Mieloma múltiple: complicaciones y formas especiales

Coordinadores: J.J. Lahuerta. Madrid
L. Rosiñol. Barcelona

AFECTACIÓN ÓSEA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE Y TRATAMIENTO

R. García-Sanz, N. Puig, M. Cabrero, E. Pérez, J. Labrador, M. González, E. Ocio, M.E. Sarasquete, M.V. Mateos, J.F. San Miguel

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia formada por la proliferación de células plasmáticas (CP) tumorales. En España afecta anualmente a unas 2.250 personas, aunque el número de afectados puede ser mayor, especialmente en aquellas zonas con alta prevalencia de sujetos de edad elevada, ya que su frecuencia aumenta con la edad (mediana de 69 años)[1]. Es algo más frecuente en varones y en sujetos de raza negra y supone el 10% de todas las neoplasias hematológicas. Aunque es una enfermedad incurable, los últimos datos indican una notable mejoría en la supervivencia gracias a la introducción de nuevos tratamientos, como altas dosis de quimioterapia, inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores (IMiD).

El MM sintomático se define por la presencia de una o varias alteraciones clínicas de las incluidas en la tétrada hipercalcemia, alteraciones renales, anemia y lesiones óseas[2]. Dos de ellas, hipercalcemia y lesiones óseas, se relacionan directamente con la presencia de enfermedad ósea, que se produce en un 90% de los pacientes como resultado de múltiples factores[3]. La destrucción ósea provoca dolor óseo, fracturas patológicas, requerimientos quirúrgicos o radioterápicos, compresión medular e hipercalcemia maligna[3,4]. Ello supone un importante menoscabo en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes y provoca incrementos en el coste relacionado con esta enfermedad[4]. Por ello, las medidas encaminadas a contrarrestar la enfermedad ósea se han convertido en parte del tratamiento estándar para reducir la morbilidad esquelética causada por el MM.

Impacto de la afectación ósea en el mieloma múltiple

La lesión ósea tiene una gran relevancia en la morbimortalidad del mieloma. El 80-90% de los pacientes tiene lesiones óseas radiológicamente visibles, cifra que podría llegar al 100% si se emplearan técnicas de resonancia magnética (RM) o evaluación microscópica[3,4]. Estas lesiones provocan dolor y las denominadas complicaciones relacionadas con el esqueleto (CRE). Hay poca información referente a la frecuencia de CRE en el momento del diagnóstico, pero se estima que estas complicaciones están presentes al diagnóstico en el 43% de los pacientes, distribuidos del siguiente modo: fracturas vertebrales (21%), radioterapia ósea (14%), fracturas patológicas no vertebrales (10%), hipercalcemia (8%), compresión espinal (8%) y cirugía ósea (5%)[4]. La frecuencia acumulada de CRE asciende hasta el 60-70% durante la evolución de la enfermedad en pacientes sin tratamiento con bisfosfonatos (BF)[5], pero se puede reducir a tan sólo un 30% si se utiliza pamidronato (PAM) o ácido zoledrónico (ZOL)[4-6]. Es posible que dicha reducción sea incluso mayor; en la experiencia del grupo español de mieloma (GEM) la frecuencia acumulada fue del 10% en pacientes sometidos a trasplante autólogo[3,4]. La enfermedad ósea y sus complicaciones condicionan una peor evolución. Las fracturas patológicas aumentan la mortalidad un 44% y se ha observado que la mediana de supervivencia de los pacientes con fracturas es de 18 meses frente 57 sin fracturas[7]. Todo ello supone un mayor coste y consumo de recursos. Según datos estadounidenses, las CRE suponen un aumento del coste de 9.480 dólares en cáncer de pulmón, 13.940 dólares en cáncer de mama y 10.247 dólares en MM. Un estudio holandés estimó que el coste de las CRE supone un 17% del coste total del tratamiento del MM (~ 7.000 €)[8].

Aparte de las CRE, la enfermedad ósea condiciona dolor *per se*, lo que supone un grave deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Aunque la presencia de dolor es un motivo en sí mismo de preocupación, hay estudios extensos de calidad de vida en los que se refleja que la ausencia de dolor óseo mejora la puntuación de los cuestionarios del tipo del FACT-G y FACT-P. Apenas hay estudios específicos sobre dolor en el mieloma, por lo que sólo se pueden aportar datos procedentes de revisiones de libros clásicos, donde se estima que hay dolor al diagnóstico en el 67 y el 90% de los pacientes, pero también se estima que prácticamente todos los pacientes con MM acabarán por tener dolor óseo en algún momento de su evolución. Además, los ingresos en pacientes con dolor superan a los de los pacientes sin dolor en un 28 frente a un 13% ($p < 0,05$) y la aparición de una CRE supone hospitalizar al paciente en el 62% de los casos[8].

Patogenia de la enfermedad ósea en el paciente con mieloma múltiple

La causa de la lesión ósea en el MM estriba un aumento de la función osteoclástica (resorción) junto a una reducción de la actividad osteoblástica (formación)[3,4].

La actividad osteoclástica está aumentada por estímulos originados en células tumorales, estroma medular y linfocitos T. Entre ellos figuran RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*), MIP-1α (*macropha-*

*ge inflammatory peptide 1*α), interleucina 3 (IL-3), IL-6 y SDF-1 (*stromal-derived factor-1*)[3,4]. Las células mielomatosas estimulan la producción de RANKL en el estroma o lo producen directamente y bloquean la producción del inhibidor natural de RANKL, la osteoprotegerina (OPG). Ello se correlaciona con enfermedad ósea avanzada, mieloma más activo y peor pronóstico y posibilita el uso de OPG exógena como tratamiento preventivo.

Sin embargo, la enfermedad no cursa con pérdida ósea desde el principio, ya que el incremento de osteoclastos se ve compensado por un aumento de la formación de hueso, que da lugar a presencia de enfermedad sin lesiones. Cuando la enfermedad ósea está avanzada es porque se han añadido defectos osteoblásticos. Se trata de una alteración de la diferenciación e inducción de apoptosis en osteoblastos maduros, que al final se traduce en un descenso de la formación ósea. Ello se debe al aumento de moléculas secretadas por las CP, tales como *dickkopf-1*(dkk-1)[9] y *secreted frizzled related protein 2* (sFRP-2)[10], que actúan como antagonistas de Wnt (*wingless-type*), vía trascendental en los osteoblastos. Otros factores que influyen en estas alteraciones son IL-7 e IL-3, TGF-β (*transforming growth factor*), Fas-ligando y TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*)[3,4].

Tratamiento del dolor y las lesiones óseas

El dolor óseo constituye, junto a fracturas e hipercalcemia, una parte de la tríada con la que se manifiesta la enfermedad ósea en el MM. Antes de comenzar a hablar de medidas para aliviar el dolor, debe quedar claro que, para conseguirlo, lo más eficaz es controlar la enfermedad de base, pero hay muchas otras medidas que pueden ayudarnos a controlar este problema.

Medidas generales

El paciente debe llevar a cabo la mayor actividad física posible. Se aconseja realizar ejercicios como caminar o nadar, pero siempre hay que evitar actividades que supongan riesgo de caída o traumatismos (ciclismo, deportes de contacto) y limitar el ejercicio para impedir el agotamiento físico[1].

El tratamiento del dolor debe formar parte de un plan integral de cuidados que incluya medidas locales (radioterapia y/o cirugía ortopédica), tratamiento antitumoral y analgésicos.

Analgesia sistémica

El empleo de analgésicos sistémicos debe seguir los principios de la "escalera analgésica" de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que va desde el paracetamol hasta los opiáceos, en función de la intensidad y control del dolor (Tabla 1). Las combinaciones con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son muy útiles para tratar el dolor dorso-lumbar por fracturas o aplastamientos vertebrales, pero son fármacos poco usados en el mieloma por su toxicidad gástrica y renal, que podría precipitar un fallo renal[11].

A la hora de utilizar un opiáceo, es esencial documentar bien el dolor y tratar específicamente el tipo de dolor que el paciente nos cuente. Hay 3 tipos fundamentales: dolor basal, transitorio e irruptivo[12]. El dolor basal es continuo, de larga duración (> 12 horas) y puede estar bien o mal controlado. El transitorio no está bien definido y algunos no lo consideran en el contexto en el que estamos. Finalmente, el dolor irruptivo (traducción aproximada del inglés *breakthrougth pain*) se define como una exacerbación transitoria del dolor que experimenta un paciente que sufre un dolor basal relativamente estable y adecuadamente controlado. A su vez, puede ser espontáneo, incidental (volitivo o no volitivo) o procedimental. Es importante hacer estas distinciones porque el tratamiento es diferente. Así, mientras que para un dolor basal debemos emplear opiáceos de liberación sostenida, para el dolor irruptivo hay que usar un opiáceo de liberación rápida y corta duración.

Los requerimientos de analgésicos sistémicos deben ser registrados regularmente en la historia clínica como una medida semicuantitativa de la intensidad del dolor, ya que la reducción (o incluso supresión) de estos requerimientos indica que el tratamiento del mieloma está siendo eficaz. Para ello, la forma de medida más utilizada, por su sencillez, es la proporcionada en una escala visual, como la escala visual analógica que se obtiene mostrando una figura milimetrada al paciente (Figura 1) o la escala de caras de dolor (Figura 2).

Por último, no debemos olvidar fármacos que pueden actuar como coadyuvantes no analgésicos, que pueden facilitarnos el control del dolor. Un ejemplo son los relajantes musculares en el dolor dorso-lumbar secundario a fracturas vertebrales. También son eficaces fármacos como la amitriptilina, la carbamazepina o la gabapentina, muy útiles en el tratamiento del dolor neuropático, cada vez más frecuente por el empleo de fármacos neurotóxicos como talidomida y, especialmente, bortezomib. Los corticoides, y en particular la dexametasona, son eficaces a la hora de aliviar el dolor óseo en fases avanzadas de la enfermedad.

Medidas locales

Radioterapia

La radioterapia local es el tratamiento de elección en casos de dolor refractario provocado por lesiones óseas

Tabla 1. **Analgésicos recomendados en el tratamiento del dolor oncológico**

Principales analgésicos del primer escalón		
Medicamento	**Dosis**	**Dosis máxima/día**
Paracetamol	650-1.000 mg cada 4-6 h	4.000 mg
Ácido acetilsalicílico	500 mg cada 4-6 h	4.000 mg
Naproxeno	500 mg cada 8-12 h	1.500 mg
Metamizol	575-2.000 mg cada 6-8 h	8.000 mg
Diclofenaco	50 mg cada 8 h	150 mg
Principales analgésicos del segundo escalón		
Medicamento	**Dosis**	**Dosis máxima/día**
Codeína	30-60 mg cada 4-6 h	360 mg
Dihidrocodeína	60-180 mg cada 12 h	360 mg
Tramadol	50-100 mg cada 6-8 h	400 mg
Codeína + paracetamol	(30 + 500)-(60 + 1.000) mg cada 4-6 h	(240 + 4.000) mg
Principales analgésicos del tercer escalón		
Medicamento	**Forma de dosificación**	**Dosis**
Morfina	Liberación inmediata: comprimidos de 10 y 20 mg	A partir de 10 mg/4 h
	Liberación sostenida para administración cada 12 h: comprimidos y/o cápsulas de 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg	A partir de 10 mg/12 h
	Liberación sostenida para administracióncada 24 h: comprimidos de 30, 60, 90, 120, 150 y 200 mg	A partir de 30 mg/24 h
Metadona	Comprimidos 5 mg	A partir de 5 mg/8-12 h
Fentanilo	Transdérmico: parches de 25, 50 y 100 mcg/h	A partir de "25"/72 h
	Transmucosa: comprimidos o aplicadores de 200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 mcg	A partir de 200 mcg hasta 4 veces/día
Oxicodona	Liberación inmediata: cápsulas de 5, 10 y 20 mg	A partir de 5 mg/4-6 h
	Liberación prolongada: comprimidos de 10, 20, 40 y 80 mg	A partir de 10 mg/12 h

focales, en especial si se acompañan de plasmocitomas. Dosis relativamente bajas de radiación (10-30 Gy en 5 fracciones o incluso 1 fracción única de 8 Gy) suelen ser suficientes para aliviar el dolor en la mayoría de los pacientes con este tipo de lesiones[13].

La compresión medular es una de las pocas urgencias del mieloma. Aquí la radioterapia local está especialmente indicada, junto a la dexametasona. Puede ser causada por focos extradurales de enfermedad (plasmocitomas extramedulares) o desplazamientos óseos secundarios a fracturas o hundimientos vertebrales que comprimen la médula espinal. Dado su carácter urgente, se requiere un diagnóstico y tratamiento en las primeras 24 horas[14]. Ante la sospecha clínica de compresión medular, debe realizarse de forma urgente una RM de columna o una tomografía

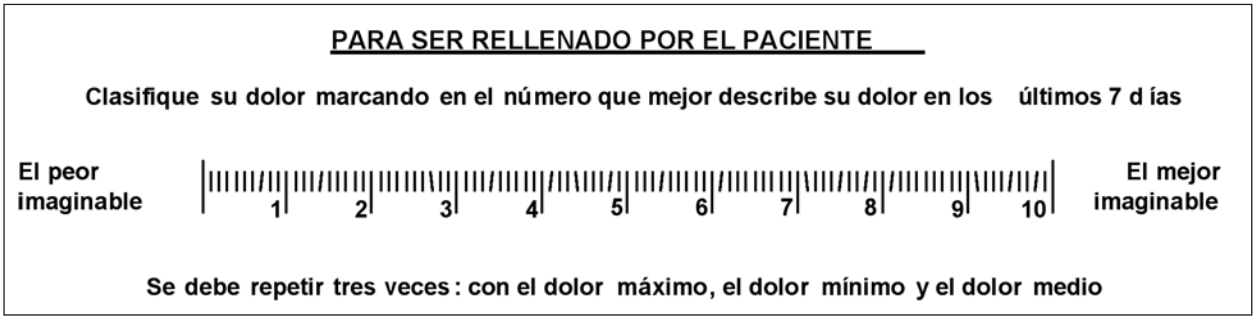

Figura 1. **Escala visual analógica.**

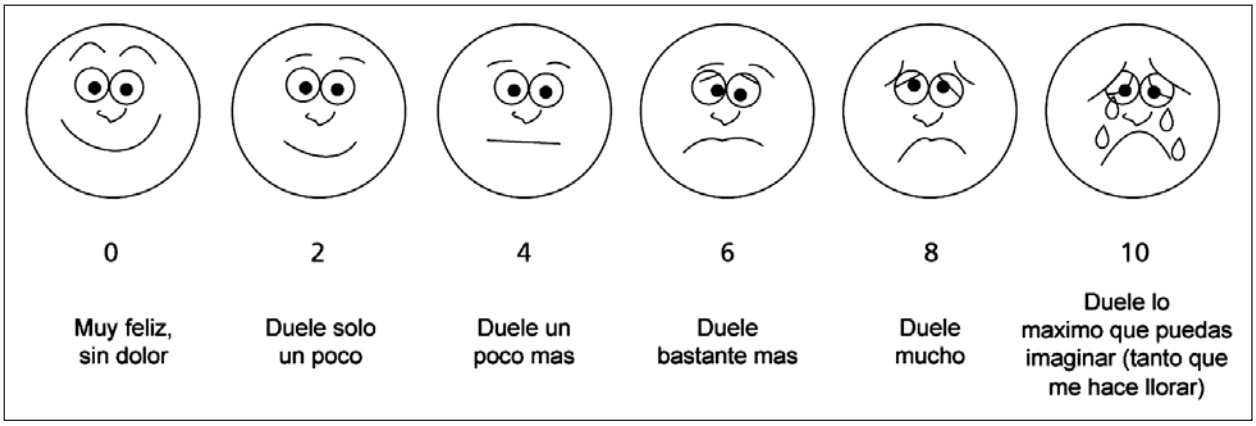

Figura 2. **Escala de caras de dolor.**

computarizada (TC) si la resonancia está contraindicada. Una vez realizado el diagnóstico, se administrará dexametasona en dosis altas y radioterapia local[15]. La cirugía no suele ser necesaria, ya que en los cuadros compresivos por plasmocitomas intrarraquídeos los resultados con radioterapia son iguales o superiores a los de la cirugía[13]. La dexametasona mejora la clínica neurológica y el dolor, por lo que debe administrarse de forma inmediata. Puede emplearse en dosis altas (bolo inicial intravenoso –i.v.– de 100 mg seguido de 16 mg/día, repartidos en 4 dosis durante 3 días, para seguir con dosis descendentes) o intermedias (bolo inicial i.v. de 10 mg seguido de 16 mg/día repartidos en 4 dosis). En general, la recuperación neurológica depende del déficit presente antes del tratamiento, por lo que se debe instruir a los pacientes con MM sobre cómo actuar en caso de presentar síntomas compatibles con una compresión medular.

La radioterapia también puede ser útil como tratamiento asociado a cirugía ortopédica en fracturas patológicas de huesos largos o en situaciones de osteolisis intensa con alto riesgo de fractura patológica (por ejemplo, en fémur o pelvis)[16]. No obstante, debemos abstenernos de indicar la irradiación de áreas extensas, ya que ello podría reducir la reserva medular y comprometer futuros tratamientos como el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Cirugía

En lesiones osteolíticas de huesos largos que ocupan más de dos tercios del diámetro del hueso debe utilizarse cirugía ortopédica de forma profiláctica, por el alto riesgo de fractura patológica que presentan. Los pacientes con mayor riesgo de fractura son los que tienen lesiones peritrocantéreas, con impotencia funcional, osteolíticas y/o que abarcan más de dos tercios del grosor del hueso (Tabla 2)[17].

Si la fractura ya se ha producido, lo mejor es utilizar fijación con un clavo intramedular. En pacientes con enfermedad pélvica acetabular o periarticular se debe considerar la colocación de una prótesis de cadera.

En casos de fracturas vertebrales con compromiso medular, debe plantearse cirugía estabilizadora. Debe considerarse especialmente en casos de fracturas o colapsos vertebrales con desplazamientos óseos o generación de fragmentos. En estas circunstancias, la descompresión quirúrgica mediante laminectomía puede ser efectiva, como se muestra en un estudio en el que se observó mejoría clínica en más del 80% de los pacientes, muchos de ellos refractarios a radioterapia previa. Sin embargo, la laminectomía tiene una morbilidad del 6-10% y, en estudios aleatorizados, no ha demostrado ser superior a la radioterapia. Así, si una compresión medular se debe a la presencia de plasmocitomas, sólo se debe plantear la cirugía cuando todavía no haya diagnóstico, de modo que se pueda hacer una toma de muestra para el estudio anatomopatológico[1,3,4].

Vertebroplastia y cifoplastia

Muchos pacientes con MM desarrollan fracturas vertebrales que provocan aplastamientos y colapsos vertebrales que dan lugar a un cuadro de dolor persistente e impotencia funcional. Si no existe compromiso neu-

Tabla 2. **Sistema de puntuación para evaluar el riesgo de fractura de una lesión osteolítica**

Variable	*Puntuación*		
	1	2	3
Sitio	Extremidad superior	Extremidad inferior	Peritrocantérea
Dolor	Medio	Moderado	Funcional
Lesión	Blástica	Mixta	Lítica
Tamaño	< 1/3	1/3-2/3	> 2/3

rológico, generalmente basta con el tratamiento conservador ya mencionado, pero si fracasa y el paciente manifiesta dolor incontrolado, se puede recurrir al tratamiento directo de las vértebras afectadas mediante vertebroplastia o cifoplastia.

En la vertebroplastia se realiza una punción percutánea del cuerpo vertebral bajo control radiológico y se inyecta un cemento acrílico (polimetil-metacrilato). Este procedimiento se puede llevar a cabo en una o varias vértebras a la vez. La cifoplastia es una técnica más compleja y cara. Consiste en una punción percutánea bilateral del cuerpo vertebral para hacer un túnel en su interior. A continuación, se introducen dos balones conectados a una jeringa de presión con control manométrico. Al inflar los balones, el cuerpo vertebral se expande, recupera su altura y se crea una cavidad en cada uno de los hemicuerpos vertebrales. Después se extraen los balones y se rellenan las cavidades con cemento acrílico[18]. En la Figura 3 se puede ver una representación gráfica de este procedimiento.

Los dos procedimientos se han empleado con éxito en pacientes con fracturas vertebrales secundarias tanto a osteoporosis como a afectación tumoral osteolítica. En pacientes con MM ya hay numerosas publicaciones y, aunque son estudios descriptivos con pocos pacientes, los resultados son altamente satisfactorios, especialmente en los aplastamientos lumbares[19,20]. Con estos procedimientos, el dolor se controla en la mayoría de los casos y se logra una notable mejoría en la calidad de vida de los pacientes, que recuperan funciones y actividades que en muchos casos habían abandonado. La cifoplastia tiene la ventaja de que además consigue una recuperación parcial de la altura del cuerpo vertebral. Las complicaciones de estas técnicas son escasas (6%), incluyendo hematoma del sitio de punción, dolor radicular (que remite con AINE o esteroides) y migración extravertebral del cemento. La migración ocurre con mayor frecuencia en la vertebroplastia que en la cifoplastia y, aunque la mayoría de las fugas de cemento no suelen acompañarse de síntomas y por lo general carecen de importancia clínica, se han descrito varios casos de embolización pulmonar, estimándose una frecuencia que podría llegar al 6,8%[1,3,4].

Bisfosfonatos

Los BF son derivados del pirofosfato que tienen una elevada afinidad para unirse al hueso de forma inmediata. Luego, durante la resorción ósea, la actividad osteoclástica libera los productos de la matriz ósea y con ello los BF alcanzan una elevada concentración bajo el polo rizado del osteoclasto. Estos niveles tan elevados son tóxicos para los osteoclastos, provocando una reducción tanto en su número como en su actividad, hecho que a la larga resulta beneficioso sobre el mecanismo de producción de la lesión ósea[1,3,4].

Ha habido varios estudios aleatorizados con placebo que han demostrado que el tratamiento con clodronato oral o PAM i.v. tiene beneficios sobre la enfermedad ósea en pacientes con MM[21]. El ZOL ha mostrado algunas ventajas al ser comparado con PAM en estudios tanto de seguridad como de eficacia. No ocurre lo mismo con el ibandronato i.v. ni con el PAM oral, que no han mostrado beneficios respecto a placebo (Tabla 3).

Hay un metaanálisis con 11 estudios aleatorizados que evaluaron datos de 2.183 pacientes tratados con clodronato oral, PAM i.v. e ibandronato i.v. frente a placebo[21]. Los resultados mostraron que el tratamiento con BF reduce la tasa de fracturas vertebrales y el dolor óseo, pero no proporciona ningún beneficio en la supervivencia. No obstante, este estudio no incluyó los datos de algunos importantes estudios recientes como el *MRC IX trial*, donde el empleo de ZOL mejora la tasa de respuestas y CRE, así como la supervivencia global respecto al clodronato.[22]

La conclusión fundamental es que el clodronato oral, el PAM i.v. o el ZOL i.v. son eficaces para tratar la enfermedad ósea en pacientes con MM. Aunque ya había algunas indicaciones previas, desde la publicación de los resultados del ensayo *MRC IX*, cada vez se tiende a recomendar más el ZOL. No obstante, elegir un fármaco u otro depende de las preferencias del médico y del paciente, teniendo en cuenta también la facilidad de administración, los efectos adversos y el coste económico. Hay que recordar aquí que

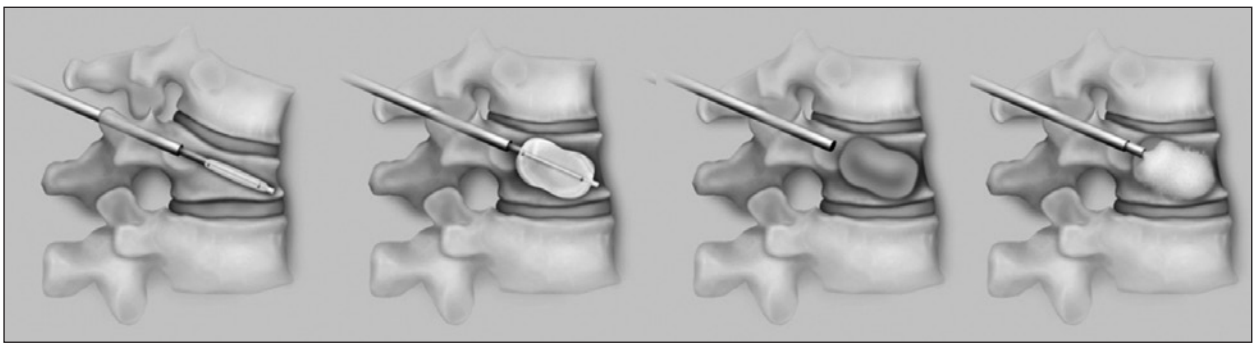

Figura 3. **Representación gráfica de una cifoplastia.**

Tabla 3. Ensayos clínicos con bisfosfonatos como tratamiento de la lesión ósea del mieloma múltiple

Diseño del estudio							*Resultados*							
Autor	**Fármaco**	**Tipo de ensayo**	**n**	**Dosis**	**Vía**	**Duración (meses)**	**Complicaciones esqueléticas**	**Fracturas**	**RT**	**Lesiones óseas en radiología simple**	**Ca**	**Dolor óseo**	**CV**	**SV**
Belch	ETI	Aleatorizado, doble ciego	166	5 mg/kg/d	oral	∞	0	0	NE	NE	0	0	NE	–
Daragon	ETI	Aleatorizado, doble ciego	94	10 mg/kg/d	oral	4	NE	NE	NE	0	0	0	NE	NE
Delmas	CLO	No aleatorizado, abierto	13	1.600 mg/d	oral	18	NE	NE	NE	+	+	+	NE	NE
Merlini	CLO	No aleatorizado, abierto	68	3,1 g/4 mes	i.v./ i.m.	12-24	NE	+/0	NE	+	+	+	NE	NE
Heim	CLO	Aleatorizado, abierto	165[a]	1.600 mg/d	oral	12	0	+/0	NE	+/0	+	+	NE	0
Lahtinen	CLO	Aleatorizado, doble ciego	336	2.400 mg/d	oral	24	0	0	NE	+	+	0	NE	0
McCloskey	CLO	Aleatorizado, doble ciego	614[b]	1.600 mg/d	oral	∞	NE	+	0	+	+	+	NE	0
Brincker	PAM	Aleatorizado, doble ciego	300	300 mg/día	oral	24	0	0	0	0	0	0	0	0
Berenson	PAM	Aleatorizado, doble ciego	377	90 mg/mes	i.v.	21	+	+	0	0	+	+	+	+
Rosen	ZOL	Aleatorizado, doble ciego	1.648[c]	4(8) mg/mes	i.v.	25	+[d]	+	0	0	+	+	+	0
Menssen	IBA	Aleatorizado; doble ciego		90 mg/mes	i.v.	21	0	0	0	0	0	0	0	0

–: mejor con placebo que con el BF; +/0: resultado mejor en el grupo de BF respecto al placebo pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas; +: mejor en el grupo tratado con BF; 0: resultado similar entre el placebo y el BF; ∞: indefinido; BF: bisfosfonatos; Ca: reducción de los niveles de calcio y/o de la aparición de hipercalcemia; CLO: clodronato; CV: calidad de vida; ETI: etidronato; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; IBA: ibandronato; MM: mieloma múltiple; NE: no evaluado; PAM: pamidronato; RT: necesidad de radioterapia ósea antiálgica; SV: supervivencia; ZOL: ácido zoledrónico

[a] 165 incluidos de 186 previstos, 95 evaluables tras 6 meses de tratamiento, y 71 evaluables tras un año de tratamiento

[b] 614 incluidos, 536 evaluables

[c] Cáncer de mama y MM

[d] Respecto a PAM

aunque el PAM está disponible como fármaco genérico, requiere 2 horas para su administración, si bien es posible usarlo en dosis menores que permiten administrarlo en más tiempo[23]. El ZOL es algo más caro, pero proporciona beneficios en la supervivencia y se puede administrar en 15 minutos. Existen varias guías clínicas publicadas que analizan el papel de los BF en el MM, estableciendo recomendaciones basadas en la evidencia, si bien son todas anteriores a la publicación del ensayo *MRC IX*. En la Tabla 4 hay un resumen de ellas, incluyendo las del grupo español de mieloma GEM/PETHEMA.

Respecto a qué pacientes deben recibir tratamiento con BF, hoy en día ya se considera que deben recibirlo todos los pacientes con MM que requieran tratamiento quimioterápico. La duda que había para pacientes con MM sintomático pero sin enfermedad ósea evidente ha quedado despejada desde que dos estudios ingleses han mostrado ventajas al usar BF también en pacientes con MM sin lesión osteolítica inicial[22,24]. Además, el empleo de BF en pacientes sin lesión ósea también ha mostrado retrasar la aparición de CRE cuando los pacientes progresan a mieloma sintomático[25] y podría ser beneficioso tanto por la presencia de enfermedad ósea no detectable por técnicas convencionales como por el empleo de fármacos que provocan osteopenia, como los esteroides.

Respecto pacientes con MM asintomático, hay pocos estudios, pero los que hay indican que los BF mejoran la densidad ósea y los parámetros de resorción, sin influencia en las tasas de progresión a MM sintomático[3,4].

Los principales efectos adversos asociados al empleo de BF se detallan a continuación.

Hipocalcemia

Generalmente transitoria y asintomática, hay que prevenirla con suplementos de calcio y vitamina D para evitar una liberación compensatoria de PTH, que sería contraproducente. Además, este mecanismo puede estar bloqueado en casos de hipoparatiroidismo, hipomagnesemia o déficit de vitamina D, con el consiguiente riesgo de aparición de hipocalcemia sintomática[3,4].

Tabla 4. Principales guías para el uso de bisfosfonatos en el mieloma múltiple

Guía	*Italiana*	*Nórdico-británica*	*NCCN*	*ESMO*	*ASCO*	*Clínica MAYO*	*EMN*	*GEM/PETHEMA*
Características								
Pacientes	Con enfermedad ósea u osteopenia severa Nuevo diagnóstico o en recaída	Todos los pacientes con mieloma que requieran tratamiento	Mieloma con enfermedad ósea y en el resto de los MM activos	En estadio III Con enfermedad en recaída recibiendo QT convencional	Con lesiones líticas en Rx convencional Con osteopenia severa basada en Rx convencional o en densitometría	Con lesiones líticas en Rx convencional o con osteopenia u osteoporosis en densitometría Osteopenia u osteoporosis	Con lesiones osteolíticas Con osteopenia	Con lesiones osteolíticas Con osteopenia Con zonas sintomáticas acompañadas de alteraciones en RM o TC
Administración	Oral o i.v.	Oral o i.v.	i.v.	Oral o i.v.	Oral o i.v.	i.v.	Oral o i.v.	i.v. (oral es posible)
Duración y frecuencia	Al menos 12 meses	Al menos 24 meses	N/A	A largo plazo	Mensualmente durante 12 meses	Mensualmente durante 12 meses Tras 2 años, suspender si hay RC o meseta; cada 3 meses si hay enfermedad activa	2 años Después, según el médico del paciente	2 años Reiniciar o continuar si hay recaída
Monitorización	Creatinina, urea y Ca séricos y urinarios antes y durante el tratamiento Reducir dosis si aumenta la creatinina Suspender si hay albuminuria	Monitorizar creatinina sérica Usar con precaución si aumenta	Función renal y vigilancia clínica de osteonecrosis de mandíbula En ensayos clínicos con BF en MM asintomático, revisión radiográfica anual	N/A	Creatinina sérica antes de cada dosis de PAM o ZOL Regularmente, calcemia, electrolitos, fósforo, magnesio, hematocrito y hemoglobina	N/A En pacientes con deterioro renal se debe monitorizar de aclaramiento de creatinina, electrolitos y albuminuria	No se recomienda monitorizar con biomarcadores Si no hay osteolisis, considerar otras técnicas de imagen Si hay lesión renal, monitorizar Ccr, electrolitos y albuminuria Usar infusiones prolongadas o dosis menores	Radiología convencional Si no hay osteolisis, considerar otras técnicas de imagen IFG, electrolitos y albuminuria
Fármaco de elección	CLO, PAM o ZOL	CLO, PAM o ZOL	PAM o ZOL	N/A	CLO, PAM o ZOL	PAM	CLO, PAM or ZOL ZOL es el preferido en la UE	Se prefiere ZOL (15') PAM es factible CLO, medicación extranjera

ASCO: American Society for Medical Oncology; BF: bisfosfonato; Ca: calcio; CCr: aclaramiento de creatinina; CLO: clodronato; EMN: European Myeloma Network; ESMO: European Society for Medical Oncology; GEM/PETHEMA: Grupo Español de Mieloma/Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; i.v. intravenoso; IFG: índice de filtración glomerular; MM: mieloma múltiple; N/A: no aplicable; NCCN: Nacional Comprehensive Cancer Network; PAM: pamidronato; QT: quimioterapia; RC: respuesta completa; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; UE: Unión Europea; ZOL: ácido zoledrónico

Tabla 5. Ajuste de dosis de fifosfonatos según la función renal

IFG (mL/min)	*Cr (mg/dL)*	*CLO*	*PAM*	*ZOL*
> 80	< 1,15	1.600mg	90 mg, 2 horas	4,0 mg
80-60	1,15-1,5	1.200 mg		
60-50	1,5-1,7	600 mg	90 mg, 4 horas	3,5 mg
50-40	1,7-2,1	No recomendado	60 mg, 4 horas	3,3 mg
40-30	2,1-2,7		No recomendado	3,0 mg
< 30	> 2,7			No recomendado

CLO: clodronato; Cr: creatinina; IFG: índice de filtración glomerular; PAM: pamidronato; ZOL: ácido zoledrónico

Toxicidad renal

Es poco frecuente, pero se ha descrito tanto con PAM como con ZOL. Generalmente, sólo aparece si se excede la velocidad recomendada de infusión o si su uso se prolonga más de 2 años. Es más frecuente en ancianos, si se usan nefrotóxicos y si hay insuficiencia renal previa, proteinuria monoclonal o hipertensión arterial o diabetes mellitus. Esto obliga a determinar la función renal antes de empezar el tratamiento. Si existe insuficiencia renal, se debe hidratar al paciente y prolongar el tiempo de infusión del fármaco (4 horas para el PAM y 30-45 minutos para el ZOL). El etiquetado del ZOL indica que, si el aclaramiento de creatinina es menor de 50 mL/min, la dosis es de 3,5 mg y, si es mayor de 30 mL/min, se debe reducir a 3 mg. En la Tabla 5 hay un cuadro de reducciones de dosis para cada uno de los distintos BF. Conviene monitorizar la función renal antes de cada infusión de PAM o ZOL y es aconsejable medir la albúmina en orina de 24 horas cada 3-6 meses, ya que se han descrito casos de síndrome nefrótico (glomeruloesclerosis focal) con el uso prolongado del PAM en infusión. En cualquier caso, no debemos olvidar que la presencia de insuficiencia renal no equivale a contraindicar los BF; de hecho, la función renal suele estar notablemente deteriorada cuando el mieloma se presenta con hipercalcemia, que es un indicación directa y urgente para emplear BF[3,4].

Osteonecrosis de mandíbula

Recientemente se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula (ONM) asociados con el empleo prolongado de PAM o ZOL en diferentes tipos de cáncer, como el MM, cáncer de mama o cáncer de próstata. La ONM constituye una seria complicación, asociada con una importante morbilidad. El proceso se caracteriza por áreas de hueso expuesto en la mandíbula o el maxilar superior, que cicatrizan con dificultad o no cicatrizan durante un periodo de 6-8 semanas[4]. La incidencia de la ONM asociada al empleo de BF se sitúa en torno a un 4-10% en pacientes con cáncer. Sin embargo, en la mayoría de los estudios publicados, el diagnóstico de ONM se realizó de forma retrospectiva, basado más en la revisión de historias clínicas que en el examen de un especialista y sin unos criterios diagnósticos claros. La información disponible indica una mayor frecuencia de aparición de esta complicación con el uso de ZOL respecto a PAM, siendo los principales factores de riesgo la realización de maniobras invasivas como extracciones dentarias, la periodontitis y el tiempo de exposición prolongado (por encima de 1-2 años)[26]. En algún estudio se observó un mayor riesgo con el empleo simultáneo de talidomida. El tratamiento de la ONM es complejo y poco eficaz, por lo que es clave la prevención de esta complicación. Antes de iniciar el tratamiento con BF, los pacientes deben someterse a una revisión odontológica para solucionar todos los problemas dentarios existentes. Durante el tratamiento, es muy importante mantener una adecuada higiene bucal y evitar las maniobras invasivas, como extracciones dentarias, salvo que sean absolutamente necesarias, en cuyo caso deberían ser realizadas por un cirujano maxilofacial con experiencia. Si el paciente requiere cirugía en la cavidad oral, parece recomendable suspender el tratamiento con BF desde al menos un mes antes de la intervención, para reiniciarlo cuando la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada, aunque tal pauta puede no ser adecuada, ya que el efecto de los BF dura meses. Recientemente, un grupo de expertos español constituido por hematólogos, oncólogos y estomatólogos ha elaborado un documento sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ONM asociada con el empleo de BF[27]. La duración óptima del tratamiento con BF no está claramente establecida. La eficacia del PAM y del ZOL parece mantenerse durante al menos 2 años. La mayoría de los autores recomienda no prolongar la administración de BF más allá de los 2 años, debido al riesgo de aparición de complicaciones, principalmente ONM[3,4].

Tratamiento de la hipercalcemia

Se trata de otra de las pocas urgencias que hay en el mieloma, sobre todo porque favorece el desarrollo de insuficiencia renal. La hipercalcemia generalmente se asocia a la presencia de enfermedad activa, por lo que suele aparecer al diagnóstico o en las recaídas de la enfermedad. Tradicionalmente, la hipercalcemia se observaba en el 15-20% de los casos en el momento del diagnóstico, pero esta cifra se ha ido reduciendo y en la última experiencia del grupo español el porcentaje de pacientes con hipercalcemia fue del 11%, hecho que se atribuye a la mejora en los métodos de diagnóstico precoz del mieloma y al empleo rutinario de BF[3,4].

El tratamiento de la hipercalcemia debe ser inmediato. Se inicia con hidratación con suero fisiológico i.v. y diuréticos de asa. A ello se añade un BF i.v. Con ello el calcio se normaliza en 1-3 días en casi todos los pacientes. El BF más eficaz es el ZOL: una dosis única de 4 mg corrige la hipercalcemia en más del 85% de los pacientes. El PAM, el ibandronato y el clodronato logran respuestas en el 60-75% de los casos. Dosis altas de ZOL pueden ser tóxicas, pero se ha recomendado usar 8 mg en casos rebeldes. Otras medidas (calcitonina o nitrato de galio) han caído en desuso, pero pueden ser consideradas en enfermedad resistente.

Referencias bibliográficas

1. Garcia-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Multiple myeloma. Med Clin (Barc) 2007; 129: 104-15.
2. No authors listed. 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: 749-57.
3. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Leukemia 2009; 23: 435-41.
4. Garcia-Sanz R, Alegre A, Capote FJ, Hernandez JM, Rosinol L, Rubia JL, et al. Guidelines for the use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of the expert committee of the Spanish Myeloma Group from the PETHEMA group. Med Clin (Barc) 2010; 134: 268-78.
5. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 593-602.
6. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003; 98: 1735-44.
7. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. J Exp Clin Cancer Res 2008; 27: 11.
8. Delea TE, McKiernan J, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G. Effects of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of solid tumors. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2005; 23 (Suppl.): abstract 8094.
9. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 349: 2483-94.
10. Oshima T, Abe M, Asano J, Hara T, Kitazoe K, Sekimoto E, et al. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. Blood 2005; 106: 3160-5.
11. San Miguel JF, García-Sanz R. Myeloma: update on supportive care strategies. Curr Treat Options Oncol 2003; 4: 247-58.
12. Davies AN. Cancer-related breakthrough pain. Br J Hosp Med (Lond) 2006; 67: 414-6.
13. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. J Neurosurg 1980; 53: 741-8.
14. Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. Ann.Oncol 2007; 18 (Suppl. 1): i45-i48.
15. Graham PH, Capp A, Delaney G, Goozee G, Hickey B, Turner S, et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006; 18: 70-6.
16. Maniscalco P, Urgelli S, Rivera F, Bertone C, Lazzeroni L. The CLOS MB intramedullary nail for the treatment of pathological femoral shaft lesions. Acta Biomed 2002; 73: 7-10.
17. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. Clin Orthop Relat Res 2003; (415 Suppl.): S4-13.
18. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. J Clin Oncol 2002; 20: 2382-7.
19. Ramos L, Las Heras JA, Sanchez S, Gonzalez-Porras JR, Gonzalez R, Mateos MV, et al. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. Eur J Haematol 2006; 77: 7-13.
20. Bartolozzi B, Nozzoli C, Pandolfo C, Antonioli E, Guizzardi G, Morichi R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol 2006; 76: 180-1.
21. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD003188.
22. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1989-99.
23. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11: 973-82.
24. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, MacLennan IC, Drayson MT. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. Br J Haematol 2001; 113: 1035-43.
25. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzoni V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. Cancer 2008; 113: 1588-95.
26. Sarasquete M, Gonzalez M, San MJ, Garcia-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. Oral Dis 2009; 15 (6): 382-7.
27. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, Garcia-Sanz R, Gomez VF, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12: 336-40.

OTRAS COMPLICACIONES (HEMATOLÓGICAS, INFECCIOSAS, NEUROLÓGICAS)

M.ªV. Mateos, N. Gutiérrez, R. García-Sanz, E. Ocio San Miguel, J. San Miguel

Servicio de Hematología.
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia después del linfoma no Hodgkin. La edad media del diagnóstico del MM es de 69 años para hombres y 71 para mujeres y, en el momento del diagnóstico, más del 70% de los pacientes son mayores de 60 años.

En el momento actual, las nuevas estrategias de tratamiento introducidas desde los años 80, como las altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo y nuevos fármacos (inhibidores de proteasoma y fármacos inmunomoduladores –IMiD–) han contribuido a mejorar la supervivencia de los pacientes con MM de una manera significativa[1]. Sin embargo, para la gran mayoría de los pacientes, sigue siendo una en-

fermedad incurable. No podemos olvidar que la prolongación de la supervivencia global, relacionada con una mayor disponibilidad de nuevas opciones de tratamiento, conlleva también la posibilidad de una mayor toxicidad acumulada de los distintos fármacos recibidos. Por ello, el manejo actual de los pacientes con MM debe ir encaminado a controlar la enfermedad con las nuevas opciones de tratamiento para seguir prolongando la supervivencia global, pero junto con un tratamiento de soporte lo suficientemente eficaz para permitir mantener la calidad de vida de los pacientes desde el momento del diagnóstico hasta el final de la enfermedad. En este sentido, los avances que se han producido en el tratamiento para el manejo, tanto de la sintomatología de la enfermedad como de las complicaciones del tratamiento, han contribuido también de una manera significativa a la prolongación de la supervivencia.

En esta ponencia revisaremos las complicaciones, hematológicas, infecciosas y neurológicas, que pueden aparecer en el contexto de la enfermedad y/o del tratamiento de pacientes con MM.

Complicaciones hematológicas

Anemia

El 70% de los pacientes con MM tiene anemia y es la alteración hematológica más frecuente[2]. Su etiología es multifactorial, contribuyendo la insuficiencia medular derivada de la infiltración tumoral, así como la liberación de citocinas, interleucina-1 o factor de necrosis tumoral, que son segregados por las propias células plasmáticas y las células del estroma medular. A su vez, estas citocinas son capaces de inhibir la producción de eritropoyetina endógena, lo que hace que los pacientes con MM presenten, muchas veces, niveles bajos de eritropoyetina[3]. En otras ocasiones, la anemia es el resultado de la toxicidad hematológica observada con los tratamientos administrados.

En cualquiera de los casos, la presencia de anemia en un paciente con MM debe ser correctamente manejada y, en primer lugar, se deben excluir causas comunes no relacionadas con la enfermedad, como la presencia de hemorragias, hemólisis o déficits de hierro, vitamina B_{12} y/o ácido fólico.

Junto con el soporte transfusional, habitual en los pacientes con neoplasias hematológicas y que debe realizarse siempre que el paciente presente anemia (habitualmente por debajo de 8 g/dL) junto con síndrome anémico, los agentes estimulantes de la eritropoyesis (*erythroid stimulating agents*, ESA) son el tratamiento de elección para la anemia. Se considera que deben empezar a utilizarse con valores de hemoglobina entre 10 y 11 g/dL. La eritropoyetina humana recombinante (rHU-EPO, alfa o beta) ha demostrado su eficacia frente a placebo en numerosos estudios aleatorizados, donde hasta un 50-80% de los pacientes aumentaron su nivel de hemoglobina, disminuyeron las necesidades transfusionales y mejoraron su calidad de vida[4]. La dosis recomendada es de 150 U/kg/día cada 48 horas, aunque dosis de 30.000-40.000 UI semanales suelen ser suficientes. La darbepoyetina-alfa es otro ESA análogo a la rHU-EPO con algunas modificaciones aminioacídicas que polongan su vida media. Este fármaco también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la anemia de los pacientes con MM, con la ventaja de poder ser administrado con menor frecuencia: 150 mcg/semana, 300 mcg/2 semanas o 500 mcg/3 semanas[5] (Figura 1). Aunque hay algunos estudios que sugieren cierta actividad antitumoral directa de los ESA, ningún estudio ha demostrado beneficios reales en la supervivencia.

La administración de ESA no conlleva efectos secundarios importantes, aunque sí se ha comunicado un riesgo aumentado de desarrollar fenómenos tromboembólicos, especialmente cuando se asocia a fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento del mieloma, como los IMiD, que tienen también un posible efecto trombogénico. Por ello, se recomienda precaución cuando se combinen IMiD y ESA y, como veremos después, suspender el tratamiento con los ESA cuando se alcance el nivel deseado de hemoglobina (habitualmente no superior a 12 g/dL), para no aumentar el riesgo de trombosis.

Aunque se han descrito factores que pueden predecir la respuesta, como la cifra basal de plaquetas, tener un MM poco tratado o niveles bajos de EPO endógena, se prefieren los criterios dinámicos de respuesta, en especial la evolución a las 2-4 semanas de tratamiento. Conviene no olvidar evaluar el metabolismo del hierro, ya que es frecuente tener que aportar suplemen-

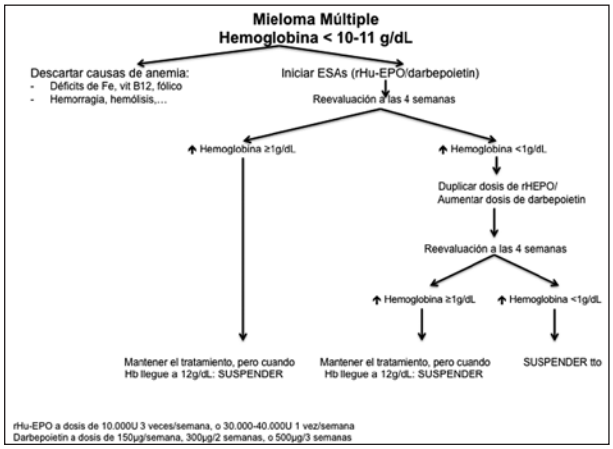

Figura 1. **Algoritmo de uso de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en los pacientes con mieloma múltiple y anemia**

tos durante el tratamiento con los ESA. Esto se debe a que, aunque los depósitos de hierro parezcan normales, pueden ser insuficientes para abastecer la respuesta de la eritrona al uso de estos fármacos. Así, el estado ferrocinético del paciente se refleja mejor en parámetros de evaluación rápida, como el índice de saturación de la transferrina, más que en la ferritina sérica. Con ello, se recomienda administrar suplementos de hierro si la saturación es inferior al 25%, aunque los valores de ferritina sean normales. Por otro lado, es recomendable el uso de preparados intravenosos de hierro, que son los que han demostrado un beneficio significativo en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer bajo tratamiento con eritropoyetina.

Durante el tratamiento con ESA, una vez se haya alcanzado la respuesta que suele considerarse óptima cuando la hemoglobina alcanza los 12 g/dL, la dosis debe ajustarse de manera individualizada para mantener los niveles de hemoglobina y suspender el tratamiento si alcanza los 12 g/dL, para evitar la aparición de complicaciones tromboembólicas. Igualmente, si tras 6-8 semanas de tratamiento no se observa respuesta, es recomendable suspender el tratamiento[6] (Figura 1).

Complicaciones relacionadas con la hemostasia/trombosis

Riesgo hemorrágico

El sangrado es una complicación infrecuente en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico y sí puede aparecer, sin embargo, en el momento de la recaída o progresión, o secundario a complicaciones relacionadas con el tratamiento, como consecuencia de trombopenia (inmune o por infiltración medular masiva), infección, insuficiencia renal, tratamiento quimioterápico, etc. La paraproteína es, en ocasiones, responsable de una enfermedad de Von Willebrand adquirida, disfunción plaquetaria, hiperfibrinólisis o incluso puede actuar como un anticoagulante tipo heparina, ocasionando un riesgo aumentado de hemorragia. En estas ocasiones, el tratamiento específico del MM para reducir la paraproteína es el manejo más eficaz, debiendo administrar tratamiento de soporte con factores si fuera necesario[6].

La trombopenia como complicación del tratamiento empleado es posible con el uso de quimioterápicos convencionales y, con respecto a los nuevos fármacos, el bortezomib, inhibidor de proteasoma ampliamente usado en el tratamiento del mieloma, produce trombopenia, a veces grado 3-4, con un carácter cíclico (el nivel de plaquetas desciende durante los días de tratamiento) y reversible (se recupera durante el periodo de 10 días de descanso). Habitualmente, no se asocia con riesgo aumentado de hemorragia y no se requieren medidas especiales, salvo en caso de trombopenia grado 4 mantenida, en que sería necesario reducir la dosis de bortezomib y/o aplicar soporte transfusional a criterio del médico responsable y en función de los factores de riesgo que presente el paciente[7].

Riesgo trombótico

Los pacientes con MM tienen, por el propio hecho de tener la enfermedad, un riesgo trombótico aumentado. Si se añaden otras situaciones concomitantes que pueden aparecer en los pacientes con MM, como inmovilidad por dolor óseo, infecciones, quimioterapia, episodios trombóticos previos, portadores de catéteres permanentes, etc., se puede concluir que es una complicación que tiene que ser considerada en los pacientes con MM. Además, la introducción de los fármacos IMiD en su tratamiento, como la talidomida y la lenalidomida, con un efecto protrombótico demostrado, hace que esta complicación deba ser siempre considerada, tanto como posible complicación derivada de la propia enfermedad, como relacionada con el tratamiento (si el paciente recibe tratamiento con fármacos IMiD), para hacer un correcto manejo[8].

En primer lugar, si el paciente con MM de nuevo diagnóstico o en recaída/progresión necesita ser hospitalizado, es necesario hacer una correcta valoración de los factores de riesgo que presente para decidir si necesita o no tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular.

En caso de no hospitalización, se valorarán igualmente la presencia de factores de riesgo, aunque habitualmente, en la gran mayoría de las situaciones, no se requiere tratamiento profiláctico con heparina de bajo

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos

Factores de riesgo individuales y/o relacionados con el mieloma múltiple
• Mieloma de nuevo diagnóstico
• Hiperviscosidad
• Historia familiar o personal de fenómenos trombóticos
• Obesidad
• Comorbilidad: diabetes, cardiopatía, fallo renal, enfermedad inflamatoria crónica, etc.
• Inmovilización
• Trombofilia, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinopatías, etc.
• Cirugía reciente (en las últimas 6 semanas)
• Fármacos: agentes estimuladores de la eritropoyesis, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno, etc.
Factores de riesgo relacionados con el tratamiento del mieloma múltiple
• Doxorubicina
• Corticoides a altas dosis (más de 480 mg mensuales de dexametasona o equivalentes)
• Administración de poliquimioterapia

peso molecular. No obstante, si va a recibir tratamiento con talidomida o lenalidomida, sí es obligado realizar profilaxis antitrombótica, con ácido acetilsalicílico o heparina de bajo peso molecular, en función de los factores de riesgo que presente (Tabla 1). La frecuencia de fenómenos trombóticos observada durante el tratamiento con IMiD depende de si se administran en monoterapia o en combinación, así como de características específicas del paciente (de nuevo diagnóstico o en recaída o incluso refractario, tratamiento concomitante con eritropoyetinas o no, etc.). Por ello, se deben valorar detalladamente todos estos factores y, de acuerdo al algoritmo que aparece en la Figura 2, elegir el tratamiento profiláctico más adecuado para cada paciente[6]. En el caso de aparición de fenómenos tromboembólicos durante el tratamiento del MM, con o sin fármacos IMiD, éstos deben ser tratados de manera estándar, teniendo una serie de precauciones: si el paciente presenta trombopenia como complicación relacionada con el tratamiento, valorar el riesgo/beneficio para hacer soporte transfusional que permita administrar el tratamiento anticoagulante; si presenta insuficiencia renal, ajustar la dosis para evitar acumulación excesiva de anticoagulantes con los consiguientes problemas que ello pueda ocasionar; si el paciente está bajo tratamiento con IMiD, podría suspenderse temporalmente el tratamiento hasta estabilización del fenómeno tromboembólico continuándolo posteriormente y bajo tratamiento con heparina de bajo peso molecular durante todo el tratamiento.

Complicaciones infecciosas

Las infecciones bacterianas recurrentes son una complicación frecuente en los pacientes con MM y la primera causa de muerte. Aunque de origen multifactorial, las

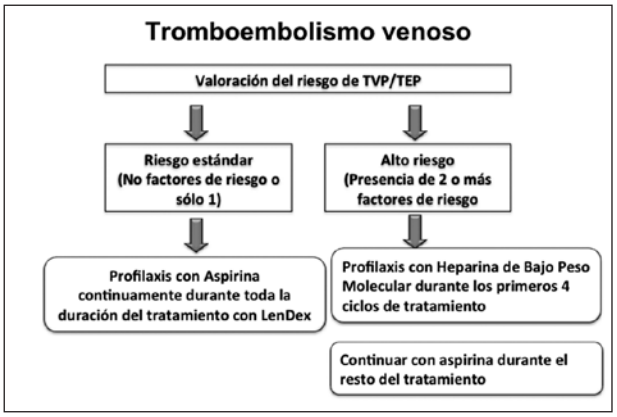

Figura 2. **Profilaxis de fenómenos tromboembólicos durante el tratamiento con fármacos inmunomoduladores. AAS: ácido acetilsalicílico; LenDex: lenalidomida y dexametasona; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda**

complicaciones infecciosas son debidas principalmente a una disfunción celular B que ocasiona la disminución de la producción de inmunoglobulinas normales. También pueden contribuir a aumentar el riesgo infeccioso las alteraciones de la inmunidad celular, especialmente las observadas en los linfocitos T, NK y en los monocitos, así como la neutropenia asociada al tratamiento quimioterápico o a la infiltración tumoral. Además, hay una relación directa entre el grado de actividad de la enfermedad y la incidencia de infecciones, siendo mayor el riesgo en los primeros meses tras el diagnóstico y en los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída[9]. Las complicaciones infecciosas como complicación relacionada con el tratamiento no están tan relacionadas con la presencia de neutropenia sino con otros factores, como el uso de esteroides a altas dosis, especialmente en pacientes de edad avanzada donde se ha observado que aumenta de una manera significativa el riesgo de infecciones[10]; y, por tanto, una medida a tomar es utilizar siempre bajas dosis de corticoides en pacientes mayores y, válido para todos los pacientes, acudir a su centro de referencia en las primeras horas tras la detección de fiebre que alerte sobre una posible infección, para que sea tratada adecuadamente de una manera precoz.

Los microorganismos más frecuentemente implicados son el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae,* aunque en pacientes con fracaso renal o enfermedad avanzada, más del 90% de los episodios infecciosos son debidos a bacilos *gram* negativos o a *Staphylococcus aureus*. El uso de antibióticos profilácticos puede tener un papel en la reducción de infecciones, aunque podría teóricamente aumentar el riesgo de otras infecciones, por ejemplo, por *Clostridium difficile*, o incluso la potencial resistencia a antibióticos. Su uso de manera generalizada debería ser explorada en ensayos aleatorizados que incluyan un número de pacientes que permita obtener conclusiones. Existe, no obstante, un estudio con trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMX) administrado en pacientes con MM durante los 2 primeros meses tras el diagnóstico, que se asoció con una reducción del riesgo de complicaciones infecciosas. Estos resultados, junto a un precio asequible y la baja toxicidad, han llevado a algunos autores a recomendar su uso como profilaxis inicial en estos pacientes, especialmente si los pacientes no son neutropénicos[11]. Recomendaciones más recientes sugieren el uso de antibióticos de más amplio espectro, como levofloxacino, como profilaxis durante los primeros meses de tratamiento y, especialmente, en pacientes de edad avanzada o de alto riesgo, sobre todo si reciben tratamientos mielosupresores que produzcan neutropenia. En este sentido, el uso de factores estimulantes de colonias granulomonocíticas (G-CSF) puede tener un efecto beneficioso reduciendo la duración de la neutropenia cuando se usen tratamientos mielosupre-

sores, disminuyendo así el riesgo de infecciones en el contexto de la misma[6].

El uso de inmunoglobulinas de administración intravenosa o subcutánea ha demostrado tener algún beneficio en pacientes con MM en fase meseta, pero su efecto no ha sido demostrado en pacientes de nuevo diagnóstico y, por tanto, de manera general, no debe ser recomendado salvo en un pequeño subgrupo de pacientes con hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas severas y recurrentes, a pesar del uso de vacunas y antibióticos profilácticos. En estos casos, el esquema de tratamiento sería 500 mg/kg mensuales durante unos 6 meses[6].

Con respecto al uso de nuevos fármacos, el uso de bortezomib se ha asociado a un incremento de la incidencia de infecciones por el virus varicela-zóster. Aunque no haya ningún trabajo que haya analizado este hallazgo de manera específica, la recomendación general es administrar profilaxis frente a la reactivación del virus varicela-zóster en pacientes que reciben regímenes de tratamiento que contengan bortezomib[12].

En cuanto al régimen de vacunaciones, los estudios realizados en pacientes con MM indican que la respuesta inmunitaria es, en general, pobre y especialmente cuando se usan antígenos de polisacáridos más que antígenos proteicos. La vacuna de la gripe, aunque su eficacia no es clara, está recomendada en pacientes con MM, especialmente porque hay un estudio en pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia en los que se ha observado un beneficio. Una situación similar ocurre para la vacuna de la hepatitis B. Con respecto al resto de vacunas, su utilidad como profilaxis es subóptima, aunque su uso debería individualizarse en cada caso, tomando unas medidas generales importantes, como la vacunación de contactos cercanos, vacunar tan pronto como sea posible (preferiblemente en estadios precoces de la enfermedad), evitar las vacunas vivas y considerar la posibilidad de evaluar la respuesta serológica y revacunar si no hubiera aparecido[12].

Complicaciones neurológicas

Algunos pacientes con MM presentan neuropatía periférica (NP), clínicamente significativa (3-13% de los mielomas de nuevo diagnóstico) o subclínica en la mayoría de los casos (presente hasta en un 30%), al diagnóstico de la enfermedad y, frecuentemente, está relacionada con la presencia de enfermedades o situaciones asociadas[13,14]. Además, en el momento actual, no podemos olvidar las complicaciones neurológicas, en forma de NP relacionada con la administración de regímenes de tratamiento que incluyen fármacos neurotóxicos como el bortezomib o la talidomida. Por lo tanto, de todo lo anterior, nos podemos encontrar con un paciente con MM y NP de origen multifactorial y, por lo tanto, es muy importante evaluarla correctamente identificando el grado exacto de NP (de acuerdo, por ejemplo, a los criterios del National Cancer Institute –NCI–, el *Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs* –LANSS– o el *total neuropathy score*), así como el grado de dolor neuropático que presenta y su posible relación con la enfermedad propiamente, comorbilidad asociada o con el tratamiento.

Por ello, ante un paciente con MM de nuevo diagnóstico y NP, en primer lugar se deben evaluar posibles situaciones concomitantes que puedan contribuir a su presencia, como la diabetes mellitus, el síndrome del túnel carpiano, polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, insuficiencia renal, deficiencia de vitamina B_{12}, etc., y deben ser manejadas y tratadas adecuadamente, con la colaboración de los especialistas indicados en cada situación[6].

No obstante, la NP puede aparecer también como una complicación relacionada con el tratamiento y se sabe que fármacos como la vincristina o el cisplatino producen NP, aunque no son frecuentemente utilizados en el tratamiento del MM. Sin embargo, la introducción de nuevos fármacos en el mieloma, como el bortezomib y la talidomida, que son neurotóxicos, ha hecho surgir la NP como una complicación muy importante en los pacientes con MM, siendo clave su reconocimiento, su estadificación y su manejo precoz para evitar discapacidades significativas en el paciente, así como discontinuaciones inapropiadas del tratamiento. La NP inducida por la talidomida (*thalidomide-induced peripheral neuropathy*, TiPN) es sensitiva inicialmente, aunque puede acabar dando sintomatología motora e incluso disfunción autonómica. Es dosis dependiente, tiene un efecto acumulativo (entre un 40-75% de los pacientes con talidomida durante 1 año acaban desarrollándola) y es la causa más frecuente de discontinuación del tratamiento con talidomida. La NP inducida por bortezomib es sensitiva, con pérdida de reflejos y se asocia con dolor neuropático que, en ocasiones, invalida al paciente. Puede haber también un componente de neuropatía autonómica en forma de obstrucción intestinal, hipotensión, fatiga, diarrea, etc. Suele aparecer durante los primeros 5 ciclos de tratamiento y es rara su aparición posterior; a diferencia de la TiPN, es reversible tras la discontinuación del tratamiento con una mediana de tiempo de recuperación de 3 meses[15].

En ambos casos, es clave la detección precoz de la misma e instaurar (Tabla 2) ajuste de dosis tan pronto se observe la NP. En esta línea, existen estrategias adicionales a la reducción de dosis, como puede ser la administración de talidomida a dosis no superiores a 200 mg en los pacientes jóvenes y a 100 mg en los pacientes mayores o cambiar el esquema de administración de bortezomib de 2 veces por semana al esquema

Tabla 2. **Manejo de la neuropatía periférica relacionada con la administración de bortezomib y talidomida**

	Grado 1	*Grado 2*	*Grado 3*	*Grado4*
Talidomida	Reducir talidomida al 50%	Discontinuar talidomida Si NP se resuelve a grado 1 o mejor, reinstaurar el tratamiento al 50%	Discontinuación	Discontinuación
Bortezomib	Si esquema bisemanal → reducir la dosis un nivel o cambiar a esquema semanal Si esquema semanal → reducir la dosis un nivel	Si esquema semanal → reducir la dosis un nivel o considerar la interrupción temporal hasta la resolución o G1 o mejor; en este caso, reinstaurar tratamiento en esquema semanal con reducción de dosis	Discontinuación	Discontinuación

La reducción de dosis de bortezomib es de 1,3 a 1 mg/m² o de 1 a 0,7 mg/m². NP: neuropatía periférica

semanal que reduce de manera significativa la incidencia de NP o, incluso, el cambio en la vía de administración, pues la vía subcutánea ha reportado una incidencia también inferior. Estas estrategias son clave y las más importantes para el manejo de la NP, sin olvidar el tratamiento concomitante, especialmente para el dolor, como la lidocaína o capsaicina tópicas, opiáceos, gabapentina o pregabalina, o incluso, amitriptilina o duloxetina[6,16].

Otras posibles afectaciones neurológicas incluyen las compresivas (radiculopatía, compresión medular, tumores en la base del cráneo, etc.) o, más rara vez, las autoinmunes, en forma de polineuropatía.

Por lo que respecta a éstas últimas, las complicaciones neurológicas de tipo compresivo y directamente relacionadas con la enfermedad pueden debutar como compresión de alguna raíz nerviosa o incluso de la médula espinal (esta última en menos de un 5% de los casos). La radiculopatía es consecuencia de compresión directa por un plasmocitoma adyacente, aplastamiento vertebral o, más rara vez, por infiltración leptomeníngea. La afectación medular se traduce como dolor de espalda, debilidad, paresia o parálisis de las extremidades y pérdida del control de esfínteres[17,18]. Esto corresponde con una auténtica y de las pocas urgencias que existen en hematología y, más en concreto, en el manejo de pacientes con MM y requiere tratamiento inmediato. Para ello, debe realizarse una resonancia con gadolinio para conocer el sitio exacto de la lesión que origina la compresión, iniciar tratamiento con dexametasona (un bolo intravenoso seguido de dosis de 4 mg cada 6-8 horas). Además, si el déficit se debe a una compresión directa por el tumor, la radioterapia es muy eficaz y se debe igualmente iniciar de manera urgente, administrando unos 4.000 cGy en 4 semanas. La afectación de pares craneales es una complicación poco frecuente observada a veces en las fases avanzadas de la enfermedad o como manifestación de enfermedad extramedular. Igualmente, la afectación leptomeníngea es un hallazgo infrecuente, normalmente asociado a enfermedades agresivas[19]. En estos pacientes, la infiltración se puede observar en el líquido cefalorraquídeo y el tratamiento intratecal con citarabina, metotrexato y corticoides, aunque recomendado, suele ser efectivo a corto plazo pero no a medio o largo plazo, siendo las recidivas prácticamente constantes. Una situación similar ocurre con la administración de radioterapia craneoespinal, que puede ser efectiva temporalmente, con respuestas habitualmente de muy corta duración.

Referencias bibliográficas

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008; 111 (5): 2516-20.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings 2003; 78: 21-33.
3. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C, et al. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood 2000; 96: 823-33.
4. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma-a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1996; 87: 2675-82.
5. Kotasek D, Canon JL, Mateos MV, et al. A randomized, controlled trial comparing darbepoetin alfa correction/maintenance dosing with weekly dosing for treating chemotherapy-induced anemia. Curr Med Res Opin 2007; 23: 1387-401.
6. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J of Haematol 2011; 154 (1): 76-103. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x
7. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. Blood 2005; 106 (12):3777-84.
8. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008; 22 (2): 414-23.

9. 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 2002; 23: 9219-26.
10. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11 (1): 29-37.
11. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. Am J Med 1996; 100: 624-8.
12. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. CID 2009; 49: 1211-25.
13. Walsh JC. The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. Archives of neruology 1971; 25: 404-14.
14. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, et al. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. Neurology 1981; 31: 1480-3.
15. Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. Eur J Haematol 2011; 86 (1): 23-31.
16. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. Lancet Oncol 2010; 11 (11): 1086-95.
17. Dispenzieri A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18: 673-88.
18. Fassas AB, Muwalla F, Berryman, et al. Myeloma of the central nervous system; association with high risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. Br J Haematol 2002; 117: 103-8.
19. Leifer D, Grabowski T, Simonian N, et al. Leptomeningeal myelomatosis presenting with mental status changes and other neurologic findings. Cancer 1992; 70: 1899-904.

AFECCIÓN EXTRAMEDULAR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

J. Bladé, C. Fernández de Larrea, L. Rosiñol, M.T. Cibeira, R. Jiménez

Instituto de Oncohematología. Servicio de Hematología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

Introducción

En los últimos años se han producido grandes avances en el terreno de las gammapatías monoclonales[1]. Hoy sabemos que prácticamente todos los casos de mieloma múltiple (MM) se hallan precedidos de una gammapatía monoclonal asintomática confinada exclusivamente a la medula ósea, la denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Cuando esta gammapatía evoluciona a MM, la proporción de células plasmáticas en medula ósea y el componente monoclonal (componente M) aumentan, al tiempo que aparecen síntomas atribuibles al MM y, en algunos casos, la proliferación de células plasmáticas escapa a la influencia del microambiente medular dando lugar a afectación extramedular (EM) en forma de plasmocitomas. Esta revisión se centra en la afección EM en forma de plasmocitomas de partes blandas y se revisan: 1) la frecuencia y localización de la afección EM en el MM; 2) mecanismos de diseminación EM; 3) características de la proliferación tumoral en localizaciones EM; y 4) pronóstico y respuesta al tratamiento.

Concepto e incidencia

La afección EM en el MM se conoce desde hace muchos años. De hecho, en estudios necrópsicos dicha afección alcanza hasta el 70% de los casos[2]. Hay 2 tipos de afección EM: 1) aparición de masas de tejidos blandos como extensión de lesiones óseas; y 2) diseminación metastásica[2,3]. Aunque los mecanismos que dan lugar a la afección EM muy probablemente sean distintos en la extensión a partir del hueso y en la diseminación metastásica, en esta revisión se incluyen las dos formas. En dos estudios recientes, el 68 y el 85% de la afección EM en el momento del diagnóstico se originó en lesiones óseas, mientras que el 32 y el 15% de los plasmocitomas se debieron a diseminación metastásica[4,5].

La incidencia de afección EM en pacientes con MM de nuevo diagnóstico oscila entre el 7 y el 18%[4-7]. Hasta en un tercio de los pacientes, la afección EM constituye la manifestación más prominente del MM[4]. Por otra parte, entre el 6 y el 20% de los pacientes presentan plasmocitomas a lo largo de su evolución[4-7]. Cabe destacar que un paciente con un plasmocitoma EM (PEM) en el momento del diagnóstico presenta un segundo plasmocitoma simultáneamente[4]. De otro lado, hasta un 45% de los pacientes con PEM en el momento del diagnóstico presenta afección EM en el momento de la recaída[5].

Se ha sugerido que los pacientes que han sido tratados con un trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (Allo-RIC) presentan con mayor frecuencia recaídas EM[8]. Sin embargo, ello no se ha demostrado[3]. También se considera que las recaídas EM son más frecuentes en los pacientes tratados con nuevos fármacos[9]. Sin embargo, en un estudio reciente el tratamiento previo con bortezomib, lenalidomida o talidomida no se asoció a mayor frecuencia de afección EM[5]. A mayor abundamiento, en un análisis multivariante, el único factor que se asoció a un aumento de recaídas EM fue la afección EM inicial (riesgo relativo de 13)[5]. Ello apoya el hecho de que la diseminación EM se debe más a características inherentes a la

Tabla 1. Crecimiento y localización del mieloma extramedular

Mecanismo	*Localización*
Crecimiento local	Masas en tejidos blandos que se originan en focos de compromiso óseo (vértebras, costillas, esternón, cráneo)
Siembra hematógena	Grandes tumores subcutáneos, únicos o múltiples
	Múltiples nódulos (piel, hígado, mama, riñón)
	Ganglios linfáticos
	Sistema nervioso central
Desencadenados por procedimientos quirúrgicos invasivos	Cicatrices quirúrgicas (laparotomía, inserción de catéteres)
	Cirugía ósea y/o fracturas (diseminación local extensa)

clona tumoral o del huésped que al tratamiento en sí mismo[3]. Con todo, un mejor control de la enfermedad medular por parte de los nuevos fármacos conlleva supervivencias más prolongadas y, por ende, mayor riesgo de afección EM.

Tipos y localización de la afección extramedular

En la Tabla 1 se resumen los tipos de afección EM, así como la localización más frecuente de los PEM.

El crecimiento local es el mecanismo más frecuente y consiste en la aparición de masas de partes blandas a partir de lesiones óseas, en particular en vértebras, esternón, costillas, calota craneal o pelvis[3]. La diseminación hematógena puede dar lugar a: 1) grandes nódulos subcutáneos, únicos o múltiples, de apariencia violácea, consecuencia de su intensa vascularización; 2) multitud de pequeños nódulos en piel, hígado, mama o riñón, aunque cualquier órgano puede verse afectado; 3) infiltración de ganglios linfáticos; y 4) afección del sistema nervioso central (SNC). La afección leptomeníngea se observa en alrededor del 1% de los casos[10]. Los hallazgos más frecuentes consisten en paraparesia, síntomas derivados de hipertensión intracraneal, parálisis de pares craneales y/o confusión mental[10]. En el examen del líquido cefalorraquídeo se pueden observar células plasmáticas, en general de aspecto plasmablástico, y la proteína monoclonal. Los pacientes con afección del SNC tienen una mediana de supervivencia de tan sólo 3 meses[10].

Procedimientos quirúrgicos practicados durante el curso de la enfermedad pueden facilitar la aparición de plasmocitomas. De hecho, se han observado sobre cicatrices de laparotomía o inserción de catéteres, precediendo a recaídas sistémicas[3]. Se ha especulado que el proceso inflamatorio que acompaña al daño tisular puede facilitar la migración de células plasmáticas a la piel y constituir un reservorio de células mielomatosas viables capaces de provocar un plasmocitoma[11]. Los autores de esta revisión han observado que la cirugía sobre el hueso o desplazamientos de fragmentos óseos pueden desencadenar la extensión EM del mieloma[11].

Si se sospecha afección EM se debe efectuar una resonancia magnética (RM) o una tomografía axial computarizada (TAC) urgente, en particular si existe dolor intenso o si se sospecha afección del sistema nervioso en forma de compresión medular o de raíces nerviosas. La tomografía con emisión de positrones combinada con TAC (PET/TAC) puede resultar de gran utilidad en la valoración de la afección EM del MM[12].

Diseminación extramedular en el mieloma múltiple: posibles mecanismos

Los mecanismos que pueden estar involucrados en la diseminación EM del mieloma se exponen en la Tabla 2. La disminución en la expresión de moléculas de adhesión, particularmente VLA-4, CD44 así como la pérdida de CD56, pueden facilitar la diseminación del MM al alterar la adherencia de las células mielomatosas al endotelio de la medula ósea[13]. La disminución en la expresión de selectina-P también puede estar implicada en la progresión EM del MM[3]. Por otra parte, una baja expresión de los receptores de citocinas CCR1, CCR2 y CXCR4 se asocia a enfermedad activa y la disminución de la expresión de tetraspaninas se puede correlacionar con la diseminación de la enfermedad[3]. Varios genes involucrados en la angiogénesis y adhesión, tales como la angiopoyetina-1, Notch3 o fibronectina-1 se ha-

Tabla 2. Posibles mecanismos de diseminación extramedular

Mecanismo	
Disminución de la expresión de moléculas de adhesión	VLA-4, CD44, selectina-P
Disminución de los receptores de citocinas	CCR1, CCR2, CXCR4
Disminución de la expresión de tetraspaninas	CD81, CD82
Aumento de la expresión de la heparanasa-1	↑ Potencial angiogénico y metastásico
Angiogénesis	VEFG, MMP-9, angiopoyetina-1, CD31, endoglina
Vías de activación	Mutaciones en vía clásica o alternativa de NF-κB

MMP-9: matrix metalloproteinase-9*; NF-κB:* nuclear factor-κB*; VEFG:* vascular endothelial growth factor

llan sobreexpresados en los PEM cuando se comparan con el MM[3]. Ello sugiere que el aumento de la actividad angiogénica podría favorecer el crecimiento de la población plasmocelular maligna fuera del microambiente medular.

Características de la población tumoral en localizaciones extramedulares

En las localizaciones EM, las células plasmáticas acostumbran a tener una apariencia inmadura o plasmoblástica. De otro lado, en algunos casos se asiste a un cambio en la secreción de inmunoglobulinas por parte de las células plasmáticas: de la inmunoglobulina monoclonal intacta a cadenas ligeras únicamente (fenómeno de escape de cadenas ligeras). Las células plasmáticas de PEM que se originan en lesiones óseas focales son más diferenciadas (proliferación plasmocítica) que las que se observan en la diseminación metastásica (proliferación plasmablástica). Se ha referido la pérdida de CD56 en los PEM respecto a la proliferación plasmocelular en el mismo paciente[14]. En un estudio, 4 de 9 pacientes con PEM en el momento de la recaída eran portadores de las translocaciones t(4;14) y t(14;16) en las células plasmáticas en medula ósea en el momento del diagnóstico, sin cambios adicionales en los PEM[14]. Contrasta con estos resultados la publicación de López-Anglada *et al*.[15] en la que refieren un paciente que presentaba la deleción 13q y la translocación t(4;14) en la medula ósea y la deleción 17p junto a la deleción 13q y la translocación t(4;14) en plasmocitomas extramedulares. Este paciente alcanzó una respuesta serológica mientras que los PEM no respondieron al tratamiento quimioterápico[15]. En el ensayo clínico del grupo cooperativo PETHEMA el 18% de los pacientes presentaban PEM al diagnóstico y un 22% citogenética de mal pronóstico: t(4;14), t(14;16) y/o del 17p. Con estos datos se podría especular que los pacientes con PEM coinciden con los que presentan citogenética de mal pronóstico. Sin embargo, la proporción de pacientes con citogenética de mal pronóstico fue similar en pacientes con y sin afección EM (24% frente a 21%, respectivamente)[16]. Ello sugiere que las anomalías citogenéticas no se asocian *per se* a afección EM.

Pronóstico y respuesta al tratamiento

La afección EM se asocia a una supervivencia libre de progresión y supervivencia global significativamente más cortas en pacientes tratados con quimioterapia convencional[4,5]. Sin embargo, los pacientes sometidos a autotrasplante tienen una supervivencia similar independientemente de la afección EM[4]. Los pacientes con mieloma "macrofocal", caracterizado por la presencia de múltiples lesiones osteolíticas con o sin masas de tejidos blandos, menos de un 10% de células plasmáticas en medula ósea y con escaso componente M, tienen una mediana de supervivencia de 8 años[17].

En los pacientes de nuevo diagnóstico, la enfermedad EM puede ser sensible al tratamiento inicial y, en particular, al tratamiento con quimioterapia a dosis elevadas seguida de rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica[4,5]. La talidomida no es eficaz en el tratamiento de la afección EM del MM[18]. De otro lado, se ha observado la disociación de la respuesta medular y EM bajo tratamiento con talidomida[18,19]. Por el contrario, se han referido respuestas en pacientes tratados con bortezomib[20]. No se conoce la eficacia de la lenalidomida en el tratamiento de la afección EM del mieloma. Los pacientes de nuevo diagnóstico con afección EM tienen una tasa de progresión con el tratamiento inicial a la de los que no tienen PEM[16]. El régimen terapéutico con el que se observó una menor tasa de progresión en pacientes con PEM fue la asociación de bortezomib/talidomida y dexametasona (VTD)[16].

Posible investigación en la afección extramedular del mieloma múltiple

Existen una serie de preguntas relativas a la afección EM del MM aún no resueltas, como: 1) ¿es la afección EM más frecuente en pacientes tratados con nuevos fármacos?; 2) ¿es distinto el patrón de afección EM en pacientes que han estado expuestos a nuevos fármacos; 3) ¿es realmente más frecuente tras el trasplante alogénico, en particular tras el Allo-RIC, que tras el trasplante autólogo?; 4) ¿cuál es la mejor aproximación terapéutica en el MM en recaída con afección EM?; 5) ¿cuál debería ser el tratamiento de primera línea en pacientes con afección EM?; y 6) ¿cuál es la eficacia de los regímenes terapéuticos denominados *lymphoma-like*? Tal vez en pacientes con extensa afección EM inicial el mejor tratamiento podría consistir en VTD-PACE y, en los pacientes en recaída con afección EM, ya resistente a los fármacos con actividad propiamente antimieloma, el PACE (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida y etopósido) sería el tratamiento de elección.

Por lo que se refiere a la investigación traslacional, serían cuestiones clave: 1) ¿podrían estudios genómicos identificar pacientes con MM con potencial de diseminación EM?; 2) ¿cuáles son los mecanismos implicados en la diseminación hematógena en el MM?; 3) ¿son estos mecanismos distintos a los implicados en la extensión local a partir de la afección ósea?; y 4) ¿cuáles son los mecanismos implicados en el crecimiento tumoral y supervivencia de la población plasmocelular en las localizaciones EM? Una vez establecida la localización EM, aspectos esenciales son el estudio

molecular de la clona plasmocelular, incluyendo tanto estudios de expresión génica como epigenéticos y, en particular, estudios de sensibilidad y resistencia a fármacos. En este sentido, se están llevando a cabo estudios en animales de experimentación que, con toda seguridad, contribuirán al descubrimiento de nuevos fármacos activos en la afección EM del mieloma[3].

Referencias bibliográficas

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2962-72.
2. Azar HA. Pathology of multiple myeloma and related disoreders. En: Azar HA, Potter M (Eds.). Multiple myeloma and related disorders. Vol. 1. Hagerstown, Maryland: Harper & Row; 1973. pp: 1-85.
3. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread and treatment approach. J Clin Oncol 2011 Sep 6. [Epub ahead of print].
4. Wu P, Davies F, Boyd K, et al. The impact of extramedullary disease at presentation in the outcome of myeloma. Leuk Lymphoma 2009; 50: 230-35.
5. Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Ann Oncol 2009; 21: 325-30.
6. Bladé J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 patients. J Clin Oncol 1994; 12: 2398-404.
7. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol 1996; 93: 345-51.
8. Pérez-Simón JA, Sureda A, Fernández-Avilés F, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. Leukemia 2006; 20: 542-5.
9. Raanani P, Shpilberg O, Ben-Bassat I. Extramedullary disease and targeted therapies for haematological malignancies: is the association real? Ann Oncol 2007; 18: 7-12.
10. Fassas AB, Ward S, Muwalla F, et al. Myeloma of the central nervous system: strong association with unfavourable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features. Leuk Lymphoma 2004; 45: 291-300.
11. Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, et al. Extensive soft-tissue involvement by plasmablastic myeloma arising from displaced humeral fractures. Eur J Haematol 2010; 85: 448-51.
12. Dimopoulos MA, Terpos E, Comenzo RL, et al. International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Leukemia 2009; 23: 1545-56.
13. Vande Broek I, Leleu X, Schots R, et al. Clinical significance of chemokine receptor (CCR1, CCR2 and CXCR4) expression in human myeloma cells: the association with disease activity and survival. Haematologica 2006; 91: 200-6.
14. Katadritou E, Gastari V, Verrou E, et al. Extramedullary (EMD) relapse in unusual locations in multiple myeloma: is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome? Leuk Res 2009; 33: 1137-40.
15. López Anglada L, Gutiérrez NC, et al. P53 deletion may drive the clinical evolution and treatment response in multiple myeloma. Eur J Haematol 2010; 84: 359-61.
16. Rosiñol L, Cibeira MT, Martínez J, et al. Thalidomide/Dexamethasone (TD) vs. Velcade/Thalidomide/Dexamethasone (VTD) vs. VBMCP/VBAD/Velcade as induction regimens as induction regimens prior autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a phase III PETHEMA/GEM trial. Blood 2009; 114: abstract 130.
17. Dimopoulos MA, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Macrofocal multiple myeloma in young patients: a distinct entity with favorable prognosis. Leuk Lymphoma 2006; 47: 1553-6.
18. Rosiñol L, Cobeira MT. Bladé J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. Haematologica 2004; 89: 832-6.
19. Anagnostopoulos A, Gika D, Hamilos G, et al. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with thalidomide-based regimens: identification of prognostic factors. Leuk Lymphoma 2004; 45: 2275-9.
20. Rosiñol L, Cibeira MT, Uriburu C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. Eur J Haematol 2006; 76: 405-8.