

1. Mieloma múltiple

MULTIPLE MYELOMA

Paloma Menéndez Valladares

Doctora en Bioquímica por la Universidad de Sevilla.

RESUMEN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal anormal de células plasmáticas en la médula ósea con el consiguiente aumento de la producción de inmunoglobulinas. La producción anormal de inmunoglobulinas conduce a lesiones orgánicas caracterizadas por anemia, hipercalcemia, lesiones óseas focales y/o insuficiencia renal. Un diagnóstico precoz del MM es esencial puesto que el tratamiento temprano influye significativamente en los resultados y en la calidad de vida del paciente. Para el diagnóstico del MM se emplean los criterios CRAB: elevación de calcio sérico (calcio >11 mg/dL), disfunción de la función renal (creatinina >2 mg/dL), anemia (hemoglobina <10 mg/dL), y presencia de ≥1 lesiones osteolíticas. El MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, con una incidencia global estimada de 7 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2018. El MM evoluciona a partir de la *Gammapatía Monoclonal de Significado Indeterminado* (GMSI), una afección asintomática premaligna que se presenta en el 3% de las personas mayores de 50 años. La ausencia de células clonales en médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, y la presencia de un ratio de cadenas ligeras libres normal se considera un criterio de respuesta completa rigurosa de MM. La introducción de nuevas terapias (fármacos inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma, anticuerpos anti-CD38, y terapia con células T antígeno quiméricas) ha mejorado significativamente la supervivencia libre de progresión y/o la supervivencia global en pacientes con MM.

Palabras clave: Mieloma múltiple, células plasmáticas, inmunoglobulinas, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) Myeloma is a hematological neoplasm characterized by abnormal clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow with consequent increase in immunoglobulins production. Abnormal production of immunoglobulins leads to organic lesions characterized by anemia, hypercalcemia, focal bone lesions and/or renal failure. Early diagnosis of MM is essential as early treatment significantly influences patient outcomes and quality of life. The CRAB criteria are used for the diagnosis of MM: elevated serum calcium (calcium >11 mg/dL), impaired renal function (creatinine >2

mg/dL), anemia (hemoglobin <10 mg/dL) and presence of 1 osteolytic lesions. MM is the second most frequent hematological neoplasia, with an estimated global incidence of 7 cases per 100,000 inhabitants in 2018. MM evolves from Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (GMSI), a premalignant asymptomatic condition that occurs in 3% of people over 50 years. The absence of clonal cells in bone marrow by immunohistochemistry or immunofluorescence, and the presence of a normal free light chain ratio is considered a strict complete response criterion of MM. The introduction of new therapies (immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, anti-CD38 antibodies, and chemo-T antigen therapy) has significantly improved progression-free survival and/or overall survival in patients with MM.

Keywords: Multiple myeloma, plasma cells, immunoglobulins, diagnosis, treatment.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Las *gammapatías monoclonales* (GM) son un grupo de trastornos hematológicos caracterizados por la proliferación de células plasmáticas o linfocitos en médula ósea (células linfoides B que se encuentran en el último estadio madurativo), que producen un incremento de inmunoglobulinas denominada paraproteína o componente monoclonal en sangre y/o orina. La cadena de inmunoglobulina define la monoclonalidad (la pesada o la ligera). La cadena ligera puede ser kappa o lambda (pero nunca las 2 en una misma célula). La cadena pesada puede ser IgM, IgG, o IgA, y es la que da el nombre al componente monoclonal.

Las GM pueden dividirse en 3 grupos principales:

- Enfermedades de baja carga tumoral (como la *amiloidosis de cadenas ligeras amiloides* (AL)).
- Trastornos premalignos: como las *Gammapatías monoclonales de significado incierto* (GMSI), que incluyen GMSI IgM, GMSI no IGM, y GMSI de cadenas ligeras; y el *mieloma múltiple latente, quiescente o "smoldering"* (SMM).
- Neoplasias malignas:
 - MM y variantes (plasmocitoma solitario, mieloma no secretor, leucemia de células plasmáticas, y *mieloma osteoesclerótico* (POEMS)).
 - *Macroglobulinemia de Waldenström* (MW)
 - Enfermedad de las cadenas pesadas
 - Otros síndromes proliferativos B con componente monoclonal asociado.

El MM representa aproximadamente el 1% de todas las enfermedades neoplásicas malignas y el 13% de todos los cánceres hematológicos (1).

Las lesiones citogenéticas son esenciales para el desarrollo de la GM, mientras que para la progresión neoplásica es necesario un segundo evento. La transformación

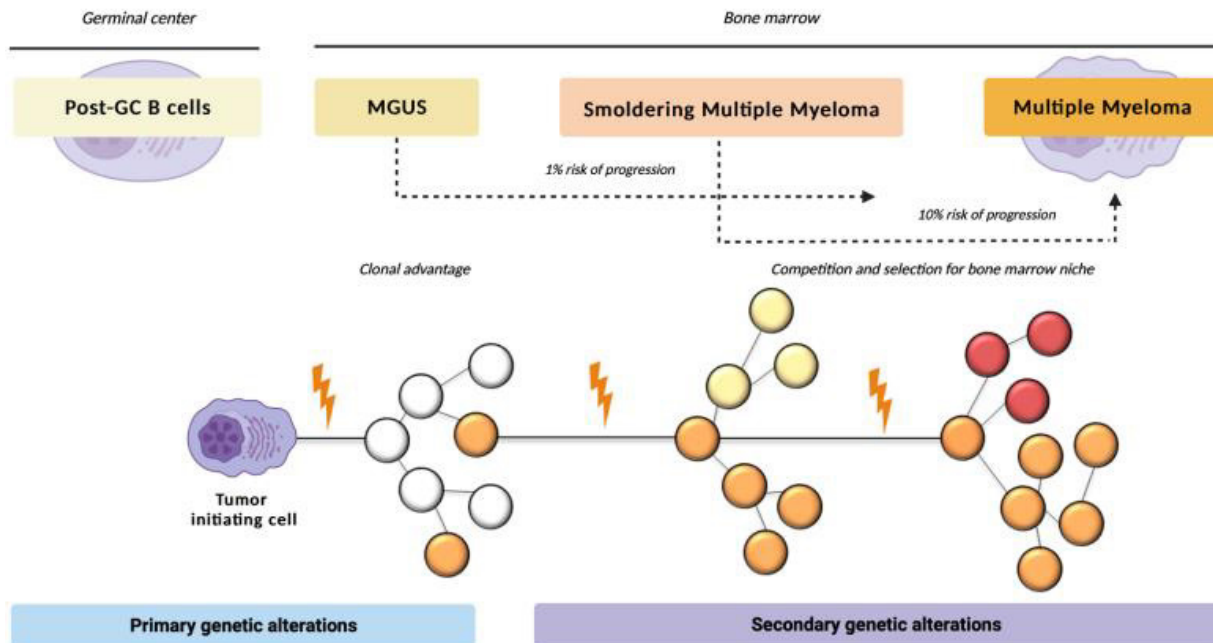


Figura 1. Alteraciones genéticas implicadas en la patogénesis de las gammapatías monoclonales. Extraído de Plano F et al 2023.

neoplásica que se produce en los linfocitos B ocurre en las fases terminales de la maduración y diferenciación de los mismos.

Las alteraciones citogenéticas a menudo se relacionan con las translocaciones del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32 con diferentes homólogos (a menudo oncogenes) podrían encontrarse en el 40-50% de los pacientes con GM.

Las lesiones secundarias incluyen la pérdida del cromosoma 13, mutaciones activadoras en los oncogenes NRAS y KRAS, mutaciones inactivadoras o deleciones de p53, y la inactivación de PTEN. Las mutaciones de KRAS y NRAS promueven la progresión de GMSI a MM, y estos oncogenes se encuentran mutados en hasta un 40% de los nuevos casos de MM diagnosticados.

Para la transformación maligna de una célula B post-CG (centro de crecimiento post-germinal) en una célula MM, es necesario un evento genético que inicie la transición a la fase de GMSI. La célula plasmática maligna acumula nuevas mutaciones genéticas a lo largo del tiempo, adquiriendo la ventaja de crecimiento en un subclon y conduciendo a una mayor expansión de algunos clones (Figura 1) (2).

La GM más frecuente es la GMSI, representando alrededor del 50% del total de GM. Es un hallazgo común en la práctica clínica habitual. La GMSI es una discrasia premaligna de células plasmáticas asintomáticas que precede sistemáticamente al MM con un riesgo de progresión del 1% anual. La GMSI se considera una patología biológica y clínicamente heterogénea, presentando un espectro de pacientes que acaban progresando y otros que tienen un curso persistente e inactivo. Aunque la mayoría de los pacientes con GMSI permanecen asintomáticos desde el punto de vista de la GM (fallecen por causas no relacionadas), un pequeño subgrupo puede transformarse, en función del tiempo, en enfermedades más agresivas como el MM (3). La prevalencia

de GMSI es de alrededor del 3.2% en mayores de 50 años, y es dependiente de la edad, raza, historia familiar y del método de cribado empleado (4).

Se clasifican en función de la inmunoglobulina (proteína M) implicada: no IgM, IgM y de cadena ligera, que pueden evolucionar a MM, a un trastorno linfoproliferativo, a amiloidosis o a enfermedad de depósito de cadenas ligeras. El subtipo de cadena pesada más común dentro de la GMSI es la inmunoglobulina G (IgG), presente en alrededor del 70% de los pacientes, seguida de la IgM (15%), la IgA (12%) y la gammapatía biclonal (3%) (5).

El diagnóstico de GMSI IgM se caracteriza por la presencia de proteína monoclonal IgM <3g/dL en ausencia de criterios CRAB, eventos desencadenantes de mieloma, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia u otros daños en los órganos finales atribuibles a una paraproteína anormal. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, amiloidosis de cadena ligera y *macroglobulinemia de Waldenström* (WM), a un ritmo del 1,5% anual (5). El gran espectro de síntomas que presentan (dolor de espalda, fatiga, proteinuria, edema, diarrea, pérdida de peso, neuropatía periférica) suele ser inespecífico. La gran mayoría de los pacientes con sospecha de presentar disproteinemias o bien no presentan ninguna proteína monoclonal o bien acaban siendo diagnosticados incidentalmente de GMSI (3).

Una vez realizado el diagnóstico de GMSI, se debe estratificar el riesgo de los pacientes de acuerdo con las directrices del *Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma* (IMWG) (Tabla 1). Estas guías recomiendan que los pacientes de riesgo intermedio y alto se sometan a una evaluación adicional, incluida una biopsia de médula ósea con derivación a un hematólogo. Por el contrario, los pacientes de bajo riesgo pueden continuar un seguimiento de los síntomas y posibles alteraciones de laboratorio (3).

Tabla 1. Clasificación de las GMSI, criterios, evaluación inicial y seguimiento. Adaptado de Seth S et al 2020.

	Criterios	Evaluación inicial	Seguimiento
GMSI de bajo riesgo	Sin factores de riesgo anormales: Proteína monoclonal sérica <15 g/L, subtipo IgG, cociente CLL normal.	Recuento sanguíneo completo. Calcio y creatinina séricos. Electroforesis de proteínas séricas e inmunofijación. CLL en suero. Electroforesis de orina de 24 horas e inmunofijación de orina. Cuantificación de inmunoglobulinas. Aspirado de médula ósea. Estudio esquelético.	Seguimiento en 6 meses. Si los estudios de proteínas monoclonales son estables, seguimiento cada 2-3 años. Reevaluar sólo si hay síntomas de alerta.
GMSI de riesgo intermedio a alto	Riesgo intermedio: 1 factor anormal. Riesgo intermedio-alto: 2 factores anormales. Riesgo alto: 3 factores anormales.	Lactato deshidrogenasa, β -2-microglobulina, proteína C reactiva. Aspirado de médula ósea y biopsia, con FISH. Citometría de flujo. Estudio de TAC.	Seguimiento en 6 meses después del diagnóstico inicial mediante electroforesis de proteínas séricas, y después anualmente.
Mieloma múltiple latente	Proteína monoclonal sérica (IgA o IgG) \geq 3,0 g/dL o 10-59% de células plasmáticas en médula ósea. Proteína monoclonal en orina de 24 h 500 mg. Sin características CRAB.	Aspirado de médula ósea y biopsia. Una o más lesiones osteolíticas \geq 5 mm de tamaño en el TAC, PET-TAC, o lesión focal en RMN.	Seguimiento 3 meses después del diagnóstico inicial. Si estable, seguimiento cada 4-6 meses. Repetición anual durante 5 años del estudio por imagen avanzado.

Esta patología tiene una incidencia mayor en hombres respecto a mujeres de 2:1, y es 2-3 veces más prevalente en afroamericanos en comparación con los caucásicos. Aunque la prevalencia de GMSI es mayor en pacientes de raza negra, la tasa de progresión a MM es la misma. Otros factores de riesgo son una historia familiar de GMSI, MM o desórdenes relacionados, la obesidad y la exposición a herbicidas (3).

La GMSI se asocia con (5):

- Infecciones. Se ha observado que la respuesta inmunitaria humoral es deficiente, generando altas tasas de infección en esta población.
- Fracturas. La alteración de la resistencia y la microarquitectura óseas provoca un aumento de las fracturas de cadera y de columna vertebral.
- Neuropatía periférica. El 10% presenta neuropatía periférica, presentando síntomas como ataxia sensorial y déficits motores distales leves. Se han detectado anticuerpos anti-glicoproteína asociada a la mielina (MAG) en un 50% de los pacientes, y anticuerpos antigangliósidos.
- Tromboembolismo. El tromboembolismo venoso es una complicación frecuente de las enfermedades neoplásicas y se asocia a una mortalidad significativa. Los mecanismos patogénicos subyacentes que causan la trombosis venosa profunda entre los pacientes con MM se detectan en unas fases mucho más tempranas, como en la GMSI.
- Gammapatía monoclonal de significado renal. Dadas las propiedades fisicoquímicas e inmunológicas de las inmunoglobulinas monoclonales depositadas en las células plasmáticas precursoras, se han descrito diversos desór-

denes renales en estos pacientes: glomerulopatías con depósitos de inmunoglobulinas como las que cursan con amiloidosis fibrilar [inmunoglobulina de cadena ligera (AL) cadena pesada (AH) y cadena ligera y pesada (ALH)], microtubular [crioglobulinemias tipo I y tipo II], o depósitos no organizados [enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales].

Las variables más importantes que influyen en el riesgo de progresión en individuos con GMSI son (4):

- Tamaño de la proteína M sérica (\geq 15 g/L)
- Tipo de proteína M sérica (GMSI no IgG)
- Cadenas ligeras libres en suero (CLLs) anormal
- Inmunoparesia (clásica)
- % de células plasmáticas de médula ósea inmunofenotípicamente aberrantes
- Índice de ADN (diploide vs. aneuploide)
- Tipo evolutivo
- Inmunoparesia (cadena ligera pesada)
- CLL involucrada (iCLL) ($>$ 100 mg/L)
- Anomalías cromosómicas en células plasmáticas purificadas de médula ósea (FISH)
- Nivel sérico del antígeno de maduración de células B
- Variantes de número de copias en CD138 + células plasmáticas de médula ósea

Síntomas clínicos inexplicables por otras causas comunes
<ul style="list-style-type: none"> • Dolores óseos/dolor, fracturas óseas • Fatiga o debilidad • Aumento de hematomas o hemorragias • Parestesia o entumecimiento • Infecciones recurrentes • Insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección preservada.
Hallazgos de laboratorio inexplicables
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Velocidad de eritrosedimentación elevada • Concentración de globulina elevada • Hipercalcemia • Función renal disminuida • Proteinuria

Figura 2. Indicaciones comunes para examinar a un paciente en busca de una gammopatía monoclonal. Adaptado de Chong P et al 2023.

- Células tumorales circulantes
- Índice de masa corporal

Actualmente, no existen guías para el cribado de GMSI en individuos asintomáticos. El tratamiento indicado consiste en el seguimiento de la progresión para permitir la detección precoz y la intervención temprana (5).

En individuos con GMSI no IgM, existe un riesgo del 1% de progresión anual a MM, amiloidosis AL o un trastorno relacionado. En pacientes con GMSI IgM, existe un riesgo del

1,5% de progresión anual a MW; en raras ocasiones, los pacientes pueden evolucionar a MM IgM. Las personas con GMSI de cadena ligera (kappa o lambda) tienen más probabilidades de evolucionar a mieloma de cadena ligera y amiloidosis AL.

GM de significación clínica (GMSC) es un término introducido recientemente para identificar a los pacientes que, de otro modo, cumplirían los criterios de GMSI, pero que presentan daños orgánicos relacionados con el componente monoclonal o con el propio clon por mecanismos distintos de la carga tumoral (1).

El rango de GMSC va desde trastornos sistémicos que afectan a muchos órganos hasta trastornos que afectan principalmente a un sistema orgánico como el riñón, los nervios y la piel. Es importante identificar precozmente a los pacientes con GMSC, ya que el tratamiento de la GM puede aliviar la enfermedad.

Las características clínicas más comunes que hacen sospechar de una GM son la función renal disminuida, la anemia sin causa aparente, y las infecciones recurrentes. En el caso de la GMSC, los síntomas suelen ser inespecíficos y dependen del órgano afectado (Figura 2).

En todos los pacientes con sospecha de GM se recomienda la detección del componente monoclonal mediante la electroforesis de proteínas séricas y la determinación de CLL en suero. Los estudios en orina y la electroforesis de inmunofijación en suero no deben incluirse de forma sistemática en el cribado inicial excepto si se sospechan enfermedades como la amiloidosis AL (Figura 3). Cuando se detecta un componente monoclonal, está indicado evaluar el recuento sanguíneo completo, la creatinina

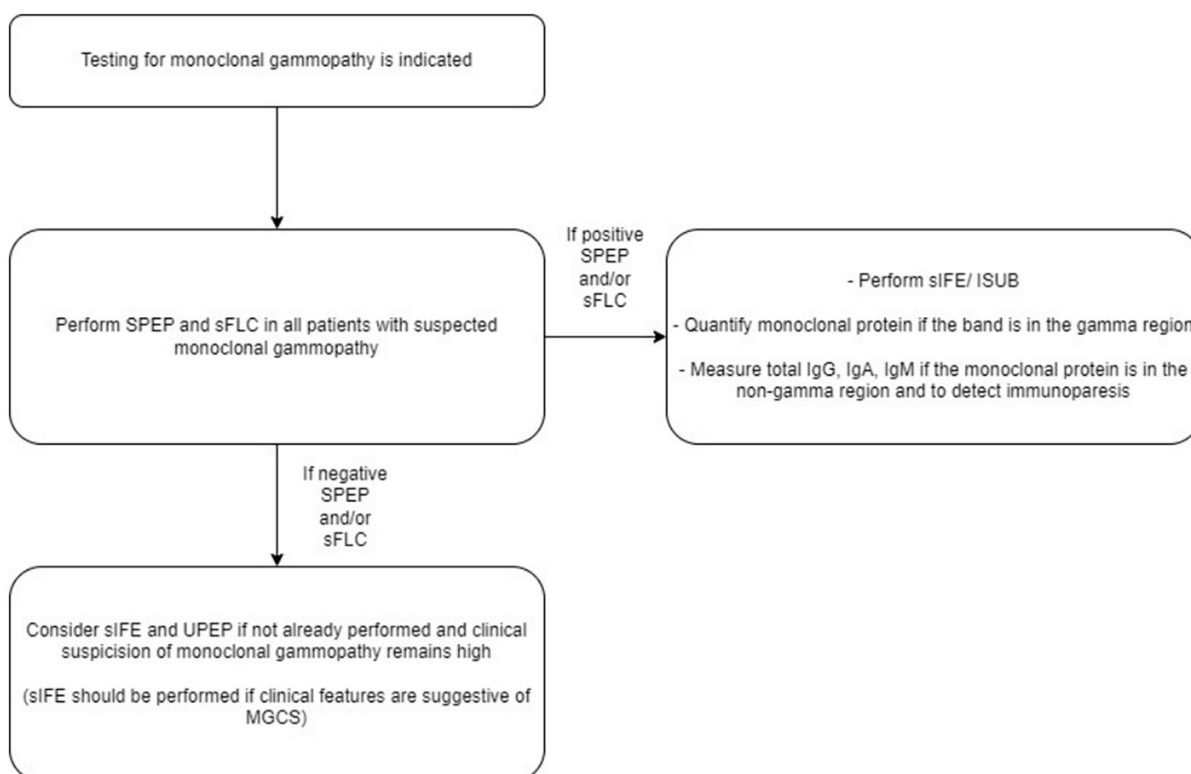


Figura 3. Procedimiento de diagnóstico inicial de la GM. Adaptado de Chong P et al 2023.

sérica y el calcio sérico para confirmar la ausencia de MM o MM. No está indicada ni la realización de pruebas de imagen ni el estudio de la médula ósea en casos de GMSI de bajo riesgo. Sin embargo, estas pruebas están indicadas si se detecta una concentración sérica de componente monoclonal >15 g/l o un cociente de CLLs implicadas/no implicadas >8, dado el riesgo de progresión a mieloma o a trastornos relacionados (1).

HISTORIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Aunque lo más probable es que el MM haya estado presente durante miles de años, el primer caso bien documentado fue el segundo paciente descrito por Solly en 1844 (Figura 4). La mujer de 39 años, Sarah Newbury, desarrolló fatiga y dolor óseo debido a múltiples fracturas. En la autopsia, 4 años después del inicio de los síntomas, se encontró que la médula ósea había sido reemplazada por una sustancia roja cuyas células eran muy similares a las encontradas en la autopsia de Thomas Alexander McBean. Solly pensaba que la enfermedad era un proceso inflamatorio que comenzaba con una "acción morbosa" de los vasos sanguíneos en los que "la materia terrosa del hueso era absorbida y expulsada por los riñones en la orina".

El caso más conocido de MM es el de Thomas Alexander McBean, un comerciante de 45 años. Había desarrollado fatiga y había notado que "la ropa de su cuerpo estaba rígida por la orina". Mientras estaba de vacaciones en septiembre de 1844, saltó de una caverna subterránea y de repente "sintió como si algo se hubiera roto o cedido dentro del pecho" y durante algunos minutos permaneció incapaz de moverse debido a un dolor intenso. Se extrajo medio kilo de sangre y se aplicaron sanguijuelas como "terapia de mantenimiento". A esto le siguió una debilidad considerable durante 2 o 3 meses, pero el dolor desapareció. El dolor volvió a aparecer en la primavera de 1845; Las ventosas y la flebotomía terapéutica no fueron útiles y solo lo debilitaron. Su dolor reapareció, y a pesar de una variedad de terapias, murió en 1846. En la autopsia, se encontraron costillas blandas, quebradizas y fácilmente fracturadas y una "sustancia gelatiniforme de color rojo sangre y tacto untuoso" en los huesos. El examen histológico de la médula ósea reveló células redondas u ovaladas que eran entre la mitad y el doble del tamaño de una célula sanguínea promedio y contenían uno o dos núcleos y un nucléolo de color brillante (6).

El término "célula plasmática" fue introducido por Waldeyer en 1875. Es probable que estuviera describiendo mastocitos tisulares en lugar de células plasmáticas. Ramón y Cajal,

el neuroanatomista, fue el primero en describir con precisión las células plasmáticas.

Los casos reportados de MM encontrados en la literatura entre 1848 y 1928 enfatizaron la presencia de fracturas patológicas, proteinuria de Bence Jones, anemia y enfermedad renal crónica. Sin embargo, no reconocieron las anomalías de la velocidad de sedimentación ni de las proteínas sanguíneas. En 1929, la introducción de Arinkin del aspirado de médula ósea aumentó el reconocimiento del MM.

El término "proteína de Bence Jones" fue utilizado por primera vez por Fleischer en 1880. Bayne-Jones y Wilson describieron dos grupos de la proteína Bence Jones en 1922, y demostraron que los antisueros contra la proteína Bence Jones también reaccionaban con la proteína del mieloma en la sangre. Las 2 clases de proteínas de Bence Jones se denominaron kappa y lambda. Las cadenas ligeras tenían las mismas propiedades térmicas que la proteína de Bence Jones, resolviendo así el misterio del origen de esta proteína única 115 años después del trabajo de Henry Bence Jones.

La hiperproteinemia fue demostrada por primera vez en el MM en 1928 por Perlzweig et al. Siete años más tarde, Tiselius separó las globulinas séricas en tres componentes, a los que denominó alfa, beta y gamma. Es interesante destacar que su primer manuscrito fue rechazado por *Biochemical Journal* porque era "demasiado físico". En 1939, Tiselius y Kabat demostraron la actividad de los anticuerpos en la fracción de gammaglobulina.

El aparato de electroforesis, que utiliza un tubo en U, estuvo disponible comercialmente, pero era muy engorroso. Un solo análisis de electroforesis requería un día completo de esfuerzo y la interpretación era difícil. El pico alto, de base estrecha y en forma de "aguja de iglesia", característico del MM, fue reconocido en 1939.

La inmunoelectroforesis fue descrita por Grabar y Williams en 1953. Once años más tarde, Wilson introdujo la inmunofijación.

Un hito fundamental fue el concepto de GM frente a policlonales presentado por Jan Waldenström en 1961. Es importante distinguir entre GM y policlonales porque los pacientes con GM presentan un proceso neoplásico o pueden desarrollar una neoplasia maligna, mientras que los pacientes con gammapatía policlonal presentan un proceso inflamatorio o reactivo.

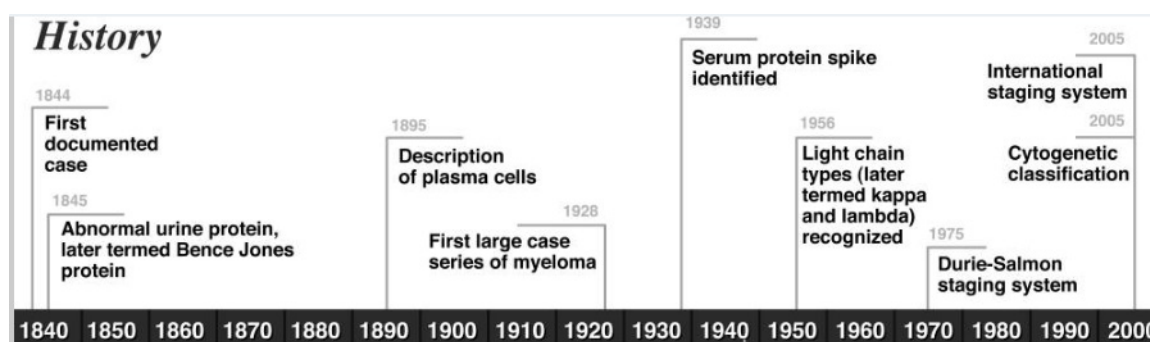


Figura 4. Cronología que representa la historia del mieloma múltiple desde el año 1844 hasta el año 2000. Extraído de Kyle RA et al 2008.

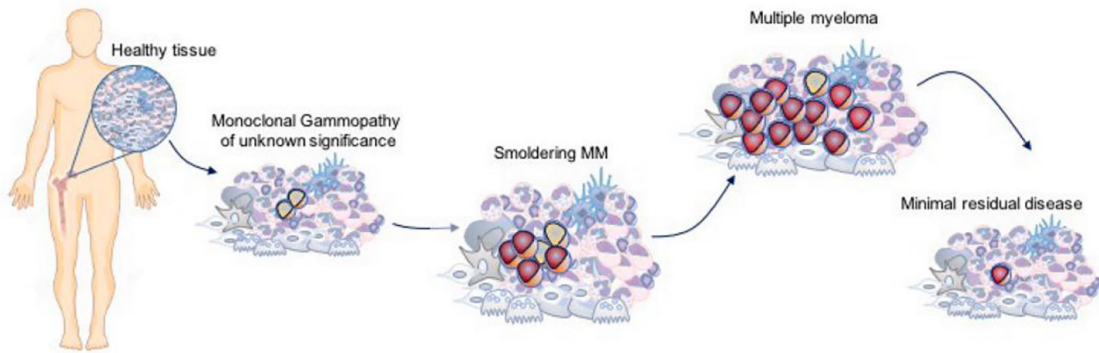


Figura 5. Se muestra la evolución del mieloma múltiple desde un estado premaligno (GMSI), pasando por el mieloma latente, hasta el desarrollo de la enfermedad sintomática. Extraído de Rodríguez-Otero P et al 2021.

Desde 1975, el sistema de estadificación Durie-Salmon se utilizó para estratificar a los pacientes con MM. Sin embargo, este sistema de estadificación tenía limitaciones, especialmente en la categorización de las lesiones óseas. Recientemente, Greipp et al desarrollaron un sistema de estadificación internacional (ISS) (6).

¿QUÉ ES EL MIELOMA MÚLTIPLE?

El *Mieloma Múltiple* (MM) es una discrasia de células plasmáticas, más en concreto, de glóbulos blancos que residen en la médula ósea. Al inicio suele comenzar como una GMSI (Figura 5). La GMSI es una afectación asintomática, en la que los pacientes presentan proteína monoclonal en sangre (7). La evolución de GMSI a MM se estima entre el 1-2% anual. La detección e intervención tempranas son un requisito imprescindible para curar la mayoría de las neoplasias malignas (8).

El MM se caracteriza por un curso clínico variable que alterna periodos de remisión como consecuencia de los diversos tratamientos con periodos de progresión de la enfermedad. Es probable que los intervalos libres de enfermedad sean cada vez más cortos debido a la aparición de farmacoresistencia hasta el fallecimiento de los pacientes. A pesar de

los avances, sigue considerándose una enfermedad sin cura efectiva. El heterogéneo curso del MM está ligado a la biología de la enfermedad, y puede predecirse mediante determinados factores pronósticos en el momento del diagnóstico (9).

La proliferación de células plasmáticas en la médula ósea va a bloquear la producción de células sanguíneas, causando anemia (déficit de eritrocitos), lo que conduce a síntomas de fatiga. Estos pacientes presentan una disfunción inmunitaria, lo que incrementa notablemente el riesgo de infecciones. Otro signo característico son las alteraciones óseas, que genera lesiones líticas dolorosas y fracturas óseas frecuentes como consecuencia de un crecimiento anómalo en la médula ósea. Esta degradación ósea da lugar a niveles elevados de calcio en sangre (hipercalcemia), que pueden dañar los riñones. La alteración de la función renal, también se ve afectada por la acumulación en los riñones de la proteína monoclonal producida por las células plasmáticas cancerosas (8).

Aunque el MM se sigue considerando como una única entidad, en realidad es un conjunto de varias neoplasias malignas de células plasmáticas citogenéticamente distintas (Figura 6) (10).

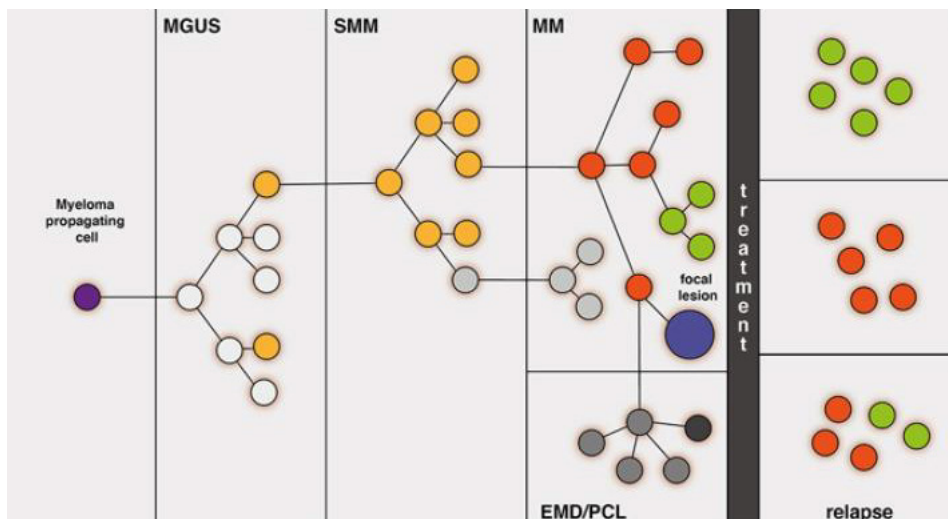


Figura 6. Patrones ramificados de evolución clonal en trastornos de células plasmáticas. La evolución clonal del MM sigue un patrón ramificado desde una célula originaria propagadora hasta la enfermedad sintomática. En cada etapa pueden estar presentes varios clones. Extraído de Heider M et al 2021.

Los criterios para el diagnóstico del MM que se emplean actualmente son los revisados por el IMWG. El MM representa cerca del 2% del total de casos de cáncer, y entre el 10-20% del total de neoplasias hematológicas. La edad más frecuente de aparición es entre los 65 y los 74 años (11, 12).

El MM se caracteriza por la infiltración de la médula ósea por $\geq 10\%$ células plasmáticas con transformación clonal y la consiguiente producción de proteínas monoclonales en la sangre y/o la orina, acompañada también de lesiones orgánicas. La enfermedad activa se define por la presencia de uno o más de los criterios CRAB:

- Elevación del calcio sérico (calcio >11 mg/dL)
- Disfunción de la función renal (niveles de creatinina >2 mg/dL)
- Anemia (hemoglobina <10 mg/dL)
- Enfermedad ósea (≥ 1 lesiones osteolíticas)

En ausencia de criterios CRAB, se requiere la presencia de una o más de las siguientes condiciones para el diagnóstico de MM:

- Células plasmáticas clonales de médula ósea $\geq 60\%$
- Cociente de cadenas ligeras libres en suero ≥ 100
- ≥ 1 lesiones focales en los estudios de resonancia magnética (RMN)

En los estadios previos al MM, como son la GMSI y el SMM, cursan con ausencia de estos síntomas (13).

A pesar de que el MM es una patología que no tiene cura en la actualidad, la mejora en la supervivencia global ha sido notable. Entre las principales dificultades en la búsqueda de un tratamiento eficaz se encuentra la gran heterogeneidad entre los pacientes. En los primeros estadios, se ha demostrado recientemente que la terapia continua o a largo plazo, incluidos los anticuerpos monoclonales, induce respuestas sólidas y sostenidas; sin embargo, sigue sin estar claro cuál puede ser la duración óptima del tratamiento o cómo minimizar las toxicidades. Las inmunoterapias recientemente desarrolladas, como los anticuerpos conjugados, los anticuerpos bioespecíficos o las terapias con células T CAR, están representando un punto de inflexión en el tratamiento de los pacientes con MM refractario y con tratamiento previo estricto (14).

La progresión de la enfermedad y las recaídas posteriores se caracterizan por una evolución subclonal y una enfermedad cada vez más resistente.

Debido al crecimiento demográfico, el envejecimiento de la población mundial y el aumento de las tasas de incidencia específicas por edad, entre 1990 y 2016, se produjo un aumento del 126% en la incidencia mundial de MM.

Entre los factores de riesgo del MM se encuentran la obesidad, la inflamación crónica y la exposición a pesticidas, disolventes orgánicos o radiaciones. Las variantes genéticas heredadas también contribuyen al desarrollo del MM (15).

A veces se identifica a los pacientes por la presencia de componente monoclonal en los análisis de sangre rutinarios,

aunque la mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas de daño orgánico (como dolor óseo y fracturas, infecciones, anemia, insuficiencia renal e hiperviscosidad).

Los resultados clínicos de los pacientes con MM dependen de varios factores, entre los que se incluyen las características intrínsecas de las células tumorales, la carga tumoral, y las características del paciente (edad, comorbilidades, fragilidad). La evolución depende de la profundidad de la respuesta al tratamiento. La respuesta al tratamiento es un factor pronóstico importante, ya que la respuesta completa o la respuesta completa estricta implican una mayor supervivencia a largo plazo (15).

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de 1997, la supervivencia media de los pacientes con MM recién diagnosticado era de aproximadamente 2,5 años. Entre 1997 y 2006 el uso de altas dosis de terapia anti-MM, el trasplante de células madre y los nuevos agentes, incrementaron la mediana de supervivencia global a casi 4 años, lo que supuso una mejora del 50% (16).

Los trastornos de células plasmáticas no son tan raros como se pensaba. El diagnóstico de una GM en sí mismo no debe alarmar al paciente ni al médico, ya que la mayoría de los pacientes tendrán un curso indolente. Cualquier GM puede tener muchos desenlaces diferentes, lo que dificulta aún más el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades. Se estima que el riesgo de progresión de GMSI a MM es de aproximadamente un 1% anual.

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 66-70 años, con un 37% de pacientes menores de 65 años. El MM es extremadamente raro en menores de 30 años, con una frecuencia del 0,02% al 0,3%.

Los familiares de pacientes con GMSI, en comparación con los controles normales, presentan un mayor riesgo relativo de desarrollar GMSI (2,8 veces), MM (2,9 veces), macroglobulinemia de Waldenström (4 veces) y leucemia linfocítica crónica (2 veces).

El MM es más común, y su incidencia va en aumento, en el mundo desarrollado, con una mayor incidencia en Australia, Europa Occidental y Estados Unidos (17). En comparación con los estadounidenses de origen europeo, se ha observado que la GMSI y el MM ocurren con el doble de frecuencia en los afroamericanos, con tasas similares de transformación de GMSI a MM en ambas razas. Los estudios descriptivos publicados más antiguos han sugerido resultados de supervivencia iguales o peores en los afroamericanos (18).

Se estima que la mediana de supervivencia en pacientes con MM recidivante antes de 2000 era de 12 meses en comparación con 24 meses después del año 2000 (18).

La incidencia en Europa es de 4,5-6,0/100 000/año con una edad media de diagnóstico entre 65-70 años, y una tasa de mortalidad de 4,1/100 000/año (19). En 2020, se notificaron 176.404 nuevos casos de MM en todo el mundo, lo que representa cerca del 1% de todos los nuevos ca-

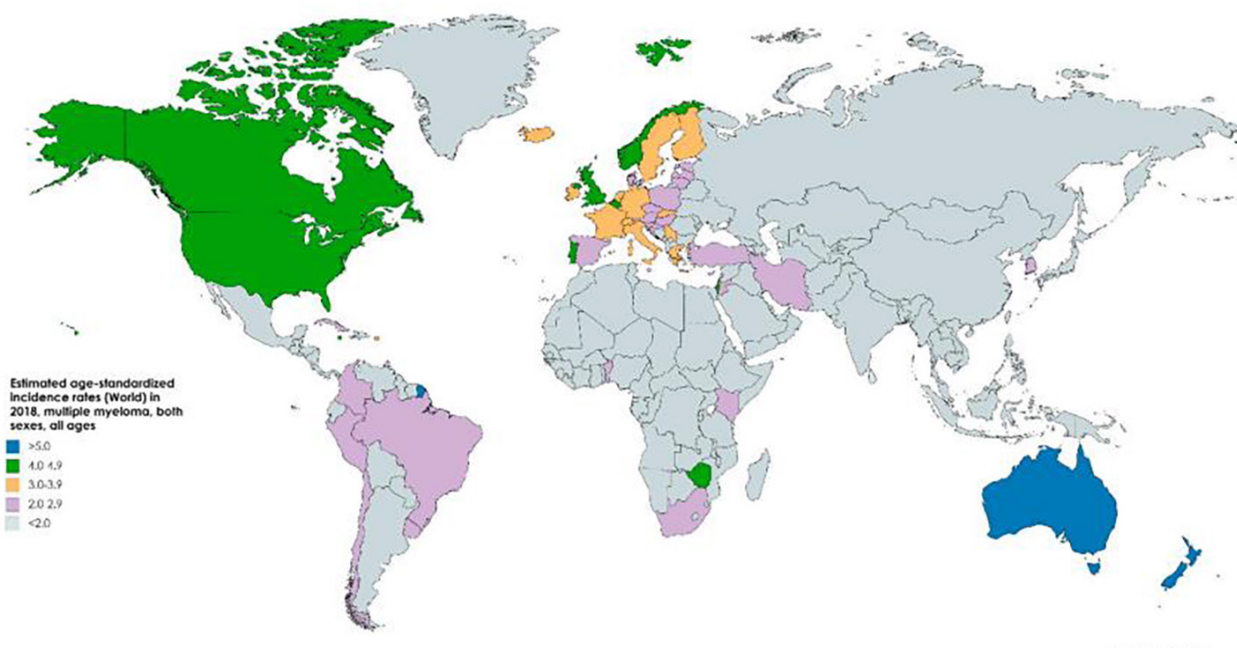


Figura 7. Mapa que muestra las tasas de incidencia estandarizadas por edad estimadas por 100.000 (mundo) en 2018 de mieloma múltiple (MM) para ambos sexos y todas las edades. Extraído de Padala SA et al 2021.

Los datos de cáncer diagnosticados y el 1,2% de todas las muertes relacionadas con el cáncer. El MM suele considerarse una neoplasia del envejecimiento, ya que la edad de diagnóstico suele ser superior a los 65 años (20).

Los últimos estudios recogen que, en el año 2022, el MM representaba alrededor del 1.8% de todos los nuevos casos de cáncer, y el 2.1% de las muertes por cáncer. La supervivencia a 20 años es limitada, y la mayoría sobreviven con la enfermedad con recaídas o con resistencia al tratamiento. La supervivencia a 5 años es próxima al 60%.

La actual tasa de incidencia estimada, 7,0/100.000 (Figura 7), supone un aumento del 143% desde 1975, cuando la incidencia era de 4,9/100.000 (17).

En la figura 8 se indican las incidencias de GMSI (120 por 100.000), en mayores de 50 años), MM (4-7 por 100.000), amiloidosis de cadena ligera (AL) (1-1,4 por 100.000), macroglobulinemia de Waldenström (3-4 por 1.000.000), y SMM (0,9 por 100.000) (21).

En España, según los datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (22), se estima que 3.500 personas fueron diagnosticadas de MM en el año 2023, con una incidencia ligeramente mayor en hombres (1.840) que en mujeres (1.660) (Figura 9). Aunque puede aparecer a cualquier edad, el MM afecta a personas de edades por encima de los 65 años principalmente, como puede observarse en la figura 10. En la figura 11 se mues-

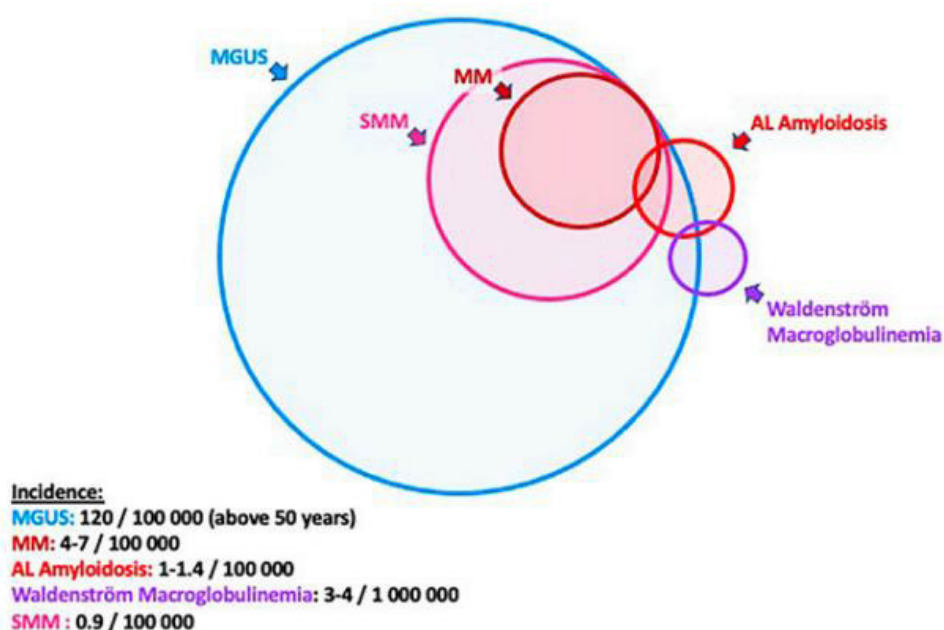


Figura 8. Representación esquemática de la incidencia de las gammopatías monoclonales. Extraído de Derman B et al 2022.

Evolución de nuevos casos

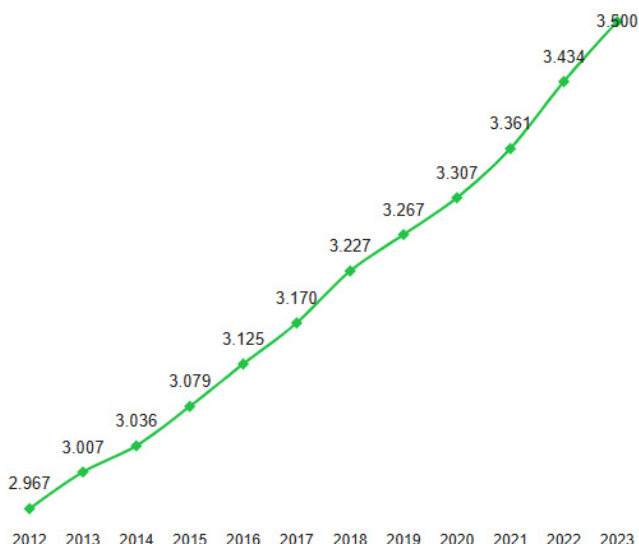


Figura 9. Evolución de la incidencia de MM desde el año 2012 hasta el año 2023 en España. Extraído del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (22).

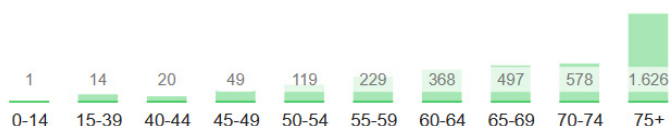


Figura 10. Nuevos casos de MM por rango de edad en el año 2023 en España. Extraído del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (22).

Evolución de nuevos casos en el futuro

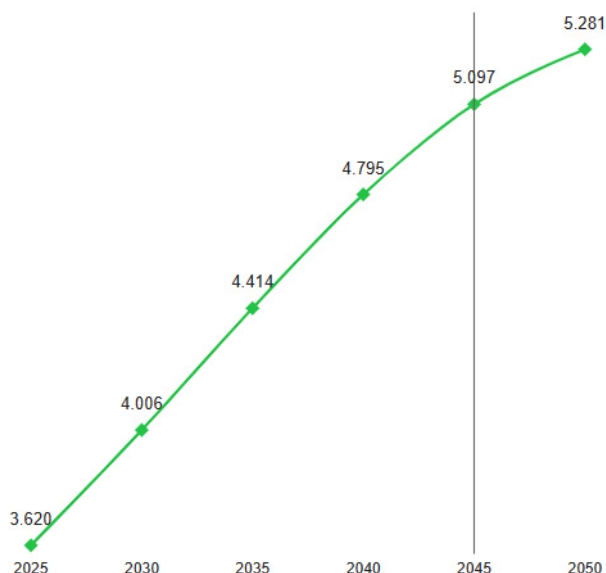


Figura 11. Estimación de incidencia de MM en España en el futuro. Extraído del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (22).

tra una estimación de incidencia de MM en España hasta el año 2050. Se estima que en el año 2045 se superará la cifra de los 5000 nuevos casos de MM en España (22).

FISIOPATOLOGÍA

Para comprender el MM, es esencial conocer el desarrollo de las células B y la biología de las células plasmáticas. Las células plasmáticas se desarrollan a partir de células madre hematopoyéticas, que sufren varios ciclos de diferenciación en la médula ósea y los órganos linfoides secundarios para convertirse en células B y, finalmente, en células plasmáticas. En la médula ósea, los linfocitos B inmaduros sufren un reordenamiento, que genera su diverso repertorio primario de inmunoglobulinas.

El MM es clínica y biológicamente heterogéneo, y se han propuesto varias alteraciones genéticas como factores determinantes de la mielomagénesis.

La interacción entre las células del MM y el microambiente de la médula ósea es crucial para el desarrollo, el tratamiento y la progresión del mieloma. En el microambiente se encuentran varios tipos de células, entre ellas células hematopoyéticas (células B, células T, células asesinas naturales, células supresoras derivadas de mieloides y osteoclastos (que desempeñan un papel en la resorción ósea)) y células no hematopoyéticas (células estromales de la médula ósea, osteoblastos (que desempeñan un papel en la formación ósea) y células endoteliales). En conjunto, estas células segregan varios factores que pueden contribuir a la migración y proliferación de las células del MM, y también pueden contribuir al daño óseo.

Dos grupos importantes de fármacos para el tratamiento del MM son los inmunomoduladores y los inhibidores del proteasoma. La caracterización en profundidad del mecanismo de tratamientos específicos ha permitido conocer mejor la biología del MM (23).

La médula ósea constituye un conjunto de componentes celulares (células inmunitarias, endoteliales, adipocitos, células madre mesenquimales, células reticulares y osteolíneas) y no celulares, matriz extracelular y factores solubles, todos los cuales mantienen la hematopoyesis homeostática. La composición de la médula ósea parece estar relacionada con la selección clonal y la progresión de GMSI a MM (24).

Enfermedad ósea

El hueso es un tejido dinámico que es continuamente reabsorbido por los osteoclastos y reformado por los osteoblastos. La remodelación ósea, que es un proceso muy complejo, está bajo el control de factores locales y sistémicos que, en conjunto, contribuyen a la homeostasis del hueso. Además de los osteoclastos y los osteoblastos, se ha demostrado que los osteocitos, que constituyen el 90-95% del total de células óseas, desempeñan un papel clave durante el ciclo de remodelación ósea.

El desequilibrio del remodelado óseo está determinado por la activación de la osteoclastogénesis y la inhibición simultánea de la osteoblastogénesis, con un incremento en la apoptosis de los osteocitos. Este desequilibrio en el remodelado óseo en los pacientes con MM es el causante de la pérdida progresiva de masa ósea y de la patogénesis de las lesiones líticas. Se induce la secreción de diferentes

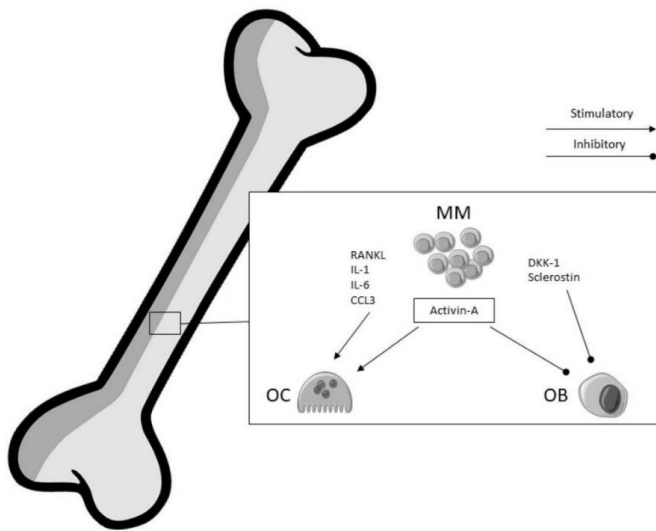


Figura 12. Representación esquemática de la patogénesis simplificada de la osteoporosis en el mieloma múltiple. [MM: células de mieloma múltiple; OC: osteoclasto; OB: osteoblasto; RANKL: ligando del receptor activador de NF- κ B; IL-1: interleucina-1; IL-6: interleucina-6; CCL3: ligando 3 del motivo C-C de la quimiocina; DKK-1: dickkopf-1.] Extraído de Gaudio A et al 2020.

citocinas que van a promover la proliferación y actividad osteoclásticas: el *ligando del receptor activador de NF- κ B* (RANKL), la *interleucina 1* (IL1), la IL6 y el *ligando 3 del motivo C-C de la quimiocina* (CCL3). Además, se inhibe la osteoblastogénesis mediante la liberación de inhibidores de los osteoclastos: *dickkopf-1* (DKK-1) y *esclerostina* (Figura 12).

En la actividad ósea de estos pacientes se ha encontrado un aumento de la angiogénesis, de la osteoclastogénesis y del crecimiento tumoral. Esto se ha asociado con la secreción de otros componentes distintos a las citocinas: *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF), *factor de crecimiento similar a la insulina* (IGF1), TGF- β , *angiopoyetina 1* (Ang1), *factor de crecimiento derivado de plaquetas* (PDGF) y *factor de crecimiento fibroblástico básico* (bFGF).

Por otro lado, se han detectado niveles elevados de activina A en pacientes con enfermedad ósea avanzada, que se correlacionan con las lesiones óseas líticas. La activina A es un factor activador de los osteoclastos y un inhibidor de la diferenciación de los osteoblastos. La producción de activina A en estos pacientes puede ser debida a un defecto genético intrínseco en las células madre mesenquimales de pacientes con MM (13).

Existen numerosos factores activadores de osteoclastos secretados por células de mieloma o liberados de la matriz ósea tras la resorción, entre ellos el *ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B* (RANKL), los *ligandos de quimiocinas* (motivo C-C) (CCL3, CCL4 y CCL20), diversas *interleucinas* (IL-1 β , IL-3, IL-6 e IL-17), el *factor de crecimiento transformante beta* (TGF β), el *factor de necrosis tumoral alfa* (TNF α), el *microARN-21* (miR-21), la *proteína 1 de unión a X-box* (XBP1), el *factor activador de células B* (BAFF), el *sindecán-1*, los mediadores de señalización notch, la *osteopontina* (OPN), el *sequestromo 1* (p62) y la *quimioquina 12 con motivo C-X-C* (CXCL12). Por otro lado, los factores inhibidores de los osteoblastos que impiden la diferenciación de los mismos y, por consiguiente, perjudican la formación y re-

paración óseas, incluyen: DKK-1, activina A, esclerostina, *proteína secretada relacionada con frizzled 2* (sFRP-2), IL-3, IL-7 y *factor de crecimiento de hepatocitos* (HGF).

Las células del mieloma también pueden interactuar directamente con las células del microentorno de la médula ósea, lo que conduce a la latencia de las células tumorales. Esto puede dar lugar a poblaciones de células de mieloma resistentes a los fármacos, que posteriormente pueden reactivarse y convertirse en células tumorales proliferantes (25).

Hipercalcemia

La hipercalcemia maligna suele estar causada por un aumento de la resorción ósea con liberación de calcio del hueso y la capacidad inadecuada de los riñones para gestionar los niveles elevados de calcio. Esto puede ocurrir por cuatro mecanismos: Hipercalcemia humoral, hipercalcemia osteolítica, linfomas 1,25(OH) $_2$ D y producción ectópica de PTH (26).

Hipercalcemia humoral

La hipercalcemia humoral maligna representa aproximadamente el 80% de la hipercalcemia en pacientes con cáncer.

La hipersecreción de PTH asociada a un aumento de la resorción ósea, aumenta la reabsorción de calcio en la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal, aumenta la excreción de AMPc nefrogénico, inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo contorneado proximal, lo que provoca hipofosfatemia y fosfaturia.

Hipercalcemia osteolítica

Las metástasis osteolíticas, que provocan una liberación excesiva de calcio del hueso, son responsables de aproximadamente el 20% de los casos de hipercalcemia maligna.

Las citocinas locales liberadas por el tumor pueden estimular la producción local de PTHrP, que a su vez induce la interacción RANKL/RANK, lo que provoca una activación excesiva de los osteoclastos, una mayor resorción ósea e hipercalcemia.

Una proteína que desempeña un papel importante en la hipercalcemia asociada al MM es la *proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa* (MIP1 α), que induce la osteoclastogénesis en las células de la médula ósea humana e inhibe la diferenciación de las células estromales de la médula ósea en osteoblastos.

Producción excesiva de 1,25-dihidroxitamina D extrarrenal

El 1% de todos los casos de hipercalcemia maligna se debe a un aumento de la producción ectópica del metabolito activo de la vitamina D por parte del tumor.

En la hipercalcemia inducida por 1,25-dihidroxitamina D, las células cancerosas reclutan a los macrófagos adyacentes y los estimulan para que expresen 1 α -hidroxilasa

con el resultado de la conversión de 25-hidroxivitamina D endógena en el metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D, que a su vez se une a sus receptores en el intestino, lo que provoca una mayor absorción intestinal de calcio e hipercalcemia.

Producción ectópica de PTH

Las células malignas también pueden producir PTH ectópica, lo que representa menos del 1% de los casos de hipercalcemia por malignidad. El hiperparatiroidismo primario debido a adenoma o hiperplasia de paratiroides también puede ocurrir concomitantemente en pacientes con neoplasias malignas.

Disfunción de la función renal

La acumulación de anticuerpo monoclonal, conocido como proteínas de Bence-Jones, puede precipitar en la orina dando lugar a daño renal (normalmente acidosis tubular renal tipo 2) e insuficiencia renal, y puede observarse en dos tercios de los casos de MM (17).

DIAGNÓSTICO

Las tres principales características que definen el MM son la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas (>10%), componente monoclonal en suero y/u orina (3g/dL), y presencia de lesiones osteolíticas.

Entre los acontecimientos definitorios del mieloma se incluyen la hipercalcemia, la insuficiencia renal, la anemia y las lesiones óseas (denominadas colectivamente "CRAB"), que indican daños en los órganos finales. En individuos sin características "CRAB", la presencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea ≥60%, un cociente de *cadena ligeras libres en suero* (CLLs) ≥100 (la concentración de CLLs implicadas debe ser ≥100mg/L), o más de una lesión focal en la RM son necesarios para el diagnóstico de MM (SLiM-CRAB) (1).

Los componentes monoclonales más frecuentes encontrados en el MM son el de tipo IgG (50-60%), tipo IgA (30%),

y tipo IgD (2%). Hay un porcentaje de casos en los que el componente monoclonal está formado por cadenas ligeras, se conoce como mieloma de Bence-Jones.

El diagnóstico del MM requiere cumplir una serie de características. Deben cumplirse ambos criterios (11):

- Células plasmáticas en la médula ósea de carácter clonal ≥ 10%; o plasmocitoma óseo; o plasmocitoma extramedular.
- Uno o más de las siguientes manifestaciones desencadenantes de mieloma:
 - Evidencia de daño en los órganos diana que pueda atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, en concreto:
 - » Hipercalcemia: calcio sérico > 0,25 mmol/L (>1 mg/dL) por encima del límite superior de la normalidad o >2,75 mmol/L (>11 mg/dL).
 - » Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL/min o creatinina sérica > 177 μmol/L (>2 mg/dL).
 - » Anemia: valor de hemoglobina >2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o un valor de hemoglobina < 10 g/dL.
 - » Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía esquelética, la *tomografía computarizada* (TC) o la *tomografía por emisión de positrones-TC* (PET-TC).
 - Porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea de carácter clonal ≥ 60%.
 - Relación CLLs implicada: CLLs no implicada ≥ 100 (el nivel de CLL implicada debe ser ≥100 mg/L).
 - >1 lesión focal en estudios de resonancia magnética (RM) (de al menos 5 mm de tamaño).

En la siguiente tabla se representa el diagnóstico diferencial entre el MM y otras GM como la GMSI y el SMM:

Tabla 2. Criterios diagnósticos para cada estadio de la enfermedad evaluados mediante biopsia de médula ósea, marcadores séricos y urinarios, y presencia de daño orgánico. Extraído de Heider M et al 2021.

Diagnosis	MGUS	Smoldering myeloma	Symptomatic multiple myeloma	
Criteria				
Clonal plasma cells in bone marrow	<10%	10-60%	≥10%	≥60%
	And	And/or	And/or	Or
M-protein (serum)	<30 g/L	≥30 g/L	Detectable	
	And	And/or	And/or	
Monoclonal light chain excretion (urine)	<500 mg/24 h	≥500 mg/24 h	Detectable	
	And	And	And	
End organ damage (CRAB-criteria)	No	No	Yes	
	And			
	Abnormal free light chain ratio (only light chain type)		Abnormal free light chain ratio (only light chain type) >100	
			Or	
			>1 focal lesion on MRI	

Signos y síntomas

El MM es una patología insidiosa que puede presentar síntomas graves y suele observarse en adultos mayores con una variedad de síntomas CRAB (hipercalcemia, disfunción renal, anemia, dolor óseo con lesiones líticas).

En los pacientes recién diagnosticados de MM, los síntomas más frecuentes son la pérdida de peso (24 %), la hipercalcemia (28 %), la fatiga (32 %), la creatinina elevada (48 %), el dolor óseo (58 %) y la anemia (73 %). El letargo, el agotamiento, la infección, la pérdida de peso (caquexia) y de apetito (anorexia) son los signos y síntomas más comunes, al igual que el dolor óseo, el cansancio y la infección.

Signos clínicos con afectación del sistema muscular que presentan pacientes con MM son la osteoporosis, las lesiones osteolíticas, las fracturas patológicas, la hipercalcemia y el crecimiento de tumores de células plasmáticas (plasmocitoma). La mayoría de los pacientes con MM experimentan dolor óseo, que afecta a la columna vertebral, las costillas y las extremidades inferiores, lo que contribuye a la reducción de la cognición y a una menor calidad de vida.

La anemia es un síntoma típico provocado por las hemorragias; el proceso genera supresión, cantidades elevadas de paraproteína en el organismo y deterioro de la función renal (27).

La inmunodeficiencia común variable y las enfermedades recurrentes son síntomas del sistema inmunitario.

La contractura de la columna vertebral y de los nervios periféricos, el dolor neuropático provocado por la infiltración tumoral y asociado al trastorno de efectos adversos sobre la salud, la epicondilitis provocada por la amiloidosis y la mala función cognitiva provocada por la hiperviscosidad y la hipercalcemia son sólo algunos ejemplos de comorbilidades neurológicas.

Enfermedad ósea

El MM puede causar lesiones osteolíticas y osteopenia u osteoporosis en aproximadamente el 80% de los casos. El desarrollo de enfermedad ósea osteolítica es una de las características más importantes que suele correlacionarse con la progresión de la enfermedad. Los pacientes con MM pueden presentar complicaciones severas como fracturas compresión de la médula espinal, o estados de hipercalcemia, que van a disminuir su calidad de vida. Según la progresión de la enfermedad pueden presentar síntomas que van desde el dolor intenso, pérdida de autonomía, trastornos psicológicos, hasta la mortalidad (13).

La parte más comprometida del sistema óseo en los pacientes con MM es el esqueleto axial, en particular los cuerpos vertebrales en casi la mitad de los pacientes, el cráneo (afectando al 35% de los pacientes), la pelvis (en el 34% de los pacientes) y las costillas (en un 33% de los pacientes) (13).

Hipercalcemia

Se define la hipercalcemia como la concentración de calcio sérico corregido >11 mg/dL o 1 mg/dL por encima del lími-

te superior del valor de normalidad, en ausencia de hiperparatiroidismo. La hipercalcemia es un signo característico de los pacientes con MM, y se presenta en alrededor del 15% de los mismos. Su presencia se asocia con una evolución más agresiva. El exceso de resorción ósea en pacientes con MM va a provocar la liberación excesiva de calcio que conduce a la hipercalcemia.

La hipercalcemia sigue estando asociada a un mal pronóstico de los pacientes con MM sintomático, y deben considerarse como pacientes de alto riesgo. La hipercalcemia como factor pronóstico no ha sido incluida en el *sistema internacional de puntuación pronóstica* (ISS) ni en el ISS revisado (R-ISS), que han incorporado la citogenética de alto riesgo y la LDH elevada. Su importancia pronóstica es independiente de la edad, el estadio de la ISS y el tipo de tratamiento. El uso de nuevos fármacos ha mejorado la supervivencia de los pacientes con MM que presentan hipercalcemia, pero sigue siendo una complicación asociada a peores resultados (28).

Anemia

Incluye niveles de hemoglobina >20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad, o niveles de hemoglobina <100 g/L (29).

Disfunción de la función renal

La insuficiencia renal se define como una concentración de creatinina sérica superior a 173 $\mu\text{mol/L}$ (aproximadamente >2 mg/dL) atribuible al MM; este valor corresponde a un aumento del 40% por encima del límite superior normal de la creatinina sérica. Sin embargo, el uso de una concentración fija de creatinina sérica para definir la insuficiencia renal hace que los pacientes necesiten niveles muy diferentes de disfunción renal, en función de la edad, el sexo y la raza, para cumplir los criterios diagnósticos del MM.

Por lo tanto, el IMWG recomienda que se utilicen tasas de filtrado glomerular medidas o estimadas (fórmulas MDRD o CKD-EPI) inferiores a 40 ml/min (lo que corresponde aproximadamente a una disminución del 40% del límite inferior de las tasas de filtrado glomerular normales) en lugar de una concentración de creatinina sérica fija para cumplir los criterios CRAB. De este modo se garantiza que se utiliza un nivel similar de disfunción renal atribuible al trastorno de células plasmáticas subyacente para definir la enfermedad.

Aunque en el MM pueden aparecer otras formas de daño renal (amiloidosis AL, enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, síndrome de Fanconi de cadena ligera, glomerulonefritis membranosa proliferativa asociada a GM), esta asociación no es característica del MM y puede observarse con otros tipos de discrasias de células plasmáticas o trastornos linfoproliferativos. Por este motivo, estos trastornos renales no se consideran eventos definitorios del mieloma y no deben conducir al diagnóstico de MM, a no ser que cumplan los criterios de MM (29).

El sistema renal se caracteriza por infecciones del tracto urinario, artritis reumatoide aguda, desequilibrio electro-

lítico, glomerulonefritis y enfermedades nefróticas relacionadas con la amiloidosis. Proteína de Bence-Jones en orina, hipercalcemia, hiperuricemia y amiloidosis, son variables adicionales que afectan a la función renal en pacientes con MM (27).

ESTRATIFICACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON MM

Entre la década de 1960s y principios de 1970s se identificaron una serie de parámetros clínicos y de laboratorio que eran predictores independientes de la duración de la supervivencia en MM, entre ellos el nivel de hemoglobina, el calcio sérico, la creatinina sérica y la gravedad de las lesiones óseas. Posteriormente, se sugirieron combinaciones de factores pronósticos para la clasificación por estadios de los pacientes con MM.

Al tratarse de una enfermedad heterogénea son varios los elementos que deben tenerse en cuenta para establecer un sistema de estadificación completo capaz de definir el MM. El primer intento de clasificación en 1975, la *Clasificación de Durie y Salmon (clasificación DS)* incluía parámetros clínicos y de laboratorio capaces de predecir la carga tumoral de células de mieloma: nivel y tipo de proteína monoclonal, nivel de hemoglobina, nivel de calcio y número de lesiones óseas. El sistema DS fue adoptado ampliamente como estándar en el pronóstico de MM. Se definieron dos subestadios en función del nivel de creatinina: A, creatinina sérica < 2 mg/dL; y B, creatinina sérica > 2 mg/dL.

En la década de 1980s, la beta2-microglobulina sérica emergió como el factor pronóstico más potente y se consideró un indicador fiable de la supervivencia. Otros factores pronósticos que se introdujeron posteriormente incluyen los niveles séricos de proteína C reactiva, albúmina, actividad proliferativa de las células plasmáticas de la médula ósea evaluada mediante el índice de señalización o el análisis del ciclo celular (fase S) por citometría de flujo, o citogenética convencional por cariotipado.

Tras la estadificación histórica de Durie y Salmon, se implantó el índice pronóstico internacional (ISS, *International Staging System*) en 2003, basado en los niveles de albúmina y beta2-microglobulina (30) (Tabla 3). Niveles elevados de beta2-microglobulina sérica reflejan una masa tumoral elevada y una función renal reducida, y niveles bajos de albúmina

Tabla 3. Índice pronóstico internacional (ISS, *International Staging System*) de estratificación en pacientes con MM. Extraído de Greipp PR et al 2005.

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L	29

*There are two categories for stage II: serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L but serum albumin < 3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

sérica en el MM están causados principalmente por citoquinas inflamatorias como la interleucina-6 secretada por el microambiente del mieloma.

Se identificaron tres grupos de pacientes con pronósticos diferentes ($p < 0,001$) (31):

- Grupo ISS estadio I: mediana de supervivencia global de 62 meses.
- Grupo ISS estadio II: mediana de supervivencia global de 44 meses.
- Grupo ISS estadio III: mediana de supervivencia global de 29 meses.

Además, ante la evidencia del gran impacto pronóstico de algunas anomalías cromosómicas en el curso de la enfermedad (identificadas gracias al rápido desarrollo del cariotipo por *hibridación fluorescente in situ* (FISH)) esta puntuación fue incorporada por el IMWG a la puntuación revisada ISS (R-ISS). Se añadieron las siguientes anomalías citogenéticas de alto riesgo al sistema ISS anterior: translocación t(4;14) (p16;q32), translocación t(14;16) (q32;q23) y delección 17p (del17p) ISS (9). La enfermedad de riesgo estándar se caracteriza por la presencia de uno de estos 3 factores, y se asocia a una mediana de supervivencia global de 50,5 meses. Por su parte, la enfermedad de alto riesgo se caracteriza por la presencia de al menos una de las anomalías mencionadas anteriormente, y se asocia a una mediana de supervivencia global de 24,5 meses ($p < 0,001$) (31).

Otro biomarcador relevante en el MM es el lactato deshidrogenasa sérica (LDH). Los niveles de LDH por encima del límite superior de normalidad denotan un aumento de la agresividad de la enfermedad y sugieren una alta tasa de proliferación y/o la presencia de masa tumoral, en particular enfermedad extramedular y extraósea. Los niveles de LDH se han asociado con una menor tasa de supervivencia, y se introdujeron en la puntuación revisada R-ISS (9).

En esta clasificación revisada, se consideró que los pacientes eran positivos para una anomalía cromosómica determinada cuando estaba presente en un porcentaje superior al umbral de corte, definido por cada laboratorio.

El nivel sérico de LDH se registró al inicio del estudio y se clasificó como normal o alto según la definición de rango normal de cada laboratorio: LDH elevada, nivel sérico superior al límite superior del intervalo normal; LDH normal, nivel sérico inferior al límite superior del intervalo normal.

El sistema de clasificación revisado R-ISS permitió identificar claramente tres patrones de supervivencia mediante una regla simplificada (31) (Tabla 4):

- Estadio I del R-ISS: incluye el estadio I del ISS, sin anomalías cromosómicas de alto riesgo y LDH normal.
- Estadio II del R-ISS: incluye todas las condiciones restantes no incluidas en los estadios I y III del R-ISS.
- Estadio III del R-ISS: incluye el estadio III del ISS con AC de alto riesgo y/o niveles elevados de LDH.

Tabla 4. Sistema internacional de estratificación en pacientes con MM revisado (R-ISS). Extraído de Palumbo A et al 2015.

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin \geq 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

La combinación de tres herramientas pronósticas diferentes en el R-ISS permite una mejor evaluación del pronóstico de los pacientes; aproximadamente el 26% de los pacientes habrían sido asignados erróneamente a un grupo de buen pronóstico si sólo hubiéramos considerado uno de estos tres factores (31).

Recientemente se ha implantado la puntuación R-ISS, desarrollando R2-ISS. En esta nueva puntuación pronóstica se contemplan los siguientes predictores significativos para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión: ISS, LDH, del(17p), t(4;14) y 1q+, mientras que se excluye la evaluación de t(14; 16), que tiene un impacto menor en la supervivencia libre de progresión.

Teniendo en cuenta estos parámetros y la puntuación que se recoge en la tabla 5, los nuevos MM diagnosticados se dividen en (32):

- Riesgo bajo (R2-ISS I, 0 puntos)
- Riesgo intermedio-bajo (R2-ISS II, 0,5-1 puntos)
- Riesgo intermedio-alto (R2-ISS III, 1,5 -2,5 puntos)
- Riesgo alto (R2-ISS IV, 3-5 puntos).

En comparación con el R-ISS, el R2-ISS tiene la ventaja de ser una puntuación flexible que puede actualizarse fácilmente con nuevos factores pronósticos a medida que surgen en el campo del MM.

Se identificaron cuatro grupos de riesgo que predecían diferentes tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión: bajo (R2-ISS-I, 19,2%), bajo-intermedio (II, 30,8%), intermedio-alto (III, 41,2%), alto (IV, 8,8%). En el grupo R2-ISS I no se alcanzó mediana de supervivencia global, en el grupo R2-ISS II la mediana fue de 109,2 meses, en el grupo R2-ISS III de 68,5 meses, y en el grupo R2-ISS IV de 37,9 meses (Figura 13). Respecto a la supervivencia libre de progresión, en el grupo R2-ISS I la mediana fue de 68 meses, en el grupo R2-ISS II la mediana fue de 45,5 meses, en el grupo R2-ISS III de 30,2 meses, y en el grupo R2-ISS IV de 19,9 meses (Figura 14).

Tabla 5. Segunda revisión del sistema internacional de estratificación en pacientes con MM (R2-ISS). Adaptado de D'Agostino M et al 2022.

Risk Feature	Score Value ^a
ISS II	1
ISS III	1.5
del(17p)	1
LDH high	1
t(4;14)	1
1q+	0.5

Las características clínicas del MM, como la afectación extramedular de tejidos blandos o vísceras identificada mediante PET-CT y RM han demostrado su importancia pronóstica en el momento del diagnóstico y de la recaída. Otros elementos que requieren ser estudiados son el inmunofenotipo de las células plasmáticas, la densidad de los microvasos, el tipo de proteína monoclonal y la proporción de CLLs (9) (Figura 15).

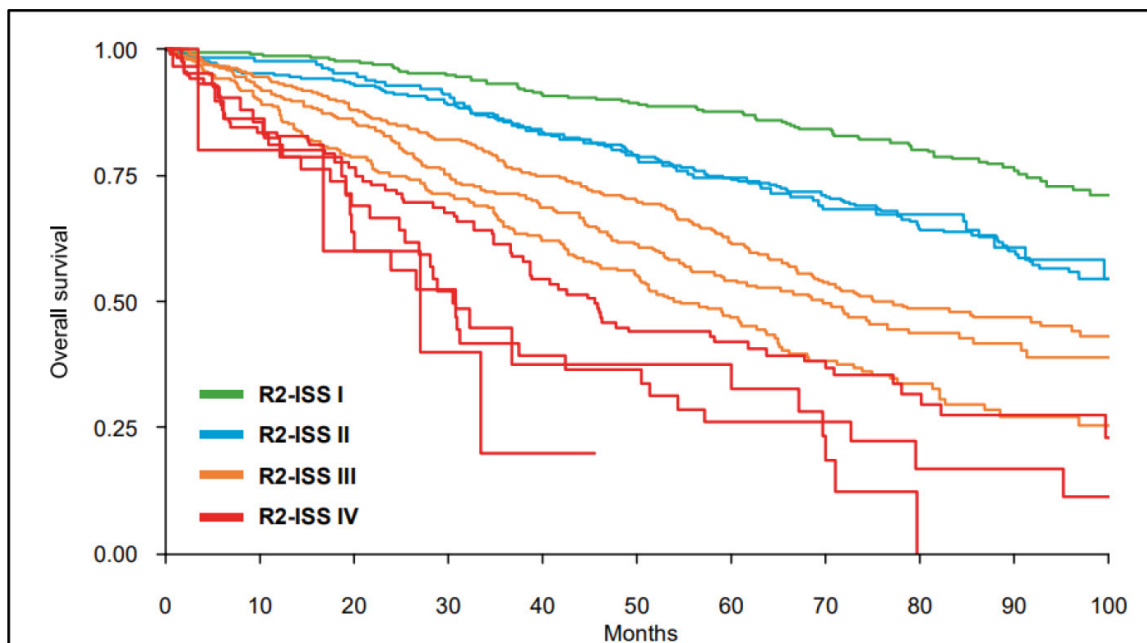


Figura 13. Supervivencia global según el cálculo de la puntuación continua. Cada curva representa un punto de puntuación de 0,5. Las curvas del mismo color se agruparon en el modelo final R2-ISS. Extraído de D'Agostino M et al 2022.

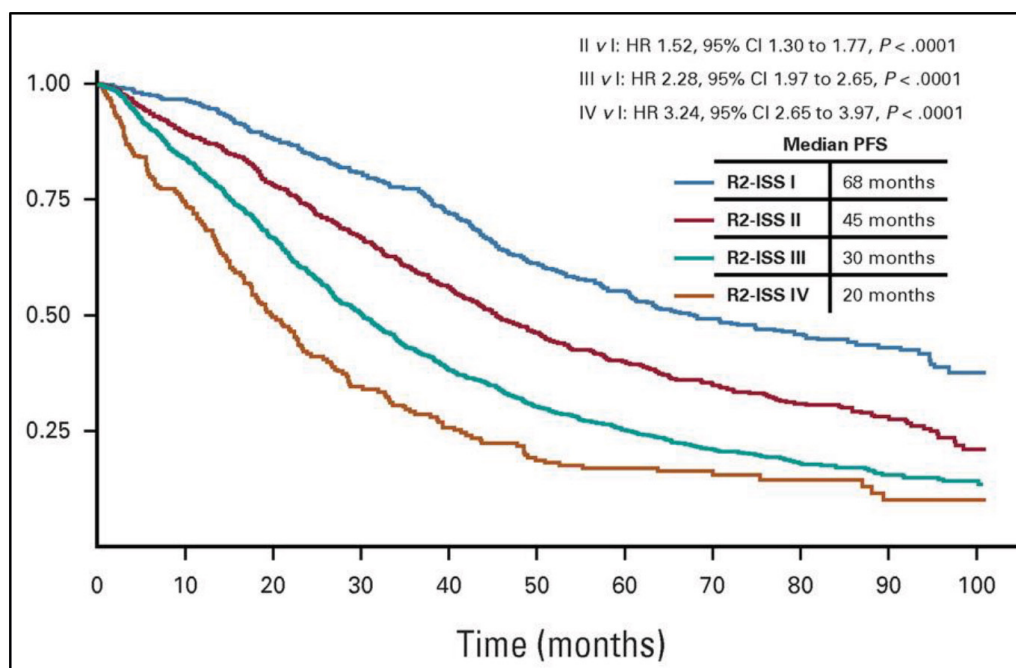


Figura 14. Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM estratificado por el algoritmo R2-ISS. Extraído de D'Agostino M et al 2022.

Entre los factores inherentes a los pacientes, la edad cronológica parece ser superada por la edad biológica, definida en función de la coexistencia de comorbilidades y el deterioro de la función orgánica, y medida por diferentes puntuaciones de fragilidad.

Estas puntuaciones no siempre son fáciles de aplicar, debido a la variable de juicio entre diferentes observadores, la necesidad de tiempo por parte de los sanitarios y la influencia de la carga de morbilidad, por lo que deben estandarizarse y aplicarse en estudios prospectivos (9).

Hasta la fecha, todas las puntuaciones se basaban en parámetros clínicos que reflejan la carga tumoral, y las más

recientes R-ISS y R2-ISS han incorporado además la citogenética. Recientemente, se ha publicado la clasificación EI-score (editora/inflamación), que refleja los mecanismos moleculares que impulsan la progresión del MM, y puede mejorar la precisión de los actuales clasificadores de riesgo de MM. La puntuación EI-score combina los niveles de ARNm de genes APOBEC (*Polipéptido catalítico similar al ARNm de la apolipoproteína B*) asociados a la supervivencia, genes pro/antiinflamatorios, así como marcadores clínicos de la carga de la enfermedad. La puntuación EI-score reclasifica a los pacientes con MM e identifica nuevos subgrupos pronósticos de MM (Figura 16) (33).

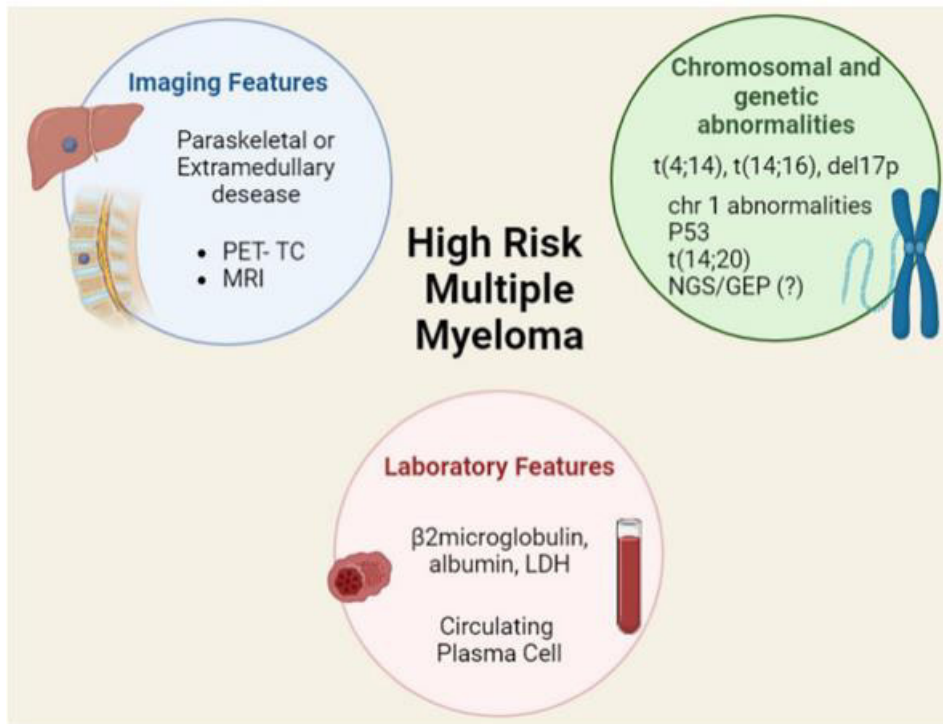


Figura 15. Características, incluidas y no incluidas en las puntuaciones pronósticas actuales, para identificar el mieloma múltiple de alto riesgo. Extraído de Marcon C et al 2023.

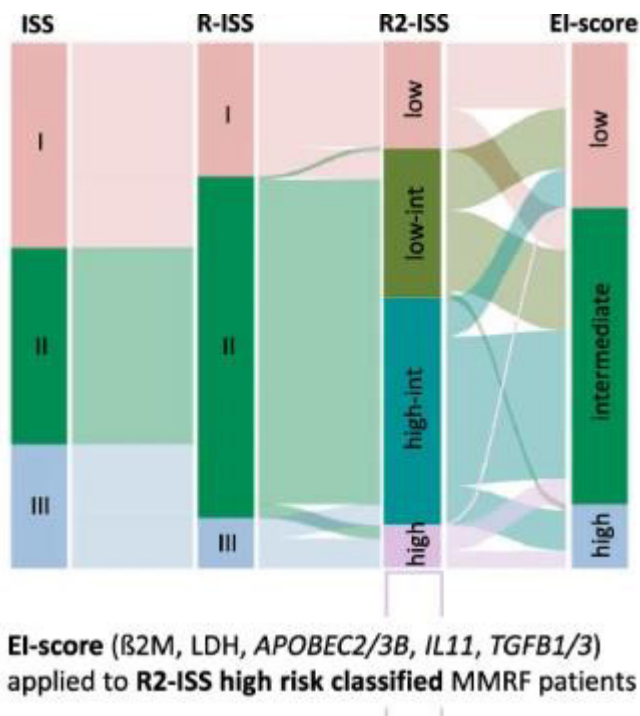


Figura 16. Representación de los sistemas de clasificación: ISS, R-ISS, R2-ISS y EI-score. Extraído de Grasedieck S et al 2024.

Será necesario desarrollar sistemas de clasificación más avanzados para mejorar la estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes con MM.

PROGRESIÓN DEL MM

Casi todos los casos de MM tienen su origen en una enfermedad premaligna asintomática conocida como GMSI. Esta

patología se define por una proteína monoclonal no IgM en suero de <3 g/dL (típicamente no IgM), <10% de células plasmáticas clonales en médula ósea y la ausencia de daño en los órganos finales. GMSI puede evolucionar a otro estadio premaligno asintomático, pero más avanzado conocido como SMM. Esta entidad se define por una proteína monoclonal en suero (normalmente IgG o IgA) de ≥3 g/dL o una proteína monoclonal en orina ≥500 mg en 24 h, y/o un 10-60% de células plasmáticas clonales en médula ósea. El diagnóstico de MM activo requiere la presencia de uno o más eventos definitorios de mieloma, entre los que se incluyen daño en órganos principales (es decir, características CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas líticas), ≥60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea, cociente de CLLs implicadas/no implicadas ≥100, y >1 lesión focal en la RM. El MM es incurable, los pacientes adquieren progresivamente resistencia a la terapia, avanzan por diferentes líneas de tratamiento y acaban falleciendo (Figura 18) (35).

Se han desarrollado tres modelos de progresión de la enfermedad de GMSI y SMM a MM.

El modelo clínico de progresión de GMSI a SMM, basado en los criterios diagnósticos del IMWG, está determinado en gran medida por umbrales arbitrarios de concentración de proteína M en suero de 3,0 g/dL, concentración de proteína M en orina de 500 mg/día y plasmocitosis de la médula ósea del 10%. Sin embargo, el riesgo de progresión disminuye a aproximadamente el 1% anual para el 30% restante de pacientes con SMM que no progresan después de 10 años.

Por otro lado, en el modelo molecular de progresión, existen varios aspectos complejos a la hora de estudiar los

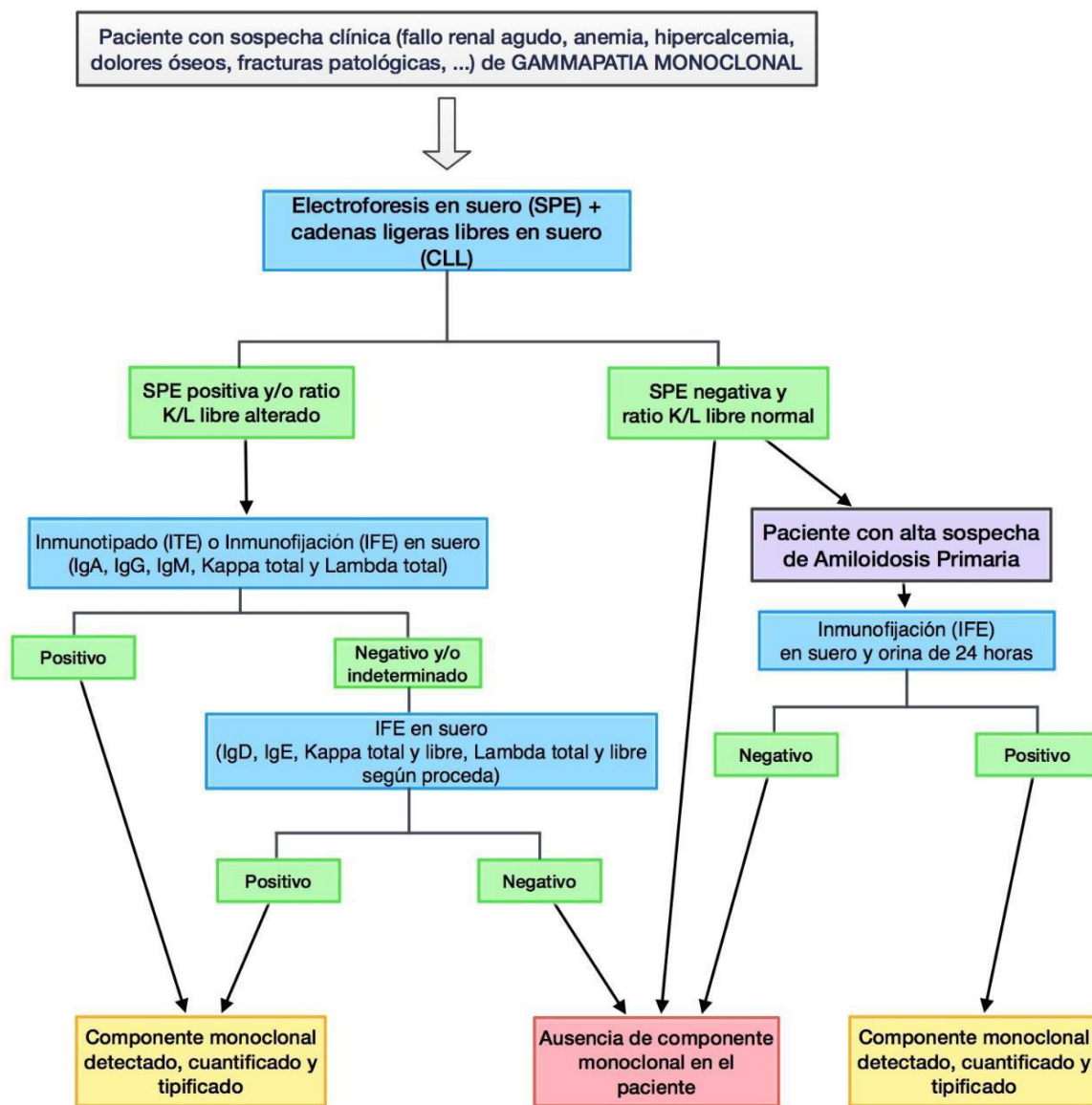


Figura 17. Algoritmo para el estudio de pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG). Extraído de Lab Med Glance (34).

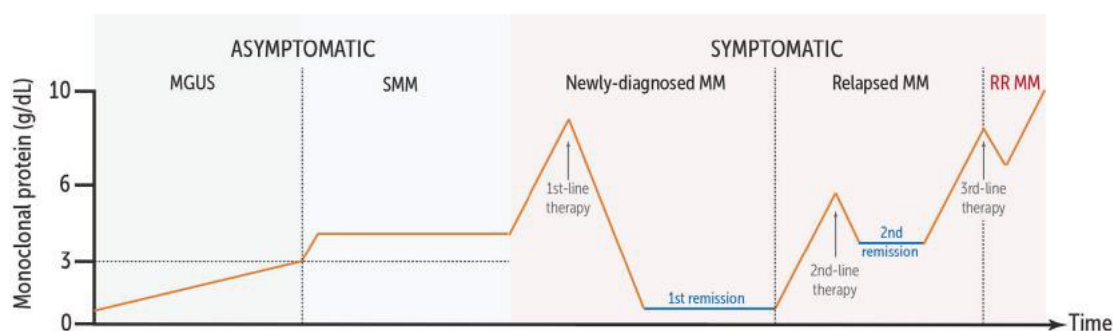


Figura 18. Modelo clínico de progresión de la enfermedad en el MM. Extraído de Ho M et al 2020.

cambios genéticos que intervienen en la progresión del MM asintomático a sintomático. El MM presenta escenarios genómicos muy complejos y heterogéneos. Las anomalías citogenéticas que se producen en una fase posterior de la evolución de la enfermedad contribuyen a la transformación maligna y a la progresión de la GMSI premaligna a MM.

El modelo clonal de progresión, a medida que la enfermedad progresa, se han observado cuatro patrones diferentes de evolución clonal: ramificación, diferencial, estable y lineal. En los modelos ramificado y lineal, se adquieren nuevas "mutaciones impulsoras" que conducen a la heterogeneidad genómica y a cambios en la dominancia sub-

clonal, un reflejo de la capacidad del mieloma para adaptarse dinámicamente a diferentes microambientes. Diferenciar entre evolución ramificada y lineal puede tener implicaciones terapéuticas.

En los modelos lineales, dirigirse a una lesión genética acabaría con todas las células derivadas de ese punto. En los modelos de evolución ramificada, el éxito terapéutico depende de atacar las lesiones clonales tempranas en lugar de los eventos subclonales tardíos. La evolución estable es análoga al modelo de "progresión estática" de la progresión del SMM (35).

El riesgo de progresión de SMM a MM se estima, en general, en torno al 10% anual durante los primeros 5 años, el 3%

anual durante los 5 años siguientes y el 1% posteriormente.

Los dos principales modelos de estratificación del riesgo en el SMM: los Criterios de la Clínica Mayo y el modelo español, se actualizaron recientemente para incorporar los criterios diagnósticos revisados del IMWG de 2014. Antes de la actualización, los criterios originales de la Clínica Mayo de 2008 (que utilizaban diferentes valores de corte para el componente monoclonal sérico, el porcentaje de células plasmáticas en médula ósea y el cociente de CLL) y el modelo español PETHEMA (que se basaba en la evaluación multiparamétrica por citometría de flujo de las células plasmáticas en médula ósea aberrantes y la inmunoparesia) mostraban una heterogeneidad considerable

Tabla 6. Criterios de respuesta del IMWG para el mieloma múltiple. Extraído de Dejoie T et al 2019.

Response category	IMWG response criteria ^a
Stringent complete response (sCR)	CR as defined below plus: <ul style="list-style-type: none"> • Normal FLC ratio and • Absence of clonal cells in bone marrow by immunohistochemistry or 2–4-colour flow cytometry
Complete response (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Negative immunofixation on the serum and urine and • Disappearance of any soft tissue plasmacytomas and • ≤5% plasma cells in bone marrow
Very good partial response (VGPR)	• Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level < 100 mg per 24 h
Partial response (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% reduction of serum M-protein and • reduction in 24-h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h^b
Stable disease (SD)	• Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or progressive disease
Progressive disease (PD)	Requires any one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Increase of ≥25% from lowest response in serum M-component (the absolute increase must be ≥5 g/L) and/or urine M-component (the absolute increase must be ≥200 mg/24 h). • Only in patients without measurable serum and urine M-protein levels: the difference between involved and uninvolved FLC (dFLC) levels. The absolute increase must be >100 mg/L. • Only in patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable disease by FLC levels, bone marrow PC percentage (absolute percentage must be ≥10%) • Definitive development of new bone lesions or soft tissue plasmacytomas or definite increase in the size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas • Development of hypercalcaemia (corrected serum calcium >115 mg/L or 2.65 mmol/L) that can be attributed solely to the plasma cell proliferative disorder

Tabla 7. Criterios de respuesta modificados para el mieloma múltiple. Extraído de Dejoie T et al 2019.

Response category	Proposed modified response criteria ^a
Stringent complete response (sCR)	CR as defined below plus: <ul style="list-style-type: none"> • Absence of clonal cells in bone marrow by immunohistochemistry or 2–4-colour flow cytometry
Complete response (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Negative immunofixation on the serum and • Normal FLC ratio and • Disappearance of any soft tissue plasmacytomas and • ≤5% plasma cells in bone marrow
Very good partial response (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein and, • Abnormal FLC ratio and ≥90% reduction in the difference between involved and uninvolved FLC (dFLC) levels
Partial response (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% reduction of serum M-protein and • Abnormal FLC ratio and ≥50% reduction the difference between involved and uninvolved FLC (dFLC) levels^c
Stable disease (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or progressive disease
Progressive disease (PD)	Requires any one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Increase of ≥25% from lowest response in serum M-component (the absolute increase must be ≥5 g/L) and/or the difference between involved and uninvolved FLC (dFLC) levels. The absolute increase must be >100 mg/L. • Bone marrow plasma cell percentage: the absolute % must be ≥10% • Definitive development of new bone lesions or soft tissue plasmacytomas or definite increase in the size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas • Development of hypercalcaemia (corrected serum calcium >115 mg/L or 2.65 mmol/L) that can be attributed solely to the plasma cell proliferative disorder

y una discordancia significativa del 28,6% en la clasificación global del riesgo de los pacientes.

Según los Criterios actualizados de la Clínica Mayo de 2018, el SMM de bajo riesgo se asocia a 0 factores de riesgo y tiene un riesgo de progresión del 6% y el 16% a los 2 y 5 años; el SMM de riesgo intermedio se asocia a 1 factor de riesgo y tiene un riesgo de progresión del 32% y el 59% a los 2 y 5 años; y el SMM de alto riesgo se asocia a ≥2 factores de riesgo y tiene un riesgo de progresión del 69% y el 100% a los 2 y 5 años.

El modelo español actualizado informaba de que los pacientes con SMM de bajo riesgo (0 factores de riesgo) tenían un riesgo de progresión del 5% a los 2 años, aquellos con SMM de riesgo intermedio (1 factor de riesgo) tenían un riesgo de progresión del 17% a los 2 años, y los pacientes con SMM de alto riesgo (≥2 factores de riesgo) tenían un riesgo de progresión del 46% a los 2 años (35).

La actualización más reciente de los criterios de consenso del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma pone un fuerte énfasis en la necesidad de marcadores hematológicos de respuesta más sensibles impulsados por el éxito de nuevas terapias. Uno de esos marcadores es el análisis de las CLL en suero, que se incorporó por primera vez a la de-

finición de respuesta completa estricta en 2006 (Tabla 6; Tabla 7). Sin embargo, durante la última década ha habido cierta reticencia a ampliar la función de los ensayos de CLL en suero para reemplazar la electroforesis en orina de 24 h para el seguimiento del MM. Estos criterios actualizados permiten unificar y, en consecuencia, simplificar los criterios de respuesta propuestos por la IMWG (36).

Los criterios de respuesta para el MM han evolucionado considerablemente desde entonces con la sustitución de concentraciones de proteínas monoclonales por tasas sintéticas y el uso de diferentes puntos de corte para las concentraciones de proteínas monoclonales, así como la inclusión de valores de CLL en suero para la evaluación del mieloma oligosecretor.

La cuantificación tradicional de células plasmáticas de médula ósea se realizaba en biopsias con trépano o aspirados de médula ósea. La definición original de respuesta completa solo requería que la médula ósea tuviera menos del 5% de células plasmáticas, independientemente de su naturaleza clonal.

La definición se perfeccionó aún más hasta alcanzar una respuesta completa estricta, mediante la adición del ensa-

yo de CLL en suero más una evaluación clonal inmunohistoquímica en la biopsia con trépano. Son necesarios nuevos métodos para detectar y cuantificar el nivel de enfermedad residual mínima más allá de la detección de los criterios de respuesta clínica actuales, y es necesario revisar la definición de respuesta a la enfermedad para que evolucione con el marco de tratamiento cambiante.

Se recomienda el uso de secuenciación de próxima generación o flujo de próxima generación para la detección de enfermedad residual mínima en la médula ósea en función de la disponibilidad de las dos técnicas en cada centro y la viabilidad de ensayos clínicos individuales.

El desarrollo de anticuerpos contra epítomos de conjunción entre las cadenas ligeras y pesadas permiten la cuantificación de pares específicos de cadenas pesadas/ligeras (IgGκ/IgGλ, IgAκ/IgAλ e IgMκ/IgMλ) en el suero y es la base del ensayo Hevylite. Este ensayo proporciona información sobre la inmunoglobulina involucrada y el par policlonal no involucrado. El ensayo Hevylite es útil en pacientes con enfermedad oligosecretora y pueden superar limitaciones asociadas con el seguimiento de la migración β IgA monoclonal mediante electroforesis.

El uso de relaciones de cadena pesada/ligera podría tener un papel importante en la definición de un residuo mínimo estado de enfermedad negativa. La combinación de varios biomarcadores, incluyendo un ensayo de células negativo, una exploración PET negativa, y una relación de cadena pesada/ligera normal, representa un indicador final integrado que refleja la erradicación de células tumorales de todos los compartimentos y la recuperación de la población de

células plasmáticas normales hasta el nivel de detección actualmente disponible (37).

BIOMARCADORES

Un biomarcador se define como una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (38).

La mayoría de los estudios sobre biomarcadores de MM se han centrado en las células plasmáticas de la médula ósea; se han realizado pocos estudios sobre las células plasmáticas circulantes o el ADN o ARN sérico.

Los biomarcadores pueden ser de diagnóstico, en los que su detección indica la presencia de enfermedad, como la proteína M en las discrasias de células plasmáticas, y posteriormente pueden utilizarse para el cribado de los pacientes. Los biomarcadores pronósticos se utilizan para estimar la evolución probable de la enfermedad y, por tanto, determinar la estrategia de tratamiento más adecuada. Los biomarcadores predictivos, en los que la presencia de determinadas dianas moleculares ayuda a identificar la terapia dirigida adecuada, ayuda a predecir la respuesta a estos agentes (39).

En la siguiente figura se muestra de forma esquemática los biomarcadores ya establecidos para el diagnóstico del MM en la parte superior, y los biomarcadores de nueva generación (parte inferior) en el diagnóstico y pronóstico del MM (40):

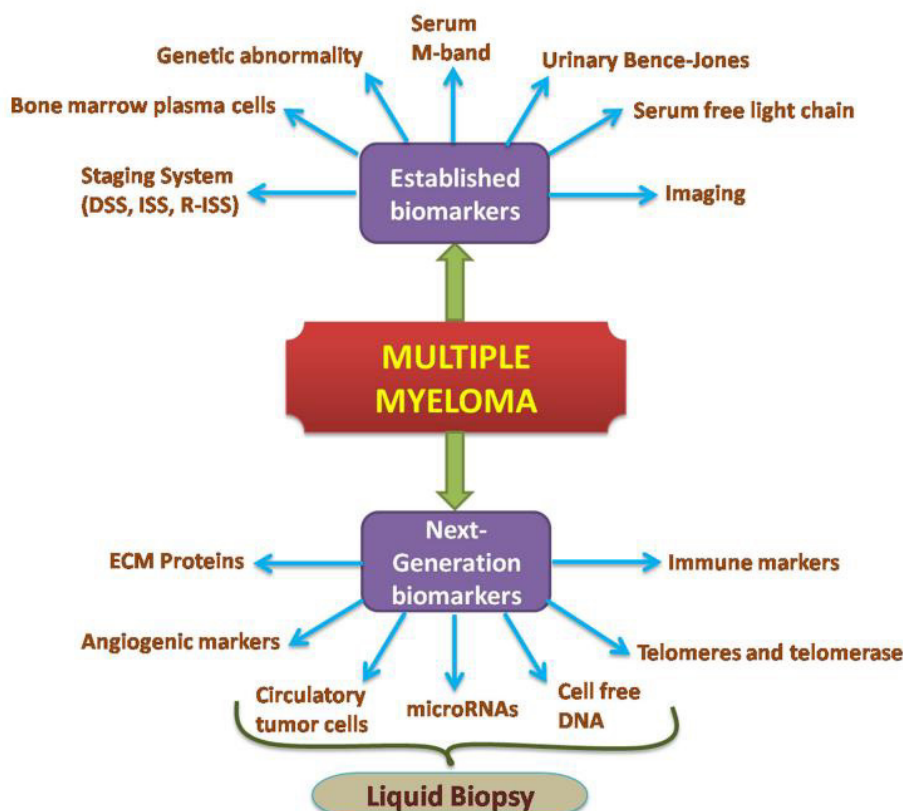


Figura 19. Biomarcadores establecidos y biomarcadores de nueva generación en el diagnóstico o pronóstico del mieloma múltiple. Extraído de Gupta N et al 2020.

El primer biomarcador descrito en el MM fue la proteína de Bence Jones, a la que siguieron otros, como la proteína M, la plasmocitosis de la médula ósea y la $\beta 2$ microglobulina (39).

En la década de 1960, los investigadores empezaron a identificar biomarcadores que eran predictores independientes de la supervivencia, como la hemoglobina, el calcio sérico, la creatinina sérica y la severidad de las lesiones óseas. En 1975, Durie y Salmon incluyeron la proteína monoclonal, la hemoglobina, el calcio y el número de lesiones óseas para predecir la carga tumoral de las células de MM. En la década de 1980s, se identificó la $\beta 2$ -microglobulina sérica como marcador pronóstico para la estratificación de la enfermedad. Posteriormente, se introdujeron los índices de albúmina, proteína C reactiva y proliferación de células plasmáticas de la médula ósea.

Otros tipos de biomarcadores como el cociente de CLL y los marcadores citogenéticos, mostraron valor pronóstico en pacientes con MM, y en pacientes con la enfermedad asintomática (16). También se han empleado durante muchos años métodos de *hibridación fluorescente in situ (FISH)* y *perfiles de expresión génica (GEP)* para estratificar a los pacientes de alto riesgo. Se han descrito nuevos biomarcadores que utilizan la *secuenciación de próxima generación (NGS)* y biopsias de sangre que podrían utilizarse en el futuro para mejorar la clasificación pronóstica de los pacientes con MM (39).

Durante años, se han desarrollado ensayos de CLL para ayudar al diagnóstico del MM y para monitorizar la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad. Los tratamientos actuales se basan en la medición de los niveles séricos de CLL y del cociente de CLL para definir una respuesta completa o la progresión de la enfermedad en el mieloma oligosecretor.

Las tecnologías NGS se han aprovechado en el MM para descubrir mutaciones recurrentes que impulsan su progresión. La vía de la *proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)*, que incluye los genes KRAS, NRAS y BRAF, es la que presenta mutaciones con mayor frecuencia en el MM (39).

Los rápidos avances tecnológicos están cambiando la forma en que se perciben los biomarcadores, así como su relevancia clínica. En un futuro próximo, las pruebas de diagnóstico basadas en métodos de secuenciación masiva en paralelo permitirán detectar anomalías moleculares recurrentes, así como mutaciones procesables que rara vez se observan, lo que podría permitir utilizar tratamientos que se emplean en otras enfermedades (Figura 20).

Proteína de Bence Jones

La insuficiencia renal en el MM es en parte consecuencia del depósito de cantidades excesivas de inmunoglobulinas circulantes y de proteínas de Bence Jones en el riñón (Figura 21), que pueden detectarse en la orina debido a la proteinuria en exceso. La primera caracterización de estas proteínas se realizó mediante una simple prueba en orina (41).

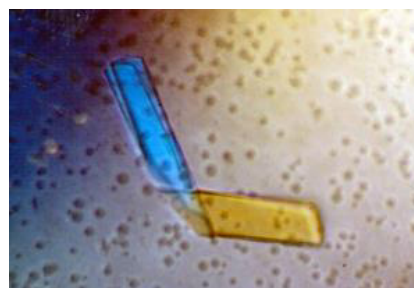


Figura 21. Cristal de proteína Bence Jones. Extraído de Sewpersad S et al 2021.

Durante décadas, la única prueba disponible para identificar a los pacientes con esta patología maligna era la electroforesis de proteínas en orina y suero y la *inmunofijación (IFE)* que demostraba un pico en la fracción gamma de la electroforesis gel. La recogida de orina de 24 horas resultó complicada para la mayoría de los pacientes y la interpretación de los geles electroforéticos resultaba subjetiva (41).

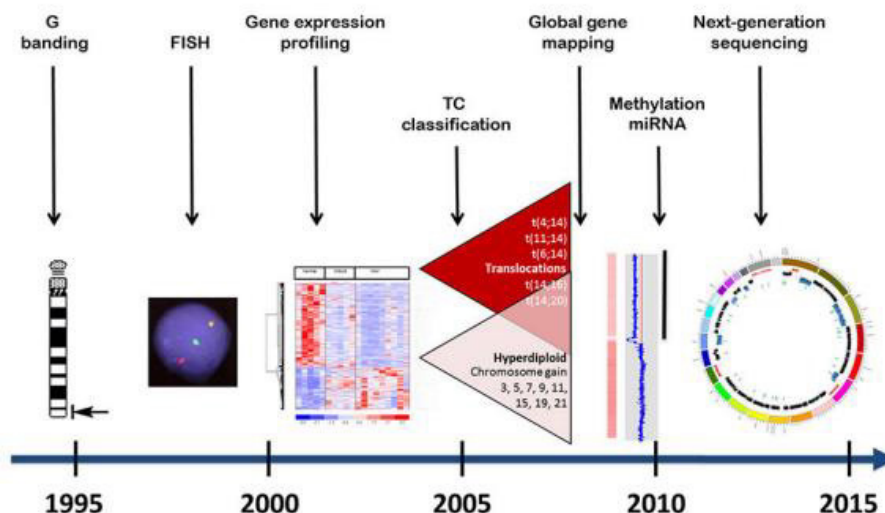


Figura 20. Avances tecnológicos en la detección de biomarcadores en el mieloma múltiple (FISH, hibridación fluorescente in situ; miARN, microARN; TC, clasificación de transportadores). Extraído de Landgren O et al 2014.

Es frecuente tener suero con hipogammaglobulinemia, y orina de 24 h concomitante con un pico de proteína M de cadena ligera grande (proteína de Bence Jones) (42).

Se han identificado las dos clases diferentes de proteínas de Bence Jones conocidas como kappa y lambda. La composición en aminoácidos y las propiedades térmicas de la proteína de Bence Jones de la orina del paciente son idénticas a las de las cadenas ligeras preparadas a partir de una proteína monoclonal IgG del suero del mismo paciente, lo que permitió postular el origen de la proteína de Bence Jones a partir de la proteína circulatoria (40).

En cuanto a la nomenclatura, se recomienda utilizar la expresión "cadenas ligeras libres monoclonales en orina" en lugar de "proteína de Bence Jones". Si la forma de proteína M encontrada es una inmunoglobulina intacta, debe utilizarse "proteína monoclonal" (43).

Proteína M (componente monoclonal)

La *electroforesis de proteínas séricas* (SPE) del suero normal da como resultado una fracción gamma enriquecida en Ig con una amplia distribución debido a los miles de clones de Ig secretados por las células plasmáticas normales. En el MM, la proteína M se visualiza como una banda restringida en el patrón de migración de la electroforesis. Aunque una banda discreta en SPE rara vez es un resultado falso positivo, todos los pacientes con una banda localizada o una distribución no homogénea de la fracción gamma en SPE requieren IFE o *electroforesis de inmunosustracción en zona capilar* (ISE) para confirmar e isotipar las cadenas pesadas y ligeras de Ig (Figura 22). La concentración sérica de cadenas ligeras suele ser baja debido al menor peso molecular de la CLL, lo que conduce a una rápida eliminación por los riñones (42).

Puede utilizarse la *electroforesis en gel de agarosa* (AGE) o la *electroforesis capilar* (CE), aunque esta última es preferible por ser más sensible y automatizada. El método utilizado debe tener una sensibilidad de al menos 1 g/L, permitir la visualización de la banda de prealbúmina, separar los dos componentes principales de la fracción de beta-globulina (β_1 y β_2) y detectar la oligoclonalidad en la fracción γ -globulina. Si se detecta una proteína M, hay que caracterizarla: isotipo, movilidad electroforética y concentración (43).

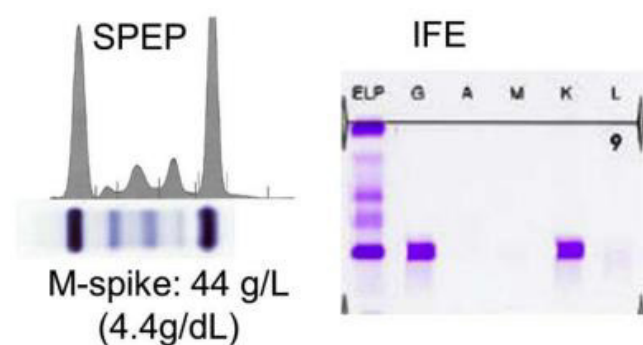


Figura 22. Electroforesis en gel de agarosa de un paciente con un componente monoclonal de 44 g/L (izquierda). Inmunofijación muestra la alteración del paciente como IgG kappa (derecha). Extraído de Willich MAV et al 2018.

Un reto para la detección de SPE es el que plantea la presencia de un 18-20% de pacientes con *MM de cadenas ligeras* (MCLL). En estos pacientes, la concentración sérica de cadenas ligeras suele ser baja debido al menor peso molecular de la CLL, lo que conduce a una rápida eliminación por los riñones. En estos casos, es frecuente que el suero presente hipogammaglobulinemia, y la orina de 24 h concomitante un pico de proteína M de cadena ligera grande (Bence Jones).

El cociente de CLL en suero suele ser anormal, y también debe añadirse al estudio de estos pacientes. Un segundo reto para la cuantificación por SPE son las proteínas M que migran en la fracción beta.

La IFE tiene una mayor sensibilidad (100 mg/L) que la SPE (500 mg/L) y, por lo tanto, un resultado negativo de SPE no excluye una GM. Para excluir efectivamente una GM, un resultado negativo en la SPE debe ir seguido de una IFE. En la práctica actual, la IFE suele realizarse con antisueros para IgG, IgA, IgM, kappa total y lambda total. Si se visualiza una cadena ligera monoclonal sin una cadena pesada correspondiente, debe realizarse un gel de inmunofijación adicional con antisueros para identificar la posible presencia de cadenas pesadas IgD o, muy raramente, IgE (42).

Células plasmáticas en médula ósea

Las células plasmáticas son células B maduras productoras de anticuerpos que residen en la médula ósea y son esenciales para mantener la inmunidad humoral. El MM se caracteriza por una proliferación monoclonal de células plasmáticas que da lugar a la producción de anticuerpos monoclonales y daños en los órganos finales (17). La acumulación de células plasmáticas malignas en la médula ósea de pacientes con MM provoca anemia, dolor óseo, insuficiencia renal, hipercalcemia e infección (44).

Las células de la médula ósea se tiñen y analizan en función de la morfología celular y, a continuación, se cuentan para determinar el porcentaje de células plasmáticas. El porcentaje de células plasmáticas es < 3% en individuos sanos, mientras que el porcentaje aumenta del 10% al 100% en pacientes con MM dependiendo del estado de la enfermedad. La determinación del porcentaje de células plasmáticas es una de las pruebas establecidas para el cribado de los pacientes (40). El diagnóstico definitivo requiere una biopsia de médula ósea con más de un 10% de células plasmáticas clonales, o la presencia de un plasmocitoma en otra parte (17).

La citometría de flujo multiparamétrica puede ayudar a distinguir las células plasmáticas clonales de las normales. En pacientes con GMSI, persiste una proporción sustancial de células plasmáticas policlonales, mientras que en el MM casi todas las células plasmáticas (>95%) son clonales. En la tabla 8 se enumeran marcadores que ofrecen buenas perspectivas para estudios posteriores (29).

Un aumento del nivel sérico de proteína monoclonal de al menos un 10% en dos evaluaciones sucesivas en un periodo de 6 meses se ha asociado a una probabilidad de progresión del 65% en el SMM. El IMWG reconoce que los

Tabla 8. Biomarcadores con potencial de desarrollo en el futuro para el diagnóstico del mieloma múltiple. Extraído de Rajkumar SV et al 2014.

	2-year probability of progression
High levels of circulating plasma cells	80% ⁹³
Abnormal plasma cell immunophenotype ≥95% plus immunoparesis	50% ^{28,38,94,95}
Evolution of smouldering multiple myeloma*	65% ⁹⁶
Cytogenetic subtypes: t (4;14), 1q amp, or del 17p	50% ^{97,98}
High bone marrow plasma cell proliferative rate	80% ⁹⁹
Unexplained decrease in creatinine clearance by ≥25% accompanied by a rise in urinary monoclonal protein or serum free light-chain concentrations	Not known

*Increase in serum monoclonal protein by ≥10% on each of two successive evaluations within a 6-month period.

Table 2: Potential future biomarkers for diagnosis of multiple myeloma

biomarcadores validados (es decir, corroborados por más de dos estudios independientes) asociados con un riesgo de progresión del SMM a MM de al menos el 80% en un plazo de 2 años pueden incorporarse a los criterios diagnósticos en el futuro (Tabla 8) (29).

Marcadores citogenéticos

Las anomalías citogenéticas específicas, especialmente la translocación t(4;14), la ganancia 1q y la delección 17p, se han asociado a un alto riesgo de progresión en el MM latente y deben combinarse con otros biomarcadores conocidos para mejorar el valor predictivo. En el futuro, es probable que los marcadores genómicos se incluyan para predecir con mayor exactitud el riesgo de progresión (29).

MicroARN

El microARN (miARN) es un ARN monocatenario no codificante, formado por aproximadamente 18-25 nucleótidos, que se encarga de regular la expresión de muchos genes diana responsables de procesos biológicos como la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. El miARN constituye aproximadamente el 1% del genoma humano. Los estudios han demostrado que los miARN regulan la expresión de genes que controlan el desarrollo del cáncer (tanto oncogenes como genes supresores de tumores). Los principales mecanismos de acción de estas moléculas incluyen la estimulación de la proliferación y la migración celular, así como la inhibición de los procesos de apoptosis y autofagia mediante la inducción de la síntesis de

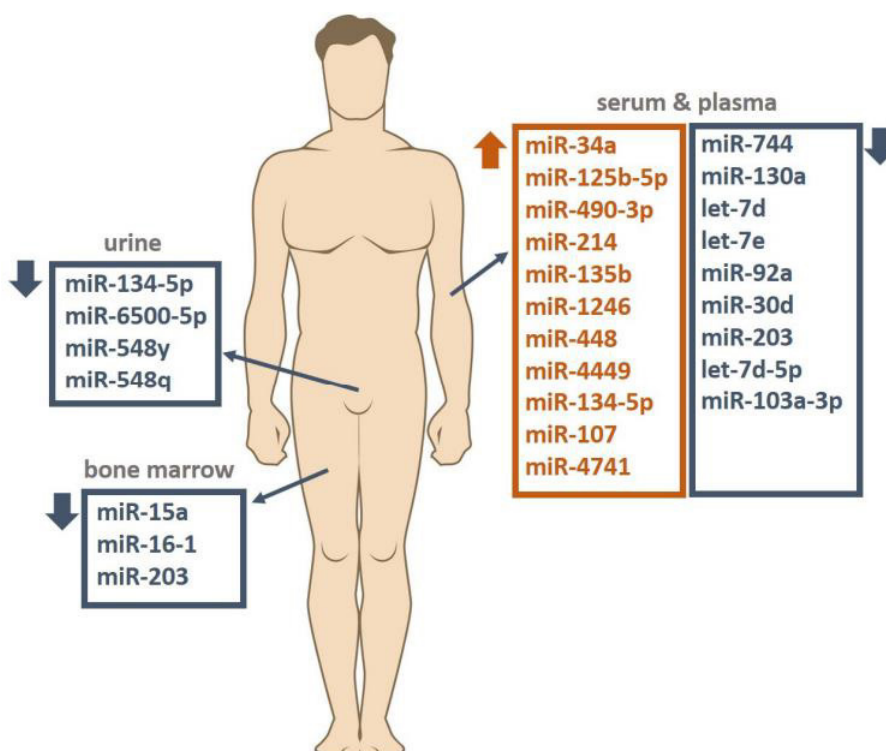


Figura 23. Cambios en los niveles de expresión de los distintos miARN en el diagnóstico del mieloma múltiple en función del tipo de muestra del paciente. Extraído de Dubaj M et al 2024.

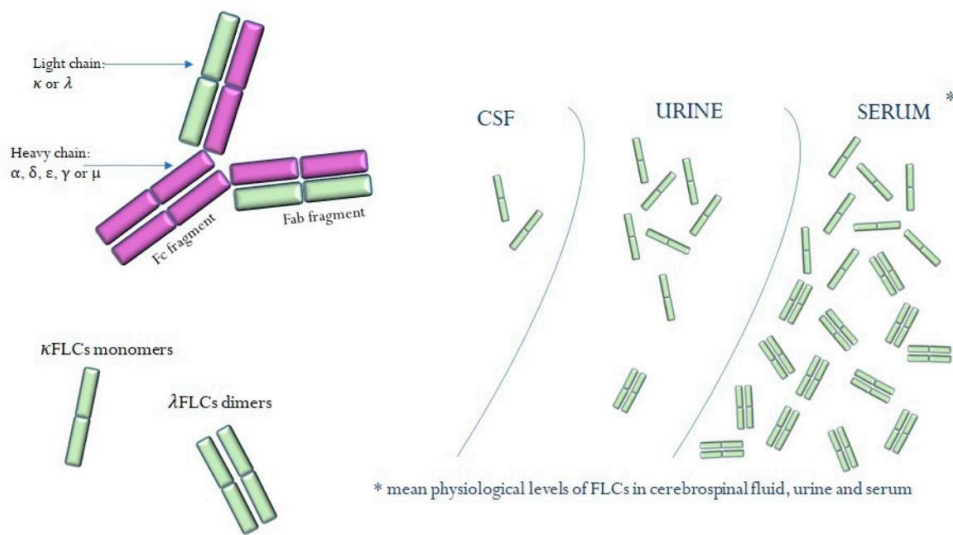


Figure 1. Free light chains.

Figura 24. Estructura de las Cadenas Ligeras Libres, y sus niveles en el organismo. Extraído de Gudowska-Sawczuk M et al 2023.

factores de crecimiento y la influencia en las vías de señalización, tanto intracelular como entre células. También se ha sugerido el papel de la expresión alterada de miARN en la patogénesis del MM y su función como posibles marcadores diagnósticos, predictivos y pronósticos en el curso del MM (Figura 23).

La determinación de los niveles de expresión de miARN en el MM no sólo puede permitir un diagnóstico precoz de forma mínimamente invasiva, sino también mejorar los resultados clínicos mediante una medicina personalizada basada en la idoneidad del tratamiento en función de los biomarcadores (45).

Cadenas Ligeras Libres

Las inmunoglobulinas son las proteínas más importantes de la respuesta inmunitaria específica que producen las células plasmáticas. La función de los anticuerpos es proteger al organismo de los efectos negativos de diversos factores nocivos.

Cada inmunoglobulina tiene forma de Y y está formada por cuatro cadenas polipeptídicas: dos ligeras y dos pesadas (Figura 24). Una cadena ligera unida a una parte de la cadena pesada crea el fragmento Fab, que contiene el paratopo (sitio de unión al antígeno). La región de la in-

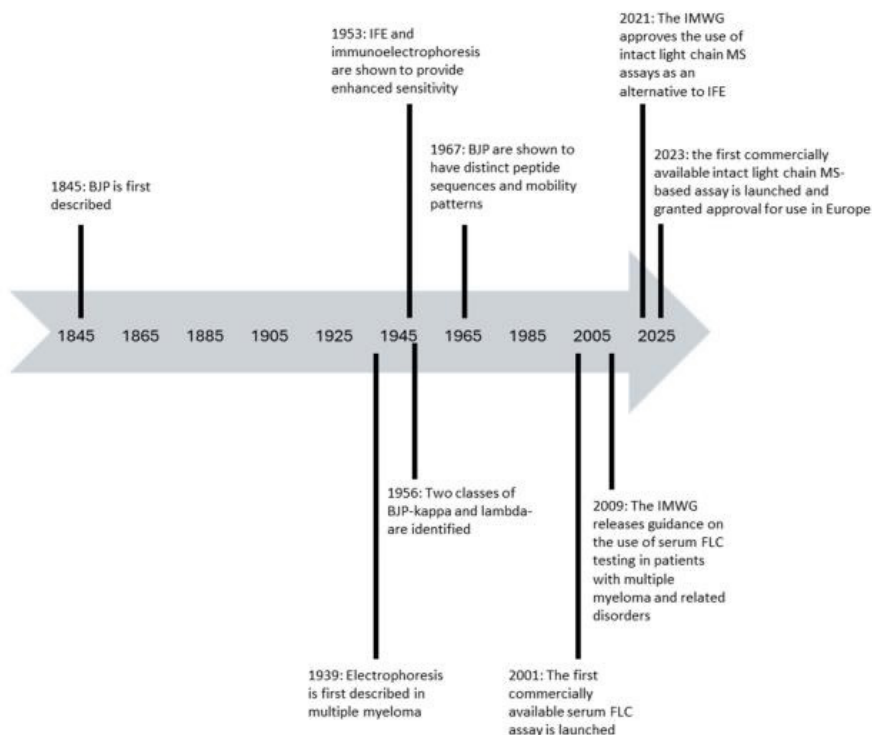


Figura 25. Cronología de la evolución de las pruebas disponibles para la detección de cadenas ligeras monoclonales en pacientes con trastornos de células plasmáticas. Extraído de Giles HV et al 2024.

munoglobulina compuesta por dos porciones de cadenas pesadas se denomina fragmento Fc (cristalizable). La región Fc es responsable de la activación de la respuesta inmunitaria, y es un elemento que conecta la inmunoglobulina con los receptores que se presentan en las células del sistema inmunitario. Basándose en las diferencias en las estructuras de las cadenas pesadas, se distinguen cinco clases de anticuerpos: α (IgA), δ (IgD), ϵ (IgE), γ (IgG) y μ (IgM) (46).

Durante la síntesis de todas las inmunoglobulinas, las células plasmáticas normales producen un ligero exceso de cadenas ligeras kappa (κ) y lambda (λ) sobre las cadenas pesadas. Estas pequeñas cantidades se liberan al suero en forma de cadenas ligeras kappa o lambda libres (CLL) (3,3-19,4 y 5,7-26,6 mg/L, respectivamente). La producción de cadenas κ es aproximadamente el doble que la de cadenas λ ligeras, pero como las cadenas κ tienen una forma monomérica, su eliminación renal es más rápida que la de las λ diméricas. Como resultado de la filtración en los glomérulos, las CLL llegan a los túbulos proximales, donde son reabsorbidas y metabolizadas. En condiciones fisiológicas, la proporción de CLL κ y λ en el suero es igual a 0,26-1,65 (46).

Históricamente, las CLL en pacientes con MM se han monitorizado en orina de 24 horas mediante mediciones electroforéticas de la proteína de Bence Jones (BJP). La sensibilidad analítica limitada, el impacto del metabolismo renal y el escaso aporte de muestras de orina limitan la utilidad del análisis de orina para el seguimiento de los pacientes con MM (36).

La electroforesis se aplicó por primera vez al estudio del MM en 1939 y su sensibilidad mejoró con el desarrollo de la electroforesis de inmunofijación y la inmunolectroforesis directa por Grabar y Williams en 1953.

En la figura 25 se muestra la evolución de las pruebas disponibles para la detección y el seguimiento de las cadenas ligeras monoclonales en pacientes con alteraciones de las células plasmáticas (47).

Las mediciones seriadas de CLL, desde el momento del diagnóstico, podrían proporcionar una herramienta precisa

para monitorizar la recaída y la progresión de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento (39).

La determinación tanto de la proteína M como de las CLL es representativa de la eficacia del tratamiento de los diferentes clones y puede tener importancia pronóstica en el resultado del tratamiento. Un aumento de los niveles de CLL, independientemente del nivel de proteína M, predice una evolución agresiva del mieloma.

Una evaluación anormal de las CLL antes del trasplante autólogo de células madre predice una progresión temprana posterior, y una reducción de un tercio en los niveles de CLL en 30 o 60 días predice un pronóstico favorable.

En las dos últimas décadas, se han producido varios avances en las pruebas disponibles para la detección y el seguimiento de las CLL monoclonales en pacientes con discrasias de células plasmáticas (47).

Los ensayos utilizan anticuerpos que se dirigen específicamente a epítomos de las cadenas ligeras que sólo son accesibles en las cadenas ligeras circulantes que no están unidas a la cadena pesada, por lo que miden específicamente sólo las CLL (Figura 26).

Estos ensayos miden la cantidad total de cadenas ligeras kappa y lambda libres de suero y se basan en la medida indirecta de una relación sesgada entre los dos isotipos de CLL para inferir la presencia de producción clonal de CLL. Los antisueros utilizados en los ensayos de CLL se unen a una porción del dominio constante de la cadena ligera, que queda oculto cuando las cadenas ligeras se unen a las cadenas pesadas como parte de inmunoglobulinas intactas.

Desde que Binding Site Ltd. comercializó la primera prueba de CLL en suero, Freelite en 2001, han aparecido muchas otras pruebas de CLL en suero disponibles en el mercado (Tabla 9). Al igual que el ensayo Freelite, el ensayo KLoneus, el ensayo Diazyme FLC y el ensayo Sebia FLC utilizan antisueros policlonales. Por el contrario, el ensayo N-Latex FLC desarrollado por Siemens y el ensayo Seralite desarrollado

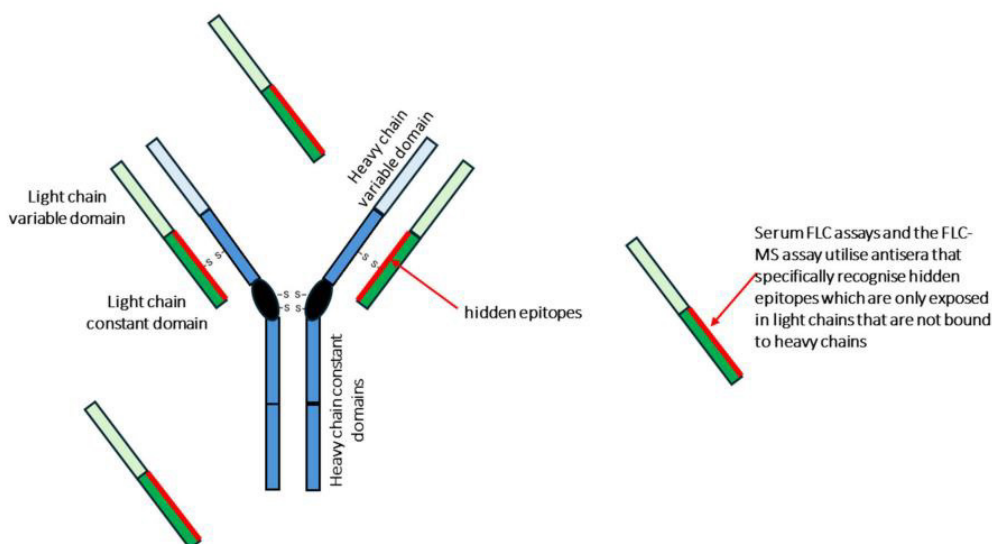


Figura 26. El principio de los ensayos específicos de CLL. Extraído de Giles HV et al 2024.

Tabla 9. Resumen de los ensayos de CLL en suero disponibles en el mercado. Extraído de Giles HV et al 2024.

Table 1. Summary of the Commercially Available Serum FLC Assays.

Assay Name	Antisera	Testing Methodology	FLC Reference Ranges (mg/L)	FLC Ratio Reference Range
Freelite [61,62]	Polyclonal	Turbidimetry/nephelometry	Kappa 3.3–19.4 Lambda 5.7–26.3	0.26–1.65
Sebia FLC [55]	Polyclonal	ELISA	Kappa 6.4–17.4 Lambda 8.4–21.8	0.46–1.51
Diazyme [47,62]	Polyclonal	Turbidimetry	Kappa 2.37–20.73 Lambda 4.23–27.69	0.22–1.74
Kloneus Free Light Chain [62]	Polyclonal	Turbidimetry/nephelometry	Kappa 3.3–19.4 Lambda 5.7–26.3	0.26–1.65
Seralite [57]	Monoclonal	Competitive inhibition immunochromatography	Kappa 5.3–22.7 Lambda 4.0–25.1	0.5–2.5
N Latex FLC [57]	Monoclonal	Nephelometry	Kappa 6.7–22.4 Lambda 8.3–27.0	0.31–1.56

por Abingdon Health utilizan antisueros monoclonales. Se ha demostrado que los antisueros policlonales y monoclonales tienen afinidades diferentes por los monómeros y los dímeros, lo que puede dar lugar a resultados discrepantes entre los ensayos (47).

Dado que no se dispone de material de referencia internacional para la medición de las CLL, no es posible determinar qué método es el más preciso. Los resultados obtenidos por cada uno de los ensayos no son directamente comparables, por lo que es esencial que los pacientes sean monitorizados a lo largo de su tratamiento utilizando la misma metodología (47).

Una gammapatía monoclonal IgG kappa puede diagnosticarse con varios ensayos diferentes. En presencia de síntomas CRAB, los resultados de laboratorio sugieren si se trata de un caso de MM que requiere tratamiento (42).

Los inmunoensayos policlonales Freelite®, que miden con sensibilidad las CLL séricas monoclonales, se recomiendan para el diagnóstico del MM y se han incluido como biomarcador de malignidad en las directrices sobre mieloma. La creciente evidencia también sugiere que las mediciones de CLL pueden ser más adecuadas que la orina de 24 horas para monitorear la respuesta al tratamiento. Sin embargo, a excepción de los pacientes con niveles de proteína M no medibles en suero (<10 g/L por SPE) y orina (BJP <200 mg/24 h por UPE), las pautas actuales sobre mieloma favorecen la evaluación de la orina para monitorear las CLL monoclonales.

La concentración de CLL en suero refleja el equilibrio entre las tasas de producción por las células plasmáticas y la eliminación por los riñones. En circunstancias normales, las CLL se eliminan rápidamente del suero y se metabolizan en los túbulos proximales de las nefronas. Los riñones pueden metabolizar las CLL en cantidades muy superiores a su producción, por lo que en individuos sanos es poco probable que se detecten CLL en la orina mediante métodos electroforéticos. Por el contrario, más del 95% de los pacientes con *inmunoglobulina MM intacta* (MMII) y, por definición, todos los pacientes con MCLL, producen CLL monoclonales. Se deben secretar grandes cantidades de CLL monoclonales en el suero antes de que se supere la capacidad de reabsorción de los túbulos, y el BJP puede aparecer en la orina por proteinuria por desbordamiento.

Los inmunoensayos Freelite cuantifican las CLL en suero a niveles inferiores a 1,0 mg/L, por lo que proporcionan una sensibilidad muchas veces mayor que la de las técnicas electroforéticas, ya que las mediciones absolutas de las CLL en orina y suero muestran una correlación insuficiente y no pueden considerarse intercambiables; Sin duda, este ha sido el principal determinante para mantener las mediciones históricas de BJP en orina de 24 horas para la asignación de respuestas en las pautas actuales sobre mieloma.

En pacientes con LCMM recién diagnosticados tratados con terapias novedosas, el IFM demostró que los niveles elevados de iFLC o una relación de CLL anormal después de la terapia de inducción se asociaron significativamente con una SSP más corta; por el contrario, la UPE y la *inmunofijación de orina* (uIFE) no tuvieron impacto en los resultados.

Los ensayos de CLL en suero han demostrado ser marcadores útiles de enfermedad progresiva y pueden identificar la recaída antes que los métodos tradicionales, incluida la orina (36).

En la última década, los ensayos de espectrometría de masas han surgido como una nueva metodología para la detección y el seguimiento de pacientes con discrasias de células plasmáticas. Se han desarrollado dos tipos de ensayos: un enfoque basado en péptidos clonotípicos y un enfoque basado en cadenas ligeras intactas.

El enfoque del péptido clonotípico utiliza secuencias peptídicas únicas de la región determinante de la complementariedad de la proteína monoclonal para proporcionar biomarcadores que pueden utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento. Es altamente sensible, con un límite de detección de 0,5-1,0 mg/L tanto para la inmunoglobulina intacta como para las proteínas monoclonales sólo CLL.

Por otro lado, los ensayos de cadenas ligeras intactas utilizan el principio de que la cadena ligera de la proteína monoclonal tendrá un isotipo específico y una masa única debido a su secuencia única de aminoácidos, lo que ayuda a rastrear la proteína monoclonal durante el curso del tratamiento. Los eluidos derivados de la etapa de enriquecimiento inmunitario pueden analizarse mediante

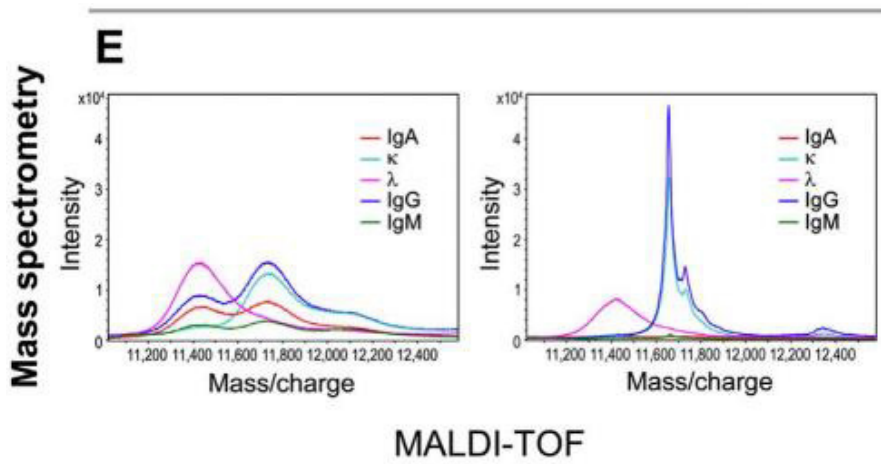


Figura 27. Determinación de inmunoglobulinas mediante MALDI-TOF. Extraído de Willrich MAV et al 2018.

cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) o espectrometría de masas de tiempo de vuelo por desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS) (Figura 27). El análisis por LC-MS proporciona una mayor sensibilidad, pero requiere mucho más tiempo, ya que se necesitan pasos manuales.

EXENT es el primer ensayo comercializado de cadena ligera intacta basado en MALDI-TOF MS que ha obtenido la aprobación para su uso clínico. En la actualidad, este ensayo está aprobado para su uso en Europa, pero se espera la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) (47).

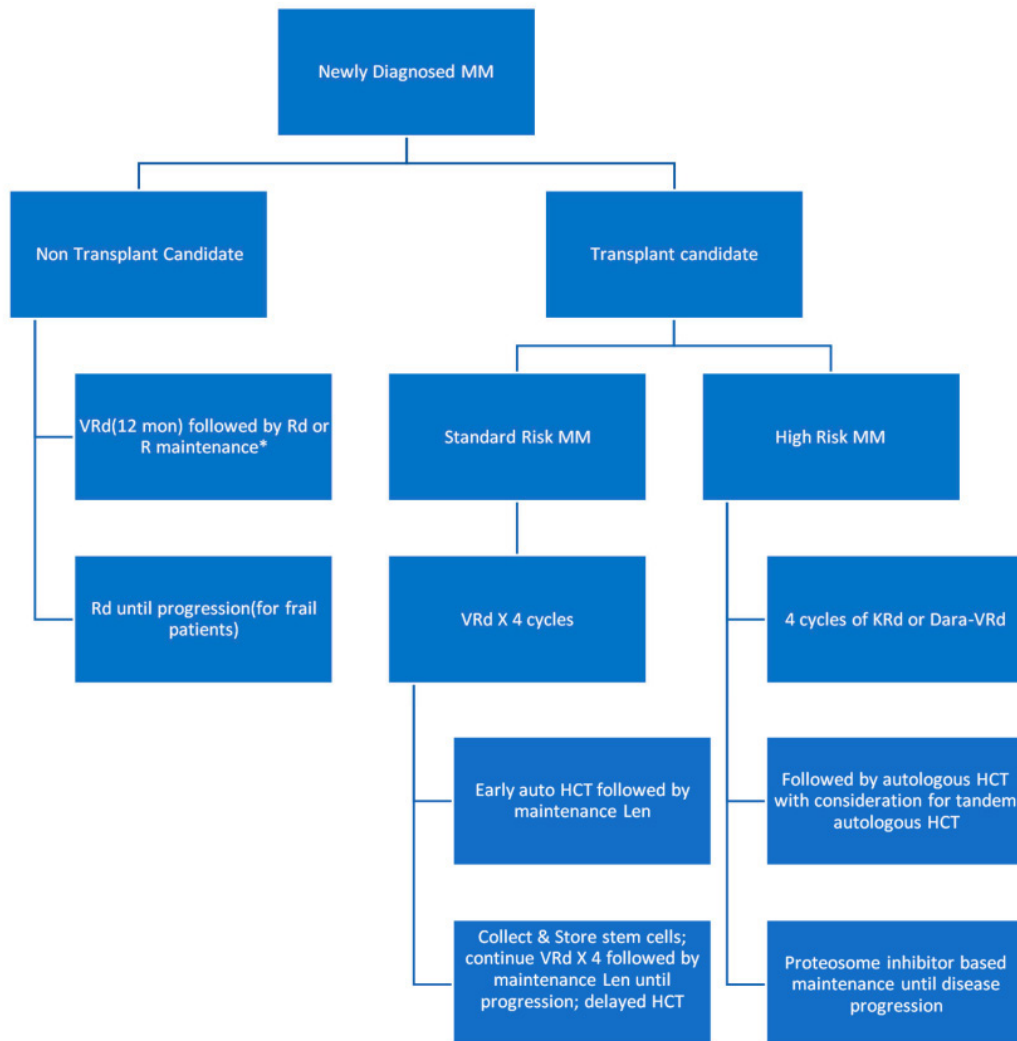


Figura 28. Diagrama de flujo que representa el esquema general de las opciones de tratamiento para MM. Extraído de Padala SA et al 2021.

Un cociente anormal de CLL implicadas/no implicadas ha demostrado ser un predictor preciso de progresión en pacientes con SMM, y de supervivencia y respuesta terapéutica en pacientes con MM. Se ha observado que los no respondedores tendrían inicialmente un cociente de CLL significativamente mayor que los respondedores (39).

TRATAMIENTO

Los pacientes recién diagnosticados de MM son tratados con un tratamiento combinado de inducción. Este tratamiento suele ser al menos una combinación triple como lenalidomida (agente inmunomodulador), dexametasona y bortezomib (inhibidor del proteasoma) o diferentes regímenes dependiendo de la elegibilidad de los pacientes para el trasplante autólogo de células madre. El tratamiento estándar para los pacientes elegibles es el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, seguido de lenalidomida. El objetivo principal de la primera fase del tratamiento es la reducción de la carga tumoral y una mejor recuperación de las células madre (48).

El MM sigue siendo una enfermedad incurable con altas tasas de recaída y de resistencia a los fármacos. Las principales inmunoterapias para los cánceres hematológicos son los inhibidores de los puntos de control, las vacunas, los anticuerpos celulares y los virus oncolíticos. Los corticosteroides fueron los primeros fármacos que se utilizaron en el tratamiento del MM y, a finales de la década de 1970, el trasplante de células madre de médula ósea se convirtió en uno de los tratamientos más prometedores en determinados pacientes.

El tratamiento estándar del MM se ha mantenido relativamente igual desde que se desarrolló el trasplante autólogo de células madre en la década de los 80 y, posteriormente, los inhibidores del proteasoma en la década de los 2000.

Para los pacientes con SMM de bajo riesgo según los criterios 20-2-20, la observación sigue siendo el tratamiento estándar. En estos pacientes, la proteína M sérica, los niveles séricos de CLL, el hemograma completo, el calcio sérico y la creatinina sérica deben controlarse cada 3-4 meses. El

intervalo de seguimiento puede reducirse a una vez cada 6 meses después de los primeros 5 años. Si durante el seguimiento, los pacientes con SMM de bajo riesgo con un 20% o más de afectación de la médula ósea desarrollan un cambio evolutivo en el nivel de proteína monoclonal acompañado de un cambio evolutivo en la hemoglobina, debe considerarse el tratamiento. En pacientes con RM que muestran infiltración difusa, lesión focal solitaria o lesiones equívocas, se recomienda un examen radiográfico de seguimiento en 3-6 meses. Durante el seguimiento, si los pacientes con SMM de bajo riesgo cumplen los criterios de SMM de alto riesgo según el modelo de estratificación del riesgo de Mayo 2018 o del IMWG, debe considerarse una intervención precoz similar a la del SMM de alto riesgo (49) (Figura 29).

Para los pacientes con SMM de alto riesgo, se recomienda la terapia con lenalidomida o lenalidomida más dexametasona durante dos años, o la inclusión en un ensayo clínico que pruebe una terapia temprana (49).

El tratamiento del MM suele constar de varias fases, que incluyen:

- La terapia de inducción: implica el uso de varios fármacos para lograr una respuesta profunda.
- La terapia de consolidación: para reducir aún más la carga de la enfermedad.
- La terapia de mantenimiento/extendida: se utiliza para ayudar a mantener y profundizar la remisión y prevenir la recaída de la enfermedad.

Los fármacos y tratamientos específicos utilizados en cada fase del tratamiento pueden variar en función de la edad del paciente, su estado general, su estado de salud, las características de la enfermedad y su idoneidad para recibir quimioterapia a dosis altas y un trasplante de células madre hematopoyéticas. En la figura 30 se indican los fármacos aprobados por la FDA en las distintas fases. El objetivo del tratamiento del MM es lograr una respuesta profunda y sostenida, minimizando al mismo tiempo la toxicidad relacionada con el tratamiento y mejorando la calidad de vida (50).

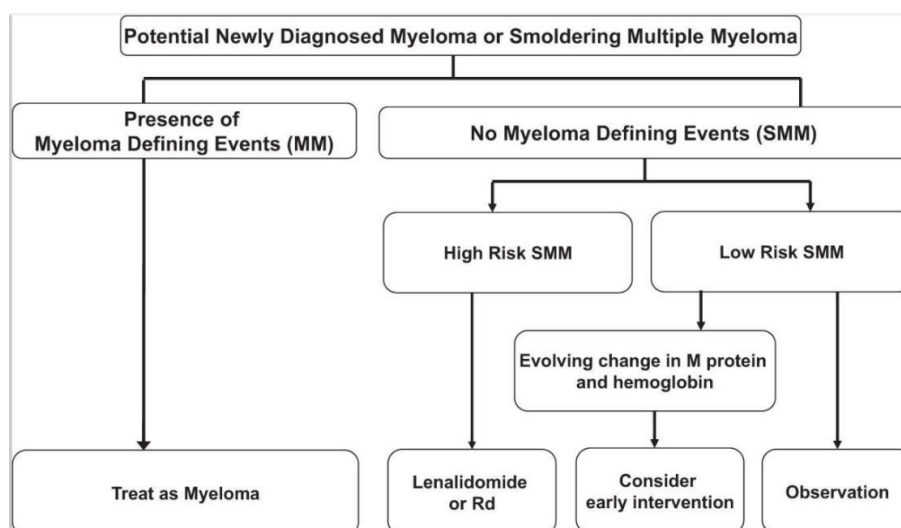


Figura 29. Enfoque para el tratamiento del mieloma múltiple. Extraído de Rajkumar SV et al 2022.

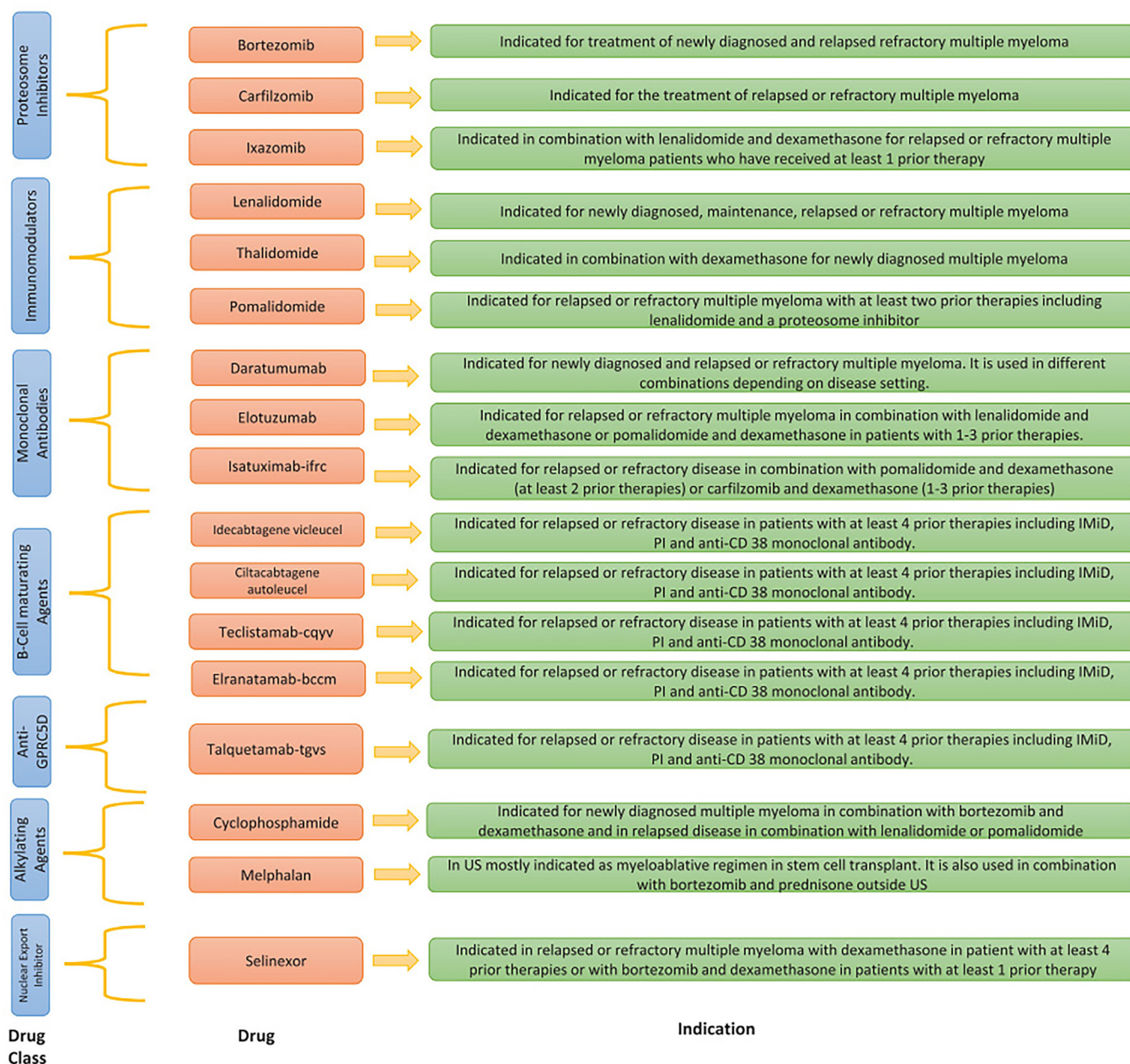


Figura 30. Fármacos contra el mieloma aprobados por la FDA. Extraído de Rafee A et al 2024.

A la hora de elegir el tratamiento de inducción para el MM, deben tenerse en cuenta varios factores. El tratamiento de inducción para el MM recién diagnosticado elegible para trasplante debe incluir una terapia combinada de 3-4 fármacos que incluya:

- un fármaco inmunomodulador (como Thalidomide, Lenalidomide o Pomalidomide)
- un inhibidor del proteasoma (como Bortezomib, Carfilzomib o Ixazomib)
- esteroides con o sin anticuerpo anti-CD38.

El uso de RVD (lenalidomida, bortezomib y dexametasona) está respaldado por los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos.

La lenalidomida se ha estudiado ampliamente como terapia de mantenimiento. El tratamiento del MM recidivante/refractario es cada vez más complejo y debe individualizar-

se. El IMWG define la refractariedad a un agente específico como la recaída/progresión mientras se está en tratamiento o en un plazo < 60 días desde la última dosis del fármaco. En la mayoría de los casos, es aconsejable combinar 2 medicamentos antimieloma eficaces junto con esteroides, si se toleran bien. La terapia basada en lenalidomida se utiliza con frecuencia como tratamiento de primera línea y de mantenimiento (50).

La inmunoterapia celular y la basada en anticuerpos se están convirtiendo en herramientas muy valiosas para el tratamiento del MM, y los ensayos clínicos son muy prometedores (Figura 31). El *antígeno de maduración de células B* (BCMA) y SLAMF7 son las dos nuevas dianas utilizadas en la inmunoterapia del MM (20).

La introducción de los anticuerpos monoclonales anti-CD38 ha revolucionado el tratamiento del MM en todos los ámbitos y ahora ha sido seguida por el tratamiento con *células T quiméricas receptoras de antígenos* (CAR-T) y anti-

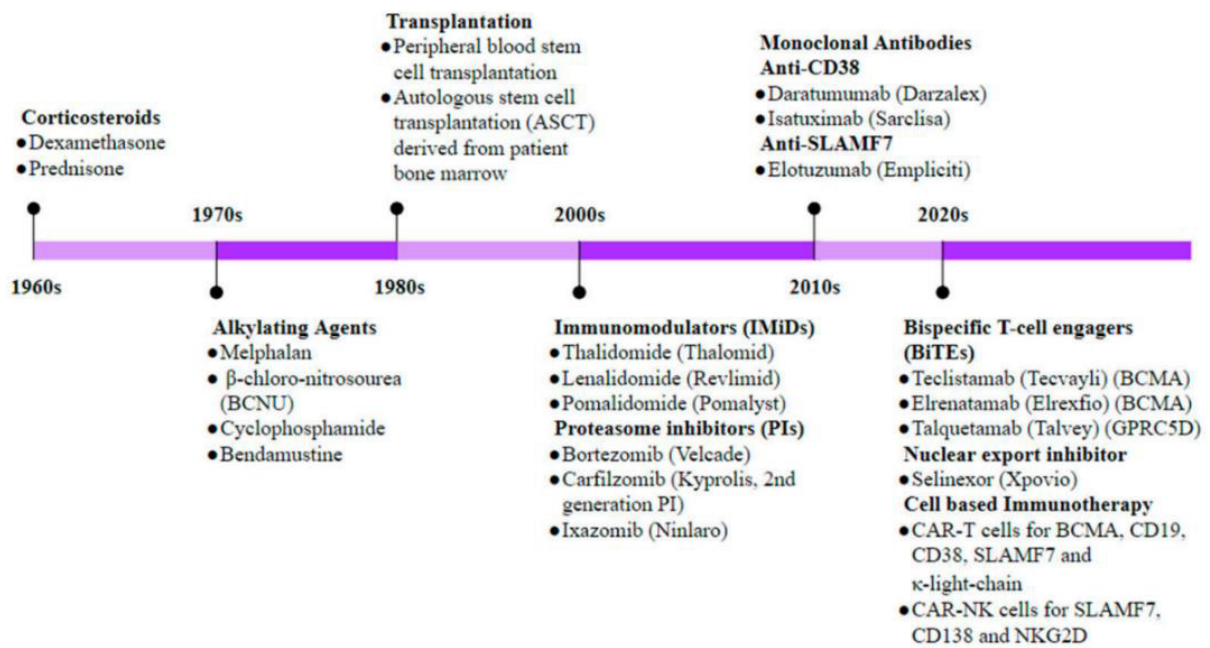


Figura 31. Avances terapéuticos en el campo del MM. Extraído de Sharma NS et al 2023.

cuerpos biespecíficos, que están mostrando resultados prometedores. Estos fármacos pueden llegar a ser superiores a la terapia convencional debido a sus perfiles de toxicidad favorables y a su alta eficacia.

La aparición de la terapia con células T receptoras de antígenos quiméricos (terapia con células T CAR) ha cambiado el panorama del tratamiento de los pacientes con MM refractario recidivante. La primera terapia con células T CAR anti-BCMA para el MM se estudió en 2013. El BCMA (*anti-*

geno de maduración de células B) es un receptor del factor de necrosis tumoral que se encuentra en las células plasmáticas, incluidas las células del MM. El BCMA provoca la proliferación y supervivencia de las células de MM a través de la proteína quinasa B y la cascada de señalización del factor nuclear. El proceso de recogida de células T CAR, su elaboración e infusión se resume en la figura 32 (48).

La terapia CAR-T anti-BCMA presenta resultados prometedores en el MM, pero plantea ciertas complicaciones

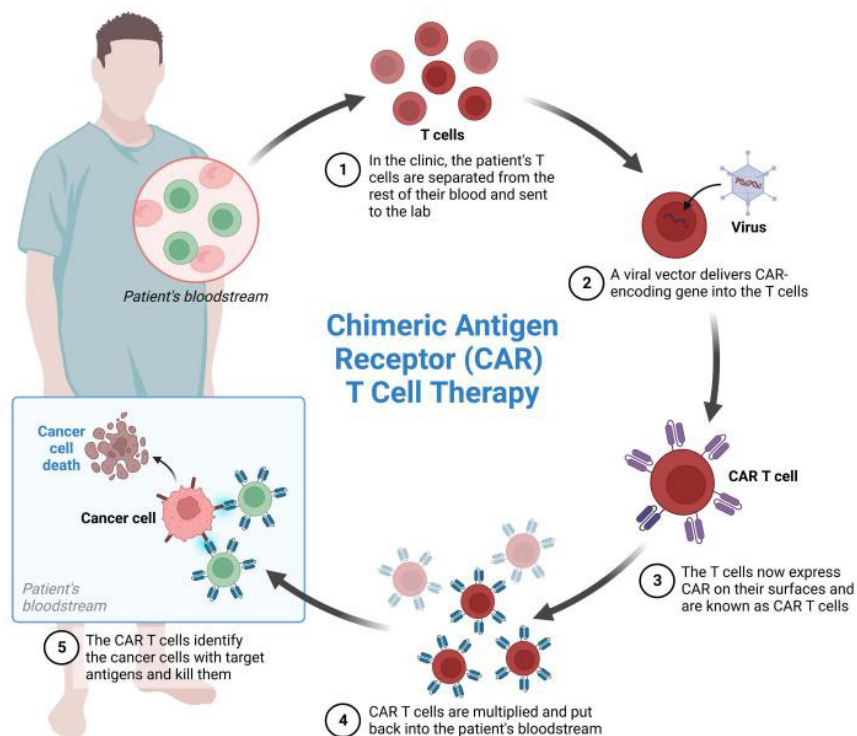


Figura 32. Mecanismo de la terapia con células T CAR en el MM. Extraído de Hussain M et al 2023.

en cuanto a su toxicidad, como el síndrome de liberación de citoquinas, la toxicidad neurológica y la supresión de la médula ósea.

Con la aparición de nuevos tratamientos, el futuro de la terapia del MM es prometedor. La introducción de agentes inmunológicos ha revolucionado el tratamiento del MM con una buena eficacia y un perfil de toxicidad tolerable.

A pesar del importante desarrollo de las distintas alternativas terapéuticas para el MM, muchos pacientes recaen y desarrollan resistencia a los fármacos. Se necesitan nuevas terapias dirigidas con gran seguridad y eficacia para combatir el MM, y la clave está en una mejor comprensión de las bases genéticas y epigenéticas del MM (48).

BIBLIOGRAFÍA

- Chong YP, Lim SM, Loh TP, Mollee P, Wijeratne N, Choy KW. Screening for and diagnosis of monoclonal gammopathy. *J Clin Pathol*. 2023 Nov;76(11):727-733.
- Plano F, Corsale AM, Gigliotta E, Camarda G, Vullo C, Di Simone M, et al. Monoclonal Gammopathies and the Bone Marrow Microenvironment: From Bench to Bedside and Then Back Again. *Hematol Rep*. 2023 Jan 9;15(1):23-49.
- Seth S, Zanwar S, Vu L, Kapoor P. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Current Concepts and Future Prospects. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020 Apr;15(2):45-55.
- Ríos-Tamayo R, Paiva B, Lahuerta JJ, López JM, Duarte RF. Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance: A Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 26;14(21):5247.
- Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2484-2494.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008 Mar 15;111(6):2962-72.
- Rodríguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2021 Nov;100:102284. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102284.
- Silberstein J, Tuchman S, Grant SJ. What Is Multiple Myeloma? *JAMA*. 2022 Feb 1;327(5):497.
- Marcon C, Simeon V, Deias P, Facchin G, Corso A, Derudas D, et al. Experts' consensus on the definition and management of high risk multiple myeloma. *Front Oncol*. 2023 Jan 23;12:1096852.
- Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat*. 2021;44(12):672-681.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019 Jun;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65.
- Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Jan;20(1):8-19.
- Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Zanoli L, Signorelli SS, Castellino P. Hematological Diseases and Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020 May 16;21(10):3538.
- Morè S, Corvatta L, Manieri VM, Olivieri A, Offidani M. Current Main Topics in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 8;15(8):2203.
- van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):410-427.
- Landgren O, Morgan GJ. Biologic frontiers in multiple myeloma: from biomarker identification to clinical practice. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 15;20(4):804-13. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2159.
- Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 20;9(1):3.
- Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016 Dec;43(6):676-681.
- Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohanty M, Dimopoulos M, et al; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi133-7.
- Sharma NS, Choudhary B. Good Cop, Bad Cop: Profiling the Immune Landscape in Multiple Myeloma. *Biomolecules*. 2023 Nov 7;13(11):1629. doi: 10.3390/biom13111629.
- Derman B, Castillo JJ, Sarosiek S, Beksac M. When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-10.
- Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer. Madrid. Asociación Española contra el Cáncer. [Consultado el 11 de abril de 2024]. Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer>.
- Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17046.
- Forster S, Radpour R, Ochsenbein AF. Molecular and immunological mechanisms of clonal evolution in multiple myeloma. *Front Immunol*. 2023 Sep 6;14:1243997.
- Diaz-delCastillo M, Chantry AD, Lawson MA, Heegaard AM. Multiple myeloma-A painful disease of the bone marrow. *Semin Cell Dev Biol*. 2021 Apr;112:49-58.
- Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, Lambrou GI, Dontas I, Kassi E. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res*. 2019 Dec;51(12):770-778.
- Abduh MS. An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, manage-

- ment, and treatment modalities. *Saudi J Biol Sci.* 2024 Feb;31(2):103920.
28. Zagouri F, Kastritis E, Zomas A, Terpos E, Katodritou E, Symeonidis A, et al; Greek Myeloma Study Group. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J Haematol.* 2017 Nov;99(5):409-414.
 29. 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 Nov;15(12):e538-48.
 30. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20.
 31. 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 Sep 10;33(26):2863-9.
 32. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 10;40(29):3406-3418.
 33. Grasedieck S, Panahi A, Jarvis MC, Borzooee F, Harris RS, Larijani M, et al. Redefining high risk multiple myeloma with an APOBEC/Inflammation-based classifier. *Leukemia.* 2024 Mar 9.
 34. Garcia JL, Lopez MS, Escobar R. Algoritmo para el estudio de pacientes con sospecha de gammopatía monoclonal. *Lab Med Glance [Internet].* 2021 [Consultado el 21 de abril de 2024]. 16 (junio 2021). Disponible en: <https://www.labmedglance.es/index.php/es/item/algoritmo-para-el-estudio-de-pacientes-con-sospecha-de-gammapatia-monoclonal>
 35. Ho M, Patel A, Goh CY, Moscvin M, Zhang L, Bianchi G. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Leukemia.* 2020 Dec;34(12):3111-3125.
 36. Dejoie T, Corre J, Caillon H, Moreau P, Attal M, Loiseau HA. Responses in multiple myeloma should be assigned according to serum, not urine, free light chain measurements. *Leukemia.* 2019 Feb;33(2):313-318.
 37. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):e328-e346.
 38. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95
 39. Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, Ghobrial IM. Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:548-560.
 40. Gupta N, Sharma A, Sharma A. Emerging biomarkers in Multiple Myeloma: A review. *Clin Chim Acta.* 2020 Apr;503:45-53. doi: 10.1016/j.cca.2019.12.026. Epub 2019 Dec 31.
 41. Sewpersad S, Pillay TS. Historical perspectives in clinical pathology: Bence Jones protein-early urine chemistry and the impact on modern day diagnostics. *J Clin Pathol.* 2021 Apr;74(4):212-215.
 42. Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem.* 2018 Jan;51:38-47.
 43. Cárdenas MC, García-Sanz R, Puig N, Pérez-Surrribas D, Flores-Montero J, Ortiz-Espejo M, et al. Recommendations for the study of monoclonal gammopathies in the clinical laboratory. A consensus of the Spanish Society of Laboratory Medicine and the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy. Part I: Update on laboratory tests for the study of monoclonal gammopathies. *Clin Chem Lab Med.* 2023 Jul 24;61(12):2115-2130.
 44. Han F, Sheng N, Sheng C, Meng J. The diagnostic and prognostic value of haematologic parameters in multiple myeloma patients. *Hematology.* 2023 Dec;28(1):2240145.
 45. Dubaj M, Bigosiński K, Dembowska A, Mlak R, Szudy-Szczyrek A, Małeczka-Massalska T, et al. Role of Non-Coding RNAs in Diagnosis, Prediction and Prognosis of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2024 Mar 2;16(5):1033.
 46. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. Free Light Chains κ and λ as New Biomarkers of Selected Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 May 31;24(11):9531.
 47. Giles HV, Karunanithi K. Performance Characteristics and Limitations of the Available Assays for the Detection and Quantitation of Monoclonal Free Light Chains and New Emerging Methodologies. *Antibodies (Basel).* 2024 Mar 11;13(1):19.
 48. Hussain M, Yellapragada S, Al Hadidi S. Differential Diagnosis and Therapeutic Advances in Multiple Myeloma: A Review Article. *Blood Lymphat Cancer.* 2023 Sep 15;13:33-57.
 49. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2022 Sep 5;12(9):129.
 50. Rafae A, van Rhee F, Al Hadidi S. Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2024 Mar 4;29(3):200-212. doi: 10.1093/oncolo/oyad306.