

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

¿NECESITAN TRATAMIENTO A MEDIO PLAZO LOS MM ASINTOMÁTICO EN EL HUMV?

DO ASYMPTOMATIC MULTIPLE
MYELOMA PATIENTS NEED LONG-
TERM TREATMENT AT HUMV?

Autor/a: LIDIA MATE MARTIN

Director/es: ENRIQUE M. OCIO SAN MIGUEL
CARMEN MONTES GAISÁN

Santander

Junio 2025

INDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	
1. VISION GENERAL DEL MM	5-6
1.1 EPIDEMIOLOGIA	7
1.2 MANIFESTACIONES CLINICAS Y PATOGENIA.....	7-8
1.3 PRONÓSTICO.....	8-9
1.3.1 ESTUDIO CITOGENETICO.....	10
1.3.2 ESTUDIO INMUNOFENOTIPO	10
1.4 PRONÓSTICO MM	11
2. GAMMAPATIAS CLONALES ASINTOMATICAS	
2.1 MGUS/GMSI.....	9
2.2 SMM	9-10
2.3 CLASIFICACION DE RIESGO DEL SMM (PETHEMA, MAYO CLINIC Y IMWG 20/20, IMWG20/20 con citogenética, IMWG20/20 más específica)	
2.3.1 IMWG20/20	1
2.3.2 MAYO CLINIC	11
2.3.3 PETHEMA.....	1
2.3.4 MIELOMA “EVOLVING”	11-12
3. HIPÓTESIS.....	13
4. OBJETIVOS	13
5. METODOLOGÍA	14
6. RESULTADOS	
6.1 Caracterización de los pacientes diagnosticados de MMQ en el HM en los últimos años	16-17
6.2 Determinar los criterios de riesgo y el patrón evolving de estos..... pacientes.....	17-18
6.3 Evaluar en cuantos pacientes se inició tratamiento y establecer.... la causa por la que se decidió	18-21
6.4 Ver la evolución de los pacientes de alto riesgo para establecer si el.. uso precoz de tratamiento influye o no en su pronóstico	21-22
7. DISCUSION Y CONCLUSION.....	23
8. AGRADECIMIENTOS.....	24
9. BIBLIOGRAFIA	25-26
10. ANEXOS.....	27

RESUMEN

El MMQ constituye una entidad intermedia entre GMSI y MMQ.

No todos se tratan, por ello, en este trabajo hemos analizado la necesidad de tratamiento de algunos de estos pacientes con MMQ y, fundamentalmente identificado aquellos pacientes que se beneficiarían de tratamiento, cuestión que se ha evaluado de forma intensa en los últimos años.

Para ello, se ha clasificado a los pacientes del HUMV en base a las escalas diagnósticas de riesgo de MMQ y a la presencia de patrón evolving (Hb, CM y CL). A su vez, se ha estudiado la evolución de todos los pacientes, centrándose en cuantos se han tratado (n=10) y su motivo. Aunque nuestra cohorte ha sido limitada (n=40), los resultados sugieren que los pacientes tratados mostraron una supervivencia global superior, independientemente de su clasificación inicial como alto riesgo o presencia de patrón evolving. No obstante, debido al tamaño muestral y al número de eventos, las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística. La influencia de factores no hematológicos, como comorbilidades o edad avanzada, podría haber afectado los resultados. A pesar de ello, este estudio respalda la hipótesis de que el tratamiento temprano puede mantener el estado asintomático y prolongar la supervivencia. Futuros estudios con mayores poblaciones y seguimiento prolongado serán necesarios para confirmar estos hallazgos. En conclusión, el tratamiento dirigido en el MMQ de alto riesgo parece ser una opción prometedora para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: mieloma múltiple quiescente, tratamiento precoz, alto riesgo, supervivencia global, patrón evolving.

ABSTRACT

Smoldering Multiple Myeloma (SMM) represents an intermediate entity between Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and Multiple Myeloma (MM). Not all patients require treatment; therefore, in this study, we analyzed the need for treatment in some of these SMM patients, and primarily identified those who would benefit from treatment—an issue that has been intensely evaluated in recent years. To this end, patients at HUMV were classified based on SMM risk

stratification scales and the presence of evolving pattern (Hb, M-protein, and plasma cells). Additionally, the clinical course of all patients was studied, focusing on how many received treatment (n=10) and the reasons behind it.

Although our cohort was limited (n=40), the results suggest that treated patients showed superior overall survival, regardless of their initial high-risk classification or presence of an evolving pattern. However, due to the sample size and number of events, the observed differences did not reach statistical significance. The influence of non-hematological factors, such as comorbidities or advanced age, may have affected the outcomes. Nevertheless, this study supports the hypothesis that early treatment may help maintain an asymptomatic state and prolong survival. Future studies with larger populations and extended follow-up will be necessary to confirm these findings. In conclusion, targeted treatment in high-risk SMM appears to be a promising option to improve the prognosis of these patients.

Keywords: smoldering multiple myeloma, early treatment, high risk, overall survival, evolving pattern

INTRODUCCIÓN

1. VISIÓN GENERAL DEL MM

Las gammopatías monoclonales se definen por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero y/u orina producida por un clon de células plasmáticas aberrantes (CP: punto final del linaje de linfocitos B). El concepto de monoclonalidad significa que estas células anormales producen un único tipo de cadena pesada y/o ligera de la Inmunoglobulina, denominada CM (componente monoclonal), paraproteína o proteína M.

Dentro de estas, el MM se define como una discrasia de CP con origen proliferativo inicial en la MO con un CM (habitualmente es IgG (50% casos) o IgA (20% casos)) (*Peña-Celaya et al., 2020*), junto con evidencia de daño orgánico identificado con el acrónimo CRAB: Anemia, Hipercalcemia, Insuficiencia renal y lesiones óseas. También pueden aparecer otros síntomas como la hiperviscosidad o la presencia de plasmocitomas extramedulares.

En lo que se refiere a su tratamiento, se trata de una de las enfermedades tumorales en las que ha habido mayores avances en los últimos años, con la aprobación de más de 15 fármacos diferentes, lo que ha llevado a una gran mejora en la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

Con respecto a su patogenia, el MM aparece de forma invariable como evolución de formas premalignas como la GMSI y MMQ, hayan sido diagnosticadas previamente o no. La GMSI se caracteriza por presencia de una proteína monoclonal <3.0 g / dL (o componente M urinario >500 mg/24h) e infiltración en la médula ósea de células plasmáticas monoclonales $<10\%$. El MMQ es la etapa intermedia precursora de MM. Tienen un nivel más alto de proteína monoclonal >3.0 g / dL y/o más células plasmáticas anormales en la médula ósea $>10\%$ y $<60\%$. Ambos casos son formas asintomáticas por lo que no pueden presentar criterios CRAB u otros indicadores de mieloma activo (Tabla 1).

	Monoclonal Gammopathy of uncertain significance (MGUS)	Smouldering Multiple Myeloma (SMM)	Symptomatic Multiple Myeloma
M-spike	< 3 g/dL serum AND	< 3 g/dL serum AND/OR	Present (serum/urine) AND
Plasma cell BM infiltration	< 10% AND	10-59% AND	> 10% ^b AND
Myeloma-defining event	Absent	Absent	Present

(Rajkumar et al., 2014))

Tabla 1. Criterios diagnósticos de GMSI, MMQ y MM activo

- **El diagnóstico de MM se basa en lo siguiente**
 1. Plasmocitosis clonal en la medula ósea >10% o biopsia con presencia de plasmocitoma
 2. Presencia de un componente monoclonal en suero y/o orina
 3. Presencia de algún evento definitorio de mieloma:
 - Evidencia de daño orgánico por el proceso
 - ✓ Hipercalcemia >11 mg/dL o 1 mg/dL por encima del límite normal
 - ✓ Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica >2 mg/dL
 - ✓ Anemia: Hb<10 g/dL o 2 g/dL por debajo del límite normal
 - ✓ Lesiones óseas: una o más en Rx, TC o PET-TC
 - Aparición de biomarcadores que implican un ultra-alto riesgo de progresión a MM sintomático que, desde 2014, se consideran criterios de MM activo y que, por lo tanto, requieren tratamiento. Estos son:
 - ✓ Plasmocitosis clonal medula ósea >60%
 - ✓ Relación cadenas ligeras implicadas/no implicadas >100.
 - ✓ Más de una lesión focal de al menos 5 mm en RMN

(Rajkumar et al., 2014))

La evolución de estos estadios previos hacia MM es un proceso complejo que actualmente se desconoce en su totalidad. Se cree que consiste en diversos pasos que involucran cambios genéticos en la célula tumoral, sumados a la existencia de un microambiente óptimo que favorecería que ocurriesen estos cambios. Este proceso podría darse como consecuencia de una expansión clonal de la célula B madura que ha pasado por el centro germinal o de una serie de eventos genéticos en las células plasmáticas, produciéndose un evento genético primario (translocaciones IgH o hiperploidías) que es seguido por acumulación de múltiples eventos genéticos secundarios (mutaciones, cambios epigenéticos etc). (Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma, n.d.)

1.1 Epidemiología

El mieloma múltiple es la segunda enfermedad hematológica maligna más frecuente detrás del Linfoma no Hodgkin y representa alrededor del 1 % de las neoplasias malignas, el 2% de las muertes oncológicas en el mundo y entre 10-15% de las neoplasias hematológicas al año. En España se diagnostican en torno a 2.500-3.000 casos nuevos(*Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma, n.d.*)).

Según datos de 2006 en EE. UU., su incidencia es de 56 nuevos casos por cada 1.000.000 habitantes- año. Se sitúa como la décima causa de muerte por cáncer en números absolutos (3,8 muertes por cada 100.000 habitantes-año).(García-Sanz et al., 2007)

La edad de aparición es alrededor de los 69 años y sólo un 15% se diagnostica antes de los 50 años, sin existir diferencias relevantes por sexos. Respecto a la raza, existe una mayor incidencia en negros americanos y población caribeña.(García-Sanz et al., 2007))

1.2 Manifestaciones clínicas y patogenia

Lesiones óseas: El dolor óseo en la columna vertebral es el síntoma más típico y frecuente (60-80% pacientes al diagnóstico). Por radiología, las lesiones óseas suelen corresponder a típicas imágenes osteolíticas en “sacabocados” sin esclerosis periférica. Se localizan sobre todo en huesos con gran cantidad de médula ósea (“huesos hematopoyéticos”), es decir, por orden de frecuencia: cráneo, columna vertebral, costillas, pelvis y epífisis proximales de huesos largos. Los dolores de espalda y costilla empeoran con los movimientos a diferencia de los dolores de metástasis de tumor sólido que, característicamente, duelen por la noche. Ocasionalmente, no existen lesiones osteolíticas, sino osteoporosis difusa por lo que el MM debe estar en el diagnóstico diferencial de las osteoporosis de causa desconocida. Como consecuencia de las lesiones óseas puede haber compresión radicular o medular por aplastamientos vertebrales.

A veces, puede existir lesión ósea esclerótica en una variedad de mieloma que forma parte del síndrome de POEMS/ Crow-Fusake (mieloma osteosclerótico).

Hipercalcemia: Por la destrucción ósea, el Ca queda libre por el torrente sanguíneo dando síntomas como náuseas, fatiga y confusión, astenia, poliuria, polidipsia, estreñimiento.

Insuficiencia renal: La sobreproducción de proteínas monoclonales/ cadenas ligeras suelen depositarse a nivel renal dando síntomas de fallo de funcionamiento en el órgano. La hipercalcemia provoca hipercalcemia

y diuresis osmótica que conduce a depleción de volumen y a fallo renal prerrenal, también, puede producir depósitos de calcio y conducir a nefritis intersticial.

Otras causas que aceleran la insuficiencia renal: hiperuricemia, amiloidosis, pielonefritis de repetición, síndrome de hiperviscosidad, consumo de AINES e infiltración del riñón por células plasmáticas. Hasta el 50 % de los casos de mieloma existe insuficiencia renal, que constituye la segunda causa de muerte después de las infecciones.

Histológicamente, la imagen típica del “riñón del mieloma” son cilindros eosinófilos compuestos por cadenas ligeras monoclonales rodeados de células gigantes, en los túbulos contorneados distales y colectores.

La manifestación más precoz de lesión tubular es el síndrome de Fanconi en el adulto (acidosis tubular proximal renal tipo II).

Anemia/Citopenia: La alta concentración de células plasmáticas malignas reduce la producción de otras células sanguíneas resultando en anemia, pero también se puede desarrollar neutropenia y trombocitopenia. Generalmente la anemia normocítica normocrómica con una gran elevación del VSG. En el frotis son características las agrupaciones de hematíes en “pilas de monedas” (Rouleaux”).

Parálisis inmune: La alteración de las inmunoglobulinas puede afectar al correcto funcionamiento del sistema inmune dejando a los pacientes vulnerables ante posibles infecciones, generalmente por gérmenes encapsulados sobre todo neumonía y pielonefritis. Ocurre como consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral, disminución de las inmunoglobulinas normales, del tratamiento con corticoides y agentes quimioterápicos. Los patógenos habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en pulmones; *Escherichia coli* y otros gramnegativos en riñón.

Imagen 1- Anexos

1.3 Pronóstico MM

Tradicionalmente el MM se había estadificado en 3 categorías en base a la clasificación de Durie-Salmon que se basaba en la presencia de lesiones líticas, componente monoclonal, hemoglobina y calcio sérico y a su vez, subdividídenosle en dos grupos más de acuerdo con su función renal. Debido a su poca utilidad y aplicabilidad con las nuevas técnicas de imagen ha caído en desuso.

Actualmente, el sistema más utilizado es el Internacional Staging System (ISS), el cual categoriza en base a los niveles de β 2microglobulina y albumina, dos marcadores bioquímicos relativamente accesibles. (Peña-Celaya et al., 2020)).

La β 2-microglobulina elevada refleja una alta masa tumoral y una función renal reducida, mientras que una baja albúmina sérica es causada principalmente por citoquinas inflamatorias como la

interleucina-6, secretada por el microambiente del mieloma.(Rajkumar et al., 2014)

La clasificación ISS, definido en 2005, identifica tres grupos de pacientes con diferentes pronósticos; El ISS-I, se definió como un nivel de $\beta 2$ -microglobulina en suero inferior a 3.5 mg/L y un nivel de albúmina en suero ≥ 3.5 g/dL; El ISS-II, incluyó a todos los pacientes que no cumplían con los criterios de los estadios I ni III; y ISS-III se definió como un nivel de $\beta 2$ -microglobulina en suero ≥ 5.5 mg/L, independientemente del nivel de albúmina en suero. La mediana de supervivencia global fue de 62 meses en el estadio I del ISS, 44 meses en el estadio II del ISS y 29 meses en el estadio III. (Rajkumar et al., 2014)

Los avances en hibridación fluorescente in situ (FISH) y la secuenciación de nueva generación (NGS) han revelado numerosas anomalías cromosómicas y mutaciones en genes como MYC, TP53 y KRAS, que contribuyen a la expansión clonal de CP malignas. Por ejemplo: Las traslocaciones relacionadas con el cromosoma 14[t(4:14), t(11:14), t(6:14), t(14:16) y t(14:20)] resultan en productos de fusión relacionados a la cadena pesada de la Ig, lo que estimula a una serie de oncogenes que aumentan la capacidad proliferativa de la clona alterada. La delección del brazo corto del cromosoma 17 (Del17p) está relacionada a la pérdida del gen supresor *TP53*.(Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma, n.d.)

Imagen 2-Anexos

El ISS se combina con las anomalías cromosómicas (CA) detectadas por hibridación in situ con fluorescencia en fase interfase después de la purificación de células plasmáticas CD138 y la deshidrogenasa láctica (LDH) sérica para evaluar su valor pronóstico (R-ISS).

R-ISS se clasificaría:

- I: Estadio ISS I y CA de riesgo estándar por iFISH y LDH normal
- II: No es estadio R-ISS I ni III
- III: Estadio ISS III y cualquiera de las siguientes condiciones: CA de alto riesgo por iFISH o LDH elevado

(Rajkumar et al., 2014)

2. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES ASINTOMÁTICAS

2.1 MGUS/GMSI

Puede estar presente de 8-10 años previo al diagnóstico de MM.

Su incidencia aumenta con la edad, estimándose desde el 3 hasta el 20% en mayores de 50 años, y es mayor en hombres y sujetos de raza negra. El riesgo de progresión a MM es constante a lo largo de los años y se ha

determinado en un 1% por año.(Peña-Celaya et al., 2020)). Se considera que, todos los pacientes con mieloma activo alguna vez tuvieron GMSI, haya sido detectada o no, pero solo el 20% de los pacientes con GMSI progresan realmente a mieloma activo. (*¿Que Es La Gammapatia Monoclonal de Significado Incierto?*, n.d.)

2.2 SMM

Fue descrito por primera vez en 1980 y se define por la presencia de un componente monoclonal (CM) en suero de al menos 3g/dL o proteinuria de Bence Jones (BJ) de al menos 500 mg/orina de 24 horas y/o infiltración en MO por células plasmáticas (CPs) entre 10% y 59%, pero sin daño en órganos.

La prevalencia del SMM es del 0,5% en personas mayores de 40 años; es mayor en hombres que en mujeres (0,7% frente a 0,4%) y aumenta con la edad. Los resultados de un estudio en Estados Unidos mostraron que el SMM era más común en negros que en otros grupos raciales. Cuando se diagnostica es necesario un estudio exhaustivo para estratificar a los pacientes según el riesgo de progresión a MM. A diferencia de lo que ocurre con la GMSI, el riesgo de progresión a MM no es uniforme a lo largo de la evolución, siendo de 10 % por año durante los primeros 5 años a partir de su diagnóstico, 3% anual en los siguientes 5 años, y 1% anual después de ese período; siendo la probabilidad acumulada de progresión del 73% después de 15 años. En este sentido, en los últimos años se ha categorizado a los pacientes en función de su riesgo de progresión utilizando diferentes modelos como se detalla más adelante.

Tradicionalmente el manejo de estos pacientes se basa en la vigilancia periódica para detectar de forma temprana la potencial progresión. Así, en el caso de los MMQ, la primera monitorización tras el diagnóstico deberá realizarse a los 2-3 meses para confirmar la certeza del resultado o identificar un posible patrón de progresión rápida (evolving).

Se recomienda realizar una revisión cada 4-6 meses durante los primeros 2 años y después según el riesgo de progresión.(*Tratamiento En El Mieloma Múltiple Quiescente de Alto Riesgo*, n.d.))

Sin embargo, para los de *alto riesgo* se han llevado a cabo ensayos que evalúan un tratamiento precoz con el objetivo de retrasar la progresión a MM activo e incluso mejorar la supervivencia global. Así, en estos estudios, el uso de lenalidomida sola o en combinación con dexametasona, o incluso tratamientos más intensivos incluyendo trasplante, han demostrado un beneficio significativo para estos pacientes. Sin embargo, aún no está totalmente establecido qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento precoz y, para ello, se

han desarrollado diferentes modelos de clasificación según el riesgo de progresión a MM sintomático o activo.

2.3 CLASIFICACIONES DE RIESGO DEL SMM (PETHEMA, MAYO CLINIC Y IMWG 20/20, IMWG20/20 con citogenética, IMWG20/20 más específica)

2.3.1 IMWG20/20

Incorpora 3 factores (proteína M sérica >2 g/dl, relación FLC involucradas a no involucradas >20 e infiltración de BMPC >20%). Divide a los pacientes en riesgo bajo, riesgo intermedio y alto (0 factores, 1 factor y 2-3 factores).

Además, hay otra clasificación que asocia a lo anterior la presencia de características de alto riesgo por FISH (t(4;14), t(14;16), del(13q) o amp(1q)) la del (17p) y la hiperdiploidía como un predictor adicional de progresión.

El riesgo de progresión variará notablemente de acuerdo con su clasificación de riesgo. Así el riesgo de progresión a los dos años se sitúa en 5%; 17% y 46% para riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. (*Rajkumar et al., 2014*)

Por último, dentro de esta escala IMWG20/20 se divide a los pacientes de forma más detallada en diferentes grupos teniendo en cuenta valores más ajustados/específicos de los mismos parámetros. (M. V. Mateos et al., 2020)

Imagen 3 -Anexos

2.3.2 MAYO CLINIC

El alto riesgo vendría derivado de presentar tanto unos niveles de componente monoclonal superiores a 3 g/dl como un porcentaje de células plasmáticas en la medula ósea superior al 20%.

2.3.3 PETHEMA

Divide a los pacientes en grupos de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto según si las inmunoglobulinas no afectadas están disminuidas (inmunoparesia) y si el porcentaje de células plasmáticas aberrantes en la médula ósea según citometría de flujo es superior al 95% (ningún factor, 1 factor o ambos respectivamente).

2.3.4 PATRÓN “EVOLVING”

Más recientemente ha aparecido un factor que resulta determinante y es la evaluación de riesgo dinámico, que tengan en cuenta los cambios en el estado de la enfermedad durante el seguimiento de SMM, incluyendo evaluaciones de la evolución de la proteína M, la relación FLC y la hemoglobina.

Algunos pioneros fueron los siguientes: Fernández de Larrea et al definieron un patrón evolutivo del patrón de proteína M como un aumento del 10% en el tamaño de la proteína M durante los primeros 12 meses desde el diagnóstico si la proteína M inicial era ≥ 3 g/dL, o durante un período de 3 años en pacientes con una proteína M inicial < 3 g/dL, y encontraron que los pacientes con un patrón “evolving” tenían un riesgo 5 veces mayor de progresión a MM en comparación con aquellos sin dicho patrón. Ravi et al definieron los cambios evolutivos de la proteína M como un aumento ≥ 10 % de la proteína M en un plazo de 6 meses o un aumento ≥ 25 % en el primer año posterior al diagnóstico (con un aumento mínimo de 0,5 g/dl), así como una disminución de la hemoglobina superior a 0,5 g/dl en un plazo de 12 meses desde el diagnóstico, y descubrieron que ambos factores eran factores de riesgo independientes para la progresión. Sugirieron un modelo de riesgo para la progresión de SMM a MM que incluye estos 2 factores evolutivos, así como células plasmáticas de la médula ósea de ≥ 20 % en un plazo de 2 años desde el diagnóstico de SMM. Gran et al demostraron que un aumento absoluto de la proteína M $> 0,5$ g/dL, así como un aumento en la relación FLC $> 4,5$ identificaban a pacientes con SMM con alto riesgo de progresión

3. HIPÓTESIS

Dado que el manejo de los pacientes con MM asintomático no está claramente establecido, nuestra hipótesis es que el conocimiento de los patrones utilizados en nuestro medio y de los resultados obtenidos en función de ellos y de las características de los pacientes nos permitirá mejorar su manejo en el futuro.

En concreto, nos planteamos que el uso temprano de fármacos en pacientes afectados de SMM clasificados como “alto riesgo” podrían resultar beneficioso para estos, con relación a su supervivencia libre de progresión y supervivencia global en comparación con la opción de abstención terapéutica.

4. OBJETIVOS

Con este estudio los objetivos principales son:

1. Caracterizar los pacientes diagnosticados de MMQ en el HUMV en los últimos años.
2. Determinar los criterios de riesgo y el patrón evolving de estos pacientes.
3. Evaluar en cuantos pacientes se inició tratamiento y establecer la causa por la que se decidió
4. Ver la evolución de los pacientes de alto riesgo para establecer si el uso precoz de tratamiento influye o no en su pronóstico médico/vital

5. METODOLOGIA

En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica en varias bases de datos como PubMed, SCOPUS, Cochrane, Elsevier, con el fin de recopilar información actual sobre el MM, el MMQ y MGUS: incidencia, edad de presentación, clínica, diagnóstico, tratamiento y supervivencia.

A continuación, se elaboró una base de datos sobre el mieloma múltiple quiescente en Cantabria con el objetivo de llevar a cabo un estudio observacional y descriptivo.

En ella se incluyeron los nuevos diagnósticos de MMQ entre octubre de 2008 y octubre de 2024 dentro del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en base a una serie de criterios.

- *Criterios de inclusión*

Mayores de 18 años.

CM en suero >3 g/dl y/o infiltración medular de células plasmáticas entre 10-60%.

No evidencia de daño orgánico atribuible al Mieloma.

- *Criterios de exclusión*

Daño orgánico atribuible al Mieloma.

Uno o más de estos marcadores, incluso en ausencia de CRAB:

- CP clonales en MO>60%
- Cociente de cadenas libres >100 (además la CL alterada debe ser >100 mg/dl)
- Presencia de 2 o más lesiones focales >5 mm en RMN
- Amiloidosis

De los pacientes presentes en la base de datos resultante (N=40) se ha obtenido la siguiente información a través del visor corporativo del Servicio Cántabro de Salud: fecha de nacimiento, edad, sexo, fecha de inclusión/diagnóstico, en caso de recibir tratamiento se especificó cual, su fecha de inicio y la respuesta a este, el ratio de cadenas ligeras, presencia/ausencia de lesiones líticas, porcentaje de células plasmáticas en MO en mielograma y BMPC aberrantes en inmunofenotipo, citogenética, componente monoclonal, inmunoparesia, hemoglobina-componente monoclonal-cadenas ligeras evolving, FUS, estatus vivo-exitus.

Una vez recogidos estos datos en una base Excel, fueron vertidos en una base estadística usando el programa SPSS. Con este se obtuvo un análisis descriptivo de los 40 pacientes dividiéndose en dos grupos: aquellos que recibieron tratamiento para su mieloma múltiple y aquellos en los que solo hubo un

seguimiento a través de consultas periódicas para control adecuado de su enfermedad.

A su vez, se observó quienes de los pacientes clasificados como alto riesgo por las distintas escalas clínicas (Pethema, Mayo Clinic e IMWG20/20) recibieron tratamiento, quienes no, las respuestas terapéuticas a estos y su evolución.

Una vez definidas estas poblaciones se analizó con el SPSS: análisis descriptivo y de Kaplan-Meyer.

Por último, se estudió, la diferencia en su supervivencia libre de progresión y supervivencia global entre alto riesgo con y sin tratamiento.

6. RESULTADOS

Para exponer y analizar los resultados del estudio se seguirán los objetivos planteados.

6.1 Caracterización de los pacientes diagnosticados de MMQ en el HUMV en los últimos años.

La *tabla 2* recoge las características generales de los 40 pacientes incluidos en el análisis.

Variable	Valor
Sexo	14 varones (35%) 26 mujeres (65%)
Edad (mediana)	65 años
Supervivencia (mediana)	111,00 meses
Estado vital en seguimiento	31 vivos (77,5%) 9 fallecidos (22,5%)
Tipo de Mieloma	IgG Kappa: 24 (60%) IgG Lambda: 7 (17,5%) IgA Kappa: 8 (20%) IgA Lambda: 1 (2,5%)
Componente monoclonal: Mediana (rango)	2,13 (0-4)
RCL (Relación cadenas ligeras) Mediana (rango)	16,15 (1-90)
Infiltración medular (mediana)	11
Citogenética	Sin alteraciones: 11 (27,5%) Alteraciones sin riesgo: 6 (15%) Otros reordenamientos IgH: 4 (10%) t(11;14): 2 (5%) Ganancia 1q: 6 (15%) Reordenamiento MYC: 1 (2,5%) Hiperdiploidía: 2 (5%) >1 alteración CG de riesgo: 6 (15%)

Tabla 2

En SPSS se han recogido variables con una n=40 pacientes. Se han incluido 14 varones (35%) y 26 mujeres (65%), con una mediana de edad de 65 años.

La supervivencia (meses) de los pacientes presenta una mediana de 111,00 meses.

De los 40 pacientes, 31 (77,5 %) están vivos y 9 (22,5%) han fallecido en el último seguimiento recogido.

En cuanto al tipo de mieloma 24 (60%) eran IgG Kappa, 7 (17,5%) IgG lambda, 8 (20%) IgA Kappa y el restante (2,5%) IgA lambda. Sobre su

componente monoclonal el rango varió entre 0-4 y su mediana fue 2,13. El rango de RCL fue de 1-90 y su mediana de 16,15; por último, respecto a la infiltración medular su mediana fue de 11.

En cuanto a la citogenética, se obtuvo los siguientes datos: 11 pacientes (27,5 %) no tenían ninguna alteración citogenética; 6 pacientes (15%) alteraciones sin riesgo; 4 pacientes (10%) otros reordenamientos de IgH; 2 pacientes (5%) presentaban t(11;14); 6 pacientes (15%) la mutación de gan1q; 1 paciente (2,5%) reordenamiento MYC; 2 pacientes (5%) presentaban hiperdiploidía; por último, 6 pacientes (15%) tenían >1 alteración CG de riesgo.

6.2 Determinar los criterios de riesgo y el patrón evolving de estos pacientes.

	Pethema	Mayo Clinic	IMWG	IMWG-CG	IMWGDetallada	Hb evolving	CM evolving	CL evolving	Tratamiento
1	ND	ND	-	ND	Bajo-intermedio	-	-	-	No
2	ND	ND	+	ND	intermedio	-	+	-	No
3	-	-	-	-	Bajo-intermedio	-	+	+	No
4	-	-	+	-	intermedio	-	-	-	No
5	+	-	-	-	Bajo-intermedio	+	+	-	No
6	-	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
7	-	-	-	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
8	+	-	-	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
9	-	-	+	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
10	-	-	+	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
11	-	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
12	+	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
13	+	-	-	+	Bajo	-	-	-	No
14	-	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
15	-	-	+	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
16	-	-	-	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
17	+	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
18	-	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
19	+	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
20	+	-	-	-	Bajo	-	-	+	No
21	+	-	+	+	Intermedio	+	+	-	No
22	+	-	-	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
23	+	-	-	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
24	+	+	+	-	Bajo-intermedio	-	-	-	No
25	+	+	+	+	Intermedio	-	-	+	No
26	-	-	-	-	Bajo	-	-	-	No
27	-	-	+	+	Bajo-intermedio	-	-	+	No
28	-	-	-	-	Bajo-intermedio	+	-	-	No
29	-	-	-	-	Bajo-intermedio	+	-	-	No
30	-	-	+	+	Intermedio	-	-	-	No
31	-	-	-	-	Bajo	-	+	+	Si
32	-	-	-	-	Bajo-intermedio	+	+	+	Si

33	+	-	-	-	Bajo-intermedio	-	-	-	Si
34	+	-	-	-	Bajo	-	+	-	Si
35	+	-	-	-	Bajo	-	-	-	Si
36	+	-	+	+	Intermedio	-	-	-	Si
37	+	+	-	-	Bajo-intermedio	+	+	-	Si
38	+	-	-	-	Bajo-intermedio	+	+	-	Si
39	+	-	+	+	Intermedio	+	+	+	Si
40	+	-	-	-	Intermedio	+	+	+	Si

Tabla 3

Como se puede observar en la *tabla 3*, las escalas diagnósticas de riesgo recogieron lo siguiente:

- PETHEMA: los pacientes clasificados como *alto riesgo* fueron 20 (52,63%).
- MAYO CLINIC: los pacientes clasificados como *alto riesgo* fueron 3 (7,89%).
- IMWG20/20: los pacientes clasificados como *alto riesgo* fueron 12 (30%).
- IMWG20/20+CG: los pacientes clasificados como *alto riesgo* fueron 6 (15,79%).
- IMWG20/20 detallada: los pacientes clasificados como *riesgo bajo* fueron 13 (32,5%); *bajo-intermedio* 19 (47,5%) e *intermedio* 8 (20%) pacientes.
- PETHEMA+MAYO CLINIC+IMWG20/20: Los pacientes clasificados como *alto riesgo* por las 3 escalas fueron 2 (5%).

Si agrupamos las 4 primeras escalas diagnósticas y consideramos cada una de ellas como un factor de riesgo, concluimos que 12 (30%) pacientes presentaban 0 “factores de riesgo”; 18 (45%) pacientes 1 “factor de riesgo”; 4 (10%) pacientes 2 “factores de riesgo”; 4 (10%) pacientes 3 “factores de riesgo”; y 1 (2,5%) paciente 4 “factores de riesgo”.

Por otro lado, con relación a los 3 parámetros evolving recogidos se observó: La presencia de patrón evolving de Hb en 9 (22,5%) pacientes; presencia de CM evolving en 11 (27,5%) pacientes; y presencia de CL evolving en 8 (20%) pacientes.

Por tanto, 16 (40%) de pacientes presentaron al menos 1 parámetro evolving. De ellos, 7 (17,5%) pacientes presentaban 1 factor evolving (en dos pacientes la Hb, en otros 2 pacientes el CM y en los 3 restantes las CL); 6 (15%) pacientes 2 factores evolving y 3 (7,5%) pacientes los 3 factores evolving.

6.3 Evaluar en cuantos pacientes se inició tratamiento y establecer la causa por la que se decidió

Como se puede ver en la *tabla 2* (la anterior), en 10 de los 40 pacientes se inició tratamiento.

El motivo fue por progresión a MM sintomático en 6 pacientes (3 por aparición de lesiones líticas, 2 por afectación renal y 1 paciente ante síndrome hepatorenal), en 3 pacientes por patrón evolving y en 1 paciente por diagnóstico de amiloidosis.

No todos recibieron la misma pauta de tratamiento, así, 1 paciente recibió Cy-PRD; 1 paciente recibió Dara-VRD; 1 paciente DaraCyBo; 2 pacientes Belantamab-VRd; 1 paciente Dara-R; 2 pacientes Dara-RD; 1 paciente Dara-VMP y 1 paciente LenaBorDexa("VRD anciano").

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de 12 meses para los que progresaron a MM sintomático y de 48 meses para los que presentaron patrón evolving.

La *tabla 4* muestra las características de los pacientes que iniciaron tratamiento frente a los que no.

Variable	No tratados (n=30)	Con tratamiento (n=10)
Sexo	10 varones (33,3%) 20 mujeres (66,7%)	4 varones (40%) 6 mujeres (60%)
Edad Media (rango)	67,7 (29-87) años	73 (52-86) años
Supervivencia Mediana (media)	111,0 meses	NR (169,25 meses)
Estado vital	22 vivos (73,33%) 8 fallecidos (26,67%)	9 vivos (90%) 1 fallecido (10%)
Tipo de mieloma	IgG Kappa: 19 (63,3%) IgG Lambda: 5 (16,7%) IgA Kappa: 6 (20%)	IgG Kappa: 5 (50%) IgG Lambda: 2 (20%) IgA Kappa: 2 (20%) IgA Lambda: 1 (10%)
Componente monoclonal Media (rango)	2,21 (0-4)	2,12 (1-3)
RCL Mediana (rango)	16,5 (1-90)	12,5 (1-50)
Citogenética	Sin alteraciones: 8 (26,7%) Alteraciones sin riesgo: 5 (16,7%) Otros IgH: 3 (10%) t(11;14): 2 (6,7%) Ganancia 1q: 3 (10%) MYC: 1 (3,3%) Hiperdiploidía: 2 (6,7%) >1 alteración CG riesgo: 4 (13,3%) Perdidos: 2 (6,7%)	Sin alteraciones: 3 (30%) Alteraciones sin riesgo: 1 (10%) Otros IgH: 1 (10%) Ganancia 1q: 3 (30%) >1 alteración CG riesgo: 2 (20%)
Pethema	42,86 %	80%
Mayo Clinic	7,14%	10%
IMWG	33,3%	20%

IMWG-CG	17,86%	20%
IMWGdetallada	Bajo 33,3% Bajo-intermedio 50% Intermedio 16,7%	Bajo 30% Bajo-intermedio 40% Intermedio 30%
Evolving	23%	70%
1 criterio de riesgo	59%	50%
2 criterios de riesgo	10%	10%
3 criterios de riesgo	10%	20%

NR: no reached

Tabla 4

Como se puede observar en ambos grupos predominó el sexo femenino, aunque con una ligera mayor proporción de varones en el grupo tratado (40% frente a 33,3%). En cuanto a la edad, los pacientes tratados eran de mayor edad media (73 años) que los no tratados (67,7 años), con un rango más estrecho.

Respecto a la supervivencia, el porcentaje de pacientes vivos al último seguimiento fue mayor en el grupo tratado (90% frente a 73,33%). El grupo no tratado presentó una mediana de supervivencia de 111 meses, mientras que en el grupo tratado la mediana no se alcanzó, aunque la media fue notablemente superior (169,25 meses), aunque no alcanzó significación estadística.

En el análisis citogenético, se observó una mayor proporción de alteraciones de alto riesgo en el grupo tratado (>1 alteración CG de riesgo: 20% frente a 13,3%) y una mayor frecuencia de ganancia 1q (30% vs 10%), lo que resalta que, a pesar de contar con perfiles de mayor riesgo genético, los pacientes tratados mostraron mejores resultados en supervivencia.

Con respecto a los criterios de riesgo, de los pacientes tratados, 8 (80%) presentaban algún criterio de alto riesgo (Pethema en todos ellos y además 1 por la clínica Mayo y 2 por IMWG). En los no tratados, 19 (59%) presentaban algún factor de riesgo.

En relación, a los 3 parámetros evolving recogidos tenemos, de los 10 pacientes que se trataron, 7 (70%) tenían algún parámetro evolving frente a solo 7 de los 30 pacientes que no se trataron (23%).

Además, como se puede observar en *Tabla 3*, los 3 pacientes que presentaban los 3 factores evolving positivo se trataron mientras que de los 6 pacientes que presentaban dos factores evolving se trataron 3.

En la *tabla 5*, se recoge la información descrita anteriormente.

Paciente	Edad	PETHEMA	Mayo Clinic	IMWG 20/20	IMWG 20/20 + CG	IMWG 20/20 Detallada	Evolving	Tipo de tratamiento	Meses diagnóstico-tratamiento
1	81	No	No	No	No	Bajo	Sí	VRD-anciano	10,0
2	91	No	No	No	No	Bajo-intermedio	Sí	Cy-PRD	22,0
3	75	Sí	No	No	No	Bajo-intermedio	No	DaraCyBo	61,4
4	83	Sí	No	No	No	Bajo	Sí	Dara-VMP	7,9
5	85	Sí	No	No	No	Bajo	No	Dara-RD	13,1
6	78	Sí	No	Sí	Sí	Intermedio	No	Belantamab-VRd	12,7
7	56	Sí	Sí	No	No	Bajo-intermedio	Sí	Dara-VRD	160,6
8	76	Sí	No	No	No	Bajo-intermedio	Sí	Dara-R	50,5
9	81	Sí	No	Sí	Sí	Intermedio	Sí	Dara-RD	8,0
10	78	Sí	No	No	No	Intermedio	Sí	Belantamab-VRd	22,0

Tabla 5

6.4 Ver la evolución de los pacientes de alto riesgo para establecer si el uso precoz de tratamiento influye o no en su pronóstico médico/vital

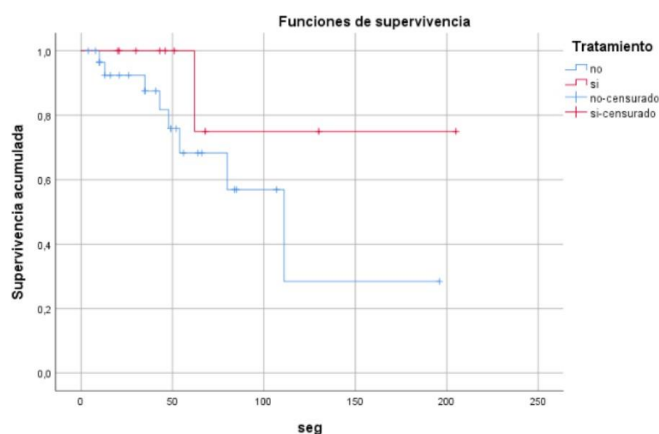


Figura 6

La supervivencia global fue del 77,5%, con una distribución de n=10 pacientes en el grupo tratado y n=30 en el grupo no tratado. La mediana de supervivencia en el grupo no tratado fue de 111 meses, mientras que en el grupo tratado no se alcanzó ("NR").

Tal como se muestra en la Figura 1, con una mediana de seguimiento de 200 meses, se observaron diferencias notables en la supervivencia global entre ambos grupos. Los pacientes que recibieron tratamiento,

independientemente de la línea, presentaron una supervivencia superior en comparación con aquellos que no lo recibieron. No obstante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,194$).

Para explorar las causas de la mayor supervivencia observada en el grupo tratado, se analizaron los eventos de mortalidad. En total, se registraron 9 muertes, de las cuales solo una ocurrió en un paciente tratado. Los 8 fallecimientos restantes se produjeron en pacientes no tratados. Se examinaron con detalle las causas de estos fallecimientos, encontrando que la edad media y mediana de estos pacientes fue de 75 y 76 años, respectivamente. Se concluyó que la principal causa de muerte no fue la ausencia de tratamiento, sino la edad avanzada y las comorbilidades asociadas, principalmente de origen respiratorio y/o accidentes cerebrovasculares.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Para este estudio se ha tomado como cohorte todos los nuevos diagnósticos en un periodo máximo de 16 años (2008-2024) y se han obtenido los datos de su historia clínica realizando un seguimiento retrospectivo.

Cantabria es una comunidad pequeña por lo que el número de pacientes teniendo en cuenta que no entraban a estudio aquellos que evolucionaron a mieloma múltiple sintomático no es muy elevado, presentando el estudio una n total de 40 pacientes. Los pacientes tratados con fármacos pertenecen en su totalidad a ensayos clínicos, esto hace que todos hayan tenido que cumplir criterios de inclusión y exclusión recogidos con anterioridad.

El estudio se ha realizado clasificando y analizando a los pacientes solo en función de los parámetros hematológicos del mieloma múltiple y factor evolving. Al no tener en cuenta otros acontecimientos médicos como podrían ser ingresos por otras causas no necesariamente sobre su mieloma quiescente, accidentes/traumatismos, operaciones quirúrgicas... esto podría estar sesgando parte del resultado obtenido sobre la supervivencia global. Además, como se contaba con una n muy pequeña a pesar de haber observado claro efecto farmacológico positivo en las gráficas sobre los pacientes todos los resultados analizados por SPSS han obtenido una p no estadísticamente significativa.

En cuanto a la decisión sobre iniciar tratamiento o no concluimos que resultan beneficiados todos los pacientes con mieloma múltiple quiescente sin una clara diferencia en relación con su clasificación *alto riesgo/no alto riesgo, evolving/no evolving* en función a la supervivencia global.

Quedaría en este caso por determinar otras comorbilidades al estudio que pudiesen haber influido en la supervivencia de nuestros pacientes como la elevada edad de muchos de ellos que podría haber sido la causa directa y natural de su fallecimiento, la mayor fragilidad que presentan por ello, así como las posibles adaptaciones en sus pautas farmacológicas, enfermedades crónicas... no necesariamente la determinación fármaco si/no como causa directa de su supervivencia.

Además, para obtener una información más precisa de las diferencias existentes entre ambos grupos habría sido necesario un tiempo de seguimiento más elevado para obtener una mayor cantidad de registros de progresión y exitus letalis; y probablemente una n mayor.

Sin embargo, sí que se ha cumplido un objetivo fundamental del estudio, demostrar que con la iniciativa de tratamiento precoz sobre el mieloma

múltiple quiescente los pacientes siguen vivos y mantienen su el mismo estatus asintomático.

8. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dr. Enrique M. Ocio San Miguel por la predisposición a hacer de este trabajo parte más de la docencia. Agradecer también en este punto en particular a mi codirectora la Dra. Carmen Montes Gaisan por su ayuda, paciencia y tiempo que ha invertido en este proyecto y a todos aquellos buenos docentes con los que me he cruzado.

Le doy las gracias a todas las personas que me han acompañado en estos 6 años de carrera, a toda mi familia en especial a mis padres Alberto y Carmen por el apoyo incondicional y aguante estos años de carrera pero sobre todo quiero agradecer a mis amigas de la universidad que me han escuchado, consolado incluso guiado por Moodle y festejado cada aprobado que nos han llevado a cerrar este maravilloso e irrepetible capítulo juntas.

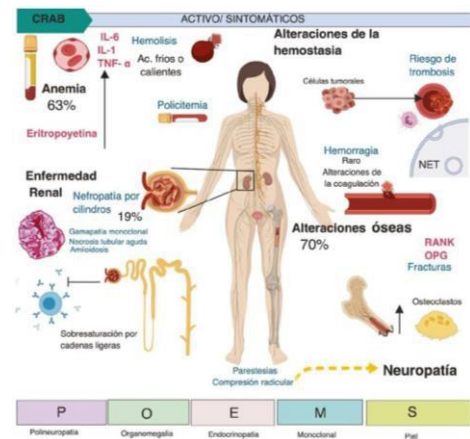
9. BIBLIOGRAFIA

- 1) (Aguado B, Ocio EM, González García E, Puig N, Gutierrez N, Ríos Tamayo R. Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma [Internet]. 2021st ed. 2021. 1– 94 p.
(*Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma*, n.d.)
- 2) García-Sanz, R., Victoria Mateos, M., & San Miguel, J. F. (2007). Mieloma múltiple. *Medicina clínica*, 129(3), 104–115. <https://doi.org/10.1157/13107365>
(García-Sanz et al., 2007)
- 3) Ramos-Peñafiel, C., Madera-Maldonado, C., Santoyo Sánchez, A., Rojas-González, E., Olarte-Carrillo, I., Martínez-Tovar, A., & Collazo-Jaloma, J. (2021). Mieloma múltiple: consideraciones especiales al diagnóstico. *Revista colombiana de cancerología*, 25(2), 93–102.
<https://doi.org/10.35509/01239015.140>
Ramos-Peñafiel et al. (2021)
(Ramos-Peñafiel et al., 2021)
- 4) De la Peña-Celaya, J. A., Aguilar-Luevano, J., Alcivar-Cedeño, L. M., Álvarez-Vera, J. L., Anaya-Cuellar, I., Añorve-Hernández, E., Arana-Luna, L. L., Arteaga-Ortíz, L., Báez-Islas, P. E., Banda-García, L. I., Bates-Martín, R. A., Campa-Monroy, D. I., Cardiel-Silva, M., Castillo-Salas, Á. de J., Cota-Rangel, X., Díaz-Vargas, G., Espitia-Ríos, M. E., Estrada-Domínguez, P., Fermín-Caminero, D. J., ... Alvarado-Ibarra, M. (2023). Mexican Consensus of Multiple Myeloma. *Gaceta medica de Mexico*, 156(92), 1–49.
<https://doi.org/10.24875/gmm.m20000392>
(Peña-Celaya et al., 2020)
- 5) de Significado incierto que no causa síntomas., E. M. M. Q. es U. A. B. S. a. la G. M. (n.d.). ¿QUÉ ES EL MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE? Sergas.Gal. Retrieved December 27, 2024, from
<https://xxicoruna.sergas.gal/DServizos/838/Qu%c3%a9%20es%20el%20Mieloma%20M%c3%baltiple%20Quiescente.pdf>
(¿QUÉ ES EL MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE?, n.d.)
- 6) Rajkumar, S. V., Landgren, O., & Mateos, M.-V. (2015). Smoldering multiple myeloma. *Blood*, 125(20), 3069–3075. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-568899>
(Rajkumar et al., 2015)
- 7) de Pacientes con Mieloma Múltiple., C. C. E. (2023, January 22). Tratamiento en el mieloma múltiple quiescente de alto riesgo. Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple; Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple. <https://www.comunidadmielomamultiple.com/mieloma-multiple-quiescente/>
(*Tratamiento En El Mieloma Múltiple Quiescente de Alto Riesgo*, n.d.)

- 8) https://www.researchgate.net/publication/368686176_Tratamiento_contra_el_mi_eloma_multiple_latente_de_alto_riesgo
(Lugo-Bautista et al., 2022)
- 9) Otras Gammopatías Monoclonales, M. M. (n.d.). PROTOCOLO CLÍNICO. Sochihem.Cl. Retrieved January 2, 2025, from https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO_MINSAL2.pdf
(PROTOCOLO CLÍNICO MIELOMA MÚLTIPLE Y OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES, n.d.)
- 10) de Pacientes con Mieloma Múltiple., C. C. E. (2021, August 27). ¿Que es la Gammapatia Monoclonal de Significado incierto? *Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple*.
<https://www.comunidadmielomamultiple.com/gammapatia-monoclonal-incierto/>
(¿Que Es La Gammapatia Monoclonal de Significado Incierto?, n.d.)
- 11) Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... Miguel, J. F. S. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15(12), e538-48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
(Rajkumar et al., 2014)
- 12) Mateos, M.-V., Kumar, S., Dimopoulos, M. A., González-Calle, V., Kastritis, E., Hajek, R., De Larrea, C. F., Morgan, G. J., Merlini, G., Goldschmidt, H., Gheraldes, C., Gozzetti, A., Kyriakou, C., Garderet, L., Hansson, M., Zamagni, E., Fantl, D., Leleu, X., Kim, B.-S., ... San-Miguel, J. (2020). International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer Journal*, 10(10), 102.
<https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3>
(M. V. Mateos et al., 2020)
- 13) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749378/>
(Heider et al., 2021)
- 14) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749378/>
(Blum et al., 2018)
- 15) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993213/>
(M.-V. Mateos & San Miguel, 2015)
- 16) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28061985/>
(Kazandjian, 2016)
- 17) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000300/>
- 18) (Gao et al., 2015)
- 19) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576526/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576526/>
- 20) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498356/>
(Padala et al., 2021)
- 21) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34597912/>
(Rodriguez-Otero et al., 2021)
- 22) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36064707/>
(Rajkumar et al., 2022)

10. ANEXOS

Imagen 1



(Ramos-Peñafiel et al., 2021))

Imagen 2

Estratificación de riesgo citogenético de la Mayo Clinic	
Grupo de riesgo	% de pacientes de novo con la alteración
Riesgo estándar	
Trisomías	
t(11;14)	75%
t(6;14)	
Riesgo intermedio	
t(4;14)	10%
Ganancia (1q)	
Riesgo alto	
t(14;16)	15%
t(14;20)	
Del(17p)	

(Peña-Celaya et al., 2020))

Imagen 3

Risk Factor	Coefficient	P Value	Score
FLC Ratio			
0-10 (reference)	—	—	0
> 10-25	0.69	.014	2
> 25-40	0.96	.004	3
> 40	1.56	< .0001	5
M protein (g/dL)			
0-1.5 (reference)	—	—	0
> 1.5-3	0.95	.0002	3
> 3	1.30	< .0001	4
BMPC%			
0-15 (reference)	—	—	0
> 15-20	0.57	.04	2
> 20-30	1.01	.0002	3
> 30-40	1.57	< .0001	5
> 40	2.00	< .0001	6
FISH abnormality	0.83	< .0001	2
Total Risk Score	2-Yr Progression, n (%)		
0-4	3.7%		
5-8	25.4%		
9-12	48.9%		
> 12	72.6%		

(M. V. Mateos et al., 2020)

