



AVANCES EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE

MARTA GONZÁLEZ MARTÍNEZ

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2019-2020

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

Avances en el tratamiento actual del Mieloma Múltiple

Autora: Marta González Martínez

Tutora: Catalina Alarcón de la Lastra Romero

Revisión bibliográfica

En Sevilla, junio 2020

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica maligna que se caracteriza por la proliferación en la médula ósea de un clon de células plasmáticas que producen y secretan una paraproteína monoclonal detectada en suero y/u orina. Su evolución implica normalmente un desarrollo inicial desde una gammapatía monoclonal de significado incierto, pasando por un mieloma latente hasta desembocar en lo que se conoce como MM, cuyas manifestaciones clínicas se basan en una sintomatología denominada "CRAB" que incluye hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesión ósea. El objetivo es conocer el tratamiento farmacológico actual del MM. Los grandes avances farmacológicos han conseguido incrementar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Actualmente, inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores, inhibidores de la histona deacetilasa y anticuerpos monoclonales usados en combinación, son el arsenal terapéutico para combatir el MM. El tratamiento es muy complejo. Los pacientes con MM recién diagnosticado se dividen dependiendo de si son candidatos o no a someterse a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aquellos candidatos a trasplante, empiezan con un tratamiento de inducción (bortezomib/lenalidomida/dexametasona), éste es seguido de altas dosis de melfalán y posterior trasplante, y si fuera necesaria la consolidación con ciclos de inducción. El tratamiento de elección para el mantenimiento es lenalidomida o bortezomib. Por otro lado, hoy en día los pacientes que no se someten a trasplante siguen un esquema de inducción y posterior mantenimiento con los mismos fármacos de elección usados por los otros pacientes. Inevitablemente, los pacientes recaen y se vuelven refractarios al tratamiento, por lo que los ensayos clínicos, la repetición del trasplante o nuevas combinaciones farmacológicas son la mejor opción. Las terapias combinadas con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el tumor y su microambiente, y la inmunoterapia adoptiva (terapia CAR- T) son el futuro para lograr la curación de esta enfermedad.

Palabras claves: mieloma múltiple, etiopatogenia, tratamiento farmacológico, trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Visión general del mieloma múltiple (MM)	3
1.2. Etiopatogenia	4
1.3. Fisiopatología	5
1.4. Manifestaciones clínicas	6
1.5. Epidemiología.....	7
1.6. Evolución hacia el MM	7
1.7. Diagnóstico y estadiaje del MM	9
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGÍA	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
4.1. Grupos de fármacos activos en MM	13
• Quimioterápicos convencionales: Agentes alquilantes y antraciclinas	13
• Corticosteroides	14
• Inmunomoduladores (IMiDs)	14
• Inhibidores del proteasoma (IP).....	17
• Inhibidores de la histona deacetilasa (iHDAC)	20
• Anticuerpos monoclonales (AcM).....	21
• Otros fármacos.....	23
4.2. Tipos de tratamiento.....	24
4.2.1. Pacientes candidatos a TPH	24
4.2.1.1. Tratamiento de inducción	25
4.2.1.2. Tratamiento con HDT seguido de ASCT y consolidación.....	26
4.2.1.3. Tratamiento de mantenimiento.....	27
4.2.2. Pacientes NO candidatos a TPH	28
4.2.2.1. Tratamiento de inducción	28
4.2.2.2. Tratamiento de mantenimiento.....	29
4.2.3. Tratamiento de soporte	30
4.2.4. Tratamiento de MM en recaída o refractario (RRMM).....	31
4.3. Nuevas perspectivas farmacológicas	33
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAGÍA	36

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

MM: Mieloma múltiple	EMA: Agencia Europea del Medicamento (siglas en inglés)
Ig: Inmunoglobulina	NF-kB: factor nuclear kappa B
RANK: receptor activador del factor kappa B	GC: glucocorticoides
IL-6: interleucina 6	Células NK: células asesinas naturales
IL-1β: interleucina 1 β	Células NKT: células T asesinas naturales
IL-2: interleucina 2	IP: inhibidores del proteasoma
IFG-1: factor de crecimiento insulínico de tipo 1	IMiDs: inmunomoduladores
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular	iHDAC: inhibidores de la histona deacetilasa
TNF α y β: factores de necrosis tumoral α y β	AcM: anticuerpos monoclonales
GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto	CDC: citotoxicidad dependiente del complemento
MMQ: mieloma latente/ asintomático/ quiescente	ACDP: fagocitosis celular dependiente de anticuerpos
FLC: relación anormal de cadena ligera libre	ACDD: citotoxicidad mediada por anticuerpos
CP: células plasmáticas	NDMM: mieloma múltiple de diagnóstico reciente
CM: componente monoclonal	TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
LDH: lactato deshidrogenasa	HDT: terapia a altas dosis (siglas en inglés)
SPEP: electroforesis de proteínas en suero	ASCT: trasplante autólogo de células madres (siglas en inglés)
FISH: Hibridación fluorescente in situ	Auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
NCCN: National Comprehensive Cancer Network (siglas en inglés)	Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
FDA: Agencia de Medicamentos y Alimentación de Estados Unidos (siglas en inglés)	RRMM: mieloma múltiple en recaída o refractario al tratamiento
	SLP: supervivencia libre de progresión
	SG: supervivencia general

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Visión general del mieloma múltiple (MM)

El MM es una neoplasia hematológica maligna de células plasmáticas (CP) residentes en la médula ósea (Shain y Dalton, 2012). Se produce por una degeneración maligna de las CP las cuales en condiciones normales representan el extremo final de la línea madurativa de los linfocitos B (AEAL, 2017; Bianchi y Munshi, 2015), las cuales producen anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) que ayudan al organismo a combatir infecciones, destruyendo los agentes patógenos.

Las CP anormales o células mielomatosas generan solamente un tipo de anticuerpo que se conoce como: inmunoglobulina monoclonal, componente monoclonal (proteína M), pico M o paraproteína (American Cancer Society, 2020) (**Figura 1**).

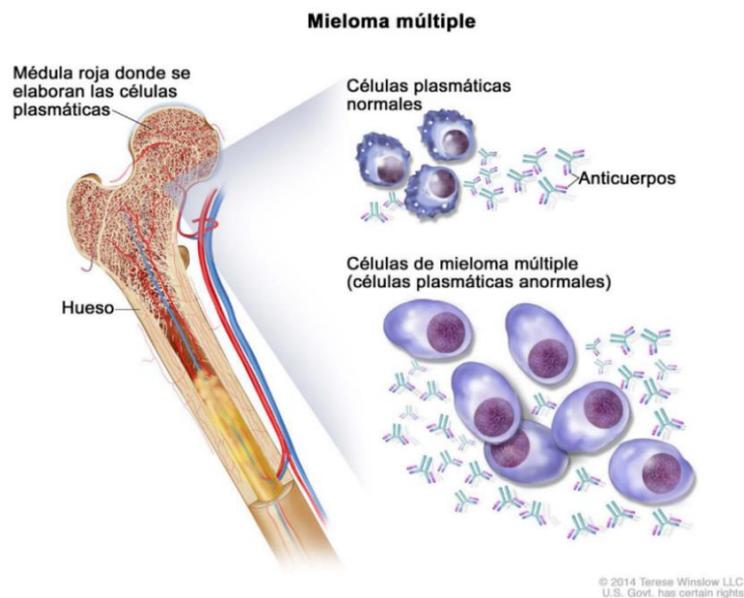


Figura 1. Diferencias entre células plasmáticas normales y células plasmáticas anormales o mielomatosas (National Cancer Institute, 2020).

La producción de esta paraproteína no ofrece ningún beneficio. Como se secreta de manera anormal, aumenta su producción en detrimento del resto de Ig las cuales ven disminuida su producción. Como consecuencia de esto, se interfiere en el funcionamiento normal de la médula ósea y el sistema inmune se debilita, y no realiza su función defensiva correctamente (Comunidad Española de Pacientes con Mieloma, 2020). Por tanto, el MM se caracteriza por la infiltración de CP monoclonales en la médula ósea que secretan Ig monoclonales o paraproteínas que se pueden encontrar en la sangre y/o la orina. La acumulación de estas Ig desencadena una disfunción orgánica de ciertos tejidos y órganos (Pinto et al., 2020).

1.2. Etiopatogenia

La causa del mieloma múltiple es desconocida. La aparición de esta neoplasia es consecuencia de varios sucesos oncogénicos referentes a la serie linfocítica B (Charlot-Lambrecht et al., 2012). Se distinguen dos tipos de anomalías citogenéticas en el MM: primarias y secundarias.

PRIMARY GENETIC EVENTS	SECONDARY GENETIC EVENTS	OTHER GENETIC ALTERATIONS																																																
<p> Hyperdiploidy (30-45%): Chromosomal abnormalities at Ch 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 and 21</p> <p> IgH translocations at Ch14q32 (55-70%):</p> <table border="0"> <tr> <td>Translocations:</td> <td>Target genes:</td> </tr> <tr> <td>t(4;14);4p16.3</td> <td>FGFR3/MMSET</td> </tr> <tr> <td>t(11;14);11q13</td> <td>CCND1</td> </tr> <tr> <td>t(14;16);16q23</td> <td>MAF/CCND2</td> </tr> <tr> <td>t(6;14);6p21</td> <td>CCND3</td> </tr> <tr> <td>t(14;20);20q11</td> <td>MAFB</td> </tr> </table>	Translocations:	Target genes:	t(4;14);4p16.3	FGFR3/MMSET	t(11;14);11q13	CCND1	t(14;16);16q23	MAF/CCND2	t(6;14);6p21	CCND3	t(14;20);20q11	MAFB	<table border="0"> <tr> <td> Monosomies:</td> <td> Target genes:</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 13</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 14</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 17</td> <td>-</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td> Deletions:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Chromosome 17p</td> <td>TP53</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 1p</td> <td>FAM46C/CDKN2C</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 13q</td> <td>BRCA2/RB1</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 12p</td> <td>CDKN1B</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 16q</td> <td>WWOX</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 11q</td> <td>BIRC2/3/MMP</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td> Duplications:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Chromosome 1q</td> <td>CKSB1</td> </tr> </table>	 Monosomies:	 Target genes:	Chromosome 13	-	Chromosome 14	-	Chromosome 17	-	 Deletions:		Chromosome 17p	TP53	Chromosome 1p	FAM46C/CDKN2C	Chromosome 13q	BRCA2/RB1	Chromosome 12p	CDKN1B	Chromosome 16q	WWOX	Chromosome 11q	BIRC2/3/MMP	 Duplications:		Chromosome 1q	CKSB1	<p> Other genetic events:</p> <p>Abnormal miRNA expression Other secondary rearrangements Myc upregulation</p> <div style="background-color: #ffc107; padding: 5px; text-align: center;">RECURRENT MUTATIONS</div> <table border="0"> <tr> <td>NRAS</td> <td>DIS3</td> </tr> <tr> <td>KRAS</td> <td>RB1</td> </tr> <tr> <td>BRAF</td> <td>CCND1</td> </tr> <tr> <td>TRAF</td> <td>CDKN2A</td> </tr> <tr> <td>TP53</td> <td>CDKN2C</td> </tr> </table>	NRAS	DIS3	KRAS	RB1	BRAF	CCND1	TRAF	CDKN2A	TP53	CDKN2C
Translocations:	Target genes:																																																	
t(4;14);4p16.3	FGFR3/MMSET																																																	
t(11;14);11q13	CCND1																																																	
t(14;16);16q23	MAF/CCND2																																																	
t(6;14);6p21	CCND3																																																	
t(14;20);20q11	MAFB																																																	
 Monosomies:	 Target genes:																																																	
Chromosome 13	-																																																	
Chromosome 14	-																																																	
Chromosome 17	-																																																	
 Deletions:																																																		
Chromosome 17p	TP53																																																	
Chromosome 1p	FAM46C/CDKN2C																																																	
Chromosome 13q	BRCA2/RB1																																																	
Chromosome 12p	CDKN1B																																																	
Chromosome 16q	WWOX																																																	
Chromosome 11q	BIRC2/3/MMP																																																	
 Duplications:																																																		
Chromosome 1q	CKSB1																																																	
NRAS	DIS3																																																	
KRAS	RB1																																																	
BRAF	CCND1																																																	
TRAF	CDKN2A																																																	
TP53	CDKN2C																																																	

Figura 2. Alteraciones citogenéticas destacadas en el MM (Pinto et al., 2020).

Los dos tipos principales de anomalías primarias son: hiperdiploidías y translocaciones, que implican a los genes de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina (IgH) (Rajan y Rajkumar, 2015). Las mutaciones cromosómicas hiperdiploides constituyen un gran porcentaje de las mutaciones primarias siendo destacadas las trisomías de los cromosomas impares (3,5,7,9,11,19,21). No obstante, las anomalías más frecuentes (>50 %) son las translocaciones que implican la IgH del cromosoma 14q32 entre las que se incluyen distintos subtipos a destacar: t(14;16), t(4;14), t(11;14), t(14;20) y t(6;14) (**Figura 2**) (Munshi et al., 2019) (Barwick et al., 2019).

Las anomalías secundarias se asocian con la progresión de la enfermedad y se adquieren de forma tardía. Destacan las monosomías (monosomía del 13q), la ampliación del cromosoma 1q y las deleciones de los cromosomas 13q o 17p que pueden activar vías oncogénicas o disminuir la actividad de supresión tumoral de genes (Alanazi et al., 2020; Chan y Chan, 2017; Rajan y Rajkumar, 2015). Existen otras alteraciones asociadas a genes mutados como son: N-RAS, K-RAS, B-RAF, TP53, mutaciones relativas a genes de ciclinas y eventos genéticos aberrantes adicionales relacionados con anomalías de microARN (Munshi et al., 2019; Pinto et al., 2020).

En cuanto a la estratificación del riesgo citogenético, los pacientes que presentan trisomías, t(11;14), t(6;14) se consideran de riesgo estándar mientras que pacientes con deleción 17p o translocaciones t(4;14), t(14;16) y t(14;20) deben ser considerados MM de alto riesgo (Rajkumar et al., 2014).

1.3. Fisiopatología

En el MM, como se ha comentado, la proliferación plasmocítica se acompaña de una inhibición de la linfopoyesis B normal la cual es responsable de una disminución del nivel de Ig policlonales y en consecuencia de un aumento del riesgo de padecer infecciones. A su vez también genera una supresión de la hematopoyesis normal (Charlot-Lambrecht et al., 2012).

La proteína monoclonal producida por las células mielomatosas se acumula preferentemente en el riñón provocando insuficiencia renal. No obstante, pueden desencadenarla otros factores como la hipercalcemia, la deshidratación, medicamentos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos), infecciones y, sobre todo, suele ser generada por una excesiva eliminación de cadenas ligeras por la orina que se da especialmente en el MM de Bence-Jones (Charlot-Lambrecht et al., 2012; Fisterra, 2011).

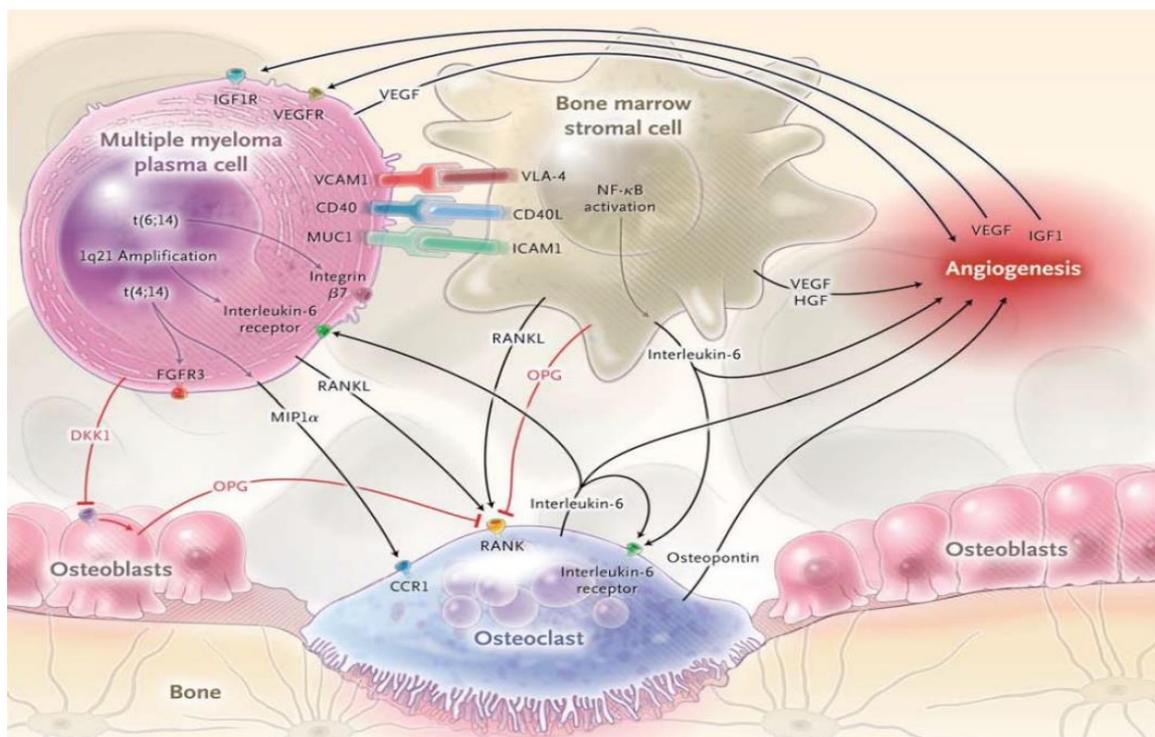


Figura 3. Interacción entre células del MM y la médula ósea (Palumbo et al., 2011)

La expansión de las células plasmáticas malignas provoca enfermedad ósea destructiva al interferir con los mecanismos de resorción ósea (Contte et al., 2010).

En la **Figura 3**, se muestra el mecanismo fisiopatológico de la resorción ósea en el MM, que se fundamenta en un aumento en la actividad osteoclástica y una disminución de los osteoblastos, debido a la hiperactividad del receptor activador del factor kappa B (RANK) y a su ligando (RANK-

L), es decir, a una amplificación de la vía Rank, que junto a la acción de la proteína inflamatoria macrofágica 1 alfa (MIP1 α) activan a los osteoclastos.

Por otro lado, al crecer el tumor se sintetiza Dickkopf- 1 (DKK1), que es un factor que inhibe la vía de señalización Wnt, esencial para la funcionalidad de los osteoblastos. Como consecuencia, la formación ósea se resiente generándose una pérdida neta de masa ósea causando la tríada clásica de la lesión ósea del mieloma: dolor, fracturas patológicas e hipercalcemia (García-Sanz et al., 2007; Palumbo et al., 2011).

Además, en el microambiente de la médula ósea encontramos citocinas tales como la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 beta (IL-1 β), la interleucina 11 (IL-11), el factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IFG-1), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y los factores de necrosis tumoral alfa y beta (TNF- α y TNF- β) las cuales contribuyen a la supervivencia de las células tumorales, inhibiendo la apoptosis celular y favoreciendo la angiogénesis (Yang y Lin, 2015).

1.4. Manifestaciones clínicas

Los principales síntomas en la clínica del MM se basan en una sintomatología denominada CRAB que incluye hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesión ósea. En torno al 80% de los pacientes con MM padecen anemia normocítica y normocrómica, la cual provoca debilidad, disnea, mareos y fatigabilidad. También cursa con trombocitopenia que puede causar hemorragias y hematomas. La leucopenia y la hipogammaglobulinemia conduce a un aumento de infecciones prolongadas debido a la inmunosupresión humoral que sufren estos pacientes. El síntoma más frecuente (70%) son los dolores óseos persistentes que afectan fundamentalmente a la columna vertebral y a huesos largos debidos a la presencia de lesiones líticas en el hueso provocadas por el aumento en la activación osteoclástica, osteoporosis, osteopenia o fracturas patológicas. A nivel del sistema nervioso, la compresión medular causada por el aplastamiento vertebral, puede provocar un dolor intenso y repentino en la espalda, así como pérdida de sensibilidad, entumecimiento, sensación de hormigueo y fuerza en las extremidades inferiores. La hipercalcemia causa polidipsia, poliuria, deshidratación, estreñimiento grave, náuseas o vómitos, pérdida de apetito, debilidad, desasosiego y confusión. La insuficiencia renal es de origen multifactorial y aparece en un 25% de los pacientes. Entre las causas destacan la eliminación renal de cadenas ligeras de Ig (proteinuria de Bence-Jones), hipercalcemia, hiperuricemia, deshidratación, infecciones, hiperviscosidad, amiloidosis e infiltración tumoral. La insuficiencia renal causa debilidad, dificultad para respirar, picazón e hinchazón de extremidades inferiores por retención de líquidos.

El síndrome de hiperviscosidad es poco común pero suele cursar con cefalea, fatiga, disnea, exacerbación o desencadenamiento de insuficiencia cardíaca, trastornos visuales, ataxia, vértigo, retinopatía, somnolencia y coma (American Cancer Society, 2020; Munshi et al., 2019).

1.5. Epidemiología

El MM es una enfermedad hematológica rara e incurable que representa el 1% de los cánceres y el 10% de todos los cánceres hematológicos (Pinto et al., 2020). Constituye la segunda neoplasia hematológica más común (Brigle y Rogers, 2017). Presenta una incidencia anual de 4 casos por cada 100.000 habitantes. La edad media de diagnóstico oscila entre 65 y 70 años, siendo sólo un 15 % y un 2% los enfermos menores de 50 y 30 años respectivamente (Bladé et al., 2019). Según diversos estudios, esta neoplasia afecta algo más a los varones (54%) que a las mujeres (46%)(Charlot-Lambrecht et al., 2012). Hay estudios que demuestran que tiene el doble de incidencia en personas de raza negra que en caucásicos (Munshi et al., 2019). En España hay alrededor de 12.000 pacientes con MM y se diagnostican cada año 2.000 casos (Comunidad Española de Pacientes con Mieloma, 2020).

Teniendo en cuenta los datos epidemiológicos anteriormente mencionados, se pueden destacar algunos factores de riesgo que podrían afectar a la probabilidad de padecer MM. Los factores son: edad avanzada, sexo masculino, raza negra, obesidad, antecedentes familiares de mieloma, factores ambientales como exposición a radiaciones e insecticidas, y otras enfermedades de células plasmáticas como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o el plasmocitoma solitario (American Cancer Society, 2020; ESMO, 2017).

1.6. Evolución hacia el MM

El MM forma parte de las enfermedades de las células plasmáticas caracterizadas por la producción de una paraproteína, donde se incluyen también el MM sintomático, el MM latente/quiescente/asintomático (MMQ), la GMSI, el plasmocitoma solitario, la amiloidosis sistémica, el síndrome de POEMS y la macroglobulinemia de Waldenström (AEAL, 2017).

El MM puede ser consecuencia de la transformación maligna de células plasmáticas del centro germinal. Durante su desarrollo, se atraviesa por varios estadios premalignos que pueden desembocar en el MM (**Figura 4**). La GMSI se define por presentar un componente monoclonal (CM) en suero < 3 g/dL y/o una anormal relación de cadena ligera libre (FLC) (<0.26 o >1.65), un porcentaje de CP medulares $< 10\%$ y ausencia de signos y manifestaciones clínicas definitorias

de mieloma. La GMSI no requiere tratamiento, pero el paciente debe ser monitorizado y controlado por la posible progresión a MM (Brigle y Rogers, 2017).

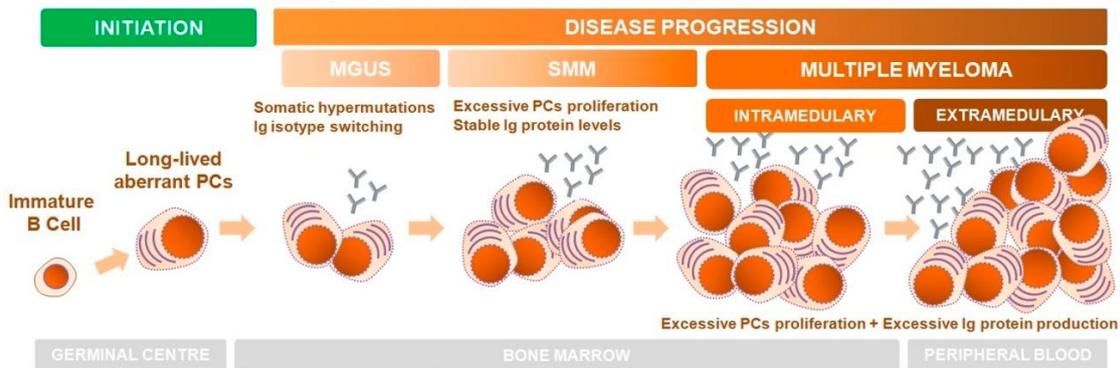


Figura 4. Biología del desarrollo y progresión del MM (Pinto et al., 2020)

A medida que la GMSI avanza en camino hacia el MM, entra en una fase caracterizada por una tasa lenta de expansión y sin síntomas evidentes. Esta etapa se denomina MMQ el cual se define en base a unos criterios: un nivel de CM >3 g/dL y/o proteína monoclonal >500 mg/día en orina y/o plasmocitosis medular entre 10%-60% y la ausencia de eventos definitorios de mieloma (criterios CRAB) o amiloidosis. Normalmente, esta fase asintomática no requiere tratamiento sino una vigilancia continua de la enfermedad. Aun así, existen pacientes con MMQ que pueden iniciar terapia sin tener que esperar al desarrollo de características CRAB si las pruebas durante el seguimiento demuestran el desarrollo de otros eventos definitorios de mieloma o la temprana detección de enfermedad ósea vinculada al MM (Manier et al., 2016).

El MM sintomático se caracteriza por una plasmocitosis medular >10% y/o un nivel de CM >3 g/dL y evidencias de al menos uno de los eventos atribuibles al mieloma (criterios CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones

Tabla 1. Criterio diagnóstico del GMSI, MMQ y MM sintomático. Tabla adaptada de Manier et al., 2016.

GMSI	Proteína M en suero <3 g/dL y/o una relación anormal de cadenas ligeras libres (FLC) (<0.26 o >1.65) CP clonales en médula ósea <10% Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis
MMQ	Proteína M en suero >3 g/dL y/o CP clonales en médula ósea 10% - 60% y/o proteína monoclonal urinaria >500 mg/ 24 horas Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis
MM sintomático	-Evidencia de daño orgánico (criterios CRAB): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipercalcemia: Ca 2+ sérico >0.25mmol/L (<1mg/dL) mayor que el límite superior normal o >2.75 mmol/L (11mg/dL) ▪ Insuficiencia renal: creatinina sérica >177 μmol/L (>2mg/dl) ▪ Anemia: hemoglobina > 2g/dL por debajo del límite inferior normal o un valor de hemoglobina < 10 g/dl ▪ Lesiones óseas: una o más lesiones óseas observadas en radiografías, TC o PET/TC -CP clonales en la médula ósea ≥60% -Cociente entre FLC séricas afectadas y no afectadas ≥ 100% - ≥ 1 lesiones focales en IRMN

óseas) (Charlot-Lambrecht et al., 2012). También se considera MM sintomático cuando el paciente presenta uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad incluso en ausencia de CRAB: un porcentaje de CP clonales en la médula $\geq 60\%$, cociente entre FLC séricas afectadas y no afectadas ≥ 100 y un estudio de resonancia magnética donde se observe más de una lesión focal superior a 5mm (**Tabla 1**) (Manier et al., 2016; Rajkumar et al., 2014).

Existen formas clínicas especiales del MM entre los que destacan el plasmocitoma solitario, el mieloma no secretor y la leucemia de células plasmáticas. En el plasmocitoma solitario aparece una infiltración de CP bien delimitada en un tejido concreto pudiendo estar ubicado en hueso (plasmocitoma óseo) o en un tejido blando (plasmocitoma extraóseo) con componente M detectable en mínima cantidad, y sin afectación medular. El plasmocitoma óseo es una lesión osteolítica única sin plasmocitosis medular. Existe un porcentaje de pacientes con plasmocitoma, comprendido entre el 10 y el 50%, que tras años de seguimiento terminan evolucionando a MM. El mieloma no secretor es infrecuente, pero se caracteriza por lesiones óseas y una plasmocitosis medular sin componente monoclonal sanguíneo o urinario.

Por último, la leucemia de células plasmáticas es una evolución terminal del MM extramedular en el cual se encuentran altos niveles de CP malignas circulando en sangre e invadiendo otros tejidos como el líquido pleural. Es el trastorno de CP más agresivo y presenta un pronóstico muy desfavorable (Pinto et al., 2020).

1.7. Diagnóstico y estadiaje del MM

Para el diagnóstico del MM se realizan una serie de pruebas:

- **Anamnesis y examen físico:** consiste en examinar y revisar el estado general de salud del paciente e identificar cualquier signo de enfermedad (National Cancer Institute, 2020).
- **Pruebas de laboratorio:**
 - Hemograma completo: recuento de eritrocitos, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación glomerular (VSG).
 - Bioquímica hematológica completa: valorar en suero de creatinina, calcio, albúmina, proteínas totales, ácido úrico y lactato deshidrogenasa (LDH). Es importante conocer los niveles de β -2-microglobulina en suero ya que es una proteína secretada por las células del mieloma. Sirve como un indicador útil del pronóstico del paciente ya que valores altos indican que la enfermedad está más avanzada, pudiendo tener un peor pronóstico (American Cancer Society, 2020).
 - Estudio de proteínas en suero: Las Ig presentan una estructura específica, constan de dos cadenas pesadas (IgH) y dos cadenas ligeras (IgL). Hay cinco isotipos de cadenas pesadas: IgG, IgA, IgD, IgE e IgM y dos isotipos de cadenas ligeras: Kappa (κ) y Lambda (λ) (Munshi

et al., 2019). Su estudio se lleva a cabo mediante diversas técnicas: en primer lugar, se procede a la cuantificación de Ig en suero, para detectar y medir la cantidad de un anticuerpo monoclonal en sangre mediante la técnica de electroforesis de proteínas en suero (SPEP). También se usa la inmunofijación o inmunolectroforesis para determinar el tipo exacto de anticuerpo anormal (American Cancer Society, 2020). Alrededor del 55% de los MM es de isotipo IgG, el 25% de isotipo IgA, el 15% corresponde al mieloma de cadenas ligeras o mieloma de Bences-Jones (BJ) y el 5% restante está constituido por variantes infrecuentes como son el isotipo IgE e IgD y con aún menos frecuencia el isotipo IgM (Charlot-Lambrecht et al., 2012). También es común medir en sangre los niveles de cadenas ligeras libres para detectar mieloma o amiloidosis de cadenas ligeras. Es una prueba muy útil en los casos en los que no se encuentra proteína M mediante la SPEP ya que cuantifica los niveles de anticuerpos intactos, pero no puede medir sólo las cadenas libres. Este ensayo calcula el índice de cadenas ligeras libres, el cual se utiliza para saber si hay un tipo de cadena ligera más que el otro. Normalmente, el índice es 1 pero si hay más de un tipo de cadena ligera que de otro, el índice será diferente lo que puede ser un signo de mieloma (American Cancer Society, 2020).

- Análisis de orina: se obtiene una muestra de orina de rutina para identificar si se ha filtrado proteína de BJ a través del riñón. También se pedirá una muestra de orina obtenida durante un período de 24 horas para cuantificar la cantidad de cadenas ligeras presente. Estos parámetros se miden por electroforesis de proteínas en orina (UPEP) e inmunofijación en orina (American Cancer Society, 2020).

➤ **Tipos de biopsias:**

- Biopsia y aspiración de médula ósea. Consiste en anestesiar una zona de la piel para insertar una aguja en el hueso de la cadera del paciente y extraer muestras de sangre, hueso y médula ósea para examinarlas bajo un microscopio, y verificar si hay CP anormales.

Al aspirado también se le puede realizar otra serie de pruebas:

-Análisis citogenético: consiste en examinar los cromosomas de las células de la médula ósea.

Se cuenta el número de cromosomas y se observa si hay algún posible cambio.

-Citometría de flujo: sirve para medir el número de células de una muestra, el porcentaje de células vivas y determinar ciertas características de las células (tamaño y forma), y la presencia de marcadores tumorales en la superficie celular. Esta prueba se usa para diagnosticar y tratar ciertos tipos de cáncer.

-Hibridación fluorescente in situ (FISH): es un ensayo muy preciso. Utiliza reactivos de tinción por fluorescencia que únicamente se adhieren a ciertas partes de los cromosomas. La prueba

FISH puede encontrar la mayoría de los cambios cromosómicos como son translocaciones y deleciones (National Cancer Institute, 2020).

- Biopsia por aspiración con aguja fina. Se utiliza para extraer una pequeña cantidad de tejido de un tumor o ganglio linfático. Si el tumor está localizado en un sitio profundo, se puede guiar la aguja mientras se observa en una tomografía computarizada. Presenta una desventaja ya que la aguja fina no puede extraer tejido suficiente para un diagnóstico definitivo.
- Biopsia por punción con aguja gruesa. Es similar a la anterior, aunque se usa una aguja de mayor calibre y se extrae una muestra de tejido mayor (American Cancer Society, 2020).
- **Estudio por imágenes**
 - Serie del esqueleto: se realizan radiografías (rayos X) de todos los huesos del paciente.
 - Imágenes por resonancia magnética nuclear (IRMN): muestran imágenes detalladas de los tejidos blandos corporales.
 - Tomografía axial computarizada (TC): proporciona una serie de imágenes detalladas de los órganos o tejidos desde ángulos diferentes.
 - Tomografía por emisión de positrones (PET): sirve para localizar células de tumores malignos. A menudo se combina con una TC y pasa a denominarse tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC) (National Cancer Institute, 2020).

Con respecto al estadiaje del MM cabe resaltar que existen diversos sistemas de estadificación como el Sistema de estadificación de Durei-Salmon o el Sistema de Estadificación Internacional (ISS). Este último se basa en la combinación de dos parámetros: la β -2-microglobulina y la albúmina. Ambas proteínas se encuentran presentes en sangre y poseen alta capacidad pronóstica. Actualmente, se usa una modificación del ISS denominada ISS revisado (R-ISS) que combina el ISS con las anomalías cromosómicas detectadas mediante FISH y la concentración sérica de LDH (Palumbo et al., 2015). El R-ISS clasifica el mieloma en tres estadios diferentes donde se pronostica la supervivencia relativa del paciente (**Tabla 2**).

Tabla 2 .Sistema internacional de estadificación revisado (R-ISS).
Tabla adaptada de Palumbo et al.,2015.

Estadios	R-ISS	Supervivencia global
I	β 2-Microglobulina sérica <3.5 mg/L Albúmina sérica \geq 3.5 g/dL LDH normal Ausencia de alto riesgo citogenético	62 meses
II	Ni el estadio I ni III	44 meses
III	β 2-Microglobulina sérica \geq 5.5 mg/L LDH elevada Alto riesgo citogenético \rightarrow presencia de anomalías cromosómicas mediante FISH: deleción 17p y/o traslocación t (4;14) y/o traslocación t (14;16)	29 meses

2. OBJETIVOS

En la última década, los avances en el MM y los nuevos fármacos que se han ido desarrollando, han permitido que la esperanza de vida de los pacientes haya aumentado de forma significativa. El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico actual en pacientes con MM. Para ello, se especifican varios objetivos parciales:

- Recopilar información sobre las distintas terapias actuales basadas en fármacos selectivos que ataquen de forma específica a las células mielomatosas, y encontrar las mejores combinaciones entre los distintos fármacos comercializados con el fin de optimizar los tratamientos actuales y evitar resistencias farmacológicas.
- Realizar una búsqueda exhaustiva sobre los fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos en pacientes con MM y futuras posibles dianas farmacológicas.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este estudio, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos, libros, guías clínicas y páginas webs de interés relacionadas con el MM. Para tener acceso a las distintas bases de datos utilizadas, se empleó el portal web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (<https://fama.us.es/>).

Las principales bases de datos en las que se ha buscado información son: PubMed, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Medline y Fisterra. Mediante Google académico se han encontrado páginas webs relacionadas con esta enfermedad entre las que se destacan: American Cancer Society, National Institute Cancer (NCI), Internacional Myeloma Foundation (IMF) y National Comprehensive Cancer Network (NCCN). También se ha buscado información directamente en revistas como Elsevier, The Lancet Oncology o Cancers.

La estrategia de búsqueda está basada en los siguientes descriptores: mieloma múltiple acompañado de diversas palabras como patogénesis, diagnóstico, epidemiología y tratamiento. A su vez, se han buscado los nombres de los distintos grupos farmacológicos implicados en el tratamiento (quimioterápicos convencionales, inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma, anticuerpos monoclonales, etc.) acompañado de MM.

En la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) se encontraron los informes de posicionamiento terapéutico de los distintos fármacos usados en el tratamiento del MM. Las fichas técnicas de estos fármacos fueron proporcionadas por Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Agencia de Medicamentos y Alimentación de Estados Unidos (FDA). Para la búsqueda de las distintas moléculas que se encuentran en ensayo clínico, se buscaron basándose en artículos de revistas y se ha empleado la web clinical trials

(<https://clinicaltrials.gov/>) donde se pueden encontrar todos los ensayos clínicos de interés para el MM.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar de que el MM es una neoplasia incurable, se recomienda un tratamiento farmacológico específico cuando el MM se encuentra en su fase sintomática, lo que se refleja normalmente con un incremento del componente M y/o la aparición inminente de síntomas CRAB. El tratamiento tiene dos propósitos, por un lado, controlar la progresión del MM y por otro lado el control de los síntomas y efectos adversos derivados del tratamiento (Munshi et al., 2019).

El objetivo global del tratamiento es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Munshi et al., 2019). En la última década se han introducido nuevos fármacos destinados al cumplimiento de dicho objetivo (Figura 4).

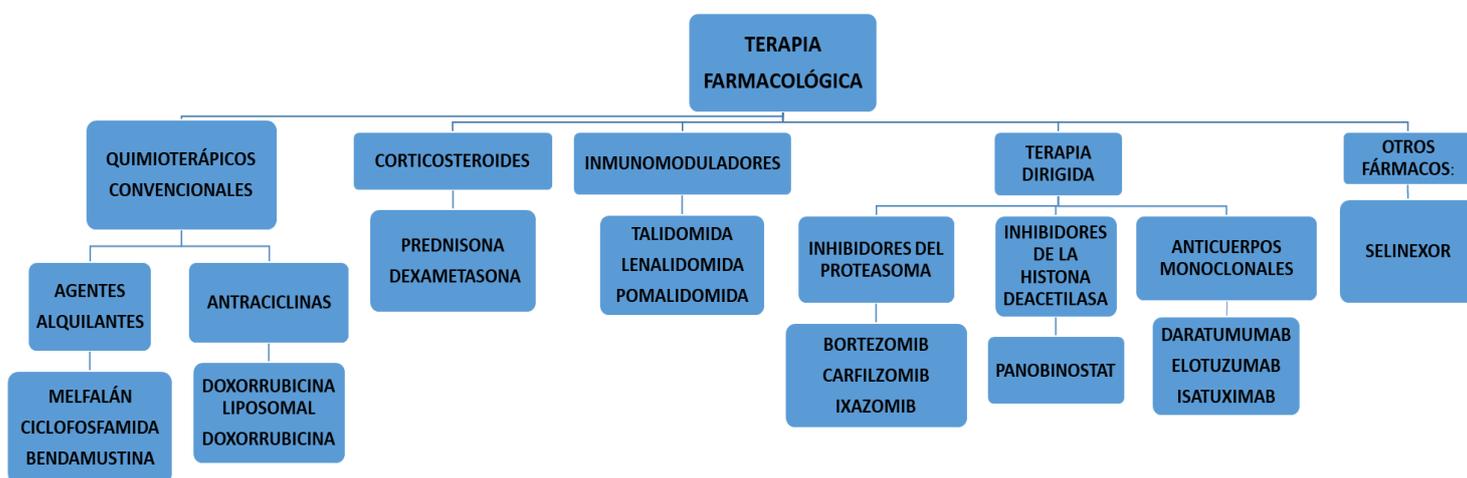


Figura 4. Terapia farmacológica del MM

4.1. Grupos de fármacos activos en MM

- **Quimioterápicos convencionales: Agentes alquilantes y antraciclinas**

Los agentes alquilantes poseen actividad antineoplásica. Son agentes electrofílicos que reaccionan con restos nucleofílicos del ADN bloqueando la síntesis de ADN. Se usan tanto en monoterapia como en combinación. Caben destacar el melfalán, ciclofosfamida y bendamustina en el tratamiento del MM. La combinación melfalán y ciclofosfamida con prednisona sigue siendo básico en el tratamiento de esta enfermedad. En pacientes considerados elegibles para trasplante, es preferible no utilizar melfalán porque dañan las células madre y disminuye la capacidad de reunir estas células para trasplante autólogo. Otro tratamiento de primera línea es ciclofosfamida con bortezomib y dexametasona. Las antraciclinas son agentes citostáticos usados en el tratamiento del cáncer. Destacan doxorubicina (Adriamicina®) y doxorubicina

liposomal (Doxil[®]). Doxorubicina suele asociarse a otros fármacos formando parte de distintos esquemas de quimioterapia clásica (vincristina + adrimicina + dexametasona: VAD) o asociada nuevos fármacos como talidomida o bortezomib. La formulación liposomal de doxorubicina presenta como principal ventaja la disminución de la cardiotoxicidad propia de las antraciclinas (American Cancer Society, 2020; Pinto et al., 2020). Las células tumorales pueden acabar desarrollando resistencias a las terapias tradicionales utilizando diversas estrategias para evitar el sistema inmune, por esta razón, se buscan terapias más específicas.

- **Corticosteroides**

Los glucocorticoides (GC) como dexametasona y prednisona están indicados para el MM como coadyuvante en tratamientos con quimioterapia o radioterapia, y en trasplantes. Pueden usarse solos o en combinación con otros fármacos (American Cancer Society, 2020). Se usan en el tratamiento de MM, debido a las acciones inmunosupresora, antiinflamatoria y propiedades proapoptóticas, es decir, inducen la apoptosis. Los GC pueden penetrar en las CP malignas y activar sus receptores situados en el citoplasma celular. El receptor activado es translocado al núcleo, donde reprime la acción de factores de transcripción que promueven la supervivencia celular como el factor nuclear kappa B (NF- κ B) o la proteína activadora 1 (AP-1) al tiempo que promueve la actividad de los factores proapoptóticos (Alanazi et al., 2020).

Algunos efectos secundarios comunes son: el síndrome de Cushing caracterizado por hiperglucemia, aumento de peso y de apetito, retraso en el crecimiento, hipertensión arterial, aumento del riesgo de infección, osteoporosis, atrofia muscular, fragilidad ósea, retraso en la cicatrización de heridas, atrofia de la piel, hiperpigmentación cutánea, cambio en el estado de ánimo, insomnio, glaucoma, cataratas, gastritis y úlcera péptica entre otros (American Cancer Society, 2020).

- **Inmunomoduladores (IMiDs)**

La introducción de IMiDs persigue una triple acción: la inducción de apoptosis directa frente a células tumorales, la interferencia con las interacciones del tumor con el microambiente celular del estroma medular, y el aumento de la respuesta inmune antitumoral (Fernández-Lázaro et al., 2018).

Las propiedades inmunomoduladoras de estos fármacos reside en la capacidad de aumentar la producción de interleucina 2 (IL-2) que conduce a la activación de linfocitos T y células asesinas naturales (NK), las células T asesinas naturales (NKT) y los linfocitos T auxiliares (CD4+), además disminuyen los niveles de citocinas de TNF- α , IL-1 β e IL-6, retardando así la inflamación proinflamatoria en el MM (Alanazi et al., 2020). El efecto tumoricida se produce a través de la disminución de la producción de citocinas y de factores de crecimiento que conducen a la inte-

rrupción de la ayuda del estroma, la inducción de genes supresores de tumores que ocasiona la parada del ciclo celular y la activación de las caspasas con inducción de apoptosis (Fernández-Lázaro et al., 2018).

El primer fármaco de la generación de IMiD fue talidomida pero se observaron efectos teratogénicos en mujeres embarazadas. Por esta razón, empezó la búsqueda de análogos de este fármaco con aumento de la actividad inmunomoduladora y mejor perfil de seguridad, lo que llevó a desarrollar los nuevos IMiDs como son lenalidomida y pomalidomida que poseen una potencia 50 a 200 veces superior a la de talidomida para estimular los linfocitos T citotóxicos, y las células NK y para disminuir la adhesión de las células plasmáticas al estroma, con la consiguiente reducción en la producción de citocinas e inducción de apoptosis (Fernández-Lázaro et al., 2018).

→ **Talidomida (Thalomid Celgene ®)**: fármaco con actividades inmunosupresora, antiinflamatoria y potencialmente antineoplásica. Los datos de estudios *in vitro* sugieren que sus efectos farmacológicos pueden estar relacionados con la supresión de la producción excesiva de TNF- α y la regulación negativa de la expresión de determinadas moléculas de adhesión intercelular, involucradas en la migración de leucocitos y en la actividad antiangiogénica. Está indicada en combinación con melfalán y prednisona como tratamiento de primera línea de pacientes con MM no tratados de edad \geq 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de talidomida en combinación con melfalán y prednisona son: neutropenia, leucopenia, estreñimiento, somnolencia, parestesia, neuropatía periférica, anemia, linfopenia, trombocitopenia, mareos, disestesia, temblores y edema periférico. Otras reacciones más severas son: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, neuropatía periférica, reacciones cutáneas graves, síncope, bradicardia y mareos. Está totalmente contraindicada en mujeres embarazadas por sus efectos teratógenos (Ficha técnica de Thalomid Celgene ®, 2019).

→ **Lenalidomida (Revlimid ®)**: IMiD de segunda generación, desarrollado para mejorar la eficacia de talidomida. Su mecanismo de acción es unirse directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático ubiquitina-ligasa E3 CRL4CRBN. Esto desencadena selectivamente la ubiquitinación de dos factores de transcripción, Ikaros (IKZF1) y Aiolos (IKZF3), ambos esenciales para la diferenciación de linfocitos B y supervivencia de células MM. Aiolos, es un regulador positivo de las vías de las células mielomatosas, promueve la expresión de una

proteína necesaria para la supervivencia de la célula MM conocida como factor regulador del interferón 4 (IRF4). Aiolos también reprime la expresión de IL-2, una citocina requerida por el sistema inmune realizada por las células NK, células NKT y las células T CD4 + auxiliares. Por lo tanto, al producirse la degradación de la proteína Aiolos por el proteasoma, la lenalidomida promueve la apoptosis de las células malignas y potencia la respuesta inmune del paciente (Figura 5)(Alanazi et al., 2020).

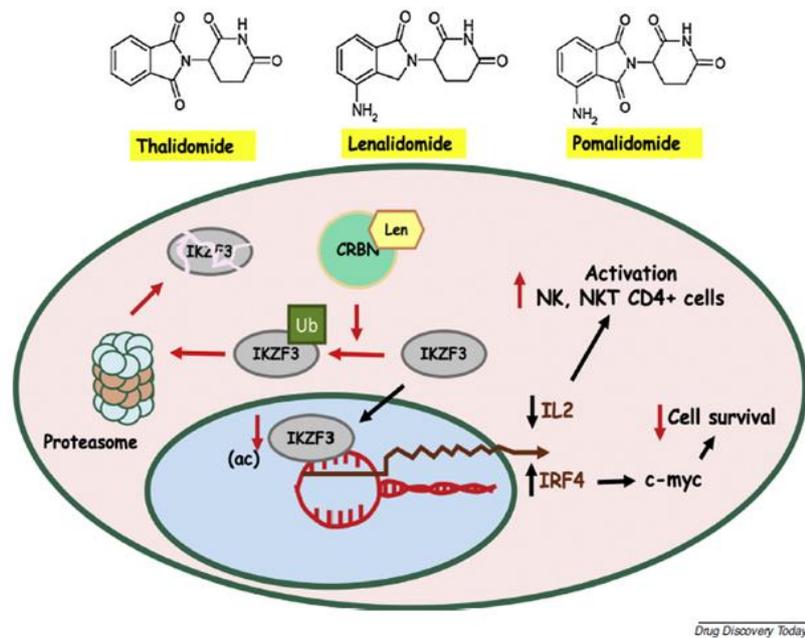


Figura 5. Mecanismo de acción de fármacos IMiDs (Alanazi et al.,2020).

Revlimid® fue aprobado por la FDA en 2005 y está indicado:

- en monoterapia en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.
- en terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona para pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.
- en combinación con dexametasona en pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón, por esta razón, los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave pueden tolerar peor el tratamiento y se debe ajustar la dosis y monitorizar la función renal. Está contraindicado durante el embarazo por su acción teratogena (Ficha técnica de Revlimid®, 2020).

Entre las reacciones adversas graves cabe destacar insuficiencia renal, eventos tromboembólicos, anemia, trombopenia y neutropenia en grado 4 (Agencia Europea de Medicamentos, 2020). Por esta razón, es fundamental hacer una profilaxis contra la trombosis venosa profunda con ácido acetilsalicílico, anticoagulantes orales o heparina de bajo peso molecular (Munshi et al., 2019). Otras reacciones adversas frecuentes son: diarrea o estreñimiento, dolor de espalda, astenia, insomnio, exantema, pérdida de apetito, tos, pirexia, edemas periféricos y espasmos musculares (Ficha técnica de Revlimid[®], 2020).

→**Pomalidomida (Imnovid[®])**: IMiD de nueva generación con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmunomoduladora y capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del MM. Además, inhibe la proliferación de las líneas celulares de MM resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de MM resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Su mecanismo de acción y sus reacciones adversas son muy similares a las de lenalidomida.

Imnovid[®] fue aprobado por la FDA en 2013 y está indicado:

- en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.
- en combinación con dexametasona para pacientes adultos con MM resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento (Ficha técnica de Imnovid[®], 2019).

• **Inhibidores del proteasoma (IP)**

El proteasoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada un 80-90% de proteínas intracelulares ubiquitinadas. El proteasoma 26S contiene al proteasoma 20S que sirve como núcleo catalítico y dos reguladores 19S subunidades las cuales actúan como sitio de reconocimiento y entrada para proteínas destinadas a la proteólisis (**Figura 6**) (Chen et al., 2011; Dou y Zonder, 2014; Kubiczkova et al., 2014). La vía ubiquitina-proteasoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteasoma 26S evita la proteólisis dirigida afectando a múltiples cascadas de señalización intracelular, originando en última instancia la muerte de la célula neoplásica (Ficha técnica de Velcade[®], 2020).

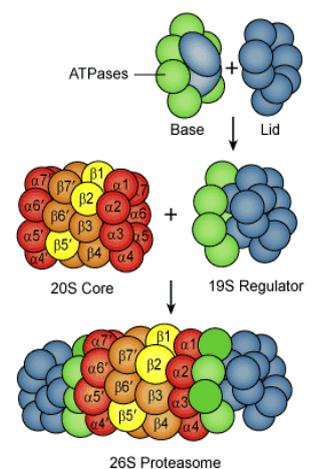


Figura 6. Proteasoma 26S (Kubiczkova et al., 2014)

→**Bortezomib (Velcade ®)**: primer IP aprobado para inhibir de forma selectiva y reversible la actividad quimotripsina del proteasoma 26S en células de mamífero. La inhibición del proteasoma mediada por bortezomib previene la degradación de proteínas pro-apoptóticas y conduce a la apoptosis de células malignas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular. El NF-κB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorigénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celular. Bortezomib suprime la vía de señalización de NF-κB evitando la activación de numerosos genes antiapoptóticos implicados en la progresión del MM. A su vez, conduce a la regulación positiva de NOXA, un miembro pro-apoptótico de la familia Bcl-2 el cual induce la apoptosis de las células mielomatosas (**Figura 7**) (Chen et al., 2011; Ficha técnica de Velcade ®, 2020; Pinto et al., 2020).

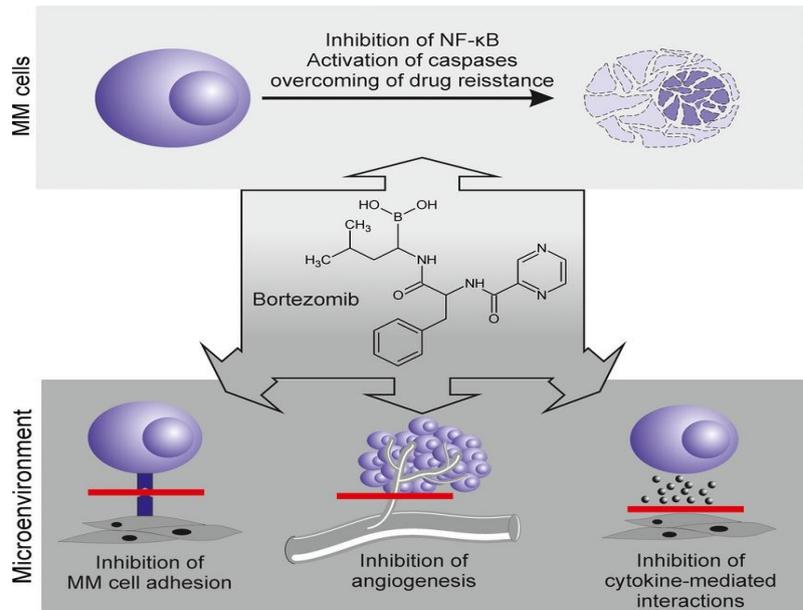


Figura 7. Mecanismo de acción de bortezomib (Kubiczkova et al., 2014)

Los diversos experimentos realizados demuestran que bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células cancerosas y que estas células son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteasoma que las células normales. Este fármaco también interactúa con el microambiente de la médula ósea e inhibe a los osteoclastos, y estimula los osteoblastos aumentando la formación ósea (Ficha técnica de Velcade ®, 2020; Pinto et al., 2020).

Velcade ® fue aprobado por la FDA en 2003. Se administra por vía intravenosa o subcutánea y presenta las siguientes indicaciones:

- en monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o con dexametasona para pacientes adultos con MM en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- en combinación con melfalán y prednisona en pacientes adultos con MM que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con dexametasona o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con MM que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyético (Ficha técnica de Velcade[®], 2020).

El tratamiento con bortezomib presenta algunos efectos adversos entre los cuales cabe destacar: trombocitopenia, neutropenia, anemia, neuropatía periférica, parestesia, visión borrosa, disnea, anorexia, vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, astenia, fiebre y dolor muscular y óseo (Ficha técnica de Velcade[®], 2020). Bortezomib aumenta la susceptibilidad a la infección por herpes zóster y, por tanto, se debe administrar antivirales de forma preventiva. También se ha demostrado que la incidencia de neuropatía periférica es menor cuando se administra bortezomib por vía subcutánea que por vía intravenosa. Por último, este fármaco ha demostrado tener mayor seguridad en pacientes con insuficiencia renal (International Myeloma Foundation, 2016).

→ **Carfilzomib (Kyprolis[®])**: IP de segunda generación aprobado por la FDA en 2012 y utilizado principalmente en casos de MM refractario o recidivante (Alanazi et al., 2020). Es un tetrapéptido que se une de forma selectiva e irreversible a los sitios activos del proteosoma 20S. La inhibición del proteosoma da lugar a una actividad antiproliferativa y proapoptótica en modelos preclínicos de tumores hematológicos. Kyprolis[®] se administra por vía intravenosa y se usa normalmente en combinación con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola en pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo (Ficha técnica de Kyprolis[®], 2020).

Las reacciones adversas más frecuentes son: anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia. Caben destacar reacciones adversas graves como: toxicidad cardíaca y pulmonar, hipertensión pulmonar, disnea, crisis hipertensivas, insuficiencia renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacción asociada a una perfusión, trombocitopenia, insuficiencia hepática, hemorragias gastrointestinales y microangiopatía trombótica (Ficha técnica de Kyprolis[®], 2020).

→ **Ixazomib (Ninlaro[®])**: primer IP oral, altamente selectivo y reversible, aprobado por la FDA en 2015 para el tratamiento de MM recidivante y resistente al tratamiento. Se usa en combinación con lenalidomida y dexametasona, para pacientes adultos que hayan recibido al menos una

terapia previa. Se une principalmente e inhibe la actividad tipo quimiotripsina de la subunidad beta5 del proteasoma 20S (Ficha técnica de Ninlaro[®], 2019). Promueve la inducción de apoptosis e inhibición del ciclo celular dependiente de caspasa, bloquea la vía NF-κB en células MM y bloquea la actividad angiogénica asociada a tumores (Pinto et al., 2020).

Algunos de los efectos secundarios más comunes son: trombocitopenia, neutropenia, neuropatía periférica la cual causa debilidad, entumecimiento y dolor en las manos o los pies, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, edema periférico, erupción cutánea y dolor de espalda (Alanazi et al., 2020).

- **Inhibidores de la histona deacetilasa (iHDAC)**

Existen modificaciones postraduccionales de las histonas como la acetilación en la cadena lateral de residuos de lisina que neutraliza la carga positiva de la lisina, lo que conlleva a una estructura abierta de la cromatina, incrementando la transcripción genética del cromosoma. Por el contrario, la desacetilación de la histona está relacionada con la condensación de cromatina que impide la transcripción del ADN (Alanazi et al., 2020). La familia de enzimas histona deacetilasa (HDAC) regula el nivel de acetilación de las histonas en la cromatina y proteínas no histonas, incluidas muchas proteínas involucradas en la progresión tumoral, el control del ciclo celular, la apoptosis, la angiogénesis y la invasión celular (Tandon et al., 2016).

Entre los iHDAC comercializados se encuentran:

→**Panobinostat (Farydak[®]) (Figura 8)**: es un iHDAC que inhibe la actividad enzimática de la HDAC a concentraciones nanomolares. La inhibición de la actividad de HDAC provoca una mayor acetilación de las histonas, una alteración epigenética que resulta en una relajación de la cromatina, que activa la

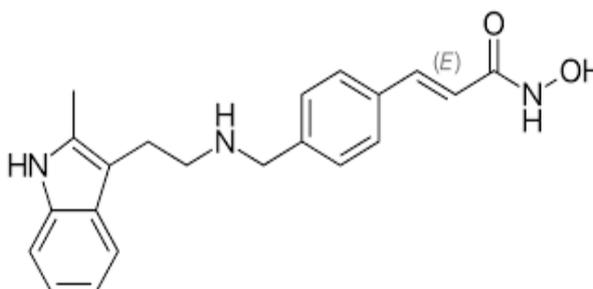


Figura 8. Estructura química de Panobinostat

transcripción. *In vitro*, panobinostat produjo la acumulación de histonas acetiladas y de otras proteínas, produciendo detención del ciclo celular y/o apoptosis de células mielomatosas. Panobinostat mostró una mayor citotoxicidad en células tumorales que en células normales. Farydak[®] fue aprobado en 2015 por la FDA y está indicado en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes adultos con MM refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un inmunomodulador (Ficha técnica de Farydak[®], 2019). Algunos de los efectos adversos son: trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, diarrea, fatiga, neuropatía periférica, náuseas y anemia (Alanazi et al., 2020).

- **Anticuerpos monoclonales (AcM)**

Las terapias basadas en AcM representan un gran avance en el tratamiento del MM. Diversos estudios clínicos han mostrado resultados prometedores en pacientes con enfermedad avanzada, particularmente en combinación con otros agentes terapéuticos. Los AcM disponen de diferentes mecanismos de acción para ejercer su eficacia clínica (Al Hujaily et al., 2016).

→**Daratumumab (Darzalex®)**: AcM humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del MM, así como en otros tejidos y tipos celulares. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática.

Daratumumab inhibe el crecimiento *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. Puede promover la lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad mediada por anticuerpos (ACDD) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ACDP) en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38. Asimismo, induce la apoptosis *in vitro* tras entrecruzamiento mediado por el fragmento Fc. Se observa también un aumento en el número de linfocitos T CD4+ y CD8+ y en los porcentajes de linfocitos en sangre periférica y en la médula ósea con el tratamiento con daratumumab (**Figura 9**) (Ficha técnica de Darzalex®, 2020; Zhang et al., 2017).

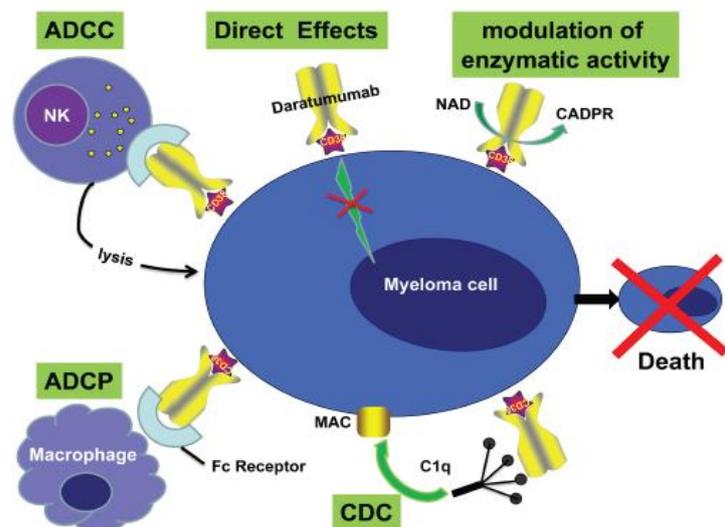


Figura 9. Mecanismo de acción de Daratumumab (Zhang et al., 2017)

Darzalex® fue aprobado en 2015 por la FDA y está indicado:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

- en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.
- en monoterapia para pacientes adultos con MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un IP y un IMiD, y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento (Ficha técnica de Darzalex[®], 2020).

Se administra mediante infusión intravenosa por lo que aparecerán efectos adversos debidos la infusión. Por esta razón, para minimizarlos se administra simultáneamente con corticoides, antipiréticos y antihistamínicos. Otras reacciones adversas frecuentes son broncoespasmo, cansancio, pirexia, tos, náuseas, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Está contraindicado en mujeres embarazadas por daño fetal y las mujeres en edad reproductiva deben utilizar medidas de contracepción durante el tratamiento y hasta 3 meses post-finalización (Ficha técnica de Darzalex[®], 2020).

→ **Isaruximab (Sarclisa[®])**: AcM que se adhiere selectivamente a la proteína CD38 sobre las células del MM promoviendo su muerte celular. Se administra vía intravenosa y presenta un mecanismo de acción muy similar a daratumumab.

En la práctica clínica, el estudio de fase III ICARIA (NCT02990338) ha demostrado datos prometedores, esto ha hecho que la FDA en marzo de 2020 aprobara el régimen de isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos dos líneas de tratamiento anteriormente, incluyendo lenalidomida y un IP (Richardson et al., 2018).

→ **Elotuzumab (Empliciti[®])**: AcM IgG1 inmunoestimulador humanizado que se dirige específicamente al SLAMF7 (miembro 7 de la familia de moléculas de señalización de la activación de linfocitos) anteriormente conocido como CS1 (CD2 subconjunto 1), es una glicoproteína de la superficie celular con alta expresión en células plasmáticas malignas en la mayoría MM pacientes. También se expresa en células plasmáticas normales, células NK, células T CD8 + y células (Al Hujaily et al., 2016). Se dirige al SLAMF7 de las células mielomatosas y a través de interacciones con células inmunológicas específicas, promueve la muerte de las células de mieloma a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) y de la fagocitosis celular mediada por macrófagos dependientes de anticuerpos (ADCP) mediada por células NK desencadenando la muerte celular. Además, también perjudica la adhesión de las células MM a las células del estroma de la médula ósea (Ficha técnica de Empliciti[®], 2019; Zhang et al., 2017).

Empliciti® aprobado por la FDA en 2015, fue evaluado en un estudio de monoterapia y no mostró actividad como agente único por lo que está indicado solamente en combinación (Pinto et al., 2020):

- con lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.
- con pomalidomida y dexametasona para pacientes adultos con MM en recaída o refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un IP y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Empliciti® es exclusivamente para uso intravenoso. Se han notificado reacciones adversas a la perfusión por lo que se requiere medicar al paciente previamente a la perfusión con dexametasona, antagonista H₁, antagonista H₂ y paracetamol. La reacción adversa más grave que se puede producir es la neumonía. Otras reacciones más frecuentes en el tratamiento con elotuzumab fueron diarrea, herpes zoster, nasofaringitis, tos, infección del tracto respiratorio superior, linfopenia y pérdida de peso (Ficha técnica de Empliciti®, 2019).

- **Otros fármacos**

→**Selinexor (Xpovio®) (Figura 10)**: inhibidor selectivo de exportación nuclear que bloquea concretamente la proteína XPO1, carioferina responsable de la exportación nuclear de innumerables proteínas entre las que se encuentra incluidas casi todas las proteínas supresoras de tumores y oncoproteínas. Selinexor actúa forzando la

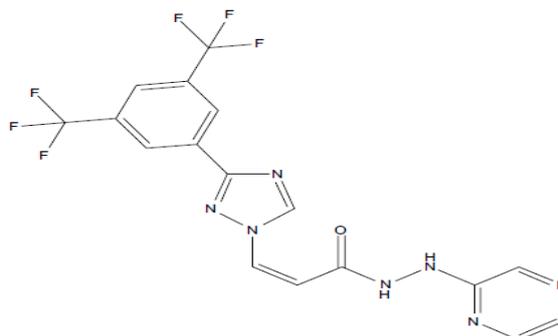


Figura 10. Estructura química de Selinexor (Syed, 2019)

retención nuclear y de proteínas supresoras de tumores y reduciendo la traducción de ARNm de oncoproteínas. Por último, provoca una inducción selectiva de apoptosis en células tumorales, preservando las células plasmáticas normales (Pinto et al., 2020).

Se aprobó por la FDA en julio de 2019 en combinación con dexametasona para pacientes adultos con MM en recaída y refractario al tratamiento (RRMM) que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria al menos dos IP, a dos IMiDs y a un AcM anti-CD38. La aprobación se basó sobre las tasas de respuesta observadas en el ensayo STORM (NCT02336815)(Syed, 2019). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III BOSTON para estudiar la combinación de bortezomib y dexametasona con o sin selinexor en RRMM y servirá de estudio confirmatorio (Durer et al., 2020).

4.2. Tipos de tratamiento

El tratamiento del MM es muy complejo, antes de decidirse por un tratamiento determinado, el paciente y el médico tomarán decisiones en cuanto al mejor tratamiento o el más adecuado y su duración. Dado que existen diversas opciones para el tratamiento del MM, cada opción debe discutirse a profundidad con cada paciente antes de iniciar el tratamiento (**Figura 11**) (AEAL, 2017).

El planteamiento inicial para pacientes con MM recién diagnosticado (NDMM) depende de si el paciente es candidato o no a someterse a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La mejor elección depende de los factores individuales del paciente, como edad, estadio de la enfermedad, rasgos genéticos, estado de la función renal, estado de salud general y comorbilidades (ESMO, 2017).

En general el TPH se reserva a pacientes jóvenes (< 65 a 70 años) que gozan de un buen estado físico y que pueden tolerar los efectos secundarios del procedimiento. A partir

de los 70 años generalmente se excluye que los pacientes se sometan a TPH aunque existen excepciones en pacientes de edad avanzada con muy buen estado físico y no presente otros problemas de salud relevantes (ESMO, 2017).

4.2.1. Pacientes candidatos a TPH

El trasplante de células madre se usa comúnmente para tratar el MM. En primer lugar, antes de realizar el trasplante se somete al paciente a dosis altas de quimioterapia (HDT) que pueden eliminar un mayor número de células mielomatosas que la quimioterapia a dosis estándar produciendo una respuesta general mejor y más rápida. Los trasplantes de células madre pueden ser de dos tipos: autólogos (auto-TPH/ASCT) o alogénicos (alo-TPH) (American Cancer Society, 2020).

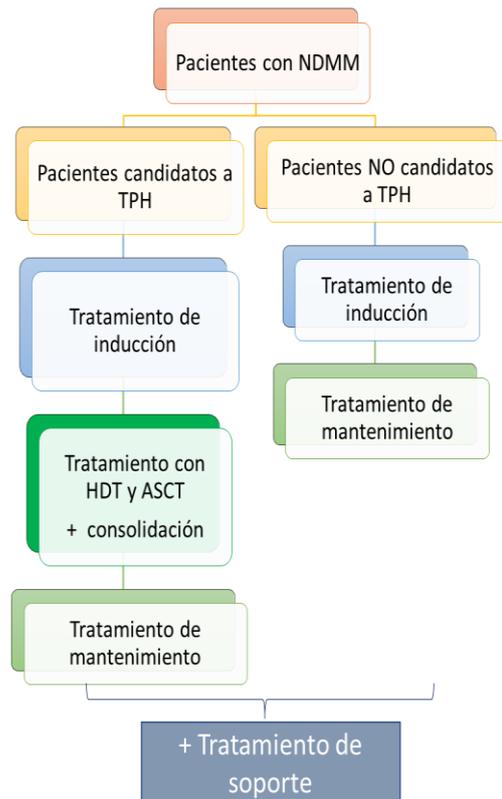


Figura 21. Esquema de tratamientos en pacientes con NDMM

En ASCT, las células madre del propio paciente se extraen de su médula ósea o sangre periférica antes del trasplante y se almacenan hasta que se vayan a necesitar. Este tipo de trasplante es un tratamiento convencional para pacientes con MM. La ventaja principal es la posibilidad de conseguir una buena respuesta y una remisión prolongada en el tiempo. Entre las desventajas se incluyen una mayor toxicidad del tratamiento en comparación con dosis de quimioterapia estándar y la posibilidad de recaídas. Se contempla el trasplante en tándem, es decir, un segundo auto-TPH en el plazo de 3- 6 meses desde el primero (AEAL, 2017; American Cancer Society, 2020). Por otro lado, en el caso de un alo-TPH, el paciente recibe células madre productoras de sangre de un donante, habitualmente hermanos del paciente. La ventaja principal es que el sistema inmunológico del donante tiene la capacidad de destruir las células mielomatosas del paciente, lo que se conoce como efecto de injerto contra tumor. Su principal desventaja es un efecto secundario grave, conocido como enfermedad de injerto contra huésped (EICH) que ocurre cuando las nuevas células del donante identifican a los tejidos del paciente como extraños y los atacan pudiendo afectar a diversos órganos. Los pacientes capaces de soportar el trasplante pueden llegar a tener un MM no detectable y conseguir una remisión más duradera pero lamentablemente las complicaciones hacen que actualmente el alo-TPH no se considere un tratamiento convencional de elección y solo debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico (AEAL, 2017; American Cancer Society, 2020).

4.2.1.1. Tratamiento de inducción

El tratamiento de inducción o de primera línea para pacientes con NDMM y candidatos a TPH consiste en un tratamiento de quimioterapia cuya finalidad es reducir la carga tumoral. Por lo general, el número de ciclos que se necesitan para completar el tratamiento de inducción varía de 4 a 6 ciclos, cada ciclo dura entre 21- 28 días. Al aumentar el número de ciclos se incrementa la tasa de remisiones, pero también cabe la posibilidad de un aumento de resistencias y toxicidad. Un menor número de ciclos de inducción podría ser compensado con ciclos de consolidación post-trasplante y así quizás exista un menor riesgo de resistencias. La respuesta al tratamiento se evalúa siempre justo antes de iniciar cada ciclo (ESMO, 2017).

La asociación vincristina (V), doxorubicina (A) y dexametasona (D)(VAD) ha sido la más utilizada como esquema de inducción estándar durante mucho tiempo. En un 50-70% de los pacientes produce una respuesta rápida aunque se ha visto que la asociación bortezomib (V) y dexametasona (VD) en el ensayo de fase III IFM 2005-01 ha demostrado mejores resultados que la VAD por lo que se ha sustituido al ser una combinación más eficaz y de menor toxicidad (Charlot-Lambrech et al., 2012). Talidomida (T) en combinación con dexametasona (TD) genera una respuesta en 66% de sujetos con NDMM. También se observó que lenalidomida (R) y

bortezomib combinado cada uno con dexametasona (RD y VD respectivamente) generaron tasas altas de respuesta (>80%) en pacientes NDMM. Los esfuerzos para mejorar la profundidad de la respuesta incluyen el uso de regímenes con tres fármacos (Munshi et al., 2019).

El ensayo de fase III SWOG S0777 estudió una terapia doble con lenalidomida + dexametasona a bajas dosis (Rd) vs una terapia triple con bortezomib + lenalidomida + dexametasona a bajas dosis (VRd), en el cual se mostró un aumento en la supervivencia libre de progresión superior (SLP) y supervivencia general (SG) y en general, tasas de respuesta superiores en la terapia triple en comparación con la doble (Durie et al., 2017). La adición de un tercer fármaco a VD como: talidomida (VTD), doxorubicina (PAD), lenalidomida (RVD), o ciclofosfamida (VCD), da como resultado mejores tasas de respuesta sobre la combinación de VD sola. El estándar de atención antes de ASCT es actualmente combinaciones de 3 fármacos que incluyen VD + un tercer agente (**Tabla 3**)(Moreau et al., 2015).

Tabla 3. Tratamiento de primera línea para pacientes con NDMM candidatos a TPH.

Modificada de la NCCN versión 3. 2018 (NCCN, 2018)

<p style="text-align: center;">Esquemas de elección</p> <p style="text-align: center;">Bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRD)</p> <p style="text-align: center;">Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona (VCD ó CyBorD)</p>
<p style="text-align: center;">Otros esquemas recomendados</p> <p style="text-align: center;">Bortezomib + doxorubicina + dexametasona (PAD)</p> <p style="text-align: center;">Carfilzomib (K) + lenalidomida + dexametasona (KRD)</p> <p style="text-align: center;">Ixazomib (I) + lenalidomida + dexametasona (IRD)</p>
<p style="text-align: center;">Esquemas útiles en algunas circunstancias</p> <p style="text-align: center;">Bortezomib + dexametasona (VD)</p> <p style="text-align: center;">Lenalidomida + dexametasona (RD)</p> <p style="text-align: center;">Bortezomib + talidomida + dexametasona (VTD)</p> <p style="text-align: center;">Dexametasona + talidomida + cisplatino + doxorubicina + ciclofosfamida + etopósido + bortezomib (VTD – PACE)</p>

Se realizó un estudio de fase I / II para estudiar la seguridad y la eficacia de la ixazomib con lenalidomida y dexametasona (IRD) en pacientes NDMM y los resultados fueron favorables siendo una combinación bien tolerada y activa en NDMM (Kumar et al., 2014). El ensayo Cassiopeia de fase III que compara Daratumumab–VTD (DARA-VTD) con VTD está demostrando resultados esperanzadores al añadir daratumumab como cuarto fármaco en combinación (Al Hamed et al., 2019).

4.2.1.2. Tratamiento con HDT seguido de ASCT y consolidación

Después de la fase de inducción, los pacientes se someten a HDT seguido de ASCT. En primer lugar, se necesita estimular la liberación de las células madre de la médula ósea al torrente sanguíneo. Para ello, se suele administrar al paciente un factor de crecimiento conocido como

factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (filgrastim) solo o en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida) o con un agente movilizador (plerixafor). Pasados unos días, el número de células madre ha aumentado y se lleva a cabo la extracción de células madre del paciente por un procedimiento llamado aféresis por el cual la sangre es filtrada y las células madres son recolectadas y congeladas. Una vez realizada la recolección y el paciente se haya recuperado, está listo para recibir HDT. La finalidad de la HDT es matar las células del mieloma dentro del organismo del paciente, particularmente en la médula ósea. El tipo más común de HDT usada para tratar MM es melfalán, administrado a una dosis de 200 mg/m². Por último, se procede a descongelar las células madre previamente recolectadas y se infunden al torrente sanguíneo del paciente (ESMO, 2017).

La terapia de consolidación generalmente tiene una corta duración y su objetivo es aumentar la profundidad de respuesta obtenida con tratamientos previos, incluyendo dosis altas de melfalán y ASCT para prolongar el intervalo de remisión de la enfermedad. Consiste en administrar a los pacientes que lo necesiten, un número limitado de ciclos adicionales (2-3) de tratamiento después del trasplante y habitualmente muy similares a los de inducción (VRD, VCD) o llevar a cabo un segundo ASCT. Aquellos pacientes con una muy buena respuesta parcial pasarían directamente a la terapia de mantenimiento tras ser sometidos a un ASCT (Lee y Min, 2016).

4.2.1.3. Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento se aplica por un tiempo prolongado normalmente un periodo ≥ 12 meses y al menos durante 2 o 3 años e incluso hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo es prolongar la duración de la remisión lo máximo posible, evitando la recaída. Se administra una vez concluido el tratamiento con el que se ha obtenido remisión total o parcial. Normalmente se emplean dosis menores que las aplicadas en las fases de inducción y consolidación de forma continua y por un tiempo limitado con el fin de limitar la aparición de efectos secundarios (AEAL, 2017; Lee y Min, 2016).

El interferón α -2b se encuentra autorizado como tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan recibido previamente quimioterapia de inducción, aunque no se han demostrado resultados concluyentes sobre SG y su uso está limitado por su toxicidad. La guía ESMO recomienda el uso de lenalidomida, talidomida, o bortezomib mientras que la guía NCCN recomienda como régimen preferido lenalidomida y bortezomib como otro régimen útil (IPT 17/2018. V1, 2018).

En relación a talidomida, un ensayo clínico de fase 3 (MRC-IX) en el que los pacientes fueron aleatorizados para recibir una terapia de mantenimiento con bajas dosis de talidomida hasta

progresión de la enfermedad mostraron resultados favorables. Sin embargo, talidomida presenta reacciones adversas agudas como la neuropatía periférica que a largo plazo, pueden dar lugar a la interrupción del tratamiento en un alto porcentaje de pacientes (IPT 17/2018. V1, 2018).

Lenalidomida está autorizada en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con NDMM que se han sometido a un ASCT. Actualmente, la evidencia que sustenta esta indicación son dos ensayos clínicos fase III CALGB 100104 e IFM 2005-02 que utilizaron placebo como grupo comparador. En cuanto eficacia y seguridad mostraron resultados estadísticamente significativos en términos de SLP. El balance del beneficio/riesgo positivo para lenalidomida, cabe resaltar que este fármaco aumenta de forma significativa el desarrollo de segundas neoplasias malignas, por lo que su utilización debe considerar este riesgo (IPT 17/2018. V1, 2018).

El mantenimiento con bortezomib también ha sido evaluado en diversos ensayos aleatorios. Los resultados del estudio de fase 3 HOVON-65/GMMG-HD4 muestra que el mantenimiento con bortezomib después de ASCT es bien tolerado, mejorando la respuesta completa y también logrando una buena SLP y SG (NCCN, 2018). Hay que destacar que no es posible establecer comparaciones entre el ensayo clínico HOVON-65 y los estudios CALGB e IFM de lenalidomida (IPT 17/2018. V1, 2018).

4.2.2. Pacientes NO candidatos a TPH

4.2.2.1. Tratamiento de inducción

En pacientes no susceptibles a recibir trasplante, la elección de un régimen doble o triple reside en el estado general o condición clínica del paciente. En el pasado se utilizaba el tratamiento con ciclos intermitentes de melfalán (M) con prednisona (P)(MP). Sin embargo, existen varios estudios en los que se combinaron nuevos fármacos (IP e IMiDs) junto a MP y se observó una respuesta mejor y una supervivencia mayor (Munshi et al., 2019). Talidomida hace que la combinación triple de melfalán, prednisona y talidomida (MPT) sea más efectiva en los pacientes que reciben el tratamiento por primera vez que la combinación doble (MP) sin talidomida (AEAL, 2017). Asimismo, también se observó una mejor respuesta y una SG más prolongada con la combinación de bortezomib y MP (MPV) que con la combinación MP sola. La adición de lenalidomida a MP (MPR) seguida de mantenimiento con lenalidomida también prolonga más la supervivencia sin MM que la combinación MP sola. MPT y MPV fueron una vez el estándar de atención pero ahora ha sido reemplazado por tratamiento continuo con lenalidomida más dexametasona a dosis bajas (Rd) (Mateos y San Miguel, 2017; Munshi et al., 2019). El ensayo FIRST / MM-020 (NCT00689936) es un ensayo de fase III el cual está diseñado

para determinar la eficacia y seguridad de Rd, cuando se administra de forma continua hasta progresión o Rd administrada durante 18 ciclos de 4 semanas (Rd18) en comparación con la combinación de MPT durante 12 ciclos de 6 semanas, en pacientes con MM no tratados previamente que tienen más de 65 años de edad o no son candidatos a TPH. La combinación de Rd administrada de forma continua mostró ser superior en términos de SLP, a la combinación de MPT (26 vs 21,9 meses) y a la combinación de Rd18 (26 vs 21 meses), con un perfil de toxicidad manejable. En términos de SG el grupo tratado con Rd mostró ser superior al grupo tratado con MPT (PT/V1/18122015, 2015).

Este ensayo no sólo condujo a las aprobaciones por parte de la FDA y la EMA del tratamiento continuo con Rd como tratamiento de primera línea sino que al mismo tiempo cuestionó el uso de las combinaciones de melfalán en el tratamiento de primera línea de pacientes de NDMM no candidatos (International Myeloma Foundation, 2016).

El tratamiento continuo con Rd parece ser el eje central utilizado para generar combinaciones de 3 o 4 fármacos sin utilizar agentes alquilantes. Los nuevos IP (carfilzomib e ixazomib) y anticuerpos monoclonales (elotuzumab y daratumumab) también se están combinando con Rd, y parece casi seguro que darán lugar a nuevos estándares de atención para pacientes de edad avanzada con MM (Tabla 4) (Mateos y San Miguel, 2017).

Tabla 4. Tratamiento de primera línea para pacientes con NDMM NO candidatos a TPH. Modificada de (NCCN,2018).

Esquemas de elección
Lenalidomida + dexametasona a bajas dosis (Rd)
Bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRD)
Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona (VCD)
Otros esquemas recomendados
Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (KRd)
Carfilzomib + ciclofosfamida + dexametasona (KCD)
Ixazomib (I)+ lenalidomida + dexametasona (IRD)
Esquemas útiles en algunas circunstancias
Bortezomib + dexametasona (VD)

4.2.2.2. Tratamiento de mantenimiento

Tras el tratamiento de primera línea se suele parar y observar si los marcadores del paciente permanecen estables. Esto se debe, a que el organismo de personas de edad avanzada se resiente tras tratamientos prolongados. Cuando se muestren nuevamente signos de actividad se lleva a cabo el tratamiento de mantenimiento en este paciente (AEAL, 2017). En pacientes no elegibles para trasplante, varios ensayos aleatorios han demostrado beneficios con terapia de mantenimiento a base de lenalidomida después de completar la terapia de inducción. El ensayo de fase III MM-015 (NCT00405756) muestra que el mantenimiento con lenalidomida tras el tratamiento de primera línea con MPR prolongó significativamente la SLP en comparación con el grupo cuyo mantenimiento fue placebo. El ensayo FIRST mencionado anteriormente, demostró

también que el uso de lenalidomida hasta progresión de la enfermedad suponía un aumento de la SLP en comparación con una dosis fija (NCCN, 2018). Por tanto, existen diversos estudios que demuestran que la opción de seguir con un tratamiento de mantenimiento a dosis bajas con bortezomib, talidomida o lenalidomida durante varios meses o años puede resultar beneficiosa a largo plazo (AEAL, 2017).

4.2.3. Tratamiento de soporte

Los cuidados de apoyo que sirven para combatir las complicaciones de la enfermedad son tan importantes como las medidas terapéuticas antitumorales. Los pacientes con MM a menudo presentan bajos niveles de anticuerpos necesarios para combatir infecciones. La administración profiláctica de inmunoglobulina intravenosa se utiliza en caso de pacientes con infecciones graves recidivantes. La anemia que surge con el MM puede mejorar con eritropoyetina junto con hematínicos (hierro, ácido fólico, cobalamina), reduciendo la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes que reciben quimioterapia. La hipercalcemia requiere tratamiento inmediato con hidratación adecuada, diuréticos, glucocorticoides y bifosfonatos. (Munshi et al., 2019). La plasmaféresis es útil cuando se produce la acumulación de anticuerpos proteínicos que espesan la sangre, generando hiperviscosidad. Consiste en filtrar el plasma eliminando los anticuerpos y se reintroduce al paciente una vez filtrado. Pese a que la plasmaféresis reduce el nivel de proteína anormal y alivia los síntomas por un tiempo, no destruye las células del mieloma por lo que la proteína volverá a acumularse si no se administra un tratamiento adicional, que suele consistir en quimioterapia con el fin de destruir las células malignas (American Cancer Society, 2020).

Los bisfosfonatos (pamidronato, zoledronato) disminuyen la resorción ósea y mantienen el estado funcional de los huesos mejorando la calidad de vida del paciente y reduciendo las posibles complicaciones. Presentan un efecto secundario poco común, pero grave, conocido como osteonecrosis mandibular. Por eso, se recomienda un examen dental completo antes de su administración, mantener una buena higiene bucal y evitar procedimientos invasivos (American Cancer Society, 2020; Munshi et al., 2019). El dolor óseo requiere normalmente de un tratamiento. Se debe comenzar con analgésicos no opioides (paracetamol) evitando los antiinflamatorios no esteroideos debido a que contribuyen al daño renal. Los agentes analgésicos opioides deben introducirse cuando los agentes analgésicos no opioides son ineficaces. La radioterapia local suele ser efectiva para paliar el dolor óseo y en caso de fracturas patológicas generalmente suelen requerir cirugía (Palumbo et al., 2011). El riesgo de neuropatía periférica es mayor en pautas que contienen talidomida y bortezomib por lo que suplementos como L-carnitina y L-glutamina, y las vitaminas B6 y B12 pueden ofrecer neuroprotección.

4.2.4. Tratamiento de MM en recaída o refractario (RRMM)

Se ha demostrado que los tratamientos farmacológicos de primera línea provocan la remisión de MM. Sin embargo, esto no es permanente, y casi todos los pacientes con MM acaban en recaída. El período de remisión entre la primera línea de tratamiento y la recaída puede variar entre unos meses hasta años. Las recaídas se entienden como una progresión de la

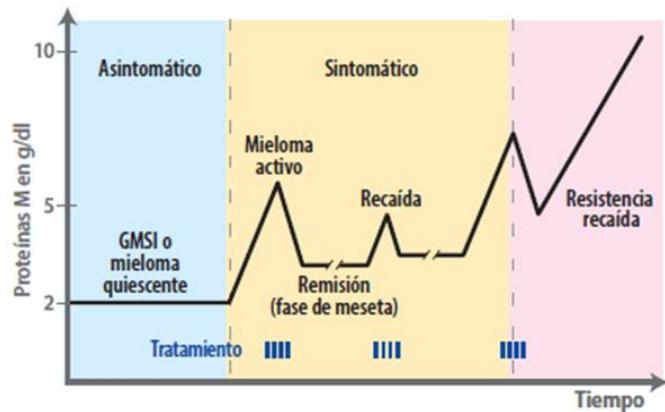


Figura 12. Fases de la enfermedad (International Myeloma Foundation, 2016)

enfermedad después de 60 días de la última dosis de fármaco administrado, éstas son frecuentes y los sucesivos tratamientos ofrecen cada vez periodos de remisión más cortos. La refractariedad al tratamiento se entiende como la progresión durante dicho tratamiento o en los siguientes 60 días desde la última dosis de fármaco administrado (**Figura 12**). Los nuevos tratamientos incluyen varios fármacos con diferentes mecanismos de acción con el fin de superar esta fase refractaria. Existen varios tratamientos efectivos para la RRMM, la terapia adecuada elegida en función de factores como la edad, el estado de salud, la disponibilidad de medicamentos, la respuesta a tratamientos previos, la agresividad de la fase de recaída y la elegibilidad para el ASCT del paciente (Alanazi et al., 2020).

Los ensayos clínicos es una opción muy recomendada para pacientes con RRMM dado el rápido y continuo desarrollo de nuevos tratamientos para el MM (International Myeloma Foundation, 2016). En pacientes candidatos para trasplante, se debe distinguir entre aquellos que no lo han recibido y podrían ser candidatos o los pacientes que pueden recibir un segundo ASCT puesto que han obtenido una buena respuesta al ASCT anterior y presentan la enfermedad estable por más de 2 años (**Figura 13**).

El alo-TPH se sigue reservando como parte de un ensayo clínico (Durer et al., 2020). Según las directrices de la NCCN, si la recaída se produce después de los 6 meses tras finalizar el tratamiento inicial, los pacientes pueden tratarse de nuevo con el mismo tratamiento de inducción. Si, por el contrario, la remisión ha durado menos de seis meses, entonces se utilizará otro tratamiento alternativo. Ocurre lo mismo si la recaída se ha producido tras un segundo o tercer uso del tratamiento de inducción inicial (International Myeloma Foundation, 2016).

En la **Tabla 5** se muestran los resultados de varios ensayos clínicos relevantes que confirman la eficacia de estas nuevas combinaciones farmacológicas para pacientes con RRMM. Los IMiDs de nueva generación, IP de segunda generación y AcM son los fármacos que forman parte estas nuevas opciones para el tratamiento de RRMM (**Tabla 6**) (Durer et al., 2020).

Tabla 5. Ensayos clínicos de combinaciones de fármacos muy utilizados en pacientes con RRMM.
Tabla modificada de (Durer et al., 2020)

ENSAYO CLÍNICO	FASE	Líneas de terapia previas	FÁRMACOS	mediana de SLP (meses)	mediana SG (meses)
ASPIRE (NCT01080391)	III	1 – 3	KRd vs Rd	26.3 vs 17.6	48.3 vs 40.4
CASTOR (NCT02136134)	III	2 – 3	DVd vs Vd	9.8 vs 6.3	NA
POLLUX (NCT02076009)	III	2 – 3	DRd vs Rd	28.9 vs 15.7	NA
SIRIUS (NCT01985126)	II	≥3	Daratumumab	3.7	17.5
ENDEAVOR (NCT01568866)	III	1 – 3	Kd vs Vd	18.7 vs 9.4	47.6 vs 40
PANORAMA-1 (NCT01023308)	III	1 – 3	Pano-Vd vs Vd	12 vs 8.1	40.3 vs 35.8
TOURMALINE- MM1 (NCT01564537)	III	1 – 3	IRd vs Rd	20.6 vs 14.7	NA
ELOQUENT-2 (NCT01239797)	III	1 – 3	ERd vs Rd	19.4 vs 14.9	43.7 vs 39.6
NIMBUS (NCT01311687)	III	≥2	Pd vs D	3.9 vs 1.9	11.9 vs 7.8

Abreviaturas: SLP = supervivencia libre de progresión; SG= supervivencia general; KRd = carfilzomib/lenalidomida/dexametasona; Rd= lenalidomida/dexametasona; DVd = daratumumab/bortezomib/dexametasona; Vd=bortezomib/dexametasona; DRd=daratumumab/lenalidomida/dexametasona; Kd= carfilzomib/dexametasona; Pano-Vd= panobinostat/bortezomib/dexametasona; IRd= ixazomib/lenalidomida/dexametasona; ERd= elotuzumab/lenalidomida/dexametasona; Pd=pomalidomida/dexametasona; D= altas dosis de dexametasona ; NA=no alcanzada

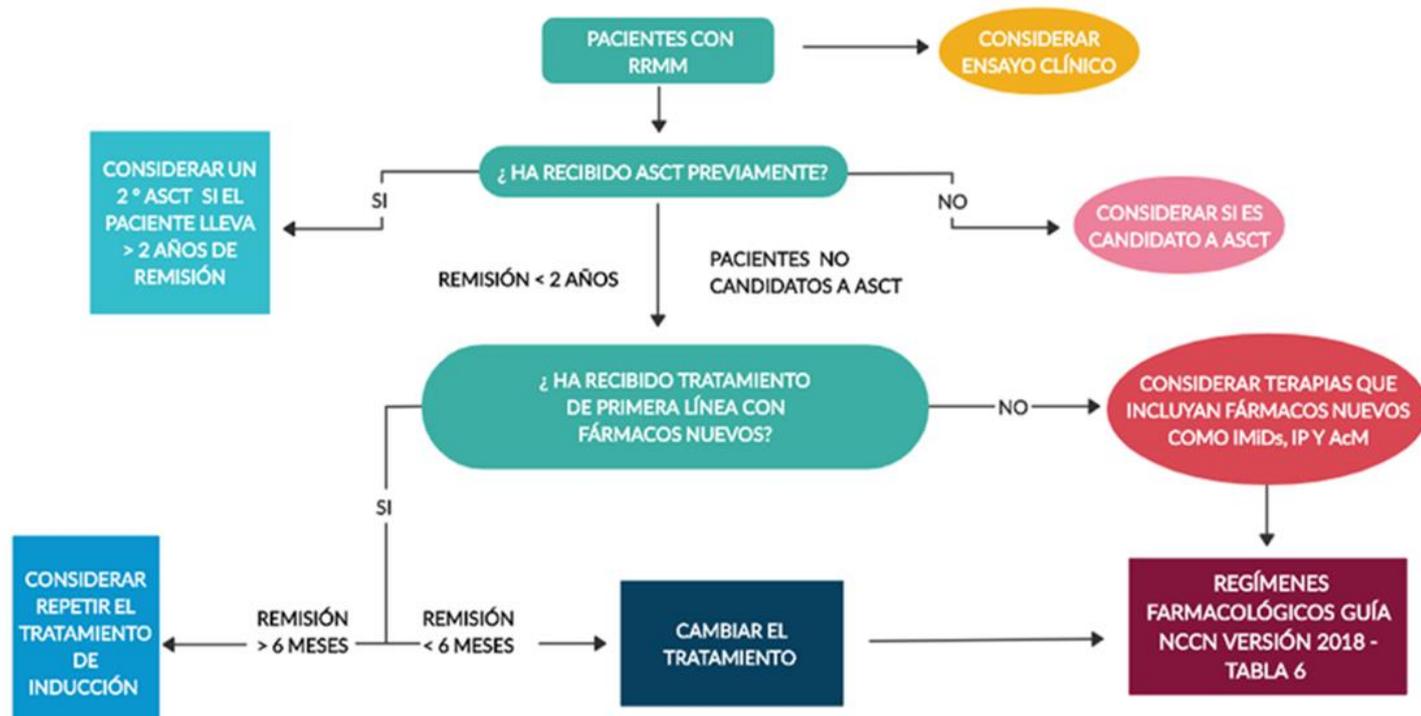


Figura 13. Algoritmo de tratamiento para pacientes con RRMM

Tabla 6. Regímenes terapéuticos para pacientes con RRMM. Tabla modificada de (NCCN, 2018)

<p style="text-align: center;">Esquemas de elección</p> <p>Repetir el tratamiento de inducción si la recaída supera los 6 meses</p> <p>Bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRd)</p> <p>Carfilzomib (2 veces en semana) + dexametasona (Kd)</p> <p>Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (KRd)</p> <p>Daratumumab (D) + bortezomib + dexametasona (DVd)</p> <p>Daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd)</p> <p>Ixazomib + lenalidomida + dexametasona (IRd)</p> <p>Elotuzumab (E) + lenalidomida + dexametasona (ERd)</p>
<p style="text-align: center;">Otros esquemas recomendados</p> <p>Bendamustina + bortezomib + dexametasona</p> <p>Bendamustina + lenalidomida + dexametasona</p> <p>Bortezomib + doxorrubicina liposomal + dexametasona</p> <p>Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona</p> <p>Carfilzomib + ciclofosfamida + dexametasona</p> <p>Carfilzomib (semanal) + dexametasona</p> <p>Ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona</p> <p>Bortezomib + dexametasona</p> <p>Daratumumab</p> <p>Daratumumab + pomalidomida + dexametasona</p> <p>Elotuzumab + bortezomib + dexametasona</p> <p>Ixazomib+ dexametasona</p> <p>Ixazomib + pomalidomida + dexametasona</p> <p>Lenalidomida + dexametasona</p> <p>Panobinostat + bortezomib + dexametasona</p> <p>Panobinostat + carfilzomib</p> <p>Panobinostat + lenalidomida + dexametasona</p> <p>Pomalidomida + ciclofosfamida + dexametasona</p> <p>Pomalidomida + dexametasona</p> <p>Pomalidomida + bortezomib + dexametasona</p> <p>Pomalidomida + carfilzomib + dexametasona</p>
<p style="text-align: center;">Esquemas útiles en algunas circunstancias</p> <p>Bendamustina</p> <p>Ciclofosfamida a altas dosis</p> <p>Dexametasona + ciclofosfamida + etopósido + cisplatino (DCEP)</p> <p>Dexametasona + talidomida + cisplatino + doxorrubicina + ciclofosfamida + etopósido (DT- PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)</p>

4.3. Nuevas perspectivas farmacológicas

La introducción de nuevos fármacos ha ayudado a mejorar las tasas de supervivencia de pacientes con MM, sin embargo, la mayoría de los pacientes aún experimentan recaídas o se vuelven refractarios a las terapias combinadas actualmente aprobadas (Alanazi et al., 2020). La inmunoterapia ideal debería tener la capacidad de superar los efectos del microambiente inmunosupresor, demostrar actividad antitumoral, y mejorar los resultados del paciente con una toxicidad aceptable (Al Hujaily et al., 2016). Por lo tanto, existen numerosos fármacos que están actualmente en ensayos clínicos como los que se muestran en la **Tabla 7**. Estos fármacos

presentan diferentes dianas farmacológicas y distintos mecanismos de acción los cuales no solo poseen un efecto citostático, sino que actúan también sobre el microambiente medular y sobre las distintas vías de señalización celular, mecanismos fundamentales en la patogenia de la enfermedad. Uno de los avances terapéuticos más importantes en el MM ha sido la introducción de nuevas estrategias de inmunoterapia basadas en AcM, anticuerpos bioespecíficos (Ac BITE), inhibidores de puntos de control inmunológico, el uso de vacunas antiidiotipos, vacunas combinadas con células dendríticas, terapia celular NK y terapia adoptiva basadas en células T (Kumar et al., 2017). La célula CAR-T es una nueva inmunoterapia adoptiva en la que los linfocitos T están diseñados con receptores sintéticos conocidos como receptores de antígeno quimérico (CAR), que reconocen y eliminan tumores específicos. Ofrece una herramienta indudablemente prometedora para el manejo futuro de pacientes con MM. Uno de los objetivos CAR más efectivos es el anti-CD138 que se expresa en los tejidos hematopoyéticos las células plasmáticas malignas (NCT03672318). También el antígeno de maduración de células B (BCMA) se ha identificado como un objetivo inmunoterapéutico prometedor en el MM (NCT03767751) (Alanazi et al., 2020).

Tabla 7. Fármacos en ensayo clínico. Información obtenida de (Iftikhar et al., 2019; Ocio et al., 2014)

DIANAS FARMACOLÓGICAS	FÁRMACOS	ENSAYOS CLÍNICOS
AcM		
anti- CD138	Indatuximab ravtansine Syndecan -1	NCT01638936 NCT03672318
anti- CD56	Lorvotuzumab	NCT00991562
anti- CD74	Milatuzumab	NCT00421525
anti- CD40	Lucatumumab Dacetumumab	NCT00231166 NCT00525447
anti- PD -1	Pidilizumab Pembrolizumab Nivolumab	NCT02077959 NCT02576977 NCT01592370
anti- IL-6	Siltuximab	NCT01484275
anti- BAFF	Tabalumab	NCT01602224
anti- RANKL	Denosumab	NCT00259740
anti- IGF-1R	Figitumumab	NCT01536145
anti- VEGF-R	Bevacizumab	NCT00464178
anti - KIR	IPH2101	NCT01217203
Ac BITE (anti- CD3 y anti-CD19)	Blinatumomab	NCT03173430
Inhibidor HSP90	Tanespimicina	NCT00514371
Agentes alquilantes	Melflufen	NCT02963493
Inhibidores del ciclo celular		
Inhibidor de la proteína del huso de la kinesina (KSP)	Filanesib	NCT02384083
Inhibidor Aurora Kinasa A	Alisertib	NCT01034553

Inhibidores de proteínas, enzimas o vías de señalización celular		
Inhibidores del proteasoma (IP)	Marizomib	NCT00461045
	Oprozomib	NCT01999335
Inhibidores de la histona deacetilasa (iHDAC)	Vorinostat	NCT00773838
	Romidepsina	NCT00431990
	Givinostat	NCT00792506
iHDAC 6	Rocilinostat	NCT01323751
Inhibidor AKT/PI3K	Perifosina	NCT00401011
Inhibidores de la mTOR	Temsirolimus	NCT00398515
	Everolimus	NCT00618345
Inhibidor de la MEK	Selumetinib	NCT01085214
Inhibidor p38/JNK	Plitidepsina	NCT01102426
Inhibidor p38/MAPK	Talmapimod	NCT00095680
Inhibidor de la farnesiltransferasa	Tipifarnib	NCT00972712
Inhibidor de Bcl-2	Venetoclax	NCT03539744
Inhibidor de PAPR 1/2	Veliparib	NCT01495351
Inhibidor de la tirosina quinasa (TK) c-kit	Masitinib	NCT01470131
Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (CDK)	Dinaciclib	NCT01096342
Inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)	Ibrutinib	NCT01962792

5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo nos permiten concluir que:

1. El tratamiento del MM es muy complejo, antes de decidirse por una terapia determinada, el paciente y el médico tomarán decisiones en cuanto al mejor régimen o el más adecuado y su duración. Dado que existen diversas opciones terapéuticas, cada opción debe discutirse en profundidad con cada paciente antes de iniciar el tratamiento.
2. Se ha demostrado mediante ensayos clínicos una mayor eficacia de los nuevos fármacos como los IMiDs, IP y AcM en terapia combinada. Los regímenes con 3 fármacos producen de manera general, respuestas más profundas y prolongan la supervivencia libre de progresión comparado con los regímenes con 2 fármacos.
3. En la fase de inducción para pacientes candidatos a trasplante el tratamiento de elección es fundamentalmente bortezomib/lenalidomida/dexametasona.
4. Los pacientes que reciben trasplante autólogo, acondicionados previamente con altas dosis de melfalán han demostrado una buena supervivencia libre de progresión, siendo terapia de elección en la fase de consolidación en pacientes NDMM.

5. La terapia de mantenimiento de elección para cualquier tipo de paciente es la administración de lenalidomida o bortezomib.
6. Los pacientes de edad avanzada o no candidatos a trasplante constan de fase de inducción y mantenimiento usando las mismas combinaciones farmacológicas que los candidatos a trasplante.
7. Las recaídas en el MM dependen de múltiples factores relacionados tanto con el paciente como con los fármacos previamente administrados, por lo que todas estas circunstancias hacen que sea muy difícil encontrar un tratamiento estándar para los pacientes con RRMM.
8. La participación en ensayos clínicos que evalúan los nuevos agentes (daratumumab, elotuzumab, panobinostat, carfilzomib, ixazomib) se recomienda para todos los pacientes elegibles con RRMM.
9. Se recomienda trasplante alogénico únicamente para pacientes que participen en ensayos clínicos.

6. BIBLIOGRAGÍA

- AEAL. Tratamiento del mieloma 2017. [En línea] . [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.aeal.es/mieloma-multiple-espana/7-tratamiento-del-mieloma/>
- Alanazi F, Kwa FAA, Burchall G, Jackson DE. New generation drugs for treatment of multiple myeloma. Drug Discov Today 2020; 25(2): 367-379.
- American Cancer Society. Mieloma múltiple.2020. [En línea]. [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple.html>
- Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma. Front Immunol. 2019; 10(1121): 1-17.
- Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3049-3058.
- Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. The EBMT Handbook.7ª ed. Cham (CH): Springer; 2019: 603-607.
- Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. Semin Oncol Nurs. 2017;33(3):225-236.
- Chan NCN, Chan NPH. Recurrent cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. Methods Mol

Biol. 2017;1541:295-302.

-Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, Gagneux-Lemoussu L, Brochot P, Eschard J-P. Mieloma múltiple. EMC - Apar Locomot 2012;45:1-13.

-Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar J, Dou QP. Bortezomib as the First Proteasome Inhibitor Anticancer Drug: Current Status and Future Perspectives. Curr Cancer Drug Targets. 2011; 11(3): 239-253.

-Comunidad Española de Pacientes con Mieloma. ¿Qué es el mieloma? 2020. [En línea]. [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.comunidadmielomamultiple.com/que-es-el-mieloma-2/>

-Contte M, Isnardi S, Sieza Y. Enfermedad ósea en el mieloma múltiple. Hematología. 2010;14(2): 29-40.

-Dou QP, Zonder JA. Overview of Proteasome Inhibitor-Based Anti-cancer Therapies: Perspective on Bortezomib and Second Generation Proteasome Inhibitors versus Future Generation Inhibitors of Ubiquitin-Proteasome System. Curr Cancer Drug Targets. 2014 ; 14(6): 517–536.

-Durer C, Durer S, Lee S, Chakraborty R, Malik MN, Rafae A, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. Blood Rev 2020; 39(100616): 1-13.

-Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-527.

-ESMO. Mieloma múltiple: guía para pacientes - Basada en las Directrices de Práctica Clínica de la ESMO. 2017. [En línea]. [Consultada en marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/138236/2546627/file/ES-Mieloma-Multiple-Guia-para-Pacientes.pdf>

-Fernández-Lázaro D, Ignacio Fernández-Lázaro C, Caballero García A, Córdova Martínez A, Fernández Lázaro D. Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple. Rev Med Chile. 2018; 146:1444-1451.

-Ficha técnica de Darzalex[®]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161101001/FT_1161101001.pdf

-Ficha técnica de Empliciti[®]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1161088002/1161088002_p.pdf

-Ficha técnica de Farydak[®]. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Fecha de revisión 2019.

[En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_es.pdf

-Ficha técnica de Imnovid[®]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019 [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/113850003/113850003_p.pdf

-Ficha técnica de Kyprolis[®]. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_es.pdf

-Ficha técnica de Ninlaro[®]. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Fecha de revisión 2019. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_es.pdf

-Ficha técnica de Revlimid[®]. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf

-Ficha técnica de Thalidomide Celgene[®]. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Fecha de revisión 2019. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_es.pdf

-Ficha técnica de Velcade[®]. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf

-Fisterra. Guía clínica de Mieloma Múltiple. Fecha de revisión 2011. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/mieloma-multiple/>
García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. Med Clin (Barc). 2007;129(3): 104-115.

-Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019;9(4):44.

-Al Hujaily EM, Oldham RAA, Hari P, Medin JA. Development of novel immunotherapies for multiple myeloma. Int J Mol Sci. 2016;17(9):1506.

-Iftikhar A, Hassan H, Iftikhar N, Mushtaq A, Sohail A, Rosko N, et al. Investigational Monoclonal

Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review of Agents under Clinical Development. *Antibodies* 2019;8(2):34.

-International Myeloma Foundation. Conceptos breves de la enfermedad y opciones de tratamiento de Mieloma múltiple. 2016. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: http://www.myelomala.org/upload/archivos/cr_es.pdf

-IPT 17/2018. V1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mantenimiento en mieloma múltiple. AEMPS. 2018;1. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid-mantenimiento-mieloma-multiple.pdf>

-Kubiczkova L, Pour L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med*. 2014;18(6):947-961.

-Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: An open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1503-1512.

-Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(17046):1-20.

-Lee HS, Min CK. Optimal maintenance and consolidation therapy for multiple myeloma in actual clinical practice. *Korean J Intern Med*. 2016;31(5):809-819.

-Manier S, Salem KZ, Liu D, Ghobrial IM. Future Directions in the Evaluation and Treatment of Precursor Plasma Cell Disorders. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:400-406.

-Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):498-507.

-Munshi N, Longo D, Anderson K. «Trastornos de las células plasmáticas». En: Jamenson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL LJ, editores. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 20ªed (versión en español). New York(NY):McGraw-Hill Medical;2019.

-National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ)—Patient Version. 2020. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/myeloma/patient/myeloma-treatment-pdq>

-NCCN. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3. 2018. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(1):11-20.

-Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar S V., Palumbo A, Mateos M V., Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: A report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525-542.

- Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
- Pinto P, Bergantim B, Caires C, Seca S, Guimarães G, Vasconcelos V. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers (Basel)* 2020;12(2):407.
- PT/V1/18122015. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. AEMPS. 2015;1. [En línea][Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid.pdf>
- Rajan AM, Rajkumar S V. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015;5:e365.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):538-548.
- Richardson PG, Attal M, Campana F, Le-Guenneec S, Hui AM, Risse ML, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Futur Oncol*. 2018;14(11):1035-1047.
- Shain KH, Dalton WS. Genetic and Environmental Determinants in Multiple Myeloma: Implications for Therapy. En: Tao J, Sotomayor E, editores. *Hematologic cancers: From molecular pathobiology to targeted therapeutics*. 1ª ed. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. p53-82.
- Syed YY. Selinexor: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(13):1485-1494.
- Tandon N, Ramakrishna V, Kumar SK. Clinical use and applications of histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma. *Clin Pharmacol*. 2016;8:35-44.
- Yang WC, Lin SF. Mechanisms of Drug Resistance in Relapse and Refractory Multiple Myeloma. *Biomed Res Int*. 2015;2015(341430):1-17.
- Zhang K, Desai A, Zeng D, Gong T, Lu P, Wang M. Magic year for multiple myeloma therapeutics: Key takeaways from the ASH 2015 annual meeting. *Oncotarget*. 2017;8(6):10748-10759.