

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

GUÍA DE PRACTICA CLINICA **GPC**

**SEDENA**

**SEMAR**

## Diagnóstico y Tratamiento de **MIELOMA MÚLTIPLE**

### **Evidencias y recomendaciones**

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-XXX-XX**

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



**DIF**  
SISTEMA NACIONAL  
PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL DE LA FAMILIA



**Vivir Mejor**

Ave. Reforma No. 450, piso 1.3, Colonia Juárez,  
Delegación Cuauhtémoc, 06600, México, D. F.  
[www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC.  
© Copyright CENETEC.

Editor General.  
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple**. México: Secretaría de Salud, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)

CIE-10: C90 Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas  
C900 Mieloma múltiple

GPC: Diagnóstico y Tratamiento de Mieloma Múltiple

**Autores:**

Humberto Baldemar Castellanos Sinco	Hematología	<b>Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	HGZ/UMAA No. 48, Azcapotzalco, D.F.
Sergio Adrian Cleto	Hematología		HGR No. 1, Cuernavaca, Morelos.
Manuel Odín De La Mora Estrada	Hematología		HGZ No. 8, San Ángel, D.F.
Carlos Martínez Murillo	Hematología		División de Excelencia Clínica,
Flor del Carmen Pérez Retiguín	Hematología		U.M.A.E. Hospital de Especialidades, CMN La Raza.
Jorge Vela Ojeda	Hematología		U.M.A.E. Hospital de Especialidades, CMN La Raza.

**Validación :**

Gregorio Ignacio Ibarra	Hematología	<b>Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	U.M.A.E. Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI.
Jose Luis Delgado Lamas	Hematología		U.M.A.E. Hospital de Especialidades, CMO
Ysabel Padilla	Hematología		U.M.A.E. Hospital de Especialidades, CMN La Raza.
Alejandro Limón Flores	Hematología		U.M.A.E. Puebla
Enrique Baez De La Fuente	Hematología		U.M.A.E. No. 25, Monterrey, N.L.
Déborah Martínez Baños	Hematología	<b>Sec Salud</b>	Hosp. Nutrición, Salvador Zubiran
Martha Alvarado Figueroa	Hematología	<b>ISSSTE</b>	ISSSTE 20 Noviembre

## ÍNDICE

1. Clasificación.....	5
2. Preguntas a responder por esta guía .....	6
3. Aspectos generales .....	7
3.1 Antecedentes .....	7
3.2 Justificación .....	7
3.3 Propósito .....	8
3.4 Objetivo de esta Guía .....	8
3.5 Definición .....	8
4. Evidencias y Recomendaciones .....	9
4.1 Prevención primaria .....	10
4.1.1 Promoción de la salud .....	10
4.2 Prevención secundaria.....	11
4.2.1 Detección.....	11
4.3 Diagnóstico.....	13
4.3.1 Diagnóstico clínico.....	13
4.3.2 Diagnóstico diferencial del Mieloma Múltiple.....	27
4.3.3 Pronóstico.....	28
4.4 Tratamiento.....	30
4.4.1 Tratamiento de soporte.....	30
4.4.2 Indicaciones para trasplante de células hematopoyéticas .....	35
4.4.3 Tratamiento antineoplásico para candidatos a trasplante. ....	36
4.4.4 Tratamiento de consolidación. ....	38
4.4.5 Tratamiento en pacientes que no son candidatos a trasplante. ....	40
4.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento.....	41
4.5.1 Tratamiento del Mieloma Múltiple Refractario .....	43
4.6 Criterios de referencia .....	46
4.6.1 Técnico-Médicos.....	46
4.7 Vigilancia y seguimiento .....	46
4.8 Días de incapacidad en donde proceda .....	49
Algoritmos.....	50
5. Anexos .....	52
5.1. Protocolo de búsqueda.....	52
5.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la recomendación .....	53
5.3 Clasificación o Escalas de la Enfermedad .....	54
5.4 Medicamentos.....	66
6. Glosario .....	70
7. Bibliografía.....	73
8. Agradecimientos. ....	77
9. Comité académico. ....	78
10. Directorios.....	79

## 1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: <código de catálogo>	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médicos Generales, Médicos familiar, Médicos Internista, Hematologos, Médicos Ortopedistas Traumatólogos, Enfermeras, Médicos Nefrólogos, Médico Rehabilitador.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	C90 Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas C900 Mieloma múltiple
NIVEL DE ATENCIÓN	Primer, segundo y tercer nivel de atención.
CATEGORÍA DE LA GPC	Diagnóstico Tratamiento Vigilancia Seguimiento
USUARIOS	Médicos Generales, Médicos familiares, Médicos internistas, Médicos Hematologos, Médicos Ortopedistas, Enfermeras, Médicos Nefrólogos, Médico Rehabilitador.
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y Mujeres $\geq 16$ años
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Criterios diagnósticos Biometría hemática Velocidad de sedimentación globular Proteína C Reactiva Química sanguínea Pruebas de Funcionamiento Hepática Inmunoglobulinas Electroforesis de proteínas Calcio Frotis de Sangre Periférica Aspirado de Médula ósea Biopsia de Hueso Serie Ósea Metastásica Depuración de Creatinina Beta 2 microglobulina Inmunohistoquímica Cariotipo FISH Educación nutricional Evaluación de alteraciones de la salud mental Ejercicios de Reahabilitación Apoyo psicológico Fármacos: Dirigidos al tratamiento: Talidomida, dexametasona, doxorubicina liposomal, melfalán, Bortezomib, Lenalidomida, Bifosfonatos.
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Disminución del número de consultas Referencia oportuna y efectiva Satisfacción con la atención Mejora de la calidad de vida Tratamiento específico Uso adecuado de estudios de laboratorio y gabinete Actualización médica Uso eficiente de los recursos Diagnóstico certero y oportuno
METODOLOGÍA	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: <institución que validó por pares> Revisión institucional: <Institución que realizó la revisión> Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
MÉTODO DE VALIDACIÓN Y ADECUACIÓN	Se llevará a cabo una validación externa por pares.
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _____ FECHA DE ACTUALIZACIÓN <i>a partir del registro 2 a 3 años</i>

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: [WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX/](http://WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX/).

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los grupos poblacionales en riesgo de padecer mieloma múltiple y que factores son modificables?
2. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que pueden sugerir diagnóstico de Mieloma Múltiple?
3. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de este padecimiento?
4. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales del mieloma múltiple y como se hace la diferenciación entre cada uno?
5. ¿Qué factores pronósticos me pueden ayudar a identificar a pacientes de alto riesgo?
6. ¿Cuál es el tratamiento de soporte para limitar el daño por actividad de mieloma múltiple?
7. ¿Qué esquemas de inducción a la remisión están indicados para inicio de tratamiento en pacientes candidatos a trasplante autólogo?
8. ¿Qué evidencias existen del uso de trasplante de células hematopoyéticas?
9. ¿Cuál es el tratamiento de inducción a la remisión más adecuado para pacientes que no son candidatos a trasplante de células hematopoyéticas?
10. ¿Cómo valoramos la respuesta al tratamiento en los pacientes con Mieloma Múltiple?
11. ¿Qué tratamientos son los más adecuados para el Mieloma Múltiple refractario ó en recaída?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 ANTECEDENTES

El Mieloma Múltiple es una enfermedad neoplásica que afecta a la población adulta y que se caracteriza por infiltración de células malignas a médula ósea y otros tejidos (WHO, 2009). La frecuencia de esta enfermedad de acuerdo a la OMS corresponde alrededor del 1% de todas las neoplasias malignas y del 10 al 15% de las neoplasias hematológicas y de acuerdo a las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple en nuestro país corresponde del 4.2 al 7.7% de las enfermedades oncohematológicas, aunque esto solo corresponde a la experiencia de un solo centro (Gómez-Almaguer D, 2009). Esta enfermedad rara vez afecta a pacientes menores de 30 años, con una frecuencia menor al 0.3% al 2%, el 90% de los casos se presentan en pacientes mayores de 50 años. De acuerdo a un estudio realizado en La Clínica Mayo, con más de 4082 pacientes, la mediana de edad es de 63 años y la incidencia de afectación extramedular es de un 20% y 40% entre los pacientes de 30 a 40 años respectivamente. De acuerdo a la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) la edad promedio en las mujeres es de 61 años y 62 años en los hombres.

El Mieloma Múltiple es una enfermedad que suele ser precedida por una condición pre-maligna denominada Gammapatía Monoclonal de significado incierto, la cual se presenta más frecuentemente en personas mayores de 50 años, con un riesgo de transformación a Mieloma Múltiple de 1% por año.

El tratamiento del Mieloma Múltiple ha mejorado tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes en los últimos años, incrementándose de un 25% en 1975 a 34% en el año del 2003.

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.2 JUSTIFICACIÓN

El Mieloma Múltiple representa el 1% de todas las neoplasias y afecta principalmente a la población mayor de 50 años, con una mediana de presentación de 63 años (Kyle R, 2008). Existen múltiples complicaciones asociadas a la enfermedad y esta es considerada como incapacitante ya que repercute de forma importante en la calidad de vida del paciente y por muchos años los recursos terapéuticos disponibles han sido muy limitados, considerándose hasta el momento una enfermedad incurable a pesar de los tratamientos farmacológicos más novedosos. De estos pacientes, el 70% se presentan con lesiones osteolíticas y el 60 al 70% con anemia moderada al diagnóstico. Al inicio del padecimiento, 20 al 40% cursan con insuficiencia renal y de ellos el 25% tienen creatinina mayor de 2mg/dL. La mayor causa de morbilidad corresponde a las infecciones que se presentan durante los primeros dos meses de tratamiento, siendo los microorganismos más frecuentes *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* (Terpos E, 2009).

La supervivencia global en estos pacientes va de 29 a 62 meses dependiendo del grupo pronóstico al que pertenecen, en base al Sistema de Estadificación Internacional establecido en el 2005 y que incluye dos parámetros, albúmina y beta2-microglobulina (Greipp PR, 2005).

Tomando en cuenta las tendencias nacionales del incremento de la población adulta mayor, podemos inferir que la incidencia de Mieloma Múltiple se incrementará durante los próximos años.

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.3 PROPÓSITO

El propósito de estas guías clínicas, es crear un documento para uniformar criterios de diagnóstico y tratamiento para el mieloma múltiple que contribuya a mejorar la supervivencia y calidad de vida en estos pacientes.

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

Definir criterios de diagnóstico, conocer los factores de riesgo y de pronóstico, así como identificar cuáles son los mejores esquemas de tratamiento en los pacientes con Mieloma Múltiple.

1. Estandarizar el manejo de los pacientes con Mieloma Múltiple.
2. Disminuir la variabilidad en el tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple.
3. Manejo oportuno de las complicaciones asociadas.

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.5 DEFINICIÓN

De acuerdo a la OMS, el Mieloma Múltiple se define como una neoplasia de células plasmáticas multifocal que afecta la médula ósea y se asocia a la producción una proteína monoclonal sérica y/o urinaria. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (World Health Organization, 2008).

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

<b>Evidencia / Recomendación</b>	<b>Nivel / Grado</b>
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

<b>Evidencia / Recomendación</b>	<b>Nivel / Grado</b>
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

#### 4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD

##### 4.1.1.1 ESTILOS DE VIDA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	El Mieloma Múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que afecta a la médula ósea y otros tejidos. Se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años con una edad media al diagnóstico en hombres de 62 años y en mujeres de 61 años.	IV (Shekelle) Steven H, WHO, 2008.
	Es una entidad que afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres (1.4:1). Es una enfermedad muy rara en niños y es poco frecuente en menores de 30 años.	IV (Shekelle) Steven H, WHO, 2008.
	La mayor incidencia se da en la raza negra y la menor en la población amerindia y nativos de Alaska. En los hispanos y blancos, la incidencia es intermedia.	IV (Shekelle) Sirohi B, 2006.
	Se recomienda que los sujetos de más de 50 años de sexo masculino y de raza negra que tengan datos clínicos sospechosos de Mieloma Múltiple, sean referidos a un médico especialista para descartar esta enfermedad.	D (Shekelle) Steven H, WHO, 2008. Sirohi B, 2006

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

#### 4.2.1 DETECCIÓN

##### 4.2.1.1 FACTORES DE RIESGO

Evidencia / Recomendación	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	El riesgo de Mieloma Múltiple es 3.7 veces mayor para individuos con un familiar en primer grado que tenga la enfermedad.	IV (Shekelle) Sirohi B,2006.
E	En un estudio de cohorte se ha documentado la asociación entre Mieloma Múltiple y un índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m <sup>2</sup> SC en hombres y mujeres con un Riesgo relativo de 2.4 y 1.6 respectivamente.	IIb (Shekelle) Birmann B, 2007
E	Los trabajadores de la industria petroquímica están expuestos a una serie de carcinógenos conocidos, incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos, sin embargo no se ha documentado que estos factores estén asociados a una mayor incidencia de Mieloma múltiple en ellos.	III (Shekelle) Eriksson M,1992
E	Se ha demostrado que existe asociación entre la exposición a radiación ionizante y una mayor incidencia de Mieloma Múltiple en personas ancianas.	IIb (Shekelle) Wing S, 2000.
R	Se consideran factores de riesgo para mieloma múltiple los antecedentes de familiares en primer grado de Mieloma Múltiple, la obesidad (IMC $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> SC), edad mayor de 60 años, por lo tanto los individuos que tengan estos factores y que tengan síntomas sugestivos de la enfermedad deberán ser derivados al especialista (hematología u oncología).	IIb (Shekelle) Sirohi B, 2006 Birmann B, 2007 Wing S, 2000.
R	Los sujetos adultos mayores ó personas ancianas deben evitar la exposición a radiación ionizante y se recomienda revisión médica dos veces por año.	B (Shekelle) Wing S, 2000.
E	Los trabajadores agrícolas tienen 1.23 veces de Riesgo relativo de padecer Mieloma Múltiple.	I (Shekelle) Khuder SA, 1997

✓/R

Los individuos que tengan algún factor de riesgo para mieloma múltiple deben evitar actividades relacionadas con la agricultura y mejorar los factores de riesgo que puedan ser modificables como la obesidad.

Punto de buena práctica

En los casos que no sean modificables estos factores se recomienda revisión médica una a dos veces por año.

E

La exposición a benceno no ha demostrado asociación con mieloma Múltiple

I  
(Shekelle)  
Bergsage DE, 2009  
Sonoda T, 2001

E

Existe una asociación entre el Mieloma Múltiple y la Artritis Reumatoide.

I  
(Shekelle)  
Isomaki HA, 1978  
Hardiman KL, 1994

E

Los pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Virus de Hepatitis "C" (VHC) tienen mayor riesgo de presentar Mieloma Múltiple.

IIB  
(Shekelle)  
Goedert JJ, 2000.  
Montella M, 2001.

R

Los sujetos mayores de 50 años con artritis reumatoide, deben evitar otros factores de riesgo que puedan favorecer el desarrollo de mieloma múltiple.

B  
Khuder SA, 1997  
Birmann B, 2007  
Wing S, 2000.

R

Se debe descartar la presencia de gammapatía monoclonal en pacientes con infección por VHC y VIH.

B  
Khuder SA, 1997  
Birmann B, 2007  
Wing S, 2000.

E

No existe asociación entre el tabaquismo, el consumo de alcohol y el uso de tintes de cabello con Mieloma Múltiple

IIB  
(Shekelle)  
Gramenzi A, 1991.  
Correa A, 2000

✓/R

Se recomienda que los sujetos portadores de VHC y VIH, eviten exposición a radiación ionizante, la obesidad y actividades agrícolas.

Punto de buena práctica

✓/R

Las personas con antecedentes de uso de tintes de cabello, exposición a benceno, tabaquismo ó etilismo no requieren estudio para Mieloma Múltiple, excepto que tengan datos sugestivos de esta enfermedad.

Punto de buena práctica

E	Hay una relación inversa entre el estrato social y el Mieloma Múltiple.	IIb (Shekelle) Koessel SL, 1996
E	Los pacientes con Gammapatía Monoclonal de Significado incierto tienen un mayor riesgo de presentar Mieloma Múltiple respecto a la población general, con un incremento del riesgo de 1% por año con un riesgo relativo de 25.	IIb (Shekelle) Kyle RA, 2002
R	Los pacientes que tengan Gammapatía Monoclonal de Significado incierto requieren vigilancia 1 a 2 veces por año para descartar evolución a Mieloma Múltiple.	B Correa A, 2000 Bergsage DE, 2009 Sonoda T, 2001 Gramenzi A, 1991

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.3 DIAGNÓSTICO

#### 4.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Las variantes clínicas de mieloma múltiple son:	
E	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Mieloma sintomático</li> <li>b) Mieloma asintomático (indolente)</li> <li>c) Mieloma no secretor</li> <li>d) Leucemia de células plasmáticas</li> </ul>	IV (Shekelle) Swerdlow SH, 2008
R	Con base en la presencia del componente monoclonal, plasmacitosis medular, plasmacitoma, evidencia de daño a órgano blanco y número absoluto o porcentual de células plasmáticas en sangre periférica, es como se hará la correcta clasificación de la neoplasia de células plasmáticas.	D (Shekelle) Swerdlow SH, 2008
E	El mieloma sintomático se caracteriza por daño a órgano blanco (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas) en un enfermo con componente monoclonal y células plasmáticas clonales.	IV (Shekelle) Swerdlow SH, 2008
E	<p><b>Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple sintomático incluyen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Proteína monoclonal sérica o urinaria</li> <li>b) Células plasmáticas clonales en médula ósea o plasmacitoma</li> <li>c) Daño a órgano o tejido blanco.</li> </ul>	IV (Shekelle) Swerdlow SH, 2008

E

En relación a la proteína monoclonal sérica en mieloma sintomático, no se incluye un nivel específico según OMS, pero se hace referencia a que dicha proteína monoclonal en la mayoría de casos es  $> 30\text{g/L}$  de IgG y  $> 25\text{ g/L}$  de IgA o  $>$  de  $1\text{g}/24\text{h}$  de cadenas ligeras urinarias, pero algunos pacientes presentan niveles menores a estos.

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

E

En relación a las células plasmáticas clonales en médula ósea en mieloma sintomático, generalmente exceden el 10% de las células nucleadas, pero OMS determina que no hay un nivel mínimo, debido a que 5% de los pacientes presentan niveles menores a 10%.

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

E

El criterio más importante para determinar que se trata de mieloma sintomático son las manifestaciones de daño a órgano blanco, incluyendo: anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis, daño óseo o infecciones recurrentes.

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

R

En enfermos que tengan anemia crónica normocrómica, dolor óseo, hipercalcemia o daño renal de causa no documentada y/o lesiones osteolíticas, hay que considerar dentro del diagnóstico diferencial a mieloma múltiple.

D  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

E

Se encuentra hipercalcemia en 18 a 30% de individuos. Alrededor del 13% cuentan con calcio  $> 11\text{ mg/dL}$ . Las manifestaciones clínicas son: fatiga, estreñimiento, náusea o confusión. El exceso de calcio se precipita en los túbulos exacerbando la insuficiencia renal.

III  
(Shekelle)  
Blade J 1998

E

Alrededor de 25% de enfermos al diagnóstico cuentan con cifras de creatinina  $> 2\text{mg/dL}$ . Otro 25% posee niveles elevados, pero en menor proporción. Clínicamente estos pacientes presentan anemia, fatiga fácil, oliguria y manifestaciones de síndrome urémico.

III  
(Shekelle)  
Knudsen LM, 1994  
Blade J, 1998

R

La asociación de síndrome urémico, datos clínicos de hipercalcemia, dolor óseo e hiperviscosidad (cefalea, visión borrosa, edema de papila, vasos retinianos en "salchicha", hemorragias retinianas, epistaxis, púrpura y falla cardíaca) sugieren el diagnóstico de mieloma múltiple.

C  
(Shekelle)  
Knudsen LM, 1994  
Blade J, 1998

E

La manifestación clínica más frecuente es el síndrome anémico. En 40 a 73% de los enfermos hay  $< 12\text{ g/dL}$  de hemoglobina, y 82% presentan fatiga.

III  
(Shekelle)  
Kyle RA, 2003

E	<p>Dos terceras partes de los pacientes tienen dolor óseo. Los estudios radiológicos documentan lesiones líticas, osteoporosis o fracturas en 70% de casos al diagnóstico.</p>	<p>III (Shekelle) Swerdlow SH, 2008 Kyle RA, 2003 Riccardi, 1991</p>
✓/R	<p>Hay que evitar la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos en enfermos con daño renal que presentan dolor óseo y datos clínicos sugerentes de mieloma múltiple.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
E	<p>La incidencia de sepsis bacteriana va de 0.8 a 1.4 infecciones por paciente por año. Durante los primeros 2 meses de tratamiento se eleva hasta 4.68 y en aquellos que alcanzan una meseta en la carga tumoral, desciende hasta 0.44 a 0.49 infecciones por paciente por año.</p>	<p>III (Shekelle) Espersen F, 1984 Hargreaves RM, 1995 Perri RT, 1981.</p>
E	<p>Al diagnóstico los microorganismos encapsulados como <i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i> son los más frecuentes. Durante el tratamiento, los bacilos gramnegativos y <i>S. aureus</i> se vuelven más comunes y son los responsables de &gt;90% de muertes por infección.</p>	<p>III (Shekelle) Savage, 1982</p>
R	<p>En aquellos individuos que presenten infecciones recurrentes, un abordaje inicial es la determinación cuantitativa de inmunoglobulinas por nefelometría. Si una de ellas se encuentra muy elevada (predominantemente IgG o IgA) y las otras disminuidas o incluso normales, hay que buscar intencionadamente mieloma múltiple</p>	<p>C (Shekelle) Espersen F, 1984</p>
R	<p>Se recomienda profilaxis antimicrobiana en los pacientes con Mieloma Múltiple durante los dos primeros meses de tratamiento ó hasta que disminuya la carga tumoral.</p>	<p>C (Shekelle) Espersen F, 1984</p>
E	<p>El mieloma se puede asociar tanto a hemorragia como a trombosis. La hemorragia puede relacionarse a trombocitopenia, uremia, hiperviscosidad e interferencia con la función de los factores de coagulación. La proteína monoclonal se asocia al desarrollo de anticoagulante lúpico, deficiencia adquirida de proteína S, resistencia adquirida a la proteína C, e inhibición del activador tisular del plasminógeno.</p>	<p>III (Shekelle) Lackner H, 1973 Saif MW, 2001</p>
R	<p>Cuando haya púrpura húmeda o seca en el contexto de mieloma múltiple hay que sospechar, debido a la paraproteinemia, alteraciones en la interacción endotelio-plaqueta o desarrollo de inhibidores de los factores de coagulación.</p>	<p>C (Shekelle) Saif MW, 1973</p>

E

Menos del 7% de enfermos tiene hiperviscosidad >4 centipoises. Lo anterior se asocia a hemorragias, disminución en la agudeza visual, retinopatía, confusión, disnea e insuficiencia cardíaca.

III  
(Shekelle)  
Kyle RA, 2003

R

En los pacientes con datos clínicos de hiperviscosidad con viscosidad sérica mayor a 8 centipoises, debe realizarse en forma urgente recambio plasmático.

D  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003

E

La compresión de nervios raquídeos se da en 5% de los enfermos durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas dependen del sitio, extensión y velocidad de desarrollo de la compresión espinal, pero frecuentemente incluyen pérdida de la sensibilidad, parestesias, debilidad de miembros inferiores, dificultad en la marcha y pérdida del control de esfínteres.

III  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003

R

La compresión raquídea es una verdadera urgencia, el diagnóstico y tratamiento no deben tardar más de 24 horas.

D  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003.

E

La neuropatía periférica al diagnóstico es rara, cuando se presenta se asocia con amiloidosis o mieloma osteosclerótico

III  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003

E

Aproximadamente el 15% de enfermos con mieloma múltiple desarrollan amiloidosis, con sus consecuencias: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y neuropatía, incrementando los riesgos de toxicidad por antraciclinas, esteroides y talidomida

III  
(Shekelle)  
Knudsen LM, 1994  
International Myeloma Working Group, 2003

E

Según un estudio en México, la amiloidosis asociada a Mieloma Múltiple, se considera un factor de mal pronóstico.

III  
(Shekelle)  
Vela-Ojeda J, 2009

R

En el caso de amiloidosis asociada a mieloma múltiple, antes del tratamiento se debe realizar una evaluación muy cuidadosa de las funciones renal y cardíaca para determinar el tipo específico y ajustes a los medicamentos más tóxicos.

C  
(Shekelle)  
Vela-Ojeda J, 2009

E

Los pacientes con Mieloma Múltiple pueden presentar fracturas anormales (huesos largos o aplastamiento vertebral) en 50% de los casos durante la evolución de su enfermedad.

III  
(Shekelle)  
Collins, 1998

R

Se recomienda que durante la evolución de la enfermedad, se realicen estudios de gabinete necesarios para el diagnóstico temprano de las fracturas.

C  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003

E

Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple asintomático (indolente) incluyen:

- a) Proteína monoclonal sérica en los niveles de mieloma (> 30g/L)
- b) 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea
- c) Sin daño a órgano o tejido blanco

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

E

La probabilidad acumulada de progresión de un mieloma asintomático a mieloma sintomático es de 10% por año los primeros 5 años, 3% por año los siguientes 5 años y 1% por año los restantes 10 años.

III  
(Shekelle)  
Kyle RA, 2007

R

En base a la elevada probabilidad de transformación del mieloma asintomático a uno sintomático, se debe realizar periódicamente vigilancia clínica para determinar si existe progresión

C  
(Shekelle)  
Kyle RA, 2007

E

Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple no secretor incluyen:

- a) Ausencia de proteína monoclonal sérica o urinaria en la inmunofijación (dos terceras partes de los pacientes presentan, sin embargo, elevación de cadenas ligeras libres séricas y/o relación de cadenas ligeras libres anormal [ $<0.26$  o  $> 1.25$ ], lo cual indica que al menos son mínimamente secretores).
- b) 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea
- c) Daño a órgano o tejido blanco (menor incidencia de insuficiencia renal, de hipercalcemia y de depresión de las inmunoglobulinas no implicadas)

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

E

En mieloma múltiple no secretor (3% de todos los mielomas) en el 85% de los casos se puede documentar el componente monoclonal citoplásmico por inmunohistoquímica. En el 15% restante no se detecta síntesis de inmunoglobulinas citoplásmicas (mieloma no productor).

IV  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003

R

Aunque es poco frecuente el mieloma no secretor, hay que valorar con especial cuidado a los enfermos que tengan sus criterios diagnósticos, ya que el tratamiento es similar al del mieloma sintomático.

D  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003

R

En todo paciente en quien se sospeche el diagnóstico de Mieloma Múltiple No secretor se recomienda la determinación de cadenas ligeras en suero

D  
(Shekelle)  
International Myeloma Working Group, 2003

E

Los criterios diagnósticos de leucemia de células plasmáticas incluyen:

- a) Células plasmáticas clonales en sangre periférica  $> 2 \times 10^9/L$  o  $> 20\%$  de la cuenta diferencial
- b) Puede existir infiltración extramedular en bazo, hígado, pleura, peritoneo o sistema nervioso central

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008  
Vela-Ojeda J, 2002

E

La leucemia de células plasmáticas puede ser primaria (al momento de diagnosticar mieloma) o secundaria (presentarse de forma tardía en el curso de la enfermedad).

Generalmente se documenta menor expresión aberrante de CD56 a diferencia de mieloma múltiple.

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

E

Los criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado indeterminado incluyen:

- a) Componente monoclonal sérico  $< 30g/L$
- b) Células plasmáticas clonales en médula ósea  $< 10\%$  y bajo nivel de infiltración en biopsia ósea
- c) Sin lesiones líticas óseas
- d) Sin daño a órgano o tejido blanco (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas)
- e) Sin evidencia de alguna otra enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B.

IV  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2008

R

El diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado indeterminado implica que el paciente sea vigilado clínica y por laboratorio de por vida.

D  
(Shekelle)  
Swerdlow SH, 2007

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.3.1.1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (LABORATORIO Y GABINETE)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p> <p>Los pacientes con sospecha de Mieloma Múltiple requieren biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular (VSG) y frotis de sangre periférica como protocolo inicial para evaluar la presencia de anemia, fenómeno de rouleaux ó plasmocitosis en sangre periférica (Fig. 1).</p>	<p>Ila (Shekelle) UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, 2001 Smith A, 2005 Greppi PR, 2005 Swerdlow SH, 2008 National Comprehensive Cancer Center, 2010 World Health Organization, 2008</p>
<p><b>R</b></p> <p>Aquellos pacientes que tengan anemia normocítica normocrómica documentada por Biometría hemática, VSG elevada y que tengan en el frotis de sangre periférica fenómeno de Rouleaux y plasmocitosis en sangre periférica, requieren protocolo de estudio para Mieloma Múltiple.</p>	<p>B (Shekelle) UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, 2001 Smith A, 2005 Greppi PR, 2005 Swerdlow SH, 2008 National Comprehensive Cancer Center, 2010 World Health Organization, 2008</p>
<p><b>E</b></p> <p>Los niveles de BUN, creatinina, DHL y calcio permiten detectar hipercalcemia y/o insuficiencia renal y mal pronóstico en pacientes con sospecha de Mieloma Múltiple.</p>	<p>Ila (Shekelle) UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, 2001 Smith A, 2005 Swerdlow SH, 2008 National Comprehensive Cancer Center, 2010 World Health Organization, 2008</p>

**E**

La cuantificación de cadenas ligeras en orina de 24Hrs y electroforesis de proteínas en orina, son necesario para el diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Ila  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British  
Committee for Standards in  
Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Swerdlow SH, 2008  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

**R**

En el paciente con sospecha de Mieloma Múltiple, para corroborar el diagnóstico y para saber si existe hipercalcemia y/o daño renal, se deben realizar pruebas de función renal como urea, BUN, creatinina, calcio, y cuantificación de cadenas ligeras en orina de 24Hrs.

B  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British  
Committee for Standards in  
Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Swerdlow SH, 2008  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

**E**

La determinación de Beta2-microglobulina y albúmina se requieren para establecer el índice pronóstico internacional en los pacientes con Mieloma Múltiple. De acuerdo con el sistema de estadificación del Mieloma Múltiple, un valor de Beta2-microglobulina < 3.5 mg/dL y albúmina >3.5 corresponde a Estadio (E) I, un nivel de beta-2-microglobulina > 5.5 mg/dL corresponde a un EC III y el ECII cuando los valores no corresponden ni a EC I ni II (Tabla I).

Ila  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British  
Committee for Standards in  
Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Greppi PR, 2005  
Swerdlow SH, 2008  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

**R**

En pacientes con sospecha o diagnóstico de Mieloma Múltiple de debe solicitar beta-2-microglobulina y niveles de albúmina para establecer el índice pronóstico internacional.

B  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British  
Committee for Standards in  
Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Greppi PR, 2005  
Swerdlow SH, 2008  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

**R**

Se recomienda realizar la determinación de beta-2 microglobulina en todo paciente con Mieloma Múltiple de reciente diagnóstico.

B  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Greppi PR, 2005  
Swerdlow SH, 2008  
National Comprehensive Cancer Center, 2010  
World Health Organization, 2008

**E**

Como parte del diagnóstico de Mieloma Múltiple se requiere evidenciar la presencia en sangre u orina de la proteína monoclonal por los siguientes métodos:

- a) cuantificación de inmunoglobulinas séricas,
- b) electroforesis de proteínas en suero y/o orina,
- c) electroforesis por inmunofijación en suero y/o orina,
- d) Proteinas totales en orina de 24Hrs

Ila  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Greppi PR, 2005  
Swerdlow SH, 2008

**E**

En relación a la proteína monoclonal sérica en mieloma sintomático, no se incluye un nivel específico según OMS, pero se hace referencia a que dicha proteína monoclonal en la mayoría de casos es > 30g/L de IgG y > 25 g/L de IgA o > de 1g/24h de cadenas ligeras urinarias, pero algunos pacientes presentan niveles menores a estos.

Ila  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Greppi PR, 2005  
Swerdlow SH, 2008  
National Comprehensive Cancer Center, 2010  
World Health Organization, 2008

**R**

En todo paciente que se reporte anemia, fenómeno de Rouleaux, plasmocitosis, hipercalcemia y/o insuficiencia renal deben realizarse determinación de inmunoglobulinas en sangre, electroforesis de proteínas en sangre y/o orina, electroforesis de proteínas por inmunofijación, en suero y en orina y determinación de proteína total en orina de 24Hrs (Fig 2).

B  
(Shekelle)  
UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, 2001  
Smith A, 2005  
Greppi PR, 2005  
Swerdlow SH, 2008

**E**

En pacientes que tengan deformidades óseas, fracturas esqueléticas y/o lesiones líticas en sacabocado u osteopenia y osteoporosis, se debe sospechar el Mieloma Múltiple (Fig. 3 y 4).

**E**

En pacientes con sospecha de Mieloma Múltiple se debe realizar una evaluación integral del paciente que incluya una valoración radiológica completa para detectar lesiones óseas (Serie ósea).

**E**

En pacientes con sospecha ó diagnóstico de Mieloma Múltiple los estudios para evaluar el sistema óseo son necesarios para la identificación y delimitación de las lesiones óseas y pueden ser útiles en la estadificación, siendo los estudios iniciales:

Radiografía (Rx) de tórax postero-anterior (PA) y antero-posterior (AP).

- a) Radiografía de columna cervical, torácica y lumbar.
- b) Radiografía de huesos femoral, húmeros
- c) Radiografía AP y lateral de cráneo y pelvis.
- d) Cualquier área sintomática se debe evaluar de forma individual.

**R**

En todo paciente con sospecha de Mieloma Múltiple que tenga alteraciones óseas, ya sea por deformidad, osteopenia, osteoporosis, fracturas o lesiones líticas, se debe realizar una evaluación del sistema óseo completo que incluya radiografía de tórax AP, PA y lateral ; Rx de columna cervical, torácica y lumbar, de huesos humeral y femoral, así como Rx AP y lateral de cráneo y pelvis. No esta indicado el gammagrama óseo en estos pacientes.

**E**

La Resonancia Magnética es útil en los pacientes con Mieloma Múltiple al diagnóstico para evaluar el patrón de afectación del Mieloma: El 50% al 70% de los pacientes con estadio I de Durie-Salmon y el 20% de los pacientes con estadio III de Durie-Salmon se presentan con médula ósea de apariencia normal, los otros patrones son focal, difuso y mixto

IV  
(Shekelle)

Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007

Lecouvet et al, 2001

Lecouvet et al, 1998

Lecouvet et al, 1999

IV  
(Shekelle)

Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007

Lecouvet et al, 2001

Lecouvet et al, 1998

Lecouvet et al, 1999

IV  
(Shekelle)

Lecouvet , 1999

Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007

D  
(Shekelle)

Lecouvet , 1999

Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007

IV  
(Shekelle)

Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007

Leucouvet, 1998

Leucouvet, 1999

**E**

La resonancia magnética es útil para determinar enfermedad oculta y plasmocitomas; permite ubicar el nivel de compresión medular y determinar una decisión terapéutica urgente en aquellos pacientes con Mieloma múltiple que cursen con síndrome de compresión medular.

IIb  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Lecouvet et al, 2001  
Lecouvet et al, 1998  
Lecouvet et al, 1999

**R**

En todo paciente con diagnóstico ó sospecha de Mieloma Múltiple, que tenga datos sugestivos de síndrome de compresión medular, se debe realizar una Resonancia magnética de columna cervical, dorsal y lumbar para ubicar el nivel de la lesión y establecer una pronta estrategia terapeutica.

B  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Lecouvet et al, 2001  
Lecouvet et al, 1998  
Lecouvet et al, 1999

**R**

La Resonancia Magnética se debe realizar para fines de estadificación en todo paciente que curse con plasmocitoma solitario independientemente del sitio en el que este ubicado (Fig. 5).

B  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Lecouvet et al, 2001  
Lecouvet et al, 1998  
Lecouvet et al, 1999

**E**

La Tomografía Computada tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones líticas y permite delimitar la extensión de la enfermedad extramedular, además aporta datos significativos en los casos de compresión medular.

III  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Lecouvet et al, 2001  
Lecouvet et al, 1998  
Lecouvet et al, 1999

**R**

La Tomografía Computada se debe realizar en pacientes con Mieloma Múltiple que tengan datos sugestivos de compresión medular, siempre que no se cuente con RM ó esté contraindicada.

B  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Lecouvet et al, 2001  
Lecouvet et al, 1998  
Lecouvet et al, 1999

R

La Tomografía Computada se debe realizar en pacientes con Mieloma Múltiple para detectar lesiones líticas cuando existe duda en los estudios radiográficos o en la RM.

B  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007

R

La Tomografía Computada se debe realizar en pacientes con Mieloma Múltiple que tengan datos sugestivos de enfermedad extramedular para delimitar el tejido afectado y la extensión del daño, así como para ubicar el sitio para la toma de biopsia.

B  
(Shekelle)  
Shirley D'Sa, 2007

E

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) permite detectar infiltración medular temprana en pacientes con diagnóstico de plasmocitoma óseo solitario.

III  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Kato et al, 2000  
Schirrmester et al, 2002

E

El PET permite evaluar el grado de extensión de la enfermedad activa, detectar infiltración extramedular y evaluar la respuesta al tratamiento.

IV  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Jadvar & Conti, 2002  
Bredella et al, 2005

E

El PET tiene una sensibilidad del 93% para lesiones focales y del 84% al 92% para lesiones difusas, con una especificidad del 60% para lesiones focales conocidas y del 83-100% para lesiones difusas.

IV  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Schirrmester et al, 2002

R

El PET no se recomienda como estudio de rutina en pacientes con Mieloma Múltiple, sólo en casos seleccionados para aclarar las dudas que puedan existir en estudios de imagenología previos.

C  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Schirrmester et al, 2002

R

El PET es más sensible para detectar enfermedad extramedular y delimitar la extensión, pero sólo si no es posible realizar TAC .  
También es útil en pacientes con plasmocitoma solitario.

C  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Schirrmester et al, 2002

E

El PET puede dar falso positivo si el paciente cursa con proceso inflamatorio por lo cual debe realizarse posterior a 4 semanas de concluir la quimioterapia ó después de 3 meses de la radioterapia.

III  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Mahfouz et al, 2005  
Juweid & Cheson, 2006

R

Si se realiza el PET, debe realizarse después de 4 semanas de concluir la quimioterapia y posterior a 3 meses de la radioterapia.

B  
(Shekelle)  
Guidelines for the use of imaging in the management of mieloma, Shirley D'Sa, 2007  
Mahfouz et al, 2005  
Juweid & Cheson, 2006

E

El Aspirado de médula ósea permite establecer el diagnóstico de Mieloma múltiple, ya que valora el grado de infiltración por células plasmáticas, la morfología y permite establecer el porcentaje de infiltración medular. De acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS, debe haber más del 10% de plasmocitosis en médula ósea (Fig. 5).

Ila  
(Shekelle)  
Barthl R, 1987  
Brunner RC, 1994  
Greipp PR, 1998.  
National Comprehensive Cancer Center, 2010  
World Health Organization, 2008

E

La biopsia de hueso permite valorar el patrón de infiltración en la médula ósea por las células plasmáticas, ya sea de forma intersticial, focal ó difusa.

Ila  
(Shekelle)  
Barthl R, 1987  
Brunner RC, 1994  
National Comprehensive Cancer Center, 2010  
World Health Organization, 2008

R

En todo paciente con sospecha de mieloma múltiple se debe realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso unilateral para confirmar diagnóstico y definir el porcentaje y patrón de infiltración de las células plasmáticas.

B  
(Shekelle)  
Barthl R, 1987  
Brunner RC, 1994  
Greipp PR, 1998.  
National Comprehensive Cancer Center, 2010  
World Health Organization, 2008

E

La inmunohistoquímica se ha utilizado en los pacientes con Mieloma Múltiple para cuantificar las células plasmáticas en la biopsia, para confirmar proliferación por células plasmáticas monoclonales y para diferenciar de otros posibles diagnósticos.

Ila  
(Shekelle)  
Petterson LC, 1986  
Anon, 2003.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

E

El inmunofenotipo en pacientes con Mieloma Múltiple es importante para confirmar el diagnóstico y determinar la expresión de marcadores específicos y aberrantes en las células plasmáticas malignas: CD38, CD 138, CD79a, CD 56, CD117, CD20, CD 52 y CD10.

Ila  
(Shekelle)  
Lin P, 2004  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

R

Se debe realizar inmunofenotipo en todo paciente que se haya confirmado el diagnóstico de mieloma múltiple para determinar la expresión de marcadores aberrantes que pudieran ser de mal pronóstico y para demostrar la el carácter monoclonal de las células.

B  
(Shekelle)  
Lin P, 2004  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

R

Se debe realizar inmunohistoquímica en todo paciente con sospecha de Mieloma Múltiple para corroborar monoclonalidad y descartar otros diagnósticos.

B  
(Shekelle)  
Petterson LC, 1986  
Anon, 2003.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

E

El estudio citogenético ha demostrado ser útil por tener valor pronóstico, ya que una tercera parte de los pacientes presentan algún tipo de alteración cromosómica al diagnóstico.

Ila  
(Shekelle)  
Avet-Louseau, 2002  
Fonseca R, 2004  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

E

El FISH (Fluorescence in situ hybridization) incrementa la detección de alteraciones cromosómicas a un 90%, reportándose por este método un 55 a 70% alteración del cromosoma 14q32, 11q33 en 15-18%, 16q23 en 5%, 4p16.3 en 15%, 6p21 en 3% y 20q11 en 2%.

Ila  
(Shekelle)  
Avet-Louseau, 2007  
Fonseca R, 2004  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

**R**

Se debe realizar cariotipo y FISH en todos los pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple para determinar si presentan alguna alteración citogenética al diagnóstico que pueda ser de valor pronóstico, ya que esto será una determinante para el tratamiento.

B  
(Shekelle)  
Avet-Louseau, 2007  
Fonseca R, 2004  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

**R**

Se debe realizar FISH para detectar t(4 ;14), t(14 ;16), t(11 ;14), del 17p, del 13, del 1p.

B  
(Shekelle)  
Avet-Louseau, 2007  
Fonseca R, 2004  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

**R**

El paciente con Mieloma Múltiple requiere una evaluación integral que incluye varias especialidades relacionadas con las complicaciones que presenta durante el curso de la enfermedad. Para el abordaje de estos pacientes, se recomiendan los siguientes estudios tanto para el diagnóstico como el pronóstico de los pacientes con mieloma y las siguientes valoraciones. (ver tabla 3)

B  
(Shekelle)  
Smith A, 2005.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010  
World Health Organization,  
2008

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.3.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>El diagnóstico diferencial de Mieloma Múltiple debe ser establecido dentro de un grupo de enfermedades que cursan con gammopatías que se caracterizan por hipergamaglobulinemia monoclonal, lesiones óseas, anemia, hipercalcemia y plasmocitosis en médula ósea, entre las cuales se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) La gammapatía monoclonal de significado incierto.</li> <li>b) Amiloidosis primaria.</li> <li>c) Macroglobulinemia de Waldenström.</li> <li>d) Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.</li> <li>e) Plasmocitoma solitario (intra ó extramedular)</li> <li>f) Hiperparatiroidismo.</li> </ul>	<p>IV (Shekelle) Wintrobe's Clinical Hematology 2009.</p>

El diagnóstico diferencial de Mieloma Múltiple se debe establecer con otras enfermedades que cursen con hipergamaglobulinemia policlonal como:



- a) Enfermedad hepática.
- b) Enfermedades del tejido conectivo.
- c) Procesos infecciosos.
- d) Enfermedades inflamatorias crónicas.
- e) Otras enfermedades linfoproliferativas.
- f) Algunos tipos de carcinoma.

IV  
(Shekelle)  
Wintrobe's Clinical  
Hematology 2009.  
Soutar et al, 2004

En todos los pacientes con sospecha de mieloma múltiple se deben descartar otro tipo de enfermedades que cursan con hipergamaglobulinemia, dolor óseo, insuficiencia renal, hipercalcemia, etc. Como:



- a) La gammapatía monoclonal de significado incierto.
- b) Amiloidosis primaria.
- c) Macroglobulinemia de Waldeström.
- d) Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.
- e) Plasmocitoma solitario (intra ó extramedular)
- f) Hiperparatiroidismo.
- g) Enfermedad hepática.
- h) Enfermedades del tejido conectivo.
- i) Procesos infecciosos.
- j) Enfermedades inflamatorias crónicas.
- k) Otras enfermedades linfoproliferativas.
- g) Algunos tipos de carcinoma

D  
(Shekelle)  
Wintrobe's Clinical  
Hematology 2009.  
Soutar et al, 2004

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.3.3 PRONÓSTICO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	El factor pronóstico individual más importante corresponde al nivel de $\gamma_2$ microglobulina. Los valores altos predicen mortalidad temprana. Su valor se mantiene a pesar de que la función renal se encuentre conservada. A partir de ella se elaboró el sistema internacional de estadificación, que considera además albúmina sérica.	III (Shekelle) Kyrtonis, MC, 2009 Greer JP, 2009 Swerdlow, 2008
	A mayor edad y menor estado funcional (ECOG) hay mayor tendencia a comorbilidades e infecciones y menor tolerancia a tratamientos intensivos por eso se consideran factores pronósticos.	III (Shekelle) Kyrtonis, MC, 2009

R

En todos los pacientes con mieloma múltiple es imprescindible la determinación de  $\gamma$  microglobulina y albúmina.

C  
(Shekelle)  
Greipp PR, 2005

E

Otros elementos cuya elevación se traduce en mal pronóstico son: proteína C-reactiva, deshidrogenasa láctica, IL-6, receptor soluble de IL-6, sindecán-1 soluble, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de fibroblastos básico, proteína inflamatoria de macrófagos 1ª y relación alta del ligando del receptor activador del factor nuclear B/osteoprotegerina.

III  
(Shekelle)  
Kyrtonis, MC, 2009  
Greer JP, 2009  
Swerdlow, 2008

R

Otros estudios con valor pronóstico que pueden ser solicitados son la proteína C reactiva cuantitativa y DHL. La determinación de otras pruebas dependerá del caso específico y de la disponibilidad del centro.

C  
(Shekelle)  
Kyrtonis, MC, 2009  
Greer JP, 2009  
Swerdlow, 2008

E

La trombocitopenia al diagnóstico constituye otro hallazgo de mal pronóstico.

III  
(Shekelle)  
Kyrtonis, MC, 2009  
Greer JP, 2009  
Swerdlow, 2008

E

La presencia de células plasmáticas en médula ósea con características morfológicas de inmadurez, la tasa de proliferación elevada de las mismas (que es indicativa de células en fase S del ciclo celular) y una relación de cadenas ligeras libres séricas elevada ( $> 1.25$ ) son factores de mal pronóstico.

III  
(Shekelle)  
Kyrtonis, MC, 2009  
Greer JP, 2009  
Swerdlow, 2008

R

Debe valorarse la citometría hemática y la morfología de las células no solo con fines diagnósticos, sino como factores pronóstico en los pacientes con mieloma múltiple. Se debe realizar el marcaje de proliferación si se dispone de este estudio.

C  
(Shekelle)  
Kyrtonis, MC, 2009  
Greer JP, 2009  
Swerdlow, 2008

E

El sistema clínico de estadificación Durie-Salmon elaborado en 1975, dividió a los enfermos en tres estadios. La carga tumoral fue de:  $<0.6$  células  $\times 10^{12}/m^2$ , de 0.6 a 1.2 y  $>$ de 1.2, respectivamente para los estadios I, II y III. ( $P=0.03$  vs 0.01 vs 0.02). Además subdivide a los pacientes según el valor de creatinina:  $<2$  mg/dL y  $>2$  mg/dL, en A y B. (Tabla 1)

III  
(Shekelle)  
Durie BG, 1975

**E**

El sistema de estadificación internacional para mieloma de células plasmáticas (ISS), debido a su reproducibilidad y economía, es el que se emplea con mayor frecuencia en el momento actual. Incluye a la albumina y la beta<sub>2</sub> microglobulina. Divide a los enfermos en tres grupos, con supervivencia media de 62, 44 y 29 meses, respectivamente para los estadios I, II y III ( $P=0.0001$ ). (Tabla 2)

III  
(Shekelle)  
Greipp PR, 2005

**R**

Se recomienda por su alta reproducibilidad, accesibilidad técnica-económica y simplificación, el sistema de estadificación internacional del mieloma de células plasmáticas (ISS).

C  
(Shekelle)  
Greipp PR, 2005

**E**

Las alteraciones citogenéticas de riesgo desfavorable son:

- a) Delección 13 o aneuploidía
- b) t(4;14), t(14;16) o t(14;20) por FISH
- c) Delección 17p13 por FISH
- d) Hipodiploidía

III  
(Shekelle)  
Kyrtsolis, MC, 2009  
Swerdlow, 2008

**E**

Las alteraciones citogenéticas de riesgo favorable son:

- a) Ausencia de alteraciones de riesgo desfavorable
- b) Hiperdiploidía
- c) t(11;14), o t(6;14) por FISH

III  
(Shekelle)  
Kyrtsolis, MC, 2009  
Swerdlow, 2008

**R**

Se recomienda tomar muestras de médula ósea para cariotipo convencional y FISH, para las translocaciones previamente comentadas, con la finalidad de conocer el pronóstico desde el punto de vista citogenético y determinar tratamiento.

C  
(Shekelle)  
Kyrtsolis, MC, 2009  
Swerdlow, 2008

**R**

En caso de que se realice FISH, se recomienda purificar las células plasmáticas malignas para este procedimiento

C  
(Shekelle)  
Kyrtsolis, MC, 2009  
Swerdlow, 2008

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.4 TRATAMIENTO

#### 4.4.1 TRATAMIENTO DE SOPORTE

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<b>E</b> El 80 a 90% de pacientes presentan lesiones óseas al diagnóstico detectables por estudios de gabinete (Radiografía y resonancia magnética).	III (Shekelle) Berenson, 1996.

E	El uso de bifosfonatos está indicado en el manejo de pacientes que presentan lesiones líticas u osteopenia demostrada por estudios de gabinete.	IV (Shekelle) Kyle, 2007
R	Se recomienda la infusión de pamidronato 90 mg en 2 horas ó ácido zoledrónico 4 mg en 15 min cada 3 a 4 semanas.	D (Shekelle) Kyle , 2007
R	Debe reducirse la dosis de pamidronato en pacientes con insuficiencia renal y el ácido zoledrónico no debe utilizarse en pacientes con falla renal grave.	D (Shekelle) Kyle , 2007
R	Se recomienda mantener el tratamiento con bifosfonatos durante 1 a 2 años y detenerlo cuando el paciente se encuentre con adecuado control del mieloma.	D (Shekelle) Kyle , 2007
E	La osteonecrósis mandibular es una complicación asociada al uso prolongado de bifosfonatos.	IV (Shekelle) Kyle , 2007
R	Los pacientes deben recibir una valoración dental previa al inicio de manejo con bifosfonatos. Se deben evitar procedimientos dentales invasivos y promover adecuada higiene dental.	D (Shekelle) Kyle , 2007
E	La hidratación adecuada y el uso de corticoesteroides reduce los niveles de calcio y sintomatología asociada a hipercalcemia.	IIA (Shekelle) Kyle , 2007
E	La hipercalcemia asociada con cáncer puede favorecer el desarrollo de trastornos metabólicos que pueden favorecer complicaciones que ponen en peligro la vida como deshidratación, bradicardia, convulsiones, pancreatitis y coma.	IIA (Shekelle) Kacprowicz R and Lloyd J, 2010
E	La hipercalcemia se manifiesta por deshidratación, nauseas, vómito, confusión y estupor. Los pacientes con hipercalcemia crónica se pueden complicar con anorexia, nauseas, vómito, constipación, poliuria, polidipsia y pérdida de la memoria.	IIA (Shekelle) Kacprowicz R and Lloyd J, 2010

<b>R</b>	Se recomienda hidratación con solución salina isotónica, diurético de asa, como furosemide y 25 mg de prednisona 4 veces al día en pacientes con hipercalcemia moderada, hasta desaparición de síntomas y disminución de la cifra de calcio.	B (Shekelle) Major, 2001
<b>R</b>	La hipercalcemia grave (Ca corregido > 12.5 mg/dl ) puede manejarse con dexametasona 40mg c/24Hrs por 4 días como tratamiento inicial (Ver tabla 10.10)	B (Shekelle) Williams Hematology. Lichtman Et al, 2006.
<b>R</b>	La hipercalcemia grave (Ca corregido > 12.5 mg/dl ) resistente a tratamiento con hiperhidratación puede manejarse con 4 mg de acido zoledrónico IV en 15 minutos o si presenta insuficiencia renal se debe realizar hemodiálisis.	B (Shekelle) Major, 2001
<b>E</b>	La mitad de pacientes con diagnóstico inicial de mieloma múltiple presentan insuficiencia renal. Los factores desencadenantes son deshidratación, hipercalcemia o depósito de cadenas ligeras en glomérulo.	IV (Shekelle) Johnson, 1990
<b>R</b>	Se recomienda la adecuada hidratación del paciente durante la fase inicial de tratamiento vigilando que presente gasto urinario de 3 litros por día o más. (especialmente en pacientes con proteinuria de Bence Jones)	D (Shekelle) Johnson, 1990.
<b>R</b>	Personas con insuficiencia renal aguda por exceso de cadenas ligeras deben recibir Dexametasona 40 mg/día por 4 días para limitar el daño disminuyendo masa tumoral.	D (Shekelle) Johnson, 1990.
<b>R</b>	La plasmaféresis se recomienda como medida de urgencia para evitar el daño renal irreversible.	D (Shekelle) Johnson, 1990.
<b>E</b>	La anemia se presenta casi en todos los pacientes con mieloma múltiple y puede acompañarse de deficiencia de hierro, folatos o vitamina B12. Los pacientes con MM con anemia sintomática se benefician del uso de eritropoyetina.	IIA (Shekelle)
<b>R</b>	Se recomienda dar tratamiento con hierro, acido fólico y vitamina B12 si se identifica alguna de estas deficiencias.	B (Shekelle). Rizzo, 2008 Garton, 1995

R

Eritropoyetina 40 000 U SC semanales o Darbopoyetina 200 microgramos SC cada 2 semanas se recomiendan en pacientes con menos de 10 g/dl de Hb y debe discontinuarse cuando la cifra llegue a 11 g/dl. Se recomienda tener precaución por el alto riesgo que presentan los pacientes en tratamiento con EPO de presentar trombosis, especialmente en el uso concomitante con talidomida.

B  
(Shekelle)  
Garton, 1995

E

La reducción de la inmunidad humoral y celular por MM y la neutropenia por quimioterapia se asocia a mayor incidencia de infecciones.

IIA  
(Shekelle)  
Major, 2001

R

Se recomienda la administración de vacunas contra influenza (que no sean con virus vivos atenuados) y neumococo en pacientes con MM.

B  
(Shekelle)  
Major, 2001

E

Existe mayor riesgo de infección por P jirovechi en pacientes que reciben altas dosis de corticoesteroides.

III  
(Shekelle)  
Oken, 1996.

R

Se recomienda la administración de profilaxis con TMP/SMX para evitar infecciones por P, jirovechi en los primeros 2 ciclos de quimioterapia.

C  
(Shekelle)  
Oken, 1996.

✓/R

Pacientes que reciben Tali/dexa pueden presentar reacciones dermatológicas graves con TMP/SMX por lo que se recomienda utilizar quinolonas como profilaxis contra P jirovechi.

Punto de buena práctica

✓/R

Aún es controversial el uso de inmunoglobulina IV. Se sugiere su uso unicamente en pacientes que presenten infecciones recurrentes asociados con hipogammaglobulinemia.

Punto de buena práctica

E

La compresión medular puede ser un sintoma de presentación de un plasmocitoma extramedular manifestándose con debilidad o parestesia de miembros inferiores, alteraciones de motilidad intestinal o vesical.

IV  
(Shekelle)  
Kyle, 2010.



Una vez demostrada la compresión medular el manejo inicial es con Dexametasona a dosis altas y radioterapia local a fin de evitar la descompresión quirúrgica. No deben pasar más de dos semanas del inicio de los datos de compresión medular al inicio del tratamiento para evitar daño medular irreversible.

Punto de buena práctica



Actualmente se utiliza la vertebroplastia con balón o inyección de metil-metacrilato para reparar fracturas vertebrales.

IV  
(Shekelle)  
Hussein, 2008.

Clavos intramedulares pueden utilizarse en pacientes con fracturas inminentes de huesos largos.



Se ha demostrado la efectividad de la xifoplastia en pacientes con fractura/aplastamiento vertebral, disminuyendo el dolor y mejorando la función neurológica.

IV  
Mieloma Bone Disease.  
Roodman D, 2010.



Se recomienda la valoración del paciente con MM por un ortopedista experimentado en la realización e indicación de estos procedimientos.

D  
(Shekelle)  
Hussein, 2008.



Debe promoverse la actividad física en todos los pacientes con mieloma múltiple, pero evitando al máximo el riesgo de traumatismos.

Punto de buena práctica



Si el paciente presenta datos de síndrome de hiperviscosidad se recomienda la realización de recambio plasmático.

Punto de buena práctica



Para el manejo del dolor en el paciente con mieloma sugerimos utilizar el esquema de la OMS (ver anexos).

Punto de buena práctica



El plasmocitoma es una infiltración de células plasmáticas delimitada, puede afectar tejido óseo ó tejidos blandos (extramedular), puede ser único en aquellos pacientes sin datos de enfermedad a otro nivel ó múltiple en los pacientes con mieloma múltiple.

IV  
(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

**E**

En el caso de los pacientes que cursen con plasmocitoma solitario óseo se recomienda radioterapia 45Gy ó más a campo involucrado como tratamiento inicial, el cual tiene alto potencial curativo.

El plasmocitoma extramedular se debe tratar con radioterapia 45Gy ó más dirigido a campo involucrado y/o cirugía.

IV  
(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

**E**

El seguimiento de los pacientes con plasmocitoma solitario o extramedular es por medio de estudios de laboratorio en sangre y orina cada cuatro semanas para monitorizar la respuesta al tratamiento.

IV  
(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

**R**

Los pacientes que tengan plasmocitoma solitario óseo ó extramedular, deben ser tratados con radioterapia a dosis de 45 Gy dirigidos a campo envuelto y/o cirugía en el caso de los extramedulares, y deben continuar vigilancia cada 4 semanas para con estudios en sangre y orina para valorar respuesta al tratamiento.

D  
(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

Los estudios de laboratorio en sangre deben incluir:

**R**

- a) biometría hemática
- b) urea, creatinina, albumina, DHL, calcio
- c) beta-2-microglobulina
- d) cuantificación de inmunoglobulinas en sangre
- e) Determinación de cadenas ligeras
- f) Las pruebas en orina incluyen cuantificación total de proteínas en 24Hrs.

D  
(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.4.2 INDICACIONES PARA TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p> <p>En un metanálisis de estudios aleatorizados, incluyendo un total de 2411 pacientes, de terapia a dosis altas con trasplante autólogo de células tallo versus quimioterapia convencional demostró una significativamente mayor sobrevida libre de progresión a favor de TACT, sin un impacto significativo en la sobrevida global.</p>	<p>I (Shekelle) Koreth J, 2007.</p>
<p><b>E</b></p> <p>Todo paciente con diagnóstico de mieloma múltiple sintomático debería ser candidato a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.</p>	<p>III (Shekelle) Goldschmidt, 1997.</p>

**E**

Existen contraindicaciones relativas para realizar el trasplante como:

- a) edad mayor a 70 años.
- b) ECOG  $\geq 2$
- c) Escala de comorbilidad de Charlson con un puntaje elevado (ver anexos)
- d) El nivel sociocultural bajo que no cumplan con los criterios establecidos por el Comité Local de trasplante.

III  
(Shekelle)  
Goldschmidt, 1997.

**R**

No se recomienda el uso de agentes alquilantes en los esquemas de inducción de pacientes con Mieloma candidatos a trasplante.

C  
(Shekelle)  
Goldschmidt, 1997.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.4.3 TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO PARA CANDIDATOS A TRASPLANTE.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<b>E</b>	1) Talidomida /Dexametasona el esquema más utilizado en la actualidad por costo beneficio ha mostrado superioridad sobre Dexametasona altas dosis como agente único con 63% de respuestas completas y parciales contra 40 %, además de un tiempo de progresión de 22 meses contra 6.5 meses.	Ib (Shekelle) Rajkumar, 2008
<b>R</b>	Talidomida/Dexametasona es un esquema de bajo costo, fácil administración y con un grado de respuesta aceptable para el tratamiento de MM.	A (Shekelle) Rajkumar, 2008
<b>E</b>	Trombosis venosa profunda es una complicación que se presenta en 12% de pacientes con el esquema de Talidomida/Dexametasona contra sólo 2% del grupo con Dexametasona sólo.	Ib (Shekelle) Rajkumar, 2008
<b>R</b>	Se recomienda la administración de heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica o acenocumarina con dosis de anticoagulación completa en pacientes que reciben tratamiento con Talidomida y dosis altas de Dexametasona si presentan factores de riesgo extra para desarrollar trombosis (inmovilidad, obesidad, hospitalización, etc.).	D (Shekelle) Palumbo A, 2008.

E

2) El esquema Lenalidomida/dexametasona ha mostrado respuestas de 79% y 68% con altas y bajas dosis de dexametasona respectivamente. El esquema de bajas dosis ha mostrado supervivencia de 96% contra 86% de los pacientes en dosis altas. La toxicidad grado 3 y 4 (trombosis e infecciones) es en promedio 10% menor en el grupo de dosis bajas.

Ib  
(Shekelle)  
Rajkumar, 2010.

R

Se recomienda el esquema de inducción con Lenalidomida/dexametasona a dosis bajas para tratamiento inicial en pacientes con mieloma multiple, por su alta efectividad y baja toxicidad.

A  
(Shekelle)  
Rajkumar, 2010.

E

3) Bortezomib se ha utilizado en inducción mostrando hasta 90 % de respuesta inicial en un estudio de cohorte, con 67% de supervivencia a 4 años. Aún no existe un estudio comparativo que demuestre superioridad contra lenalidomida/ dexametasona. El esquema Talidomida /Bortezomib /Dexametasona ha mostrado respuestas de 94% en comparación con 79% de pacientes en Tx con Talidomida dexametasona.

IIb  
(Shekelle)  
Reeder, 2009.  
Cavo, 2007.

E

Bortezomib parece anular el mal pronóstico ocasionado por anomalías citogenéticas desfavorables. Bortezomib es seguro en pacientes con insuficiencia renal.

III  
(Shekelle)  
Cavo, 2007.

R

Se recomiendan esquemas que incluyan Bortezomib como agente de primera línea, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y con citogenética de pronóstico adverso.

C  
(Shekelle)  
Cavo, 2007.

E

El uso de bortezomib ha demostrado ser un medicamento costo-efectivo y que mejora la calidad de vida de los pacientes.

IIa  
Metha J 2004  
Stephanie J, 2008.

R

La obtención de células para trasplante autólogo debe realizarse al terminar 4 ciclos de quimioterapia con el esquema elegido inicialmente, sin importar si el transplante se realizará inmediatamente después o hasta la recaída.

B  
(Shekelle)  
Stewart, 2001.

E

Agentes alquilantes como el Melfalan interfieren con una adecuada movilización de células madre.

III  
(Shekelle)  
Goldschmidt, 1997.

<div style="background-color: #90EE90; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">R</div>	<p>No se recomienda el uso de agentes alquilantes en los esquemas de inducción de pacientes con Mieloma candidatos a trasplante.</p>	<p>C (Shekelle) Goldschmidt, 1997.</p>
<div style="background-color: #6495ED; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>El esquema VAD anteriormente utilizado para tratamiento, aumenta el riesgo de trombosis y sepsis por requerir catéter central.</p> <p>La doxorubicina y vincristina tienen poca actividad como agentes únicos en el tratamiento de mieloma. La neurotoxicidad asociada al uso de vincristina limita el uso de talidomida y bortezomib, que tienen mayor efecto antineoplásico en este padecimiento. El esquema VAD muestra respuestas inferiores a esquemas administrados vía oral (tali/dexa).</p>	<p>IIb (Shekelle) Cavo, 2005 Rajkumar, 2005.</p>
<div style="background-color: #90EE90; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">R</div>	<p>No se recomienda actualmente el uso de VAD como esquema de inducción en pacientes candidatos a trasplante.</p>	<p>B (Shekelle) Cavo, 2005 Rajkumar, 2005.</p>

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.4.4 TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div style="background-color: #6495ED; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>No se ha demostrado que la profundidad de la respuesta al tratamiento de inducción muestre beneficio en la supervivencia a largo plazo posterior al trasplante. Incluso pacientes que no integran criterios de remisión se pueden beneficiar del autotrasplante.</p>	<p>III (Shekelle) Rajkumar, 1999</p>
<div style="background-color: #6495ED; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>No hay diferencia en supervivencia total en pacientes que son trasplantados inmediatamente tras inducción con respecto a los que son trasplantados en recaída.</p>	<p>IV (Shekelle) Kyle, 2010</p>
<div style="background-color: #6495ED; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>La selección de CD34+ no impacta en la supervivencia total del paciente con MM que se trasplanta.</p>	<p>IA (Shekelle) Koreth J, 2007</p>
<div style="background-color: #6495ED; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>EL trasplante autólogo ha demostrado superioridad en remisiones completas en comparación con quimioterapia 44% vs 8% con supervivencia total de 54 meses vs 42 meses.</p> <p>El trasplante no es curativo.</p>	<p>IA (Shekelle) Koreth J, 2007</p>

R

Se recomienda buscar la posibilidad de autotrasplante como consolidación tras el esquema de inducción, independientemente de la respuesta obtenida. No es necesario realizar la separación de CD 34 .

B  
(Shekelle)  
Rajkumar, 2005

E

Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> se ha utilizado como esquema de condicionamiento para el autotrasplante, por mostrar superioridad con respecto al regimen previo de Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> y 8 Gy de irradiación corporal total. Supervivencia a 45 meses fue mayor en el grupo con Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>

IB  
(Shekelle)  
Moreau, 2002

R

Se recomienda el uso de Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> como esquema de preparación para el trasplante en pacientes con MM.

A  
(Shekelle)  
Moreau, 2002

E

Un estudio aleatorizado comparó trasplante único contra trasplante en tandem mostrando supervivencia total a 7 años de 42% contra 21%

IB  
(Shekelle)  
Attal , 2004

E

No se logró demostrar que aquellos pacientes que obtuvieron respuesta tras el primer trasplante se beneficiaran del segundo trasplante.

IB  
(Shekelle)  
Attal , 2004

R

Aún no existe un consenso sobre el beneficio del trasplante en tándem, por lo que se recomienda realizarlo solo si la respuesta posterior al primer trasplante no es satisfactoria.

B  
(Shekelle)  
Attal, 2004

E

Más de 90 % no son candidatos a trasplante alogénico por edad o falta de donador HLA compatible. La mortalidad en pacientes que reciben trasplante alogénico no mieloablativo posterior a un trasplante autólogo es de 10% comparado con 2% de los que reciben 2 trasplantes autólogos. La mortalidad asociada a enfermedad en el trasplante alogénico fue de 43% a 45 meses en comparación con 7% del trasplante autologo.

Ila  
(Shekelle)  
Bruno, 2007

R

No se recomienda el trasplante alogénico en pacientes con Mieloma Múltiple. Sólo se debe realizar en el contexto de un ensayo clínico.

B  
(Shekelle)  
Bruno, 2007

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.4.5 TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE NO SON CANDIDATOS A TRASPLANTE.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Melfalan Prednisona es el esquema utilizado desde 1960 para estos pacientes con respuestas de 50 a 60% sin mostrar inferioridad a otras quimioterapia utilizadas en un metaanálisis.	Ia (Shekelle) Myeloma trialists Cooperative Group. 1998.
E	En un estudio 289 ancianos con MM fueron aleatorizados a melfalan-prednisona vs Talidomida-dexametasona. Se mostró supervivencia de 49.4 meses en el grupo de Melfalan Prednisona en comparación con 41.5 en el grupo Talidomida-Dexametasona.	Ib (Shekelle) Ludwig, 2009.
E	En un estudio 255 pacientes fueron aleatorizados para comparar Melfalan Prednisona (MP) contra Melfalan-Prednisona-Talidomida (MPT).	Ib (Shekelle) Palumbo, 2006
E	Este estudio mostro 72% de respuestas en MPT contra 48% MP y una supervivencia total a 3 años de 80% vs 64%.	Ib (Shekelle) Palumbo, 2006
E	Bortezomib Melfalan Prednisona se comparó con Melfalan prednisona en un estudio aleatorizado. La respuesta fue de 45% vs 10% respectivamente, pero 44% de los pacientes en el grupo de Bortezomib presentaron neuropatía periférica vs sólo 5% en el grupo de Melfalan Prdenisona.	Ib (Shekelle) San Miguel, 2008
R	Se recomienda el uso de Melfalan Prednisona Talidomida como tratamiento inicial en pacientes que no son candidatos a trasplante hasta contar con nuevos estudios que demuestren un beneficio de agregar nuevos medicamentos.	A (Shekelle) Palumbo, 2006
✓/R	Pacientes que son de alto riesgo citogenético se recomienda utilizar bortezomib, melfalan prednisona.	Punto de buena práctica
✓/R	El tratamiento debe suspenderse en cuanto el paciente se encuentre en estado de meseta, no se obtiene beneficios adicional de continuar el tratamiento una vez alcanzado este estado.	Punto de buena práctica

E

Un estudio randomizado de 597 trasplantados con MM se asignaron a un brazo de mantenimiento con pamidronato-talidomida y no mantenimiento. El brazo de talidomida presentó neuropatía periférica y la supervivencia a largo plazo perdió relevancia estadística. La talidomida como tratamiento en la fase de mantenimiento, sólo ha mostrado beneficio en el pacientes que no alcanzan Muy buena respuesta parcial.

Ila  
(Shekelle)  
Attal, 2006

E

Un meta-analisis de 24 estudios aleatorios (4 012 pacientes) en el que se usaba Interferon Alfa 2 para mantenimiento mostro únicamente un modesto incremento de supervivencia total en comparación con el grupo control.

Ia  
(Shekelle)  
British Journal of  
Hematology 2001

R

No se recomienda el mantenimiento en pacientes que hayan recibido trasplante a menos que sean parte de un ensayo clínico.

D  
(Shekelle)  
Kyle, 2010

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.5 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EL TRATAMIENTO.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	<p><b>Remisión completa</b>= Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de plasmocitomas en tejidos blandos y menos de 5% de células plasmáticas en suero.</p> <p><b>Remisión completa estricta</b> = Remisión completa + radio normal de cadenas ligeras en plasma + ausencia de células clonales en médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.</p> <p><b>Muy buena respuesta parcial</b> = Proteína M detectable en suero y orina detectadas por inmunofijación pero no en electroforesis ó reducción de 90% en electroforesis ó disminución de la proteína M sérica + niveles de proteína M urinaria menor a 100 mg en 24 horas.</p>	<p>2a (Shekelle) Durie BG, 2010 International Myeloma Working Group Uniform Response criteria.</p>
E	<p><b>Respuesta parcial</b> = más de 50% de reducción de proteían M sérica y reducción de la proteina M urinaria de 24 horas en 90% o menor a 200 mg.</p> <p>Sí esta no se puede realizar debe buscarse una disminución mayor a 50 % entre cadenas ligeras implicadas y no implicadas.</p> <p>Si esta no se puede realizar tampoco disminución mayor a 50% en el número de células plasmáticas si la cuenta inicial era de 30% o más.</p>	<p>2a (Shekelle) Durie BG, 2010 International Myeloma Working Group Uniform Response criteria.</p>

Disminución mayor de 50% e tamaño en los plasmocitomas presentes en tejidos blandos.

**Enfermedad Estable** = no cumple criterios de los mencionados anteriormente ni presenta progreso de la enfermedad.

R

Las mediciones deben realizarse al final de cada tratamiento para valorar la respuesta y revalorar nuevamente antes de iniciar un nuevo esquema de tratamiento (excepto el AMO)

E

La valoración de la clonalidad por inmunohistoquímica o por inmunofluorescencia debe realizarse con el radio Kappa/lambda. Los valores anormales que indican clonalidad son >4:1 y <1:2.

E

Aumento de tamaño en lesiones previas o en plasmocitomas de tejidos blandos (más de 50% (y al menos 1 cm) medido de forma serial como la suma de los productos de los diámetros de una lesión medible.  
 Hipercalcemia mayor a 11.5 mg/dl  
 Disminución de 2 g/dl de Hb.  
 Aumento de la creatinina sérica en 2 mg/dl o más.

E

**Recaída a partir de RC**= Reparación de proteína M sérica o urinaria por inmunofijación y electroforesis.  
 Aumento de células plasmáticas mayor a 5% en médula ósea.

Aparición de otros signos de progresión (lesiones osteolíticas, hipercalcemia, nuevo plasmocitoma, etc).

R

Las mediciones deben realizarse en 2 ocasiones distintas previo a determinar que el paciente se encuentra en recaída.

B  
 (Shekelle)  
 Durie BG, 2010  
 International Myeloma Working Group Uniform Response criteria.

2A  
 (Shekelle)  
 Durie BG, 2010  
 International Myeloma Working Group Uniform Response criteria.

2A  
 (Shekelle)  
 Durie BG, 2010  
 International Myeloma Working Group Uniform Response criteria.

2A  
 (Shekelle)  
 Durie BG, 2010  
 International Myeloma Working Group Uniform Response criteria.

B  
 (Shekelle)  
 Durie BG, 2010  
 International Myeloma Working Group Uniform Response criteria.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.5.1 TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	<p>Talidomida después del tratamiento con agentes alquilantes. Talidomida oral a dosis altas como monoterapia (200-800 mg/d) con remisiones parciales cercanas al 30%. Talidomida en combinación con dexametasona logra rangos de respuesta mayores, cercanos al 50% con dosis menores de Talidomida (100-200 mg/d), lo cual disminuye la toxicidad.</p>	<p>2a. (Shekelle) Palumbo A, 2008. Azaïs I, 2010.</p>
E	<p>Talidomida en combinación con agentes alquilantes o antraciclinas mejora los rangos de respuesta hasta cerca del 70%, pero con un incremento de los eventos tromboembólicos hasta del 25% con doxorubicina.</p> <p>Los procesos infecciosos también son más comunes con estas combinaciones.</p>	<p>2a (Shekelle) Richardson PG, 2005. Richardson PG, 2003. Jagannath S, 2005. Orlowski RZ, 2007. Azaïs I, 2010.</p>
E	<p>Bortezomib en primera recaída intravenoso, a dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup> en los días 1,4,8 y 11 del ciclo, cada 21 días. El rango de respuestas es cercano al 35% como monoterapia y puede incrementarse en combinación con dexametasona 20 mg un día antes y en el día de la inyección del Bortezomib.</p> <p>El mayor efecto adverso es la neuropatía periférica, que usualmente se resuelve ajustando la dosis. Otros efectos adversos son trombocitopenia, que generalmente es moderada y transitoria, recuperándose antes del siguiente ciclo. Síntomas gastrointestinales como náusea y diarrea; y astenia. La falla Renal no contraindica el uso de Bortezomib.</p>	<p>2a (Shekelle) Richardson PG, 2005. Richardson PG, 2003. Jagannath S, 2005. Orlowski RZ, 2007. Azaïs I, 2010.</p>

E

La combinación Bortezomib-dexametasona es la más comúnmente usada, aunque faltan estudios controlados aleatorizados versus dexametasona sola.

La combinación Bortezomib con Doxorubicina Pegilada Liposomal, demostró un incremento significativo del tiempo a la progresión comparado con Bortezomib solo (9.3 vs 6.5 meses).

Bortezomib puede abolir el pronóstico adverso de la delección del cromosoma 13 y la elevación sérica de la beta2 microglobulina.

2a  
(Shekelle)  
Richardson PG, 2005.  
Richardson PG, 2003.  
Jagannath S, 2005.  
Orlowski RZ, 2007.  
Azaïs I, 2010.

E

La Lenalidomida, análogo de la Talidomida esta indicado en combinación con dexametasona, el esquema recomendado inicialmente fue Lenalidomida 25 mg/día por 21 días consecutivos cada 28 días en combinación con dosis altas de dexametasona. Actualmente se recomiendan dosis menores de dexametasona (40 mg/d en los días 1, 8,15 y 22).

La profilaxis de la toxicidad es diferente a la de la Talidomida, no hay neurotoxicidad y el mayor efecto adverso es la mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia) así como un 10 a 15% de eventos tromboembólicos que requieren profilaxis de rutina. La dosis debe ser ajustada en pacientes con falla renal.

2 a.  
(Shekelle)  
Weber DM, 2007.  
Dimopoulos M, 2007.

E

La Lenalidomida en combinación con dosis altas de dexametasona ha sido marcadamente superior sobre dexametasona sola, con rangos de respuesta (60% incluyendo 15% de RC vs 20% incluyendo 3% de RC) de tiempo a la progresión (11 vs 5 meses) y de sobrevida global.

La exposición previa a Talidomida disminuye pero no elimina el efecto benéfico de la combinación de Lenalidomida-dexametasona.

2 a.  
(Shekelle)  
Weber DM, 2007.  
Dimopoulos M, 2007.

E

Otras terapias de rescate utilizadas que incluyen moléculas nuevas, en un intento para incrementar los rangos de respuestas completas, han incluido Bortezomib-melfalan-prednisona-talidomida; Bortezomib-talidomida-dexametasona y Bortezomib-lenalidomida-dexametasona.

Sin embargo, aún faltan estudios controlados. Históricamente se han utilizado también dosis altas de Ciclofosfamida, así como en combinación con Etoposido, dexametasona y cisplatino, incluso repetir la terapia de inducción primaria, cuando la recaída ocurre después de 6 meses de haber logrado la respuesta inicial.

2 a  
NCCN, 2010.  
Azaïs I, 2010.

R

Se recomienda el uso de nuevos agentes antimieloma en todos aquellos pacientes con Mieloma Múltiple en recaída o con enfermedad refractaria, sobre todo en pacientes jóvenes y/o en aquellos que puedan ser candidatos a trasplante. Se recomienda el uso de Talidomida, Bortezomib y/o Lenalidomida generalmente en combinación con dexametasona, dependiendo de la disposición de ellos en cada centro.

B  
NCCN, 2010.  
Azaïs I, 2010.

R

La elección del agente deberá hacerse con base en los factores relacionados con el paciente como son edad, estado general, comorbilidades, etc. Las características de la recaída, si es temprana o tardía, progresión, etc. Tratamientos previos; principalmente toxicidad acumulada, resistencia, y disponibilidad de trasplante. Cuando no se ha utilizado ninguno de estos tres agentes en primera línea, se recomienda Talidomida-Dexametasona o Lenalidomida-Dexametasona.

B  
NCCN, 2010.  
Azaïs I, 2010.

R

En pacientes con falla renal o con exposición previa a Talidomida, se recomienda Bortezomib-Dexametasona, sin embargo en pacientes con neurotoxicidad previa puede ser recomendada mejor la Lenalidomida-Dexametasona. En recaídas con factores citogenéticos desfavorables o con alta masa tumoral es recomendable reinducir con Bortezomib-Dexametasona o Lenalidomida-Dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta lograr la máxima respuesta y que sea estable. En pacientes jóvenes se recomienda el tratamiento intensivo con soporte autólogo de células tallo.

B  
NCCN, 2010.  
Azaïs I, 2010.

R

En los pacientes refractarios a bortezomib y lenalidomida, se pueden utilizar nuevos agentes terapéuticos bajo protocolos de investigación clínica.

B  
NCCN, 2010.  
Azaïs I, 2010.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.6 CRITERIOS DE REFERENCIA

#### 4.6.1 TÉCNICO-MÉDICOS

##### 4.6.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>En caso de sospecha diagnóstica de mieloma múltiple, se debe de referir a cualquier hospital que cuente con servicio de hematología.</p>	Punto de buena práctica
 <p>En los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que se consideren candidatos a trasplante de células progenitoras deben ser referidos a un centro de tercer nivel que cuente con el servicio de hematología y unidad de trasplante de células tallo.</p>	Punto de buena práctica
 <p>En los pacientes que cursen con complicaciones óseas (fracturas, aplastamiento vertebral, compresión medular, etc.) deben ser referidos al especialista en traumatología y ortopedia para valorar tratamiento.</p>	Punto de buena práctica

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.7 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>El mieloma múltiple se caracteriza por ser una enfermedad con múltiples complicaciones asociadas y los pacientes con esta enfermedad requieren de una tratamiento integral no solo por parte del hematólogo u oncólogo, sino por varios especialistas relacionados con las manifestaciones de la enfermedad, con el fin de permitirle tener una mejor calidad de vida durante la evolución de la enfermedad (ver anexos).</p>	<p>IV (Shekelle) Guidelines on the diagnosis and management of multiple mieloma, Smith A, 2005.</p>
 <p>La atención integral del paciente debe incluir el tratamiento inicial, vigilancia y seguimiento del hematólogo u oncólogo como las valoraciones que se requieran por las distintas especialidades dependiendo de las manifestaciones clínicas que tenga el paciente tanto al momento del diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad (Ver anexos).</p>	<p>B (Shekelle) Guidelines on the diagnosis and management of multiple mieloma, Smith A, 2005.</p>

E

El tratamiento inicial del paciente consiste en el manejo de las complicaciones que presenta al momento del diagnóstico. Una vez que se logra estabilizar se inicia el tratamiento de inducción a la remisión con los esquemas de primera línea de acuerdo a las características del paciente.

IV  
(Shekelle)  
Guidelines on the diagnosis and management of multiple mieloma, Smith A, 2005.

E

El uso de bifosfonatos está indicado cada 3 a 4 semanas durante un periodo de 1 a 2 años, se debe valorar datos de osteonecrosis durante el periodo de su administración y al concluir el tratamiento.

IV  
(Shekelle)  
Kyle RA, 2007.  
Guidelines on the diagnosis and management of multiple mieloma, Smith A, 2005.

E

El mieloma múltiple continua siendo una enfermedad incurable aun a pesar de los tratamientos más novedosos y el trasplante de células tallo, la recaída se espera en un periodo de 3 a 5 años por lo cual es necesario continuar con terapia de mantenimiento para controlar o retardar la progresión de la enfermedad.

IV  
(Shekelle)  
*Ghobrial IM, 2009.*  
Guidelines on the diagnosis and management of multiple mieloma, Smith A, 2005.

E

Durante el tratamiento de inducción ó reinducción a la remisión la valoración del paciente deberá ser cada 3 a 4 semanas por los ciclos que dure el tratamiento elegido y dependiendo de la presencia de complicaciones en este periodo de tiempo los intervalos entre cada consulta pueden ser más estrechos o bien valorar hospitalización.

IV  
(Shekelle)  
*Ghobrial IM, 2009.*  
Guidelines on the diagnosis and management of multiple mieloma, Smith A, 2005.

E

La respuesta al tratamiento de inducción a la remisión y la mejoría en la calidad de vida son los dos factores más importantes que se deben considerar para que el paciente pueda continuar ya sea en la fase de mantenimiento ó iniciar la etapa de vigilancia.

IV  
(Shekelle)  
*Ghobrial IM, 2009.*  
Guidelines on the diagnosis and management of multiple mieloma, Smith A, 2005.

R

Los pacientes que tengan plasmocitoma solitario óseo ó extramedular, deben ser tratados con radioterapia a dosis de 45 Gy dirigidos a campo involucrado y/o cirugía en el caso de los extramedulares, y deben continuar vigilancia cada 4 semanas para con estudios en sangre y orina para valorar respuesta al tratamiento.

D  
(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive Cancer Center, 2010

R

Los estudios de laboratorio en estos pacientes deben incluir:

- a) biometría hemática
- b) urea, creatinina, albumina, DHL, calcio
- c) beta-2-microglobulina
- d) cuantificación de inmunoglobulinas en sangre
- e) Determinación de cadenas ligeras
- f) Las pruebas en orina incluyen cuantificación total de proteínas en 24Hrs.

D

(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

R

En los pacientes con plasmocitoma se debe realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso anual o de acuerdo a las características clínicas del paciente. Se debe realizar RM y/o TAC y/o PET cada 6 a 12 meses o cuando hay sospecha clínica.

D

(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

E

La respuesta al tratamiento de inducción a la remisión y la mejoría en la calidad de vida son los dos factores más importantes que se deben considerar para que el paciente pueda continuar ya sea en la fase de mantenimiento o iniciar la etapa de vigilancia.

IV

(Shekelle)  
*Ghobrial IM, 2009.*  
Guidelines on the diagnosis  
and management of  
multiple myeloma, Smith A,  
2005.

R

En los pacientes con Mieloma Múltiple que hayan concluido la etapa de Inducción a la Remisión (IR) se deben realizar los siguientes estudios seguimiento de la respuesta:

- 1.- Cuantificación de inmunoglobulinas y de la proteína M cada 3 meses.
- 2.-BHC, BUN, urea, creatinina, calcio
- 3.-Serie ósea metastásica anual o según los síntomas del paciente.
- 4.- Valorar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso según cuadro clínico.
- 5.- Determinación de cadenas ligeras libres.
- 6.- Valorar RM ó TAC ó PET dependiente del cuadro clínico del paciente.

D

(Shekelle)  
Dimopoulos MA, 1992  
Hu K, 2000.  
National Comprehensive  
Cancer Center, 2010

✓/R

En pacientes que cumplan criterios para trasplante deberán iniciar protocolo para el mismo. En los pacientes que no cumplan criterio para trasplante se debe valorar si continúan en la fase de mantenimiento o vigilancia.

Punto de buena práctica.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### 4.8 DÍAS DE INCAPACIDAD EN DONDE PROCEDA

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado



El mieloma Múltiple es una enfermedad que cursa con varias complicaciones asociadas (insuficiencia renal, fracturas, anemia, hipercalcemia, etc.) que requieren periodos de incapacidad prolongados.

IV  
Greer JP, 2009



Existe una escala de comorbilidad que valora el estado general del paciente en base a la cual se decide el tratamiento del paciente y el tiempo probable de la respuesta al mismo (ver anexos).

IV  
Greer JP, 2009



Se debe considerar el estadio clínico de la enfermedad al diagnóstico, la escala de comorbilidad, la presencia o no de complicaciones y la rapidez de la respuesta al tratamiento para valorar el tiempo de incapacidad que va a requerir el paciente.

Punto de buena práctica



El paciente con Mieloma Múltiple requiere incapacidad durante los primeros 6 meses del tratamiento ya que cursan con múltiples complicaciones de carácter incapacitante.

Punto de buena práctica



En aquellos pacientes que reciban tratamiento de primera línea con esquemas que incluyan medicamentos altamente efectivos (Respuesta antitumoral en uno a dos meses) el tiempo de incapacidad podría ser menor dependiendo del contexto clínico del paciente.

Punto de buena práctica



En el paciente trasplantado, el periodo de incapacidad adicional es en promedio 4 meses.

Punto de buena práctica

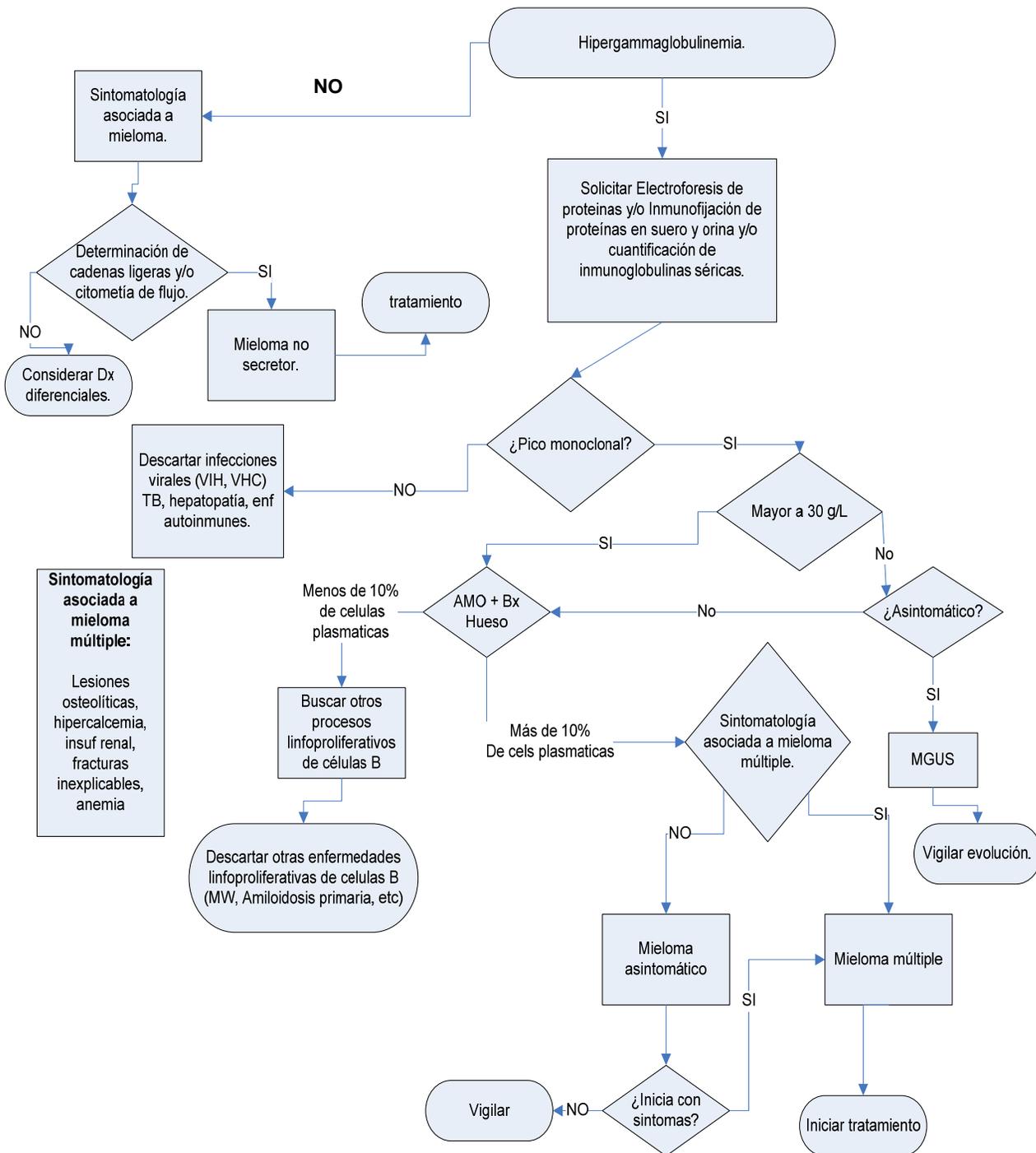


En pacientes que presenten una lesión incapacitante definitiva se recomienda el trámite de pensión temporal o definitiva.

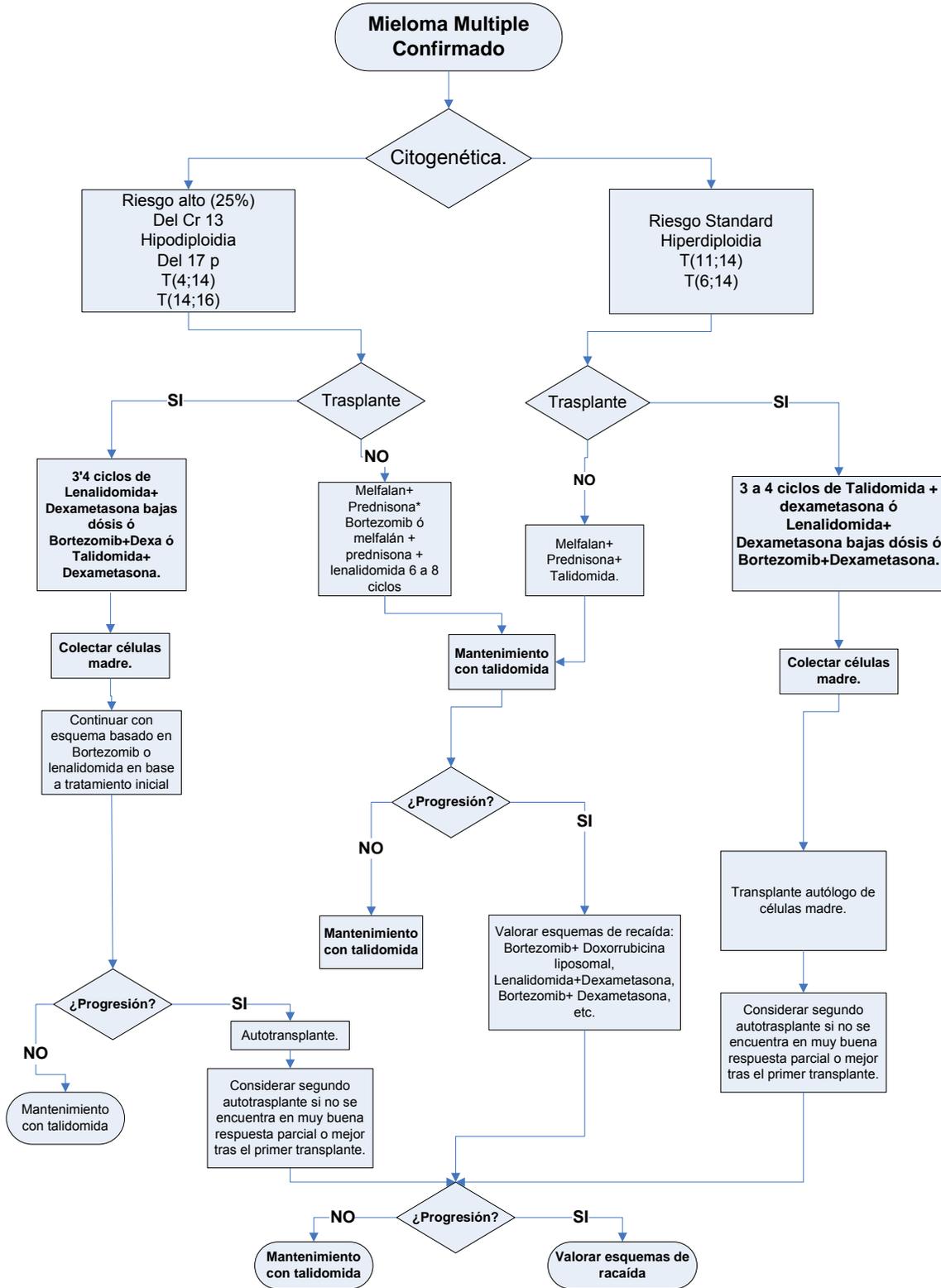
Punto de buena práctica

ALGORITMOS

1.- Diagnóstico de Mieloma Múltiple



2. Tratamiento de Mieloma Múltiple.



## 5. ANEXOS

### 5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre: diagnóstico, tratamiento, vigilancia y seguimiento de la dispepsia funcional en la población mayor de 20 años.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre dispepsia, en las siguientes bases de datos: Fisterra, Guidelines International Networks, Ministry of Health Clinical Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health of Clinical Excellence, National Library of Guidelines, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las Guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

#### Se seleccionaron 8 guías:

A Dispenzieri, R Kyle, G Merlini, JS Miguel, H Ludwig, R Hajek, A Palumbo, S Jagannath, J Blade, S Lonial, M Dimopoulos, R Comenzo, H Einsele, B Barlogie, K Anderson, M Gertz, JL Harousseau, M Attal, P Tosi, P Sonneveld, M Boccadoro, G Morgan, P Richardson, O Sezer, MV Mateos, M Cavo, D Joshua, I Tureson, W Chen, K Shimizu, R Powles, SV Rajkumar and BGM. Durie on behalf of the International Myeloma Working Group.- International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* (2009) 23, 215–224.

Anon. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple mieloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003(121): 749-757.

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillermin G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Watterwald M, Doumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in multiple mieloma: the experience of the Intergroup Francophone du Myelome. *Blood* 2007 (109): 3489-3495.

Gómez-Almaguer D, Cano-Castellanos R, Cedillo-de la Cerda JL, Garcés-Ruiz OM, Limón-Flores A, Vela Ojeda J et al. Guías Mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). *Hematología* 2010;11(1):40-62.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO* 2005;23:3412-3420.

International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-75.

Para las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia el proceso de búsqueda se llevo a cabo en: Medical desability advisor, PubMed, Cochrane Library, utilizando los términos y palabras clave; dyspepsia, functional dyspepsia, gastroduodenal disorders, nonulcer dyspepsia, functional gastrointestinal disorders, guidelines, dispepsia, dispepsia funcional, dispepsia no ulcerosa y dispepsia orgánica, la búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados, en idioma inglés y español, publicados a partir del 2000.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleo el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

## 5. ANEXOS

### 5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

#### Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá<sup>1</sup>. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

**ESCALA DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN UTILIZADA EN LA GUÍA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL IMSS (SHEKELLE).**

Categorías de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II ó recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II ó III

## 5. ANEXOS

### 5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

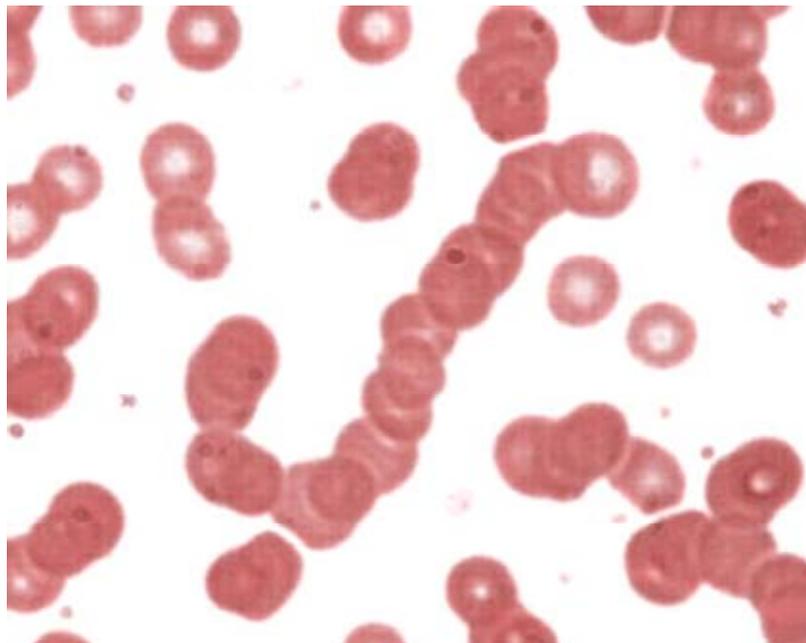
Parámetro	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Masa células tumorales	Baja	Media	Alta
IgG monoclonal	< 50 g/L		>70 g/L
IgA monoclonal	< 30 g/L		>50 g/L
Proteinuria Bence Jones	< 4 g/24h		>12 g/24h
Cálcio sérico	≤ 12 mg/dL		>12 mg/dL
Lesiones líticas	Ninguna o una		Avanzadas
A: creatinina < 2 mg/dL			
B: creatinina > 2 mg/DI			

Estadio	Criterios de clasificación	Supervivencia media
<i>Estadio I</i>	Beta <sub>2</sub> -microglobulina < 3.5 mg/L y albúmina sérica ≥ 35 g/L	Supervivencia media 62 meses
<i>Estadio II</i>	Beta <sub>2</sub> -microglobulina < 3.5 mg/L y albúmina sérica < 35 g/L	Supervivencia media 44 meses
<i>Estadio III</i>	Beta <sub>2</sub> -microglobulina ≥ 5.5 mg/L	Supervivencia media 29 meses

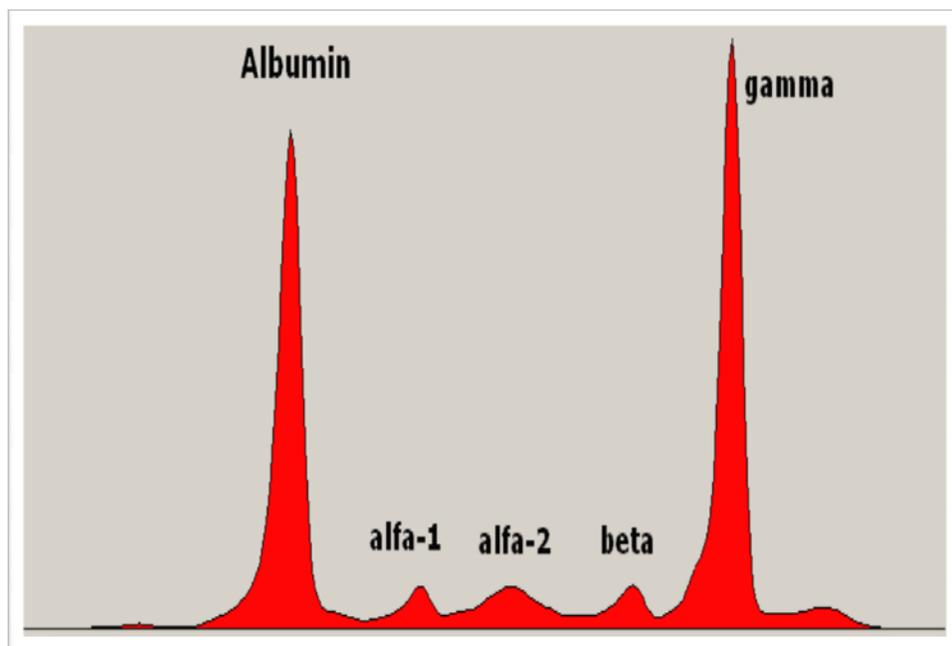
LABORATORIO Estudios iniciales	Estudios para establecer el diagnóstico.	Estudios para determinar la carga tumoral y el pronóstico	Estudios para valorar daño a órgano blanco	Estudios especiales en casos específicos
BHC VSG Viscosidad sérica Electrolitos séricos Calcio, urea, Cr Albúmina, ácido úrico EFP en sangre y orina Cuantificación de inmunoglobulinas  Radiografías de áreas afectadas.	AMO ±  Biopsia de Hueso  Inmunofijación en sangre y orina.  SOM	Cariotipo en médula ósea ó FISH.  Cuantificación de proteína monoclonal en sangre u orina  Calcio, albúmina β <sub>2</sub> microglobulina  SOM	BHC (anemia)  Urea, Cr, Depuración de Cr  Calcio Albúmina DHL PCR Cuantificación de Inmunoglobulinas en sangre SOM	Inmunohistoquímica en biopsia de hueso  Inmunofenotipo  Determinación de cadenas ligeras libres  Niveles de Vit B12 y ácido fólico  RM, TAC ó PET
RM.- Resonancia Magnética, TAC.- Tomografía Axial Computada, BHC.- Biometría Hemática Completa, AMO.- Aspirado de Médula Ósea, FISH.- <b>hibridación fluorescente in situ</b> . DHL.- Deshidrogenasa láctica, PCR.- Proteína C Reactiva, EFP.- Electroforesis de Proteínas, Cr.- Creatinina, VSG.- Velocidad de Sedimentación Globular, SOM.- serie ósea metastásica.				

<b>Manejo Integral del Paciente con Mieloma Múltiple</b>	<b>Servicios requeridos para el tratamiento integral del paciente</b>
<b>Servicios requeridos para el diagnóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematología</li> <li>• Hematopatología</li> <li>• Laboratorio Clínico e inmunológico</li> <li>• Radiología</li> </ul>
<b>Otras especialidades requeridas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrología, principalmente para valorar requerimiento de hemodiálisis urgente.</li> <li>• Oncología clínica/Radioterapia</li> <li>• Cirugía Ortopédica</li> <li>• Neurocirugía</li> <li>• Unidad acreditada para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.</li> </ul>
<b>Servicios de soporte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermeras especialistas en hematología u oncología</li> <li>• Enfermeras y médicos de apoyo para el tratamiento paliativo</li> <li>• Farmacia que cuente con apoyo de un centro de mezclas</li> <li>• Trabajo social</li> <li>• Grupos de apoyo al paciente</li> <li>• Psicología</li> </ul>

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>RC%</b>	<b>SLE, meses.</b>	<b>SG, meses.</b>
<b>Attal, et al</b>	200	22 vs 5	28 vs 18	57 vs 42
<b>Child, et al</b>	401	44 vs 9	32 vs 20	55 vs 42
<b>Bladé, et al</b>	216	30 vs 11	42 vs 34	67 vs 65
<b>Fernand, et al</b>	190	8.5 vs 7	25 vs 19	47.8 vs 47.6
<b>Barlogie, et al</b>	516	17 vs 15	25 vs 21	58 vs 53



**Figura 1.-** Frotis de sangre periférica de un paciente con Mieloma múltiple donde se observa el fenómeno de Rouleaux



**Figura 2.** Electroforesis de proteínas en donde se observa el pico monoclonal de la proteína M que orienta al diagnóstico de Mieloma Múltiple



**Figura 3.-** Radiografía lateral de cráneo donde se observan las lesiones osteolíticas clásicas con imagen en sacabocado



**Figura 4.-** Radiografía de Huesos largos donde se observan las lesiones osteolíticas características en los pacientes con Mieloma Múltiple.

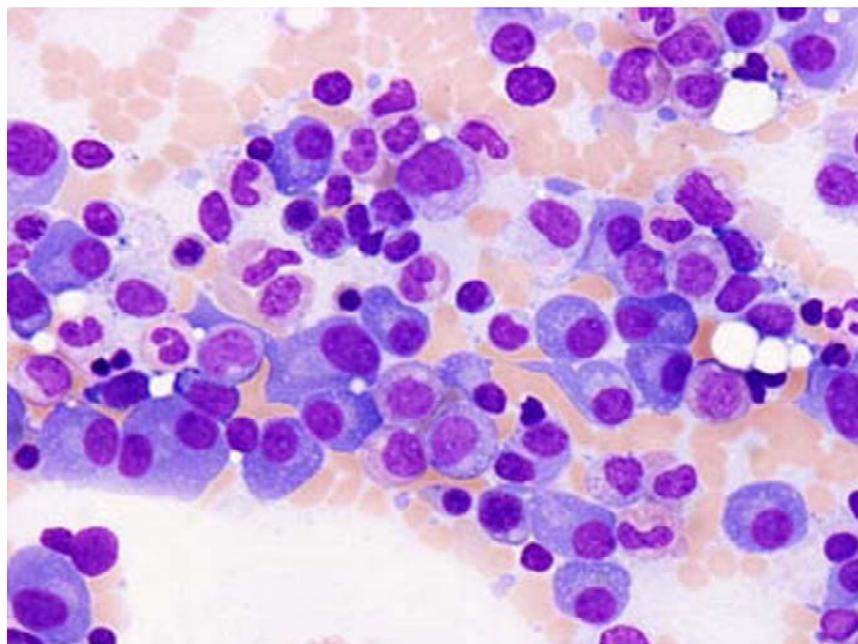


Figura 5.- Aspirado de médula ósea en el cual se observan células Plasmáticas.

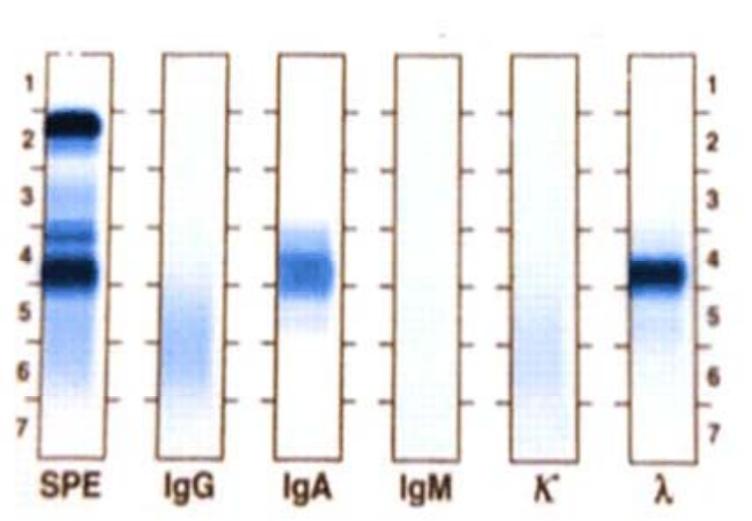


Figura 6.- Electroforesis por inmunofijación en un paciente con Mieloma Múltiple con IgA Lambda

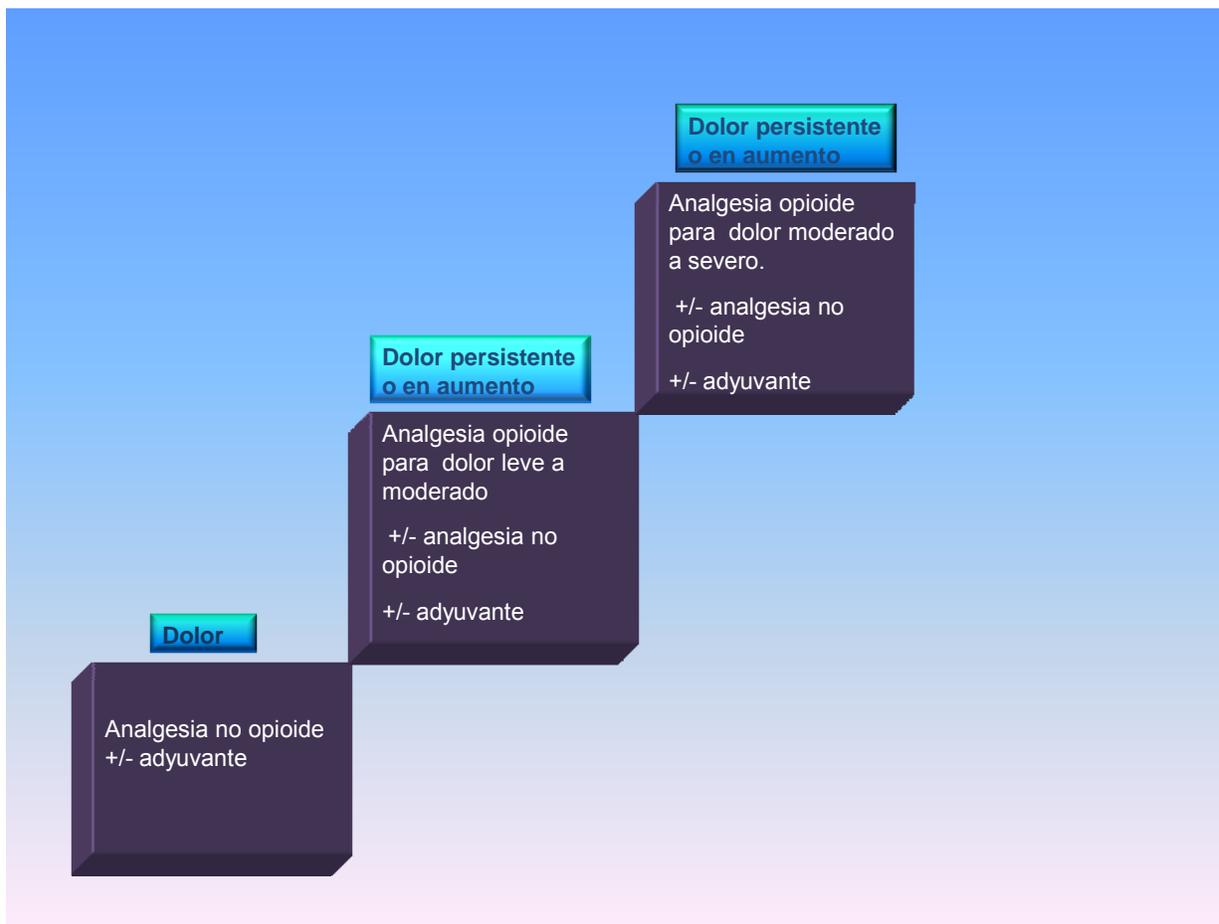


Figura 7.- Escala de tratamiento para el dolor de acuerdo a la Organización Mundial de la salud.

Anexo 10. Esquemas de Tratamiento con quimioterapia para pacientes con Mieloma Múltiple.

TABLA 10.1

Dexametasona dosis altas				
Fármaco	Dosis	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Dexametasona	40 mg	IV VO	Bolo o VO día	1-4, 9-12,17-20
4 ciclos completos, deben pasar 4 semanas entre cada ciclo completo de dexametasona.				

TABLA 10.2

Talidomida/ dexametasona.				
Fármaco	Dosis	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Dexametasona	40 mg	IV VO	Bolo o VO día	1-4, 9-12,17-20
Talidomida	200 mg	VO	Una toma al día	Continuo
4 ciclos completos, deben pasar 4 semanas entre cada ciclo completo de dexametasona.				

TABLA 10.3

Bortezomib / Dexametasona				
Fármaco	Dosis	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Bortezomib	1.3 mg	IV	Bolo 3 a 5 segundos	1,4,8 y 11
Dexametasona	40mg	VO	Una toma	1,4,8 y 11
1 ciclo cada 21 días, maximo 8 ciclos.				

TABLA 10.4

Lenalidomida / Dexametasona				
Fármaco	Dosis	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Lenalidomida	25 mg	VO	Una toma diaria	1-21
Dexametasona	40mg	IV/VO	Una toma ó bolo	1,8,15 y 21
1 ciclo cada 28 días, 4 ciclos previos a recoleccion de cels madre.				

TABLA 10.5

Melfalan / Prednisona				
Fármaco	Dosis	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Melfalan	0.15 mg/kg/día	VO	Una toma diaria	1 al 7
Prednisona	60 mg/día	VO	1 toma diaria	1 al 7
Repetir cada 6 semanas.				

TABLA 10.6

Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona / Bortezomib-Talidomida- Dexametasona				
Fármaco	Dosis	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	IV	IV directo en 15 minutos	1,4,8 y 11 3 primeros ciclos
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup>	IV	Infusión 1 hora	1 y 8 3 primeros ciclos
Dexametasona	40 mg	VO	Una toma los días señalados.	1,2,4,5,8,9,11 y 12 3 primeros ciclos
Bortezomib	1.0 mg/m <sup>2</sup>	IV	IV directo en 15 minutos	1,4,8 y 11 4to a 6to ciclo
Talidomida	100 mg	VO	1 toma diaria.	4to a 6to ciclo
Dexametasona	40 mg	VO	Una toma los días señalados	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 del 4to al 6to ciclo.
Dar ciclos cada 21 días. 6 ciclos en total.				

TABLA 10.7

Melfalan / Prednisona /Talidomida				
Fármaco	Dosis	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Melfalan	0.25 mg/kg	VO	Una toma los días indicados	1-4
Prednisona	2 mg/kg	VO	Una toma los días indicados	1-4
Talidomida	200 mg	VO	diario	Continuo
Dar ciclos cada 6 semanas, 4 a 6 ciclos.				

TABLA 10.8

Bortezomib / Melfalan / Prednisona				
Fármaco	Dosis/m <sup>2</sup> SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	VO	Una toma	1-4
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	VO	Una toma	1-4
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	IV	3 a 5 segundos bolo	1,4,8,11,22,25, 29,32.

Repetir cada 6 semanas por 4 ciclos. Después cada 5 semanas aplicando el bortezomib 1 dosis por semana, por 4 semanas y descansando la quinta.

TABLA 10.9

Bortezomib /Doxorrubicina PEG				
Fármaco	Dosis/m <sup>2</sup> SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Bortezomib	1.3 mg	IV	Bolo 3 a 5 segundos	1,4,8 y 11
Doxorrubicina PEG	30 mg	IV	Infusión 3 horas	Día 4

Dar ciclos cada 21 días

TABLA 10.10

MEDIDAS	200-500mL/h de Sol.	Vía	Modo de Uso
Hiperhidratación	Salina 0.9%	IV	Cada día por 1-5 días
Furosemide	20-40mg	IV	Posterior a la hidratación Cada 12 - 24h
Acido zoledrónico	4 mg	IV	Infusión de 15 a 30min dosis única Infusión de 2 a 4h dosis única
Pamidronato	60-90mg	IV	Cada 12-24h
Calcitonina	4-8mg IU/Kg	SC	Cada 24h x 5 días ó
Hudrocortisona	200-300mg	IV	Cada 24h x 4 días
Dexametasona	40mg	IV	

Anexo 11. Criterios de toxicidad de la OMS.

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neutrófilos x 10 <sup>9</sup> /l	2	1.5 – 1.9	1 – 1.4	0.5 – 0.9	< 0.5
Plaquetas X10 <sup>9</sup> /l	>100	75 – 99	50 – 74	25 – 49	< 25
Hemoglobina g/dl	Normal	10	8 – 10	6.5 – 7.9	< 6.5
Colesterol	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
AST/ALT	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Fosfatasa alcalina	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Mucositis oral	No	Eritema	Úlceras	Sólo dieta líquida	Dieta imposible
Vómito	No	Náusea	Vómito ocasional	Precisa tratamiento	Intratable
Diarrea	No	< 2 días	>2 días	Precisa tratamiento	Hemorragia/ Desequilibrio hidroelectrolítico
BUN	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Creatinina	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Proteinuria g/dl	No	< 0.3	0.3 – 1	> 1	Sd. Nefrótico
Hematuria	No	Microscópica	Macroscópica	Con coágulos	Uropatía obstructiva
Fiebre (°C)	No	< 38	A. – 40	>40	Con hipotensión
Alergia	No	Edema	Broncoespasmo	Requiere tratamiento	Anafilaxia
Cutánea	No	Eritema	Vesícula y prurito	úlceras	Necrosis
Pelo	No	Caída mínima	Moderada	Completa	Irreversible
Función cardiaca	No	FC >110x'en reposo	Disminución del FEVI > 20% del valor basal	ICC que responde a tratamiento	Taquicardia ventricular
Conciencia	Normal	Letargia eventual	Letargia <50%/día	Letargia >50%/día	Coma
Neuropatía	No	Parestesia y/o hiporreflexia	Severa	Intolerables y/o alteración motriz	Parálisis
Constipación	No	Mínima	Moderada	Distensión	Íleo paralítico

## ANEXO 12.

<b>INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON</b>	<b>puntaje</b>
IAM	1
Insuficiencia cardiaca	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Hemiplejia	2
Enfermedad respiratoria crónica	1
Conectivopatía	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Hepatopatía crónica moderada/severa	3
Diabetes sin lesión órganos diana	1
Diabetes con lesión órganos diana	2
Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Leucemia	2
Linfoma	2
Insuficiencia renal crónica	2
SIDA	6
Total	

## 5. ANEXOS

### 5.4 MEDICAMENTOS

Clave	Fármaco	Presentación	Indicaciones	Vía	Efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones
0104	Paracetamol	Tabletas 500mg	Analgésico y antipirético	VO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia, agranulocitopenia, pancitopenia, leucopenia, náusea, vómito, epigastralgia, somnolencia, ictericia, daño renal, daño hepático, necrosis hepática.</li> <li>• Hipersensibilidad, hepatopatía.</li> <li>• Busulfán, carbamazepina, colestiramina, diflunisal, isoniácida, warfarina, zidovudina.</li> </ul>
2106	Tramadol	Ámpula 100mg	Analgesia	IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión ortostática, insuficiencia circulatoria, taquicardia, sedación, temblor, crisis convulsivas, salivación, diaforesis, vómito.</li> <li>• Hipersensibilidad, intoxicación por alcohol, ingesta de sedantes y psicotrópicos, estados convulsivos.</li> <li>• Inhibidores de la monoaminoxidasa.</li> </ul>
2106	Tramadol	Cápsulas 50 mg	Analgesia	VO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión ortostática, insuficiencia circulatoria, taquicardia, sedación, temblor, crisis convulsivas, salivación, diaforesis, vómito.</li> <li>• Hipersensibilidad, intoxicación por alcohol, ingesta de sedantes y psicotrópicos, estados convulsivos.</li> <li>• Inhibidores de la monoaminoxidasa.</li> </ul>
1243	Metoclopramida	Solución inyectable 10mg/2 ml	Náusea, vómito. Reflujo gastroesofágico. Gastroparesia.	IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia, laxitud, vértigo, síntomas extrapiramidales.</li> <li>• Hipersensibilidad, oclusión intestinal, perforación intestinal, apendicitis aguda, síndrome extrapiramidal.</li> <li>• Psicotrópicos, barbitúricos, antihistamínicos, cloramfenicol, doxorubicina.</li> </ul>
1242	Metoclopramida	Tabletas 10mg	Náusea, vómito. Reflujo gastroesofágico. Gastroparesia	VO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia, laxitud, vértigo, síntomas extrapiramidales.</li> <li>• Hipersensibilidad, oclusión intestinal, perforación intestinal, apendicitis aguda, síndrome extrapiramidal.</li> <li>• Psicotrópicos, barbitúricos, antihistamínicos, cloramfenicol, doxorubicina.</li> </ul>

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE**

2195	<b>Ondasentrón</b>	Tabletas 8mg	Náusea y vómito secundarios a quimioterapia y radioterapia.	<b>VO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea, bochornos, hipo, hipertermia, elevación de AST y ALT, síntomas extrapiramidales, convulsiones, hipotensión, arritmias, bradicardia.</li> <li>• Hipersensibilidad.</li> <li>• Tramadol, propofol, furosemide.</li> </ul>
5428	<b>Ondasentrón</b>	Ámpula 8mg	Náusea y vómito secundarios a quimioterapia y radioterapia.	<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea, bochornos, hipo, hipertermia, elevación de AST y ALT, síntomas extrapiramidales, convulsiones, hipotensión, arritmias, bradicardia.</li> <li>• Hipersensibilidad.</li> <li>• Tramadol, propofol, furosemide.</li> </ul>
2100	<b>Buprenorfina</b>	Tableta sublingual 0.2mg	Analgesia	<b>VO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedación, náusea, vértigo, depresión respiratoria, dependencia física y psíquica, constipación, diplopia, retención urinaria</li> <li>• Hipersensibilidad, insuficiencia respiratoria o hepática graves.</li> <li>• Antidepresivos, barbitúricos, benzodiacepinas, neurolepticos, ketoconazol, inhibidores de proteasas.</li> </ul>
4026	<b>Buprenorfina</b>	Solución Inyectable 0.30mg/ml.	Analgesia	<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedación, náusea, vértigo, depresión respiratoria, dependencia física y psíquica, constipación, diplopia, retención urinaria</li> <li>• Hipersensibilidad, insuficiencia respiratoria o hepática graves.</li> <li>• Antidepresivos, barbitúricos, benzodiacepinas, neurolepticos, ketoconazol, inhibidores de proteasas</li> </ul>
0473	<b>Prednisona</b>	Tableta 5, 20 y 50mg	Mieloma múltiple primera línea	<b>VO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema, retención de sodio, pérdida de potasio, hipertensión arterial, hiperglicemia, acné, osteoporosis, catarata, glaucoma, úlcera péptica, Cushing, hirsutismo, aumento de peso, alteración de cicatrización de heridas, psicosis.</li> <li>• Hipersensibilidad, micosis sistémicas</li> <li>• Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, efedrina, estrógenos, diuréticos no ahorradores de potasio, cumarínicos, ácido acetilsalicílico.</li> </ul>
4241	<b>Dexametasona</b>	Ámpula 8mg.	Mieloma múltiple primera línea o refractarios	<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema, retención de sodio, pérdida de potasio, hipertensión arterial, hiperglicemia, acné, osteoporosis, catarata, glaucoma, úlcera péptica, Cushing, hirsutismo, aumento de peso, alteración de cicatrización de heridas, psicosis</li> <li>• Hipersensibilidad, micosis sistémicas</li> <li>• Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, efedrina, estrógenos, diuréticos no ahorradores de potasio, cumarínicos, ácido acetilsalicílico.</li> </ul>
3451	<b>Alopurinol</b>	Tabletas 300mg	Inhibidor de xantina oxidasa Hiperuricemia	<b>VO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulocitosis, trombocitopenia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hiperlipidemia, hipertensión, hematemesis, esteatorrea, hepatitis.</li> </ul>

4448	<b>Bortezomib</b>	Solución inyectable 3.5 mg	Inhibidor de proteasomas Mieloma múltiple primera línea o refractarios	IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad al componente, al boro o al manitol</li> <li>• 6-mercaptopurina, azatioprina, probenecid, clorpropamida, cumarínicos, fenitoína, teofilina, amoxicilina, ampicilina, ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloroetamina, ciclosporina, didanosina.</li> <li>• Neuropatía periférica, hipotensión, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar agudo, elevación de enzimas hepáticas, hepatitis, neumonitis, neumonía intersticial, trombocitopenia, náusea, vómito, síndrome de lisis tumoral.</li> <li>• Hipersensibilidad al componente, al boro o al manitol.</li> <li>• Hipoglicemiantes orales, amiodarona, antivirales, isoniacida, nitrofurantoina, estatinas.</li> </ul>
	<b>Doxorrubicina liposomal pegilada</b>	Solución inyectable	Mieloma múltiple primera línea o refractarios	IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatía, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, mielosupresión (neutropenia, anemia, trombocitopenia), reacciones secundarias a infusión (rash, dolor pectoral, fiebre, hipotensión, taquicardia, prurito.</li> <li>• Hipersensibilidad, embarazo, lactancia.</li> <li>• Ciclofosfamida, 6 mercaptopurina.</li> </ul>
	<b>Talidomida</b>	Tabletas 25, 50, 100 y 200 mg	Mieloma múltiple primera línea o refractarios	VO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogénesis, neuropatía periférica, constipación, xerostomía, temblores, ataxia, convulsiones, somnolencia, letargia, reducción del estado de alerta y concentración, síndrome de Steven Johnson, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, hipotiroidismo, elevación de enzimas hepáticas, hipotiroidismo</li> <li>• Hipersensibilidad, embarazo.</li> <li>• Alcohol, barbitúricos, clorpromazina, reserpina, acetilcolina, histamina, prostaglandina, serotonina, inhibidores de proteasas, griseofulvina, rifampicina, rifabutina, didanosina, zalcitabina, vincristina, fenitoína, carbamazepina.</li> </ul>
	<b>Lenalidomida</b>	Tabletas 5, 10, 15 y 25 mg	Mieloma múltiple primera línea o refractarios	VO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogénicidad, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, constipación, fatiga, insomnio, neutropenia, diarrea, náusea, astenia, cefalea, trombocitopenia, rash, hiperglicemia, edema periférico, disnea, neuropatía periférica</li> <li>• Hipersensibilidad, embarazo.</li> <li>• Warfarina, digoxina.</li> </ul>

<b>Melfalán</b>	Tabletas 2 mg	Mieloma múltiple primera línea o refractarios	<b>VO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielotoxicidad (neutropenia, trombocitopenia), anemia hemolítica, rash, urticaria, edema, neumonitis intersticial, estomatitis, hepatitis, náusea, vómito, diarrea, alopecia, elevación de urea</li> <li>• Hipersensibilidad, embarazo, lactancia.</li> <li>• Ácido nalidíxico, ciclosporina, vacunas con organismos vivos.</li> </ul>
<b>Ácido zolendróico</b>	Solución inyectable 4mg	Enfermedad ósea secundaria a mieloma, incluyendo osteopenia	<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal, osteonecrosis de mandíbula, dolor óseo, fatiga, fiebre, escalofríos, anemia, trombocitopenia, leucopenia, cefalea, ansiedad, insomnio, conjuntivitis, dolor óseo, hipofosfatemia, hipomagnesemia.</li> <li>• Hipersensibilidad, embarazo, lactancia.</li> <li>• Talidomida y fármacos nefrotóxicos.</li> </ul>
<b>Pamidronato</b>	Solución inyectable 30 y 90 mg	Enfermedad ósea secundaria a mieloma, incluyendo osteopenia	<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas pseudogripales, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, osteonecrosis de mandíbula, dolor osteomuscular, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfocitopenia, convulsiones, confusión, conjuntivitis, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania), cefalea, insomnio, somnolencia.</li> <li>• Hipersensibilidad, embarazo o lactancia.</li> <li>• Talidomida y fármacos nefrotóxicos.</li> </ul>

## 6. GLOSARIO.

**Bifosfonatos.-** Medicamentos cuya función principal es la inhibición de la actividad de los osteoclastos, bloqueando la formación de estos y la inducción de apoptosis. Esto con el objetivo de reducir el número de fracturas óseas y reduciendo la necesidad de radioterapia.

**Bortezomib.-** Inhibidor del proteosoma que induce apoptosis de las células de mieloma, se le atribuye incremento de la actividad de los osteoblastos y nueva formación de tejido óseo.

**Cariotipo.-** Estudio citogenético que habitualmente se realiza con células obtenidas de la médula ósea con el propósito de buscar alteraciones cromosómicas.

**Enfermedad Estable** = no cumple criterios de los mencionados anteriormente ni presenta progreso de la enfermedad.

**Fractura inminente:** Alteración ósea que condiciona una fractura.

**FISH.-** (Fluorescence in situ hybridization) Técnica de Inmunofluorescencia que incrementa la detección de alteraciones cromosómicas a un 90%, reportándose por este método un 55 a 70% alteración del cromosoma 14q32, 11q33 en 15-18%, 16q23 en 5%, 4p16.3 en 15%, 6p21 en 3% y 20q11 en 2%.

**Gammapatía monoclonal.-** Producción de una proteína de tipo monoclonal denominada proteína M que puede ser secundaria a trastornos proliferativos de tipo clonal que afectan a los linfocitos ó células plasmáticas.

**Gammapatía policlonal.-** Producción de una proteína IgG, IgA, IgM, que deriva de varias clonas de linfocitos ó células plasmáticas reactivas.

**Hipergamaglobulinemia.-** Exceso en la producción de inmunoglobulinas.

**Hipercalcemia.-** Se define como un nivel de calcio corregido > 11.5 mg/dL debido a un incremento en la reabsorción ósea, formación ósea disminuída, disminución de la función renal.

**Inmunomoduladores.-** Ejemplo: Talidomida, lenalidomida. Es un medicamento con efecto antiangiogénico, favorecen la apoptosis de las células de mieloma y la actividad citotóxica de los linfocitos antitumorales.

**Inmunofenotipo.-** Determinación de marcadores celulares que son antígenos de diferenciación localizados en la membrana celular siendo los más frecuentes en las células de mieloma CD38 y CD 138.

**Inmunohistoquímica.**- Determinación de marcadores celulares en el tejido biopsiado.

**Inducción a la remisión:** Tratamiento inicial de la enfermedad con el objetivo de lograr una respuesta completa.

**La Radiculopatía.**- Condición clínica que resulta de un colapso vertebral que ocasiona compresión de un nervio ó de expansión tumoral en las vértebras y pueden favorecer un síndrome de compresión medular, el cual es una urgencia médica.

**Macroglobulinemia de waldeström.**- Transtorno linfoproliferativo de tipo monoclonal que afecta a los linfocitos B y se caracteriza por la producción elevada de IgM.

**Mieloma Múltiple refractario.**- Paciente con diagnóstico de mieloma múltiple que ha recibido múltiples esquemas de tratamiento sin lograr remisión de la enfermedad.

**Muy buena respuesta parcial** = Proteína M detectable en suero y orina detectadas por inmunofijación pero no en electroforesis ó reducción de 90% en electroforesis ó disminución de la proteína M sérica + niveles de proteían M urinaria menor a 100 mg en 24 horas.

**Plasmocitoma:** Es una infiltración de células plasmáticas delimitada, puede afectar tejido óseo ó tejidos blandos (extramedular), puede ser único en aquellos pacientes sin datos de enfermedad a otro nivel ó varios en los pacientes con mieloma múltiple.

**Plasmocitoma solitario:** Plasmocitoma único que afecta tejido óseo.

**Plasmocitoma extramedular:** Plasmocitoma que afecta tejidos blandos.

**Recaída.**-Reactivación de la enfermedad después de haber logrado una respuesta completa.

**Remisión completa**= Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de plasmocitomas en tejidos blandos y menos de 5% de células plasmáticas en suero.

**Remisión completa estricta** = Remisión completa + radio normal de cadenas ligeras en plasma + ausencia de células clonales en médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

**Respuesta parcial** = más de 50% de reducción de proteían M sérica y reducción de la proteína M urinaria de 24 horas en 90% o menor a 200 mg. Sí esta no se puede realizar debe buscarse una disminución mayor a 50 % entre cadenas ligeras implicadas y no implicadas. Si esta no se puede realizar tampoco disminución mayor a 50% en el número de células plasmáticas si la cuenta inicial era de 30% o más. Disminución mayor de 50% e tamaño en losplasmocitomas presentes en tejidos blandos.

**Síndrome de hiperviscosidad:** Condición clínica producido por el exceso de inmunoglobulina principalmente IgM con una viscosidad sérica mayo a 4 centipoises y que se caracteriza por estado confusional, cefalea, visión borrosa, edema de papila, vasos retinianos en "salchicha", disnea y falla cardiaca.

**Síndrome de compresión medular:** Se caracteriza por la compresión de la médula espinal ya sea por compresión secundaria a un plasmocitoma óseo ó extramedular ó aplastamiento vertebral y se manifiesta por: debilidad o parestesia de miembros inferiores, alteraciones de motilidad intestinal ó vesical.

**Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.-** Modalidad terapéutica que se realiza con el propósito de curar la enfermedad, tiene tres modalidades principales que son: autólogo, singénico, alogénico y que consiste en el trasplante de células progenitoras obtenidas de la médula osea ó de la sangre periférica con previa movilización y criopreservación de las células posterior a un esquema de acondicionamiento (dosis altas de quimioterapia).

**Tratamiento paliativo.-** Tratamiento otorgado al paciente con el propósito de mejorar su calidad de vida durante la evolución de la enfermedad, cuando esta no ha logrado una adecuada respuesta.

**Xifoplastía .-** Técnica de vertebroplastía especializada empleada que permite recolocar el cuerpo vertebral a su sitio original con el propósito de mejorar el dolor y la actividad funcional.

**Vertebroplastía.-** Técnica en la cual se inyecta cemento óseo de forma percutánea hacia el cuerpo vertebral para mejorar el dolor ó estabilizar, con el fin de mejorar de forma rápida los síntomas de dolor en el paciente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. A Dispenzieri, R Kyle, G Merlini, JS Miguel, H Ludwig, R Hajek, A Palumbo, S Jagannath, J Blade, S Lonial, M Dimopoulos, R Comenzo, H Einsele, B Barlogie, K Anderson, M Gertz, JL Harousseau, M Attal, P Tosi, P Sonneveld, M Boccadoro, G Morgan, P Richardson, O Sezer, MV Mateos, M Cavo, D Joshua, I Turesson, W Chen, K Shimizu, R Powles, SV Rajkumar and BGM Durie on behalf of the International Myeloma Working Group.- International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* (2009) 23, 215–224
2. Alavanja MCR, Blair A, Merkle S, et al. Mortality among agricultural extension agents. *Am J Industr Med* 1988;14:167–176.
3. Anon. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple mieloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003(121): 749-757.
4. Attal M, haroseau JL, Facon T, Guiloth F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *NEJM* 2003; 349(26):2495-502.
5. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Hulin C, Benbouker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(10):3289-94
6. Attal M, Moreau Ph, Avet-Loiseau H, et al. Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Hematology* 2007; 311-316
7. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillerm G, Benbouker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Watterwald M, Doumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroup Francophone du Myelome. *Blood* 2007 (109): 3489-3495.
8. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL, Minvielle S, Bataille R. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 2002(99): 2185-2191
9. Azais I, Brault R, Debais F. New treatments for myeloma. *Joint Bone Spine* 2010;77: 20-26.
10. Barthl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic Classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 1987(87): 342-355
11. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, Geroge S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(8) 488-93.
12. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, et al. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence. *Blood* 1999;94:1174-1182.
13. Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(7):1474-1478.
14. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-1893.
15. Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leukemia and Lymphoma* 1998;30:493-501.
16. Bladé J, Rosiñol L, Ciberia MT, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 115: 3655-63.
17. Bredella, M.A., Steinbach, L., Caputo, G., Segall, G. & Hawkins, R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2005 184, 1199–1204.
18. Breitzkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1925–1932.
19. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, Silverman DT, Hayes RB, Swanson GM, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer* 1999;85:2385-2390.
20. Brunning RD, McKenna RW. Plasma cell dyscrasias and related disorders. In: Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, D.C. 1994.
21. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schinaca F, et al. A comparison allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356(11):1110-20.
22. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, Perrone G, Petrucci M, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone vs thalidomide-dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood* 2007;110.
23. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone vs vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 2005; 106, 35-39.
24. Collins, C. Multiple myeloma. In: *Imaging in Oncology* (ed. By J.E. Husband & R.H. Resnik), (1998) Vol 2.

25. Collins, C.D. (2005) Problems monitoring response in multiple myeloma. *Cancer Imaging*, 5(Suppl.), S119–S126
26. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: An Overview of 6663 patient from 27 randomized trials. Myeloma trialist Collaborative group. *J Clin Oncol* 1998 16(12):3832-42.
27. Correa A, Jackson L, Mohan A, et al. Use of hair dyes, hematopoietic neoplasms, and lymphomas: a literature review. II. Lymphomas and multiple myeloma. *Cancer Invest* 2000;18:467-479.
28. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-32.
29. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol* 1992;10: 587-590.
30. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple myeloma. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 4th Ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:2372-2437.
31. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
32. Eriksson M, Karlsson M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br J Industr Med* 1992;49:95–103.
33. Espersen F, Birgens HS, Hertz JB, et al. Current patterns of bacterial infection in myelomatosis. *Scand J Infect Dis* 1984;16:169-173.
34. Fonseca R, Barlogie B, Bataile R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, Davies FE, Drach J, Greipp PR, Kirsch IR, Kuehl WM, Hernández JM, Minvielle S, Pilarski LM, Shaughnessy JD, Jr., Stewart AK, Avet-Loiseau H. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004 (64):1546-1558.
35. Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma: a prospective, randomized, placebo controlled, double blind trial. *Arch intern med*. 1995; 155: 2069-74.
36. Goedert JJ Epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000;27:390-401.
37. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Hohaus S, Haas R. Factors influencing collection of peripheral blood collection of peripheral blood progenitor cells following high dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1997;98:736-744.
38. Gómez-Almaguer D, Cano-Castellanos R, Cedillo-de la Cerda JL, Garcés-Ruiz OM, Limón-Flores A, Vela Ojeda J et al. Guías Mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). *Hematología* 2010;11(1):40-62.
39. Gramenzi A, Buttino I, D'Avanzo B, et al. Medical history and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer* 1991;63:769-772.
40. Greipp PR, Leong T, Bennet JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, Oken MM, Kay NE, Van Ness B, Kyle RA. Plasmablastic morphology- an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by The ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood* 1198 (91): 2501-2507.
41. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81:3382-3387.
42. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
43. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO* 2005;23:3412-3420.
44. Hardiman KL, Horn S, Manoharan A, et al. Rheumatic autoantibodies in the sera of patients with paraproteins. *Clin and Exp Rheumatology* 1994;12:363–368.
45. Hardiman KL, Horn S, Manoharan A, et al. Rheumatic autoantibodies in the sera of patients with paraproteins. *Clin and Exp Rheumatology* 1994;12:363–368.
46. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 1995;48:260-266.
47. Hu K, Yahalon J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumor. *Oncology* 2000; 14: 101-111.
48. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, Berenson J, Brven S, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group consensus Statement. *Leukemia* 2008;22(8):2387-95.
49. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-757.
50. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlaht U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chr Diseases* 1978;31:6916.
51. Jadvar, H. & Conti, P.S. (2002) Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiology*, 31, 690–694.
52. Jaganath S, BGM D, Wolf J, camacho E, Mazumder A, Crowley J, et al. Long-term follow up of patients treated with bortezomib alone in combination with dexamethasone as front line for multiple myeloma. *Blood* 2006;108(11):238<sup>a</sup>-239<sup>a</sup>
53. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005; 103: 1195-200.
54. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'brien PC, Holley KE, Treatment of renal failure associated with multiple myeloma : plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch inter Med*. 1990;150:863-869.
55. Kacprowicz R, Lloyd J. Electrolyte Complications of Malignancy. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010;24: 553–565
56. Kato, T., Tsukamoto, E., Nishioka, T., Yamazaki, A., Shirato, H., Kobayashi, S., Asaka, M., Imamura, M. & Tamaki, N. (2000) Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clinical Nuclear Medicine*, 25, 870–873.
57. Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997;32:510-516.

58. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994;53:207-212.
59. Koessel SL, Theis MK, Vaughan TL, et al. Socioeconomic status and the incidence of multiple myeloma. *Epidemiology* 1996;7:4-8.
60. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 1: 183-96.
61. Koreth J, Cutler SC, Djulbegovic B, et al. High dose therapy with single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma? Long term results from a single institution series. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(suppl 1):S147.
62. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-2520.
63. Kyle RA, Hertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
64. Kyle RA, Rajkumar V. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2962-2972.
65. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-2590.
66. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Eng J Med* 2002;346:564-569.
67. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jaganath S, et al. American society of Oncology 2007 clinical practice guidelines update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2464-72.
68. Kyle, Robert. Diagnosis and treatment of Multiple Myeloma in 2010. *Revista de Hematología*. Vol 11; 1, Enero-Marzo 2010, 30-39.
69. Kyrtonis MC, Maltezas D, Tzenou T, Kouliris E, Bradwell AR. Staging systems and prognosis factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46:110-117.
70. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, et al. Occupation and lymphoid neoplasms. *Br J Cancer* 1989;60:385-388.
71. Lackner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol* 1973;10:125-133
72. Lecouvet, F.E., Malghem, J., Michaux, L., Maldague, B., Ferrant, A., Michaux, J.L. & Vande Berg, B.C. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *British Journal of Haematology*. 1999 106, 35-39.
73. Lecouvet, F.E., Malghem, J., Michaux, L., Michaux, J.L., Lehmann, F., Maldague, B.E., Jamart, J., Ferrant, A. & Vande Berg, B.C. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology*, 1997 (204), 201-205
74. Lecouvet, F.E., Vande Berg, B.C., Malghem, J. & Maldague, B.E. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2001 (5), 43-55.
75. Lecouvet, F.E., Vande Berg, B.C., Michaux, L., Jamart, J., Maldague, B.E. & Malghem, J. Development of vertebral fractures in patients with multiple myeloma: does MRI enable recognition of vertebrae that will collapse? *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1998(22): 430-436.
76. Lecouvet, F.E., Vande Berg, B.C., Michaux, L., Malghem, J., Maldague, B.E., Jamart, J., Ferrant, A. & Michaux, J.L. Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology*.1998 209, 653-660.
77. Lichtman M, et al. *Williams Hematology*. Ed Mac Graw-Hill Medical, 7a. ed. 2006:pp 1501-1534.
78. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113(15):3435-42
79. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):558-67.
80. Menta J. Cost effectiveness of bortezomib in the treatment of advanced multiple myeloma. *Managed Care Interface* 2004;17(9):52-61.
81. Montella M, Crispo A, Friegeri F, et al. HCV and tumours correlated with immune system: a case control study in area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001;25:775-781.
82. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Intergroupe Francophone du Myelome. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Final analysis of the intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731-735.
83. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1211-1225.
84. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*. 1996; 100:624-628.
85. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus Bortezomib compared with Bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma; combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3895-901.
86. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral Melphalan and Prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with Melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9513): 825-31.
87. Palumbo A. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423.

88. Palumo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma; ten years later. *Blood* 2008; 111: 3968-77
89. Pearce NE, Smith AH, Howard JK, et al. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer* 1986;54:493-500.
90. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981;71:935-940.
91. Peterson LC, Brown BA, Crosson JT, Mladenovic J. Application of the inmunoperoxidasa technic to bone marrow trephine biopsies in the classification of patients with monoclonal gammopathies. *Am J Clin Pathol* 85 1986: 688-693.
92. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow transplant.* 1999;23:1267-1272.
93. Rajkumar SV, Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood.* 2005;106:2-3.
94. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalana J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, Randomized, double blind, placebo controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with deametasone as inicial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J clin Oncol* 2008; 26(13): 2171-7
95. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J et al. cyclophosphamide, bortezomib and dexametasone inductio for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23(7): 1337-41.
96. Riccardi A Gobbi PG, Ucci G, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991;27:1401-1405.
97. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
98. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 2977-81.
99. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexametasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
100. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 22(8): 1479-84.
101. Roodman GD. Diagnosis and treatment of myeloma bone disease. In: Rajkumar V, Kyle RA, eds. *Treatment of Multiple Myeloma and Related Disorders.* New York, NY: Cambridge University Press; 2009:64-76.
102. Saif MW, Allegra CJ, Greenberg B. Bleeding diathesis in multiple myeloma. *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10:657-660.
103. San Miguel JF, Schlang R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kroppf M, et al. Bortezomib plus Melphalan and prednisone for inicial treatment of MM. *N Engl J Med* 2008;359(9):906-17.
104. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ, et al. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;96:47-50.
105. Schirrmeister, H., Bommer, M., Buck, A.K., Muller, S., Messer, P., Bunjes, D., Dohner, H., Bergmann, L. & Reske, S.N. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2002; 29,361-366.
106. Schirrmeister, H., Buck, A.K., Bergmann, L., Reske, S.N. & Bommer, M. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2003 18, 841-845.
107. Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes reserch for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006;42:1671-1683.
108. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol* 2001;11:249-254.
109. Stephanie J, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high dose dexametasone in patients with relapsed multiple myeloma. Result from the apex study. *Br J Haematol* 2008;143:S11-S19.
110. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, Ballester O, Noga S, Rugo H, et al. Purging of autologous peripheral blood item cells using CD 34 selection does not improve overall or progresión free survival alter high dose chemotherapy for multiple myeloma: Results of a multicenter randomized controlled trial. *J clon Oncol* 2001;19(17):3771-9.
111. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* IARC: Lyon, 2008:202-207.
112. Terpos E, Cibeira MT, Blade J, Ludwig H. Management complications in multiple myeloma. *Sem Hematol.* 2009;46:176-189.
113. UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology (2004) Guidelines on the diagnosis an management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004;115:681-700
114. Vela-Ojeda J. Intermediate doses of melphalan than dexametasone are better than VAD chemotherapy for the treatment of primary plasma cell leukemia. *Ann Hematol* 2002;81:262-267.
115. Vela-Ojeda J. Multiple myeloma associated amyloidosis is an independent high-risk prognostic factor. *Ann Hematol* 2009;88(1):59-66.
116. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexametasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42.
117. Wing S, Richardson D, Wolf S, et al. A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. *Ann Epidemiol* 2000;10:144-153.

## 8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

### Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. María del Carmen Villalobos González	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Cecilia Esquivel González	Analista Coordinador Comisionado UMAE HE CMNR

## 9. COMITÉ ACADÉMICO.

### Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Gonzalo Pol Kippes	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

## 10. DIRECTORIOS.

### Directorio sectorial.

**Secretaría de Salud.**

Dr. José Ángel Córdova Villalobos.

**Secretario de Salud.**

**Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS.**

Mtro. Daniel Karam Toumeh.

**Director General.**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE.**

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares.

**Director General.**

**Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF.**

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín.

**Titular del organismo SNDIF.**

**Petróleos Mexicanos / PEMEX.**

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza.

**Director General.**

**Secretaría de Marina.**

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza.

**Secretario de Marina.**

**Secretaría de la Defensa Nacional.**

General Guillermo Galván Galván.

**Secretario de la Defensa Nacional.**

**Consejo de Salubridad General.**

Dr. Enrique Ruelas Barajas.

**Secretario del Consejo de Salubridad General.**

### Directorio institucional.

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

Dr. Santiago Echevarría Zuno

**Director de Prestaciones Médicas**

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

**Titular de la Unidad de Atención Médica**

Dr. Mario Madrazo Navarro

**Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad**

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

**Coordinadora de Áreas Médicas**

## 10. DIRECTORIOS

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez <b>Subsecretaria de Innovación y Calidad y Presidenta del Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica</b>	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Avila <b>Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud</b>	
Dr. Julio Sotelo Morales <b>Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad</b>	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg <b>Comisionado Nacional de Protección Social en Salud</b>	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González <b>Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud</b>	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin <b>Representante del Consejo de Salubridad General</b>	Titular
General de Brigada Médico Cirujano Víctor Manuel Rico Jaime <b>Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional</b>	Titular
Contralmirante SSN MC Miguel Ángel López Campos <b>Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México</b>	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno <b>Director Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo <b>Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado</b>	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate <b>Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos</b>	Titular
Lic. Ma. de las Mercedes Gómez Mont Urueta <b>Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b>	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci <b>Comisionado Nacional de Arbitraje Médico</b>	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García <b>Director General de Calidad y Educación en Salud</b>	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre <b>Director General de Evaluación del Desempeño</b>	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy <b>Directora General de Información en Salud</b>	Titular
M en A María Luisa González Rétiz <b>Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</b>	Titular; suplente del presidente del CNGPC
Dr. Octavio Rodrigo Martínez Pérez <b>Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Chihuahua</b>	Titular 2009-2010
Dra. Elvia E. Patricia Herrera Gutiérrez <b>Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios de Salud del Estado de Durango</b>	Titular 2009-2010
Dr. Ramón Armando Luna Escalante <b>Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Michoacán</b>	Titular 2009-2010
Acad. Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero <b>Presidente de la Academia Nacional de Medicina</b>	Titular
Acad. Dr. Jorge Elías Dib <b>Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía</b>	Titular
Dra. Mercedes Juan <b>Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud</b>	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina</b>	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales</b>	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simon Sauma <b>Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados</b>	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda <b>Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud</b>	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román <b>Director de Evaluación de Tecnologías en Salud de CENETEC y Secretario Técnico del Comité Nacional de GPC</b>	Secretario Técnico