

MIELOMA MÚLTIPLE: PERSPECTIVA PARA EL INTERNISTA

DR. FABIÁN SANABRIA
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
JUNIO 2017



CONGRESO MEDICINA INTERNA COSTA RICA 2017

MIELOMA MÚLTIPLE: PERSPECTIVA PARA EL INTERNISTA -



AGENDA

Generalidades

Sospecha diagnóstica

Emergencias en pacientes con mieloma múltiple

Complicaciones al diagnóstico de la enfermedad

Complicaciones del tratamiento



GENERALIDADES MIELOMA MÚLTIPLE

- CORRESPONDE AL 1% DE TODOS LOS CÁNCERES Y 10% DE PATOLOGÍAS MALIGNAS HEMATOLÓGICAS.
- INCIDENCIA DE 4.5-6/100 000/AÑO.¹
 - MORTALIDAD DE 4.1/100 000/AÑO.
- MAYORÍA DE LOS PACIENTES EVOLUCIONA DE²:
 - MGUS*.
 - *SMOULDERING MULTIPLE MYELOMA*.



*GAMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

CONGRESO MEDICINA INTERNA COSTA RICA 2017

MIELOMA MÚLTIPLE: PERSPECTIVA PARA EL INTERNISTA -

1. BLOOD 2011; 118: 4519-4529

2. LANCET ONCOL 2014; 15: E538-E548



GENERALIDADES MIELOMA MÚLTIPLE

- PATOLOGÍA CLONAL DE CÉLULAS PLASMÁTICAS.
- PROMEDIO DE EDAD AL DIAGNÓSTICO: 72 AÑOS.¹
- EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA:^{2,3}
 - DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA M (ELECTROFORESIS, INMUNOFIJACIÓN, FLC).
 - ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA: ASPIRADO O BIOPSIA (+FISH / INMUNOFENOTIPO).
 - EVALUACIÓN DE LESIONES LÍTICAS (CT, RX, RM, PET-CT).
 - HEMOGRAMA COMPLETO.
 - VES.
 - FUNCIÓN RENAL.
 - CALCIO SÉRICO.
 - ALBÚMINA.
 - VISCOSIDAD SÉRICA.

1. BLOOD 2011; 118: 4519–4529

2. AM SOC CLIN ONCOL EDUC BOOK 2016; 35: E418–E423

3. HAEMATOLOGICA 2015; 100: 1254–1266



GENERALIDADES MIELOMA MÚLTIPLE

- DIAGNÓSTICO:
 - >10% DE CÉLULAS PLASMÁTICAS CLONALES EN M.O.
 - CRITERIOS CRAB.
 - ESTADIAJE Y VALORACIÓN:
 - *INTERNATIONAL STAGING SYSTEM*: ALBÚMINA Y $\beta 2$ MICROGLOBULINA.
 - FISH (T(4;14), T(14;16), DEL 17P)
 - DHL.
- } R-ISS



SOSPECHA DIAGNÓSTICA

- SÍNTOMAS:
 - DOLOR ÓSEO (LUMBALGIA).
 - DISNEA (ASOCIADO A ANEMIA)
 - FATIGA.
 - INFECCIONES A REPETICIÓN.
 - NEUROPATÍA.
- HALLAZGOS DE LABORATORIO:
 - ANEMIA.
 - DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL.
 - HIPERGLOBULINEMIA / HIPOALBUMINEMIA.
 - HIPERCALCEMIA.



EMERGENCIAS EN MIELOMA MÚLTIPLE¹

- HIPERVISCOSIDAD.
 - ALTERACIÓN NEUROLÓGICA, DESORIENTACIÓN.
 - FONDO DE OJO, NIVELES DE IG.
 - PLASMAFÉRESIS.
- COMPRESIÓN ESPINAL.
 - CAUSADA POR TUMOR EXTRAMEDULAR, FRACTURAS → RM, TC.
 - DEXAMETASONA, CIRUGÍA, RADIOTERAPIA.
- HIPERCALCEMIA.
 - CONFUSIÓN, OBNUBILACIÓN, DEBILIDAD, PANCREATITIS, CONSTIPACIÓN, POLIURIA, IRA, PROLONGACIÓN DEL QT.
 - HIDRATACIÓN Y BIFOSFONATOS IV (AJUSTAR SEGÚN FUNCIÓN RENAL).
- INFECCIÓN TEMPRANA.
 - 10% FALLECE POR INFECCIÓN DENTRO DE LOS PRIMEROS 60 DÍAS DEL DIAGNÓSTICO.
 - AMINOGLICÓSIDOS DEBEN EVITARSE.
 - DETECTAR Y TRATAR DE FORMA TEMPRANA LA SEPSIS.

1. BRITISH J HERM, 2011, 154, 32-75.



COMPLICACIONES AL DIAGNÓSTICO

- **ENFERMEDAD ÓSEA.**

- 80-90% DE LOS PACIENTES.
- DOLOR, FRACTURAS PATOLÓGICAS, COMPRESIÓN ESPINAL, HIPERCALCEMIA.
- COMPROMETE MOVILIDAD, INDEPENDENCIA Y CALIDAD DE VIDA.

- **FRACTURAS:**

- RADIOTERAPIA LOCAL (CONTROL DEL DOLOR).
- CIRUGÍA + RADIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN.

- **BIFOSFONATOS:**

- REDUCEN FRACTURAS Y DOLOR (NO LA SUPERVIVENCIA) INCLUSO SIN ENFERMEDAD DOCUMENTADA.
- SE RECOMIENDA COMBINAR CON VITAMINA D Y CALCIO.
- ÁCIDO ZOLEDRÓNICO O PAMIDRONATO.
- DURACIÓN DE LA TERAPIA.
- PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR.

1. BRITISH J HERM, 2011, 154, 32-75.



COMPLICACIONES AL DIAGNÓSTICO

- **COMPROMISO RENAL.**

- 20-25% AL DIAGNÓSTICO Y 50% EN ALGÚN MOMENTO.
- 50% ES REVERSIBLE, PERO EL RESTO TENDRÁ DAÑO PERMANENTE.
- 2-12% NECESITARÁ TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL.
- MULTIFACTORIAL.
- IRA AL DIAGNÓSTICO TIENEN MAYOR MORTALIDAD TEMPRANA.

- **PREVENCIÓN:**

- DETECCIÓN TEMPRANA DE LA ENFERMEDAD.
- INGESTA HÍDRICA Y EVITAR NEFROTÓXICOS.

- **TRATAMIENTO:**

- CORREGIR FACTORES CAUSANTES/AGRAVANTES.
- HIDRATACIÓN (MONITOREAR POR HIPERVOLEMIA).
- CONSULTAR A NEFROLOGÍA SI NO CORRIGE EN 48 HORAS.

1. BRITISH J HERM, 2011, 154, 32-75.



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

LA TERAPIA SE BASA HA EVOLUCIONADO MUCHO EN LA ÚLTIMA DÉCADA, CON LA APARICIÓN DE FÁRMACOS MÁS EFICACES Y MÁS ESPECÍFICOS, PERO QUE HAN CAMBIADO EL PERFIL DE SEGURIDAD TAMBIÉN.

AGENTES ALQUILANTES Y ANTRACICLINAS, OTROS

- MELFALÁN
- CICLOFOSFAMIDA
- DOXORRUBICINA
- VINCRISTINA
- BENDAMUSTINA*

GLUCOCORTICOIDES

- PREDNISONA
- DEXAMETASONA

INMUNOMODULADORES

- TALIDOMIDA
- LENALIDOMIDA
- POMALIDOMIDA

INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS

- BORTEZOMIB
- CARFILZOMIB
- IXAZOMIB

ANTICUERPOS MONOCLONALES

- DARATUMUMAB
- ELOTUZUMAB

DESACETILASAS DE HISTONAS

- PANOBINOSTAT

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE

CONGRESO MEDICINA INTERNA COSTA RICA 2017

MIELOMA MÚLTIPLE: PERSPECTIVA PARA EL INTERNISTA -



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **NEUROPATÍA PERIFÉRICA.¹**

- PUEDE PRESENTARSE TAMBIÉN NEUROPATÍA AUTONÓMICA.
- EL MANEJO GENERAL SE BASA EN CONTROL DE SÍNTOMAS JUNTO CON EL TRATAMIENTO DE CAUSAS REVERSIBLES.
- CONTROLAR FACTORES ASOCIADOS (POR EJEMPLO DIABETES MELLITUS).
- SE RECOMIENDAN PRINCIPALMENTE AGENTES NEUROMODULADORES.

- EN CASO DE NO MEJORÍA, DEBE REFERIRSE A ESPECIALISTA EN MANEJO DEL DOLOR

1. BRITISH J HERM. 2011, 154, 32-75.



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

• NEUROPATÍA PERIFÉRICA.¹

- LA PROPIA ENFERMEDAD PUEDE PRODUCIR O EMPEORAR LA NEUROPATÍA.
- PRINCIPALMENTE PRODUCIDA POR TALIDOMIDA, BORTEZOMIB, VINCRISTINA.
 - BORTEZOMIB:
 - DISMINUYE LA INCIDENCIA CON EL USO SC.
 - EN CASO DE SER GRADO 2-3, DISMINUIR LA DOSIS. GRADO 4, DISCONTINUAR.
 - TALIDOMIDA:
 - EN CASO DE SER GRADO 2-3, DISMINUIR DOSIS AL 50%.
 - SI ES GRADO 3 E INTERFIERE CON LAS ACTIVIDADES O ES GRADO 4, DISCONTINUAR.
 - VINCRISTINA:
 - INTENTAR SUSPENDER Y UTILIZAR OTRO FÁRMACO.

1. BRITISH J HERM, 2011, 154, 32-75.



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **TROMBOSIS VENOSA.**^{1,2}

- BASALMENTE TIENEN UN 3-4% DE RIESGO DE EVENTOS TROMBÓTICOS, EL CUAL AUMENTA AL ASOCIAR ALGUNAS TERAPIAS.

- EL RIESGO ES MULTIFACTORIAL:

- ENFERMEDAD DE FONDO ACTIVA.
- INFECCIONES.
- EPISODIOS PREVIOS.
- TRATAMIENTOS (IMIDS, ESTEROIDES, ANTRACICLINA, ERITROPOYETINAS).
- INMOVILIDAD, PARAPLEJIA.

- SE DEBE HACER UNA VALORACIÓN COMPLETA DEL CASO PARA DECIDIR LA MEJOR CONDUCTA.

*IMIDS. DRUGAS INMUNOMODULADORAS

1. BRITISH J HERM, 2011 (IN PRESS)

2. Haematologica 2015; 100: 1254-1266



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **TROMBOSIS VENOSA.**^{1,2}

- SI EL PACIENTE UTILIZARÁ TALIDOMIDA/LENALIDOMIDA Y **NO** TIENE OTROS FACTORES DE RIESGO, SE RECOMIENDA UTILIZAR ASPIRINA 100 MG/DÍA.
- SI EL PACIENTE UTILIZARÁ TALIDOMIDA/LENALIDOMIDA Y TIENE UN ALTO RIESGO DE TROMBOSIS, SE RECOMIENDA UTILIZAR ANTICOAGULACIÓN CON LMWH O WARFARINA AJUSTADA.
- LA DURACIÓN DE LA PROFILAXIS NO ESTÁ DEFINIDA, PERO SE AJUSTA AL TIEMPO DE TRATAMIENTO Y LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.
- LOS EVENTOS TROMBÓTICOS SE TRATAN CON ANTICOAGULACIÓN PLENA, AJUSTANDO EL TIEMPO A LAS CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE.

1. BRITISH J HERM. 2011 (IN PRESS)
2. Haematologica 2015; 100: 1254-1266



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **PROFILAXIS DE INFECCIONES.¹**

- USO PROLONGADO DE ALTAS DOSIS DE ESTEROIDES:
 - PROFILAXIS ANTIFÚNGICA.
 - PROFILAXIS ANTI-PCP.
- USO DE INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS:
 - PROFILAXIS CON ACICLOVIR O VALACICLOVIR POR RIESGO DE ACTIVACIÓN DE HERPES ZOSTER.
- PUEDE VALORARSE EL USO DE PROFILAXIS ANTIBACTERIANA DURANTE LOS PRIMEROS 3 MESES SI:
 - SE UTILIZA LENALIDOMIDA/POMALIDOMIDA.
 - PRESENTA ALTO RIESGO DE SEPSIS (NEUTROPENIAS PROFUNDAS O INFECCIONES PREVIAS).

1. ANNALS OF ONCOLOGY 0: 1-11, 2017



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **PROFILAXIS Y MANEJO DE INFECCIONES.¹**

- SE RECOMIENDA VACUNACIÓN CONTRA INFLUENZA Y PNEUMOCOCO.
- USO DE G-CSF SE RECOMIENDA EN PACIENTES QUE ASOCIAN NEUTROPENIAS SEVERAS CON EL TRATAMIENTO.
- NO SE RECOMIENDA EL USO PROFILÁCTICO DE INMUNOGLOBULINA IV.
- EPISODIOS INFECCIOSOS REQUIEREN USO OPORTUNO DE ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO.

¹ ANNALS OF ONCOLOGY 0: 1-11, 2017



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **MANEJO DE CITOPENIAS.**

- NEUTROPENIA: LENALIDOMIDA/POMALIDOMIDA, PANOBINOSTAT, ALQUILANTES, ANTRACICLINAS, BENDAMUSTINA,
 - CONSIDERAR USO DE G-CSF.
- TROMBOCITOPENIA: INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS, PANOBINOSTAT, ALQUILANTES, ANTRACICLINAS.
 - PUEDE UTILIZARSE ROMIPLOSTIN O ELTROMBOPAG.
- ANEMIA: DESCARTAR OTRAS CAUSAS APARTE DE MEDICAMENTOS.
 - PUEDE UTILIZARSE EPO O DARBEPOETINA ALFA.
 - TRANSFUSIONES (VIGILAR HIPERVISCOSIDAD)

1. ANNALS OF ONCOLOGY 0: 1-11, 2017



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **TRASTORNOS GASTROINTESTINALES.**

- LOS IMIDS, INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS Y PANOBINOSTAT PUEDEN PRODUCIR DIVERSOS TIPOS DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES:
 - DIARREA.
 - CONSTIPACIÓN.
 - DISTENSIÓN.
 - DOLOR ABDOMINAL.
- PUEDE INTENTAR DARSE MANEJO SINTOMÁTICO PERO SI NO ES POSIBLE, CAMBIAR DE FÁRMACO.
- VIGILAR LA HIDRATACIÓN EN CASOS DE DIARREA.



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- **EFFECTOS CARDIACOS**

- ANTRACICLINAS: INDUCEN DISFUNCIÓN VENTRICULAR DEPENDIENDO DE LA DOSIS ACUMULADA.
- PANOBINOSTAT: EVENTOS ISQUÉMICOS Y ARRITMIAS, OTRAS ANORMALIDADES EN EL EKG.



COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

• OTROS EFECTOS DEL TRATAMIENTO:

- RASH.
- REACCIONES INFUSIONALES.
- MALFORMACIONES CONGÉNITAS.
- FATIGA.
- HEPATOTOXICIDAD.
- TRASTORNOS TIROIDEOS.



MENSAJES PARA LLEVAR

- EL MIELOMA MÚLTIPLE ES UNA ENFERMEDAD INCURABLE, EN DONDE LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO SON:
 - PROLONGAR LA SUPERVIVENCIA TOTAL.
 - PROLOGAR LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.
 - MANTENER UNA BUENA CALIDAD DE VIDA.
- HAY UNA GRAN CANTIDAD DE FÁRMACOS APROBADOS ACTUALMENTE Y EN INVESTIGACIÓN, CON EXCELENTE EFICACIA PERO DISTINTO PERFIL DE SEGURIDAD.
- ES IMPORTANTE RECONOCER CONDICIONES RELACIONADAS A LA ENFERMEDAD O AL TRATAMIENTO QUE PUEDAN SER CONTROLABLES/TRATABLES.
- EL INTERNISTA TIENE UN PAPEL CRUCIAL EN LA IDENTIFICACIÓN DE COMPLICACIONES Y/O EVENTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO ADEMÁS DE LA SOSPECHA CLÍNICA.



PREGUNTAS O COMENTARIOS

MUCHAS GRACIAS



CONGRESO MEDICINA INTERNA COSTA RICA 2017

MIELOMA MÚLTIPLE: PERSPECTIVA PARA EL INTERNISTA -

