocinas o la inhibición de VEGF o el uso de los inhibidores de B-Raf (vemurafenib) también pueden mejorar la infiltración de células T en los tumores. Por supuesto, habrá que evaluar con cuidado posibles efectos tóxicos o de autoinmunidad de estas terapias combinadas.

Muchos tumores o el endotelio tumoral expresan moléculas de superficie que pueden matar directamente las células T; como FasL y TRAIL. También pueden presentar proteínas de la superficie checkpoints como PD-L1, PD-L2 y B7-H4 que puede suprimir las funciones de las células T y detener el rechazo del tumor. Adicionalmente, el microambiente cerca de las células tumorales puede ser muy tóxico para la función de CTL óptima. Los tumores secretan un número de soluble mediadores, tales como TGF $\beta$ , IL-10, PGE $_2$ , y adenosina que puede directamente inhibir a los CTL. La privación de sustratos metabólicos como resultado de consumo competitivo por las células tumorales y / o agotamiento activo por enzimas tales como la IDO y arginasa puede atenuar aún más la función efectora de células T. Finalmente, las condiciones de hipoxia y el pH extracelular relativamente más bajo del intersticio del tumor puede afectar negativamente la función CTL.

## Inmunoterapia con Ac inhibidores de los checkpoints

### Terapias para restaurar la inmunidad antitumoral

La generación de CTL específicos de tumores competentes y su reconocimiento y rechazo de las células tumorales parece una tarea imposible.

Sin embargo, los éxitos recientes indican que esto puede lograrse con medios terapéuticos existentes en una proporción significativa de pacientes.

Es obvio que un gran número de tumores son potencialmente inmunogénicos, pero la respuesta del sistema inmune endógeno está paralizada o es insuficiente. Por lo tanto, los principales esfuerzos deben centrarse en la atenuación de la supresión inmune asociado al tumor. Actualmente, hay múltiples oportunidades para orientar vías inmunosupresores y movilizar a la inmunidad antitumoral in vivo o ex vivo.

Las células T endógenas se pueden activar de manera efectiva por los inhibidores farmacológicos de punto de control (checkpoint inhibitors). En los tumores con linfocitos T infiltrantes (TIL, tumor infiltrating lymphocytes) se puede suponer que el microambiente tumoral no ofrece grandes dificultades a la entrada de células T. Por lo tanto, estos TIL podrían rechazar tumores si se activan y expanden de manera adecuada, lo que indica que la activación de las células T es un problema importante en estos tumores y que los mecanismos que limitan la función de los CTL juegan un papel clave en estos tumores. La atenuación de estos mecanismos inmunosupresores podría conducir a respuestas clínicas

La primera evidencia convincente de que la activación de CTL podría producir un beneficio clínico objetivo en un número significativo de pacientes fue proporcionado por ipilimumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CTLA-4 (linfocitos T citotóxicos marcador de activación 4). Ipilimumab ha demostrado un beneficio de supervivencia global en dos ensayos de fase III aleatorizado en pacientes con melanoma avanzado. Aunque las tasas de respuesta fueron modestas (entre 10% y 15%) se observó una significativa mejoría en la supervivencia en las poblaciones tratadas. Los mecanismos de acción de CTLA-4, incluyen la desinhibición del bloqueo de CTLA-4 +-y la activación de una respuesta TIL antitumoral, pero también tiene un efecto inhibitor sobre las células Treg.

Por otro lado, PD-1 es un receptor coinhibidor expresado en células T activadas. Su función es importante en los tejidos periféricos, donde las células T pueden encontrar los ligandos de PD-1 PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC), que se expresan por las células tumorales y células del estroma. Los estudios clínicos utilizando los antagonistas de las moléculas PD-L1 y PD-1 han mostrado unas tasas de respuesta sin precedentes. En el melanoma, el nivolumab, anticuerpo anti-PD-1 ha mostrado una tasa de respuesta global (ORR) del 31% (33/107) y una duración de la respuesta de 18,4 a 117.0+ semanas (Sznol et al., 2013), mientras que el Pembrolizumab ha mostrado una PRO (patient-reported outcome) del 38% y la duración de la respuesta de 1.9 a 10.8 meses (con Hamid et al., 2013A).

A través de una amplia gama de cánceres humanos, que incluye pulmón, colon, cabeza y cuello, y cánceres gástricos, además de melanoma y carcinoma de células renales, el MPDL3280A, otro anticuerpo anti-PD-L1 mostró una PRO de 21% (29% en el melanoma, 22% en el cáncer de pulmón) con 26 de 29 respuestas en curso en el momento del informe. Además, el perfil de seguridad de estos agentes sugiere que mientras que muchos tipos de cáncer expresan PD-L1 para inhibir las respuestas inmunes contra el cáncer, la mayoría de los pacientes no tienen autoinmunidad subyacente (Francisco et al., 2010) y presentan pocos acontecimientos adversos (en un 13% a 21% de los pacientes tratados) que han sido fácilmente manejables con la utilización de esteroides.

Estos resultados hacen hincapié en la importancia probable de la inmunosupresión en la historia natural del cáncer. Por desgracia, los datos de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha indican que un número significativo de pacientes no responde o responde sólo parcialmente a la administración de anti-PD-L1 o anti-PD-1. Esto puede ser debido a la presencia de los otros mecanismos de inmunosupresión conocidos que pueden trabajar juntos o en paralelo con PD-L1. Por ejemplo, muchos tumores se caracterizan por la infiltración significativa por las células T reguladoras, de manera que las terapias orientadas a su inhibición pueden ser un enfoque fructífero. Es posible que en anti-CTLA4 ipilimumab funcione al menos en parte, inhibiendo a la célula T reguladora (Treg).

Como se ha indicado anteriormente, se han identificado una variedad de moléculas coinhibidoras adicionales (TIM-3, BTLA, 2B4, KLRG-1, CD160, etc. LAG-3) y sus receptores, así como moléculas coestimuladoras (CD28, el 4-1BB, OX-40, GITR etc.). Su importancia como dianas terapéuticas, ya sean complementarias o redundantes, requerirá caracterización preclínica y clínica cuidadosa.

## CAR-T cells

### Terapia celular adoptiva

La experiencia con la inmunoterapia basada en la transferencia adoptiva de linfocitos T demuestra inequívocamente que los linfocitos T pueden conseguir una respuesta antitumoral duradera incluso en situaciones con enfermedad metastásica avanzada. Así, se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos en pacientes con melanoma, que la transferencia celular adoptiva utilizando linfocitos T específicos obtenidos a partir del tumor y expandidos *in vitro* (TIL) consigue respuestas clínicas objetivas en un 50-80% de los pacientes. En estos protocolos, los TIL son obtenidos directamente del tumor tras la disgregación de la masa tumoral hasta conseguir suspensiones unicelulares. Tras el aislamiento y selección de los linfocitos y su posterior expansión utilizando factores de crecimiento como la IL-2, son transferidos de nuevo al paciente. Se sabe que la mayoría de las células T que infiltran un tumor tienen una actividad antitumoral, por lo que resulta sorprendente que el tumor persista a pesar de esa presencia importante de células T. Existen evidencias de que la presencia de un microambiente tumoral corrupto, con un infiltrado de linfocitos T reguladores (Tregs) y la expresión de moléculas inmunosupresoras provocan que el repertorio de linfocitos T efectores que infiltran al tumor sea muy susceptible a la muerte por agotamiento, a la anergia y a la senescencia. Existe la posibilidad de dotar a los linfocitos de estrategias para superar estas barreras. En este sentido, la modificación génica de los linfocitos puede aumentar la eficacia antitumoral.

Los linfocitos T pueden ser modificados genéticamente con virus recombinantes para la transferencia génica de receptores T (TCR) que aumentan su afinidad y especificidad por los antígenos tumorales.

Pero en muchos tumores humanos se han observado aberraciones en los genes implicados en el procesamiento del antígeno que limitan la capacidad de que las células tumorales sean reconocidas y eliminadas por los linfocitos T CD8+ y reducen la supervivencia de los pacientes. En estos casos, y en otros existe una alternativa terapéutica que se basa en la administración de linfocitos T modificados genéticamente para que expresen receptores de antígeno quiméricos (CARs) y doten a los linfocitos de la capacidad de reconocer antígenos en la superficie de la célula tumoral sin la necesidad de que éstos se presenten unidos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Los receptores quiméricos para el antígeno (CAR), contienen un scFv ("single chain variable fragment") de un anticuerpo específico frente a un antígeno tumoral unido a dominios intracelulares (generalmente relacionados con el receptor de la célula T (TCR), como por ejemplo la cadena  $\alpha$  del CD3) capaces de activar al linfocito T. En este CAR se introducen además, los dominios citoplasmáticos de moléculas implicadas en la coestimulación celular, como CD28 o 4-1BB, lo que favorece la activación celular, previene la apoptosis o favorece la migración celular. La ventaja de esta estrategia es que es independiente de la restricción por el MHC y de la presentación y procesamiento antigénico, ya que el CAR puede reconocer antígenos de membrana.

Estas estrategias de reprogramado de los linfocitos T han ofrecido resultados muy esperanzadores principalmente en neoplasias hematológicas. Sin embargo, su alto coste, la corta persistencia de los "CAR-T cells" tras la transferencia, los mecanismos de escape de los tumores sometidos a la presión de los CAR-T o las toxicidades severas del tratamiento son importantes obstáculos para su implantación en la clínica.

Por otro lado se desconoce por qué algunos pacientes responden favorablemente a la terapia mientras que otros no lo hacen. Como se menciona más arriba, esta ineficacia puede deberse a la presencia de un microambiente tumoral desfavorable con la expresión de las moléculas inmunosupresoras como TIM3, LAG3, PD1 o CTLA4 y sus ligandos, que im-

pidan la correcta activación y las funciones efectoras de los linfocitos transferidos.

Se abre ahora un abanico de posibilidades donde la combinación de estrategias de inmunoterapia basadas en vacunación, inmunoestimulación y terapia celular adoptiva con otras estrategias convencionales como la radioterapia, quimioterapia, cirugía o terapias ablativas pueden ofrecer alternativas terapéuticas a pacientes para los que no existe una terapia eficaz.

### Bibliografía recomendada

1. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(4):227-42.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1-10.
3. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer—response. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct 1;19(19):5542
4. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):56-61
5. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 May;13(5):273-90.
6. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-330.

## Desafíos en el Tratamiento

# Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en mieloma múltiple

Mario Arnao, Rafael Andreu, Samuel Romero, Alberto Montava, Carlos Carretero, Rafael Hernani, M<sup>a</sup> Fernanda Martínez, Isidro Jarque.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

### Introducción

El mieloma múltiple es una proliferación neoplásica de células plasmáticas clonales que se caracteriza por una evolución en forma de recaídas sucesivas hasta entrar en una situación de refractariedad al tratamiento. Dentro del algoritmo terapéutico de primera línea en pacientes candidatos a trasplante, la incorpora-

ción de los nuevos agentes quimioterápicos y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha traducido en una mejora sustancial en las tasas de respuesta y de supervivencia. En el presente capítulo revisaremos algunos de los aspectos básicos de esta modalidad de tratamiento.

Los primeros datos de la utilización del melfalán a altas dosis con rescate de progenitores hematopoyéticos se sitúan a principios de la década de los 80.<sup>1</sup> Aunque se trata de una serie pequeña y heterogénea (9 pacientes, 4 de nuevo diagnóstico, 4 en recaída y 1 leucemia de células plasmáticas), los resultados mejoraron de forma sustancial los esperables con las terapias convencionales del momento. Esto motivó un interés creciente en esta opción terapéutica, refrendado con la publicación de los datos del estudio IFM90 por Attal.<sup>2</sup> El IFM90 fue el primer estudio aleatorizado que mostró una superioridad tanto en respuestas completas (RC), como en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en el grupo de pacientes tratados con TAPH respecto al tratado con quimioterapia estándar. Con posterioridad, otras series han reproducido de forma mayoritaria los resultados del estudio de Attal.<sup>3,4</sup> (no todos mostraron incremento en la SG)<sup>5</sup>, si bien también aparecieron estudios que no han podido confirmar estos resultados<sup>6</sup>. La utilización masiva del TAPH como tratamiento de rescate en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia podría ser una de las causas que justificara la ausencia de diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

La introducción de los nuevos agentes en el tratamiento de primera línea del MM se ha traducido en un incremento significativo en la tasa y calidad de las respuestas y en la supervivencia de los pacientes. Por ello, se ha reabierto el debate acerca de la indicación del TAPH en este nuevo contexto. La reciente publicación de varios estudios aleatorizados sigue evidenciando la plena vigencia de la superioridad del TAPH frente a consolidaciones basadas en esquemas con inmunomoduladores<sup>7</sup> y/o inhibidores del proteosoma<sup>8,9</sup>.

### Tratamiento de inducción

Aunque no es el objeto de estudio en este capítulo sí que es conveniente recordar algunas premisas a este respecto: 1) Utilizar en primera línea tripletes que contengan un inhibidor del proteosoma, un inmunomodulador (bien sea talidomida o lenalidomida) y corticoides, pudiendo sustituirse el inmunomodulador por ciclofosfamida o adriamicina en caso de insuficiencia renal. 2) Evitar el uso de agentes quimioterápicos que puedan tener toxicidad sobre los precursores hematopoyéticos (sobre todo melfalán). 3) En caso de utilizar lenalidomida durante la inducción, no realizar la movilización de progenitores más allá del tercer o cuarto ciclo de tratamiento, dada su mayor toxicidad hematológica<sup>10</sup>.

### Movilización y recogida de progenitores

Actualmente el uso de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica como fuente de precursores es la práctica habitual en el TAPH, reservando la opción de la médula ósea para los escasos casos en que no es posible alcanzar una recolección adecuada de progenitores. En cuanto al tratamiento de movilización, la mayoría de pacientes recibe factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) a dosis de 5 ug/Kg peso/12h, asociando plerixafor si los recuentos de células CD34+ en

sangre periférica no alcanzan niveles óptimos. Se recomienda recoger de inicio una cifra de progenitores suficiente para la realización de dos procedimientos, no debiendo ser inferior a  $2 \times 10^6$  CD34+/kg peso del receptor para cada uno de ellos. Las estrategias de selección de progenitores (tanto de selección positiva de células CD34+ como de purgado con el uso de monoclonales), aunque consiguen reducir la presencia de células plasmáticas clonales en los productos de aféresis, no han redundado en una mejora de las tasas de supervivencia, por lo que se encuentran en desuso en el momento actual<sup>11,12</sup>.

### Trasplante precoz versus diferido

Una vez completada la recolección de progenitores hematopoyéticos existen dos posibles planteamientos terapéuticos. El primero es la realización del TAPH tras la recogida (trasplante precoz) y el segundo sería continuar el tratamiento de inducción hasta conseguir una estabilización de la respuesta e iniciar un seguimiento, retrasando el momento del TAPH a la recaída/progresión (trasplante diferido). Ambas estrategias han sido comparadas sin que se hayan evidenciado diferencias en la SG entre ambos grupos de tratamiento<sup>13,5</sup>, aunque sí se mostró mejoría en la SLP y en parámetros de calidad de vida (como el tiempo sin síntomas ni toxicidad por el tratamiento) en el grupo de trasplante precoz<sup>5</sup>. De forma rutinaria, se prefiere la realización del TAPH de forma precoz tras la inducción, sobre todo en algunos colectivos como serían los pacientes de edad avanzada (próxima a 70 años), pacientes con citogenética de alto riesgo (CAR) y en aquellos que no alcanzan una respuesta  $\geq$  muy buena respuesta parcial (MBRP) tras la inducción.

### Régimen de acondicionamiento

Hoy en día, el uso de melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL200) se sigue considerando el acondicionamiento estándar en los pacientes con MM sometidos a TAPH. En caso de deterioro de función renal (definida como creatinina sérica  $\geq$  2 mg/dL o aclaramiento de creatinina  $<$  60 mL/min) se aconseja una reducción de la dosis de melfalán a 140 mg/m<sup>2</sup> (MEL140)<sup>15</sup>, dada la mayor tasa de toxicidad (sobre todo en forma de toxicidad pulmonar y mucositis) evidenciada en este grupo de pacientes cuando han sido tratados con la dosis estándar<sup>14</sup>. La elección del esquema MEL200 se basa en los resultados obtenidos en estudios comparativos tanto frente a MEL140 + irradiación corporal total a dosis de 8 Gy (mayor rapidez de prendimiento, menor toxicidad y mayores tasas de respuesta  $\geq$  MBRP y de SG en el grupo de MEL200) como frente a dosis alternativas de melfalán (100 mg/m<sup>2</sup>)<sup>16</sup>. La utilización de pautas de acondicionamiento que incluyen poliquimioterapia en combinación con busulfán o melfalán tampoco han mejorado los resultados obtenidos con MEL200.

Se están investigando alternativas al uso de MEL200, una de las cuales es la utilización de busulfán + melfalán (BUMEL)<sup>17</sup>. La comparativa de ambos esquemas con administración de busulfán vía oral evidenció

mayor tasa de SLP en el grupo de BUMEL, pero el estudio debió suspenderse de forma precoz al evidenciarse una elevada tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento (8,4%) en relación con una alta incidencia de enfermedad venoclusiva en los pacientes tratados con BUMEL. La administración del busulfán en formulación intravenosa parece evitar este problema, habiendo en marcha estudios que permitirán aportar mayor información a este respecto. Otra de las opciones que se han valorado es la adición de bortezomib al acondicionamiento estándar (MEL200), buscando un efecto sinérgico entre la acción citotóxica del melfalán y la actuación sobre el microambiente medular mediada por el bortezomib<sup>18</sup>. Los resultados preliminares muestran una mayor tasa de respuestas completas con el esquema bortezomib-MEL200, si todavía no hay estudios aleatorizados que confirmen estos hallazgos.

## Trasplante único versus tándem

Una vez confirmadas las mejoras obtenidas con el uso del TAPH se planteó la cuestión sobre si la realización de un segundo TAPH podría aportar beneficios adicionales a los pacientes. Diversos estudios aleatorizados muestran, de forma mayoritaria, un incremento en la tasa de SLP con el uso del tándem, si bien esto sólo se traslada a un aumento en la SG en uno de ellos<sup>19</sup>. Los resultados con el uso del doble TAPH favorecen especialmente al grupo de pacientes que no alcanza MBRP tras la realización del primer TAPH, siendo los enfermos con citogenética de alto riesgo otro de los subgrupos que se benefician de la realización de un segundo TAPH<sup>9</sup>. En el caso de elegir una estrategia de trasplante en tándem, el segundo TAPH debe llevarse a cabo en torno a los 3 meses tras la realización del primero. En definitiva, todavía no disponemos de evidencias suficientes que apoyen el uso generalizado de un doble TAPH, debiendo reservarse su indicación para aquellos grupos de pacientes que presentan unos resultados más desfavorable con el tratamiento convencional (pacientes con citogenética de alto riesgo y pacientes que no mejoran la situación de RP tras el primer TAPH).

## TAPH como tratamiento de rescate

A pesar de la utilización de los nuevos agentes terapéuticos y del TAPH en el tratamiento de primera línea, la gran mayoría de los pacientes con mieloma múltiple progresarán durante su evolución. Una de las principales opciones dentro del tratamiento de rescate es la administración de una segunda inducción seguida de un segundo TAPH. Aunque basado mayoritariamente en estudios retrospectivos, la duración de la SLP tras el primer TAPH es el factor pronóstico más determinante para la respuesta al segundo TAPH, de forma que sólo se recomienda su realización si la SLP tras el primer procedimiento es, al menos, superior a los 18 meses<sup>20</sup>.

## Conclusiones

La administración de quimioterapia con tripletes (inhibidor de proteosoma + inmunomodulador + corticoide) seguida de TAPH constituye el tratamiento de primera línea de elección en pacientes jóvenes. MEL200 se sigue considerando el acondicionamiento estándar, aunque alternativas como BUMEL o bortezomib-MEL200 están en estudio. Se recomiendan estrategias de trasplante en tándem en pacientes con CAR o en aquellos que no consiguen MBRP tras primer TAPH. Existe la opción de un segundo TAPH como tratamiento de rescate en recaídas tardías.

## Bibliografía

1. Mc Elwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma cell leukaemia and Myeloma. *Lancet* 1983;2:822-824.

2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-7
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883.
4. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89:789-793.
5. Ferman J, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92:3131-3136
6. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005;106:3755-3759
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895-905
8. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial) [abstract]. *Blood.* 2015;126(23). Abstract 391.
9. Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl). Abstract 8000
10. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with talidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114:1729-1735
11. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica.* 2007 Aug;92(8):1083-1090.
12. Barbui AM, Galli M, Dotti G, et al. Negative selection of peripheral blood stem cells to support a tandem autologous transplantation programme in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2002;116(1):202-210.
13. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer.* 2012 Mar 15;118(6):1585-1592
14. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(4):822-829.
15. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002;99(3):731-735
16. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood.* 2010 Mar 11;115(10):1873-1879
17. Lahuerta JJ, Grande C, Blade J, et al. Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2002 Jan;43(1):67-74.
18. Rousset M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood.* 2010 Jan 7;115(1):32-37.
19. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2495-502.
20. Sellner L, Heiss C, Benner A, et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer.* 2013 Jul 1;119(13):2438-46

## Desafíos en el Tratamiento

# Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en mieloma múltiple

José Luis Piñana, Juan Montoro, Ignacio Lorenzo, Jaime Sanz.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

### Introducción

Los excelentes resultados reportados con los nuevos agentes, con potente efecto anti-mieloma, (inhibidores de proteosoma, inmunomoduladores, anticuerpos, monoclonales, etc) asociados a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) como tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple (MM) han llevado a cuestionar el papel del trasplante alogénico de PH (alo-TPH) en el algoritmo de tratamiento de esta enfermedad<sup>1</sup>.

Aunque inicialmente los resultados de supervivencia en pacientes con MM que recibían un alo-TPH con acondicionamientos mieloablativos fueron desalentadores, debido a la alta mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), el desarrollo de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) y la mejora en el tratamiento de soporte han conseguido mejorar las expectativas de este procedimiento<sup>2</sup>.

Pese a los logros conseguidos con los nuevos agentes, el MM sigue siendo una enfermedad incurable, especialmente en los pacientes que muestran marcadores clínico-biológicos de alto riesgo. Por ello el alo-TPH sigue siendo una opción a considerar por diversos motivos; En primer lugar, varios estudios han mostrado que más del 40% de los pacientes que recibieron un alo-TPH presentaban supervivencias y remisiones completas (RC) de la enfermedad prolongadas. Este hecho apoya la existencia de un efecto de injerto contra mieloma. En segundo lugar, la MRT se ha ido reduciendo con éxito. En tercer lugar, pese a que la incidencia de la enfermedad de injerto contra receptor es elevada, especialmente su forma crónica, la inmunosupresión se puede interrumpir en la mayoría de los pacientes traduciéndose en una buena calidad de vida. Desafortunadamente, el control de la enfermedad a largo plazo y la mortalidad por recaídas sigue siendo la principal causa de fracaso del alo-TPH en pacientes con MM. A continuación, repasaremos la evolución del alo-TPH en cuanto a la actividad, indicaciones, fuentes de progenitores, resultados y retos futuros.

### Actividad e indicaciones

Aunque los resultados de los ensayos hasta la fecha son dispares parece obvio que el alo-TPH tiene un potencial curativo en muchos casos de MM<sup>3</sup>. En la época anterior a los nuevos agentes, hubo dos ensayos controlados aleatorizados que incluyeron pacientes MM de recién diagnóstico tratados previamente con VAD y que luego fueron asignados en base a la disponibilidad de donante versus no donante a TAPH/alo-TPH-AIR o TAPH en tándem. Se observó una mayor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en los tratados con alo-TPH<sup>4,5</sup>. Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados en dos ensayos posteriores, el ensayo BMT CTN 0102 y un ensayo secundario del estudio HOVON-50, en los cuales los pacientes asignados al azar después de un primer TAPH en base a disponibilidad o no de donante hacia una rama con alo-TPH-AIR u otra con un segundo TAPH, no mostró ventajas significativas a favor del alo-TPH en SLP ni en SG, a pesar de conseguir una menor incidencia de recaída<sup>6-8</sup>. Este hecho podría justificarse por la mayor incidencia de MRT en los pacientes que recibieron el alo-TPH.

Pese a que los resultados de los estudios no han sido concluyentes, no pudiéndose demostrar un beneficio del alo-TPH frente a otras estrategias terapéuticas y aunque el alo-TPH haya quedado relegado a las últimas opciones de tratamiento para los casos de pronóstico más favorable, la actividad del alo-TPH en Europa no ha dejado de crecer en la última década<sup>9</sup>. Además, parece evidente que existe un grupo de pacientes que, pese a los nuevos tratamientos, siguen teniendo un pronóstico infausto (pacientes de “*ultra alto riesgo*”) y en los cuales el alo-TPH pudiera ser una herramienta con potencial curativo a considerar.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso que recoge en qué contexto y cómo se debería contemplar el alo-TPH en pacientes con MM<sup>1</sup>:

- **Pacientes candidatos a trasplante con recidiva precoz** (menos de 24 meses) después de un tratamiento óptimo que incluyera combinaciones de nuevos fármacos y TAPH **o con características de alto riesgo** (citogenética adversa tales como delección 17p, translocaciones de la región codificante de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina t(4;14) o t(14;16) y amplificación del cromosoma 1q21 (>3 copias), *high-risk gene expression profiling* (GEP), enfermedad extramedular, leucemia de células plasmáticas o lacta-

to deshidrogenasa elevada), siempre y cuando respondieran favorablemente al tratamiento de rescate previo al alo-TPH.

- Siempre que sea posible, el alo-TPH debe realizarse en el contexto de un **ensayo clínico**.
- El **papel del tratamiento/mantenimiento tras el alo-TPH** debe ser explorado más a fondo.
- Es necesario realizar **ensayos prospectivos aleatorizados** para definir el papel de la alo-TPH de rescate en pacientes con MM recidivante después del tratamiento de primera línea.

### Fuentes de progenitores y resultados

En los últimos años el desarrollo de esquemas de profilaxis de la EICR (particularmente la ciclofosfamida post-trasplante) ha permitido sobrepasar la barrera de la identidad HLA entre donante y receptor por lo que actualmente es posible realizar alo-TPH a partir de donantes que compartan un sólo haplotipo HLA con el receptor y con resultados más que aceptables. Este avance ha supuesto que la gran mayoría de pacientes puedan disponer de un donante (hermano HLA-idéntico, familiar haplo-idéntico, donante adulto no emparentado, unidad de cordón umbilical). Por lo tanto, los estudios en pacientes con MM candidatos a alo-TPH y basados en la disponibilidad de donante *versus* no donante podrían considerarse obsoletos. Esta circunstancia ha permitido analizar el papel del alo-TPH en una mayor población de pacientes con MM.

En un estudio prospectivo de 73 pacientes tratados con TAPH seguido de alo-TPH-AIR se observó que los pacientes de “*ultra alto riesgo*” presentaron unas tasas de RC, SLP y SG similar a aquellos sin criterios de “*ultra alto riesgo*”. La obtención de la RC fue fundamental para la obtención de buenos resultados<sup>10</sup>. En otro estudio prospectivo aleatorizado realizado por Knop et al.<sup>11</sup> se incluyeron pacientes con MM de recién diagnóstico asignados al azar a TAPH/alo-TPH-AIR a partir de donantes familiares o no emparentados versus tándem TAPH. A los 49 meses de seguimiento, la mediana de SLP (p = 0,002) y SG (p = 0,011) fueron superiores para la rama del alo-TPH en el subgrupo de “*ultra alto riesgo*” (anomalía del 17p y del 13q). Estos datos apoyan que alo-TPH debe ser explorado en este subtipo de pacientes dado que el riesgo-beneficio parece ser favorable al alo-TPH.

La utilización de fuentes alternativas también ha sido reportada. En un estudio prospectivo multicéntrico del EBMT, Kroger y cols investigaron el papel de alo-TPH a partir de donantes no emparentados adultos en 49 pacientes con MM que recayeron tras un TAPH. La tasa de respuesta global fue del 90%, incluyendo el 40% de remisiones completas. La incidencia acumulada de MRT a 1 año fue de 25%, y fue significativamente menor en los trasplantes de donantes HLA- idénticos en comparación con donantes con alguna diferencia HLA con el receptor (10% vs 53%,  $p = 0,001$ ). Después de una mediana de seguimiento de 43 meses, la SLP a 5 años y el SG fueron de 20% y 26%, respectivamente, y fueron significativamente mejores en los pacientes que lograron una RC post-trasplante (41% vs 7%,  $P = 0,04$  y 56% Vs 16%,  $P = 0,02$ )<sup>12</sup>.

Recientemente un estudio de registro del EBMT analizó los resultados de alo-TPH a partir de unidades de cordón umbilical en pacientes con MM. Se analizaron 95 pacientes, 85 con mieloma múltiple y 10 con leucemia de células plasmáticas de 2001 a 2013. La mediana de seguimiento fue de 41 meses. La mayoría de los pacientes recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida. La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV fue del 41%. La EICR crónica a los dos años fue del 22%. La mortalidad por recaída y MRT fue de 47% y 29% a los tres años, respectivamente. La SLP a tres años y la SG fueron de 24% y 40%, respectivamente<sup>13</sup>.

En cuanto a la utilización de donantes familiares haplo- idénticos como fuente de progenitores hematopoyéticos, no existen hasta la fecha datos de series largas publicadas que permitan vislumbrar las posibilidades de esta modalidad de trasplante en pacientes con MM.

## Futuro

El papel del alo-TPH en MM, aunque limitado, sugiere una capacidad curativa que no ha sido reportada hasta la fecha con ninguna otra modalidad terapéutica y debe formar parte del armamentarium terapéutico del MM, en particular en escenarios donde las opciones de control de la enfermedad son muy limitadas o se van agotando. En el futuro próximo, el desarrollo de herramientas de estratificación de riesgo junto con la disponibilidad de los resultados de los ensayos clínicos en marcha con los nuevos fármacos, permitirán una mejor selección de pacientes candidatos a alo-TPH. Es muy probable que en los próximos 5 años la actividad del alo-TPH en MM se ralentice, aunque seguirá siendo una importante opción con intención curativa para pacientes de alto riesgo o en aquellos que pierdan la respuesta a los nuevos fármacos. Por otro lado, la inmunoterapia celular (CAR-T cells) y las vacunas están en desarrollo y pueden convertirse en herramientas prometedoras en el MM. Del mismo modo la integración de los nuevos agentes como el ixazomib, carfilzomib y siltuximab en el mantenimiento tras el alo-TPH podrían reactivar la utilización del mismo dado la potencial sinergia entre ambas armas pudiendo conducir a una reducción importante de la principal causa de fracaso del alo-TPH como es la recaída.

## Bibliografía

- Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2039-51.
- Dhaval B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr;51(4):492-500.
- van de Donk NW, Kroger N, Hegenbart U, Corradini P, San Miguel JF, Goldschmidt H, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(12):1135-41.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1110-20.
- Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63.
- Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic

- stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1195-203.
- Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, van Oers M, Raymakers R, et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*. 2012;119(26):6219-25.
- Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, van Oers M, Raymakers R, et al. Reduced relapse rate in upfront tandem autologous/reduced-intensity allogeneic transplantation in multiple myeloma only results in borderline non-significant prolongation of progression-free but not overall survival. *Haematologica*. 2015;100(12):e508-10.
- Sobh M, Michallet M, Gahrton G, Iacobelli S, van Biezen A, Schönland S et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016 Oct;30(10):2047-2054.
- Kroger N, Badbaran A, Zabelina T, Ayuk F, Wolschke C, Alchalby H et al. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 398-404.
- Knop S, Liebisch P, Hebart H et al. Autologous followed by allogeneic versus tandem-autologous stem cell transplant in newly diagnosed FISH-del13q myeloma. *ASH Annu Meet Abstr* 2014; 124: 43.
- Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, Renges H et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002; 100: 3919-3924.
- Paviglianiti A, Xavier E, Ruggeri A, Ceballos P, Deconinck E, Cornelissen JJ, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplantation in patients with multiple myeloma: a survey on behalf of Eurocord, the Cord Blood Committee of Cellular Therapy and Immunobiology Working Party, and the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2016 Sep; 101(9):1120-7.

## Desafíos en el Tratamiento

# Optimización del tratamiento del paciente anciano con mieloma múltiple

Javier de la Rubia<sup>1,2</sup>, María J Cejalvo<sup>1</sup>, Paz Ribas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Doctor Peset. Valencia. <sup>2</sup>Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir". Valencia.

### Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica que deriva de la proliferación anormal de células plasmáticas monoclonales de la médula ósea que producen un exceso de inmunoglobulinas, o cadenas ligeras, que ocasionan daño orgánico.(1) A pesar de los progresos experimentados en el diagnóstico y tratamiento, esta enfermedad sigue considerándose incurable y presenta un curso clínico caracterizado por continuas recaídas con intervalos libres de enfermedad progresivamente más cortos, hasta que la enfermedad se vuelve refractaria a todos los tratamientos disponibles.(1)

El MM afecta predominantemente a ancianos, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años, siendo un tercio de los pacientes mayores de 75 años y estando la mayor parte de ellos entre los 80-89 años.(2) El sistema internacional de clasificación (ISS) agrupa a los pacientes en tres grupos pronósticos.(3) Además, las alteraciones cromosómicas, como la delección del cromosoma 17 o las traslo-

caciones (4;14) y (14;16), también tienen importancia pronóstica.(4) Sin embargo, se acepta comúnmente que la edad es el criterio más importante a la hora de decidir el tratamiento de los pacientes. Generalmente se consideran los 65 años como la edad límite que define la elegibilidad de un paciente para ser considerado candidato a un trasplante autólogo (TASP; pacientes 65 años) o terapias combinadas (pacientes > 65 años). Sin embargo, y puesto que la edad biológica no siempre se corresponde con la edad cronológica, estos extremos pueden variar hasta en cinco años y así, los pacientes de hasta 70 años pueden beneficiarse de un trasplante, aquellos de hasta 75 años de edad podrían recibir terapias combinadas y el grupo de pacientes de más de 75 años normalmente reciben terapias de menor intensidad con esquemas que utilizan dosis de fármacos inferiores a las habitualmente empleadas en los pacientes más jóvenes.(5)

La combinación de melfalán y prednisona (MP) ha permanecido como el tratamiento de referencia para los pacientes de más edad durante años, con una mediana de supervivencia entre 29 y 37 meses.(6) En la última década, la aparición de nuevos fármacos con una gran eficacia como talidomida, bortezomib y lenalidomida, han sustituido a esta combinación clásica y el tratamiento habitual de primera línea para los pacientes de más de 65 años (o más jóvenes si presentan comorbilidades importantes) consiste en la combinación de MP más talidomida (MPT) o bortezomib (VMP).(7,8) Más recientemente, el tratamiento continuo con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (Rd) ha demostrado ser superior a MPT.(9)

Datos de estudios de Registros demuestran que la supervivencia global (SG) a los 5 años ha mejorado de manera destacada en los últimos años en los pacientes con MM de entre 45 y 64 años; sin embargo, el beneficio ha sido inferior en el grupo de pacientes entre 65 y 74 años y prácticamente nulo en los pacientes de más de 75 años.(10) En este sentido, hay que subrayar que la población de pacientes ancianos es altamente heterogénea y que ni los parámetros biológicos bien conocidos ni la edad por sí misma, sirven para explicar estas diferencias de supervivencia. De hecho, una limitación añadida es que los pacientes ancianos con frecuencia no cumplen los criterios de inclusión en muchos estudios y, por tanto, se encuentran infra representados en los ensayos clínicos.(11)

En la hematología oncológica, el término frágil no está bien definido y a menudo se refiere, de manera impropia, a una persona mayor de 75 años, lo que con frecuencia lleva a la administración de tratamientos insuficientes a pacientes por otra parte con un buen estado clínico o al sobre tratamiento de pacientes frágiles al basar las decisiones teniendo en cuenta exclusivamente la edad. En la actualidad, la edad cronológica, el estado general (performance status), y el juicio clínico son las herramientas habitualmente empleadas en el momento de tomar la decisión terapéutica, pero no tienen en cuenta la heterogeneidad intrínseca a esta población de pacientes.(5) Más aún, ciertas limitaciones propias de la edad y altamente prevalentes en los pacientes ancianos (incluso en aquellos con buen estado general) pueden no detectarse fácilmente e influir posteriormente en la capacidad del paciente en completar el tratamiento previsto.(12,13)

## Resumen de la literatura más relevante

### Evaluación geriátrica

Desde nuestro punto de vista, es crucial determinar de manera apropiada la fragilidad de los pacientes ancianos, especialmente la de aquellos de edad  $\geq 75$  años, para identificar los pacientes frágiles y, por tanto, diseñar el tratamiento óptimo para ellos. En este sentido es también fundamental poder disponer de una herramienta que pueda asistir a los clínicos a la hora de decidir el mejor tratamiento para los pacientes basada, no solamente en las características clínico-biológicas de la enfermedad, sino también en el estado de salud del paciente. Así la evaluación geriátrica global (*Comprehensive Geriatric Assessment*) es un procedimiento sistemático para evaluar de manera objetiva el estado de salud del paciente anciano enfocado en sus aspectos somáticos, funcionales y psicosociales. Se trata de una herramienta altamente sensible y específica y más objetiva que el sólo juicio clínico.(12-14)

Recientemente, el Grupo Internacional de Mieloma (International Myeloma Working Group, (IMWG)) realizó un análisis de un conjunto de 869 pacientes procedentes de diferentes ensayos clínicos prospectivos y propuso un sistema de puntuación (de 0 a 5) para medir la fragilidad de los pacientes ancianos con MM de nuevo diagnóstico. El límite de edad para definir a un paciente como frágil fue establecido de manera arbitraria en 80 años y las otras variables del sistema se obtuvieron tras aplicar a los pacientes diferentes escalas de calidad de vida. Con esta estrategia se identificaron tres grupos de pacientes según el grado de fragilidad: No frágiles o "fit" (puntuación, 0; 39%), estado de salud intermedio (puntuación, 1; 31%) y frágiles (puntuación,  $\geq 2$ ; 30%). La fragilidad se asoció a una menor SG a los 3 años (57% v 84%;  $P = 0,042$ ), una menor supervivencia libre de progresión (SLP; 33% v 48%;  $P < 0,001$ ) y una mayor tasa de toxicidad no hematológica y discontinuación de tratamiento, independientemente del estadio ISS, las alteraciones cromosómicas o el tipo de tratamiento.(15) Una escala similar ha sido diseñada en España dirigida al paciente anciano con una neoplasia hematológica (Geriatric Assessment for Hematology, GAH) pero, a diferencia de la desarrollada por el IMWG, ésta ha sido testada en una población no seleccionada de pacientes y ha demostrado ser una herramienta válida, consistente y fácilmente realizable en la práctica clínica habitual. Actualmente se encuentra en el proceso de validación clínica, y una vez finalizado permitirá su utilización en la atención diaria al paciente anciano con MM.(16) La **Tabla 1** muestra las principales características de la escala GAH.

Tabla 1. Escala GAH de valoración global del estado de salud en pacientes ancianos con neoplasias hematológicas.

Situación funcional									
Número de fármacos (en uso actual; deben tomarse de forma continua al menos 2 semanas; laxantes y analgésicos sólo si toma más de 3 veces por semana)									
Velocidad de marcha Tiempo para caminar 4 metros a paso normal (ver instrucciones abajo)								seg	
Estado de ánimo ¿En la última semana se sintió deprimido? (Seleccionar sólo una)									
Raramente o alguna vez				Ocasionalmente o la mayor parte del tiempo					
AVD Tiene alguna dificultad para... (S/N)									
Comprar objetos personales (p. ej. objetos de aseo o medicinas)		Manejar dinero (p.ej. llevar cuentas o pagar deudas)		Caminar <i>El uso de bastón o ayudas está permitido</i>		Realizar trabajo doméstico ligero (p. ej. fregar, levantarse, or limpieza ligera de la casa)		Bañarse o ducharse	
Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Estado de salud Subjetivo En general, comparando con otras personas de su edad, diría de su salud que es... (seleccionar sólo uno)									
Excelente		Muy buena		Buena		Regular		Mala	
Nutrición (seleccionar una de cada tres opciones) Añadir IMC, talla y peso									
Peso (kg)		Talla (m)		IMC					
¿Ha perdido algo de peso en los últimos 3 meses?			¿Ha comido menos de lo habitual en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos, o dificultad para masticar o tragar?			¿Ha tenido estrés psicológico o alguna enfermedad aguda en los últimos 3 meses?			
Más de 3 kg		Mucho menos				Enfermedad crónica descompensada			
Entre 1 y 3 kg		Algo menos				Enfermedad aguda grave			
No		No				No			
Estado mental									
<small>Realizar las preguntas y recoger la respuesta sin ayuda de calendarios, diarios, documentos personales u otra ayuda a la memoria.</small>									
Correcto/incorrecto		Correcto	Incorrecto	1. ¿Cuál es la fecha de hoy?					
		Correcto	Incorrecto	2. ¿Cuál es el día de la semana?					
		Correcto	Incorrecto	3. ¿Cómo se llama el sitio donde estamos?					
		Correcto	Incorrecto	4. ¿Cuál es su número de teléfono?					
		Correcto	Incorrecto	5. ¿Cuál es su edad?					
		Correcto	Incorrecto	6. ¿Cuándo nació?					
		Correcto	Incorrecto	7. ¿Cómo se llama el presidente del gobierno?					
		Correcto	Incorrecto	8. ¿Y cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno?					
		Correcto	Incorrecto	9. ¿Cuáles son los apellidos de su madre?					
		Correcto	Incorrecto	10. Empezando en 20, reste de tres en tres hasta llegar al final.					
Comorbilidad									
1. Comorbilidad y hábitos				<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Cáncer <input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardiaca <input type="checkbox"/> IMC < 25 <input type="checkbox"/> Tabaquismo					
<small>En el trabajo de Lee et al., las variables de comorbilidad fueron inicialmente codificadas para representar la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, finalmente todas las variables fueron dicotomizadas en presencia de enfermedad y ausencia de enfermedad en base a que el análisis multivariante no mostró diferencias significativas en el riesgo de mortalidad en función de los niveles de gravedad de la enfermedad.</small>									

Abreviaturas: seg, segundos; AVD, actividades de la vida diaria; S/N, Sí/No; kg, kilogramos; m, metros; IMC, índice de masa corporal.

Tabla 2. Resultados de estudios en pacientes ancianos con mieloma.

Régimen	Pacientes ≥75 años (%)	TRG (%)	SLP (meses)	SG	P (supervivencia)
MP	25*	50	13	66% 3 años	0,025 <sup>¶</sup>
MPR	24*	68	14	62% 3 años	0,081 <sup>¶</sup>
MPR-R	24*	77	31	70% 3 años	
Rd	35*	75	25,5	59% 4 años	
Rd18	36*	73	20,7	56% 4 años	0,02 <sup>¶</sup>
MPT	34*	62	21,2	51% 4 años	
Rd	37*	74	21	58% 4 años	0,93 <sup>∞</sup>
MPR	39*	71	24	65% 4 años	0,45 <sup>∞</sup>
CPR	36*	68	20	68% 4 años	
VD	50	73	14,7	49,8 meses <sup>¶</sup>	
VTD	38	80	15,4	51,5 meses <sup>¶</sup>	0,79
VMP	37	70	17,3	53,1 meses <sup>¶</sup>	
VP <sup>§</sup>	84 <sup>#</sup>	64	14	60% 2 años	
VCP <sup>§</sup>	67 <sup>#</sup>	67	15,2	70% 2 años	ND
VMP <sup>§</sup>	76 <sup>#</sup>	86	17,1	76% 2 años	

Abreviaturas: CPR, ciclofosfamida, prednisona y lenalidomida; MP, melfalan y prednisona; MPR, melfalan, prednisona y lenalidomida; MPR-R, melfalan, prednisona y lenalidomida seguido de lenalidomida de mantenimiento; MPT, melfalan, prednisona y talidomida; ND, no disponible; TRG, tasa de repuestas globales; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; Rd, lenalidomida y dexametasona; Rd18, lenalidomida y dexametasona (18 meses); VCP, bortezomib, ciclofosfamida y prednisona; VD, bortezomib y dexametasona; VMP, bortezomib, melfalan y prednisona; VP, bortezomib y prednisona; VTD, bortezomib, talidomida y dexametasona.

\*Edad >75 años.

<sup>¶</sup>P = 0,25 para MPR-R v MPR y P = 0,81 para MPR-R v MP.

<sup>¶</sup>P = 0,02 para Rd v MPT.

<sup>∞</sup>P = 0,93 para Rd v MPR y P = 0,45 para Rd v CPR.

<sup>¶</sup>Valores de medianas.

<sup>§</sup>Régimenes de bajas dosis.

<sup>#</sup>Pacientes de ≥ 80 años: 21 (41%) en VP, 14 (27%) en VCP y 15 (30%) en VMP.

### Opciones terapéuticas en el paciente anciano

Como ya hemos comentado, MPT y VMP han sido los estándares de tratamiento para los pacientes con MM de nuevo diagnóstico considerados no candidatos a trasplante hasta la aprobación reciente de Rd a raíz de los datos del ensayo fase III FIRST.(7-9). La frecuencia de pacientes ≥75 años en los estudios de MPT y VMP oscilaron del 22% al 30%,(7,8) pero este porcentaje se ha incrementado en las series más recientes (Tabla 2).

Hasta la fecha, no hay estudios prospectivos que hayan evaluado terapias de acuerdo a los resultados de escalas geriátricas por lo que la mejor estrategia para los pacientes ancianos y frágiles está por determinar; algunos autores sugieren tratamientos menos intensivos (esquemas de dos fármacos) para minimizar las complicaciones, mientras que otros apoyan terapias más agresivas (esquemas triples) para alcanzar el mayor beneficio posible en la supervivencia. En este sentido, diferentes estudios han sugerido que un esquema doble puede ser tan efectivo como uno triple, considerando tanto eficacia como toxicidad relacionada con el tratamiento, especialmente en pacientes de 75 años o más. Así, el ensayo MM-015 demostró que MP más lenalidomida (MPR) seguido de lenalidomida de mantenimiento prolongaba de manera significativa la SLP (31 meses) al compararlo con MP (13 meses; P < 0,001) o MPR sin mantenimiento (14 meses; P < 0,001). El porcentaje de pacientes de más de 75 años en este estudio fue del 24% y los resultados demostraron que los pacientes que más se beneficiaron del esquema triple fueron los de 65 a 75 años, mientras que los mayores de 75 no lo hicieron.(17)

Otro ensayo fase III comparó MPR frente a ciclofosfamida, prednisona y lenalidomida y Rd en pacientes ancianos con MM previamente no tratados. En este estudio los regímenes triples conteniendo alquilantes no fueron superiores al esquema doble de Rd. Además, la tasa de neutropenia grado 3 o mayor fue significativamente más frecuente con MPR (64%) que con Rd (25%; P < 0,001).(18)

En el estudio aleatorizado, fase III UPFRONT (velcade, talidomida y dexametasona versus velcade y dexametasona versus VMP), el esquema

de bortezomib y dexametasona fue tan efectivo como los tripletes VMP y bortezomib, talidomida y dexametasona y con una menor tasa de efectos adversos no hematológicos (22% v 33% v 37% con las combinaciones de tres fármacos). Todos los esquemas ofrecieron resultados similares y ni bortezomib, talidomida y dexametasona ni VMP añadieron ninguna ventaja sobre bortezomib y dexametasona en pacientes tratados según la práctica clínica habitual en Estados Unidos.(19)

Otro ensayo fase II evaluó tres dosis diferentes de esquemas basados en bortezomib por vía subcutánea en pacientes de edad igual o superior a 75 años. Este estudio demostró que bortezomib más prednisona oral (VP), VP más ciclofosfamida o VMP seguido de mantenimiento con bortezomib, fueron igualmente efectivos y bien tolerados con una eficacia similar entre VP, VP más ciclofosfamida y VMP. Sin embargo, las tasas de toxicidad, discontinuación y muerte precoz asociada a toxicidad fueron mayores con VMP, particularmente en pacientes frágiles definidos según el esquema del IMWG y que suponían el 54% de la población estudiada.(20)

Posteriormente, Hulin y cols(21) presentaron un análisis actualizado del estudio FIRST examinando el impacto de la edad (75 vs > 75 años), un factor de estratificación durante el estudio de eficacia y seguridad de Rd continuo frente a MPT y Rd durante 18 meses (Rd18). Tras un seguimiento de cerca de 4 años, Rd continuo redujo el riesgo de progresión o muerte comparado a MPT, independientemente de la edad. Sin embargo en pacientes ≥75 años la mediana de SLP fue similar en los tres brazos del estudio a pesar de que el riesgo de progresión o muerte se redujo con Rd continuo en un 22% y 20% frente a Rd18 y MPT, respectivamente y la SLP a los 4 años fue más del doble comparada con Rd18 y MPT. Rd18 se asoció a una SLP similar a MPT y una SG también similar a Rd continuo. La SG mediana fue mayor con Rd continuo que con MPT, incluyendo una diferencia de 14 meses en los pacientes mayores de 75 años. En el grupo de Rd continuo, las toxicidades emergentes grado 3-4 asociadas al tratamiento fueron similares entre los pacientes menores o mayores de 75 años. Sin embargo, los pacientes más mayores requirieron con más frecuencia reducciones en la dosis de lenalidomida. Este hecho de ajuste de dosis en función de la edad contribuyó a lograr un

**Tabla 3.** Parámetros a considerar en el proceso de toma de decisiones para los pacientes frágiles con mieloma.

Característica	Historia clínica	Criterio para iniciar tratamiento	Características de la enfermedad	Objetivo del tratamiento
Edad Estado funcional y de independencia (AVD) Comorbilidad Estatus psicosocial	Enfermedad cardiovascular Tromboembolismo Diabetes Insuficiencia renal Neuropatía periférica	Relacionados con el mieloma: Calcemia, disfunción renal, anemia, lesiones óseas  Biomarcadores de malignidad: ≥60% de células plasmáticas en médula ósea Cociente de cadena ligera involucrada o no involucrada ≥100 >Una lesión ósea focal en la resonancia	Citogenética Estadio según ISS Agresividad del tumor	Respuesta (RC) Control de la enfermedad Calidad de vida

perfil de seguridad similar entre los pacientes mayores o menores de 75 años. Además, un 35% de los pacientes mayores de 75 años asignados al brazo de Rd continuo, seguían recibiendo tratamiento más de dos años después comparados con el 41% de los pacientes 75 años. Este análisis estableció Rd continuo como un nuevo estándar de tratamiento en pacientes ancianos con MM de nuevo diagnóstico, independientemente de la edad.

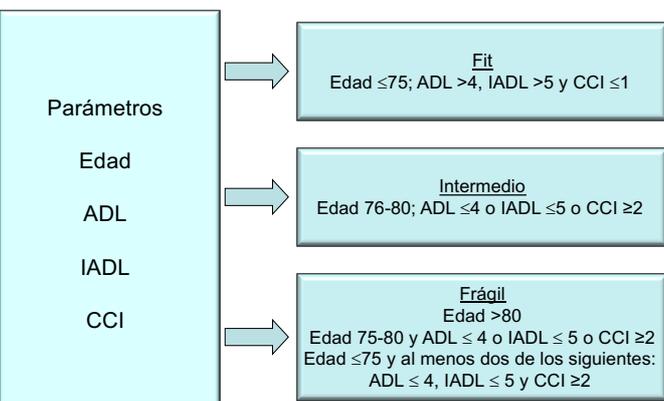
Quizá la estrategia más innovadora en los últimos años en el tratamiento de primera línea para los pacientes con MM no candidatos a trasplante la ha llevado a cabo el Grupo Español de Mieloma (GEM) en su ensayo GEM2010. En este estudio fase II, 240 pacientes con edad ≥65 años se aleatorizaron a recibir 9 ciclos de MPV y 9 ciclos de Rd de manera secuencial o alternante. No se observaron diferencias entre ambas opciones ni en la SLP (32 v 34 meses; P = 0,65) ni en la tasa de respuestas completas (42% y 40%) ni en la SG a los 3 años (72% v 74%; P = 0,63). (22) El beneficio de los dos esquemas fue evidente en los pacientes entre 65 y 75 años pero la SLP (37 v 26 meses; P = 0,03) y la SG (89% v 56%; P < 0,0001) fueron significativamente menor en los pacientes de edad igual o superior a 75 años lo que sugiere que este tratamiento debe optimizarse en este subgrupo de pacientes. Con este objetivo, en el próximo ensayo de no candidatos a trasplante (GEM2017) está previsto excluir aquellos pacientes de edad ≥ 80 años o aquellos otros más jóvenes pero que se consideren frágiles según los resultados de la escala GAH antes mencionada.

**Sugerencias de tratamiento**

En un análisis conjunto de 1.435 pacientes ancianos incluidos en cuatro ensayos europeos fase III, la edad ≥ 75 años, la aparición de efectos adversos graves y la discontinuación del tratamiento, predijeron una menor SG en pacientes con MM de nuevo diagnóstico tratados con MP solo o combinado con talidomida y/o bortezomib. Por tanto, parece evidente que resulta fundamental en las fases iniciales de tratamiento minimizar la toxicidad y las reducciones de dosis y, en este sentido, los esquemas con menor intensidad de dosis parecen los más adecuados en estos pacientes.(23)

Con esta finalidad, algunos autores han recomendado que, puesto que el beneficio de los tratamientos incluyendo nuevos fármacos pueden ser limitados en los paciente más ancianos, se diseñen terapias que incluyan la edad y una evaluación geriátrica para definir de manera adecuada la fragilidad de los pacientes (Tabla 3). La intención es identificar correctamente estos pacientes ya que podemos encontrarlos con pacientes menores de 80 años considerados no frágiles y, a la inversa, algunos pacientes de >75 años que si lo sean. De hecho, según estos autores, los parámetros que mejor definirían el estado de fragilidad no sería la edad, sino el tipo de actividades de la vida diaria realizada por el paciente y la independencia para efectuar estas actividades (**Figura 1**). Con todo lo dicho previamente, parece claro que se necesitan estrategias prácticas para identificar y tratar de manera apropiada a los pacientes más frágiles, evitando tanto el infra tratamiento de aquellos que tengan un buen estado clínico como el sobre tratamiento de los enfermos más frágiles. En este sentido, una evaluación geriátrica adecuada es una herramienta mucho más adecuada que el uso de los parámetros clásicos como edad, performance status y juicio clínico y debería considerarse su uso en la práctica clínica diaria.(24) Se ha dicho, no obstante y con razón, que la realización de una evaluación geriátrica completa consumiría demasiado tiempo y no sería realista en unas consultas ya de por sí muy saturadas. Para ello, y como alternativa a esta evaluación completa, las herramientas mencionadas previamente como la escala del IMWG y la escala GAH permiten una adecuada identificación de los pacientes más frágiles, en un tiempo razonable (no superior a 12 minutos) y servirían para identificar aquellos pacientes a los que se les podría realizar una evaluación más completa por los especialistas correspondientes.(15,16).

En función de los resultados el estado general de los pacientes podría clasificarse en adecuado (*fit*) y candidato a recibir una terapia estándar probablemente con un esquema triple y frágil en cuyo caso parece razonable usar alguna terapia más atenuada. De hecho el tratamiento para estos pacientes debería tener la mínima toxicidad acumulada que evite exacerbar comorbilidades previas, por lo que los esquemas con dos fármacos probablemente fuesen los más adecuados.



**Figura 1.** Estado de fragilidad dependiendo de las actividades de la vida diaria. Abreviaturas: ADL, actividades de la vida diaria; IADL, Actividades instrumentales de la vida diaria; CCI, Índice de comorbilidad de Charlson.

**Bibliografía**

1. Palumbo A, Anderson K: Multiple myeloma. N Engl J Med 2011; 364:1046-1060.
2. Cancer Research UK: Myeloma incidence statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence>
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23:3412-3420.
4. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. Leukemia 2009; 23:2210-2221.
5. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014; 32:587-600.
6. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 1969; 208:1680-1685.
7. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: Meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood 2011; 118:1239-1247.
8. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359:906-917.

9. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371:906-917.
10. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: Results of an updated period analysis of SEER data. *Oncologist* 2011; 16:1600-1603.
11. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341:2061-2067.
12. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy: A systematic review. *Leuk Res* 2014; 38:275-283.
13. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* 2009; 115:4547-4553.
14. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:2595-2603.
15. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125:2068-2074.
16. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol* 2015; 6:353-361.
17. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366:1759-1769.
18. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2016; 127:1102-1108.
19. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol* 2015;33:3921-3929.
20. Larocca A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. A phase 2 study of three low-dose intensity subcutaneous bortezomib regimens in elderly frail patients with untreated multiple myeloma. *Leukemia* 2016; 30:1320-1326.
21. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRSST trial. *J Clin Oncol* [epub ahead of print on June 20, 2016].
22. Mateos MV, Martínez-López J, Hernández M, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood* 2016;127:420-425.
23. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: Meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica* 2013;98:980-987.
24. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55:241-252.
25. Kenis C, Bron D, Libert Y, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: Results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol* 2013; 24: 1306-1312.
26. Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood* 2015; 126:2179-2185.



REVISTA AVHH **avhh.org** DE LA  
NIF: G-97783120  
ASOCIACION VALENCIANA DE  
HEMATOLOGIA Y  
HEMOTERAPIA  
AV. DE LA PLATA, 20  
46013 VALENCIA

Mono-grafico  
del Curso Desafíos en Mieloma (2ª ed.)  
H. Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

**nº 8**

Una publicacion periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2017

**ISSN**

2445-1010 (Ed. Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)



<http://www.avhh.org/>