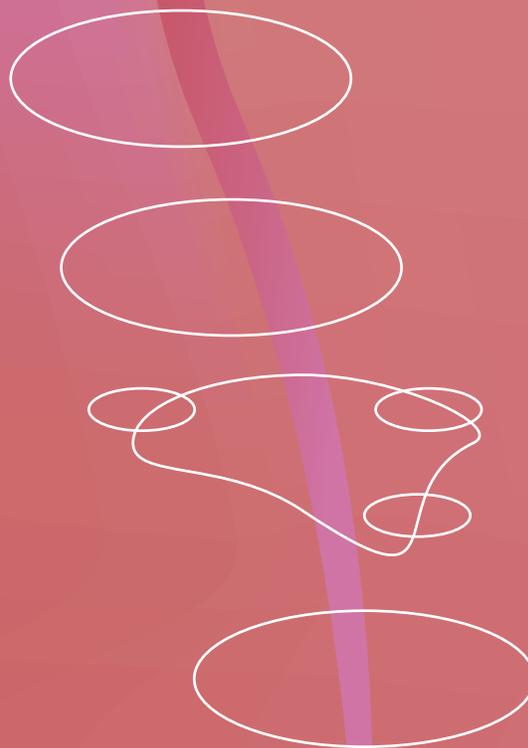


**HERRAMIENTA TÉCNICA**  
PARA LA GESTIÓN DEL RIESGO DIRIGIDA  
A PROFESIONALES DE LA SALUD  
INVOLUCRADOS EN EL DIAGNÓSTICO,  
TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE  
PERSONAS CON

# mieloma múltiple

SEPTIEMBRE DE 2022



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®





**Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple**

CUENTA DE ALTO COSTO  
Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

**Sociedades científicas que apoyaron el desarrollo de esta herramienta técnica:**

Organización Colegial de Enfermería.

Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO).

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación - Minciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

La Cuenta de Alto Costo (CAC), es un organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. Su misión es promover la gestión del riesgo, la generación de resultados en salud y la gestión de conocimiento, mediante la articulación de diferentes actores del SSGSS para disminuir la tendencia de los eventos de alto costo, estabilizar la variabilidad en sus manejos, asegurar la calidad técnico-científica y disminuir el impacto de la carga de enfermedad actual, mediante diversos mecanismos.

**Cuenta de Alto Costo**  
**Junta directiva**

**Presidente**

Mauricio Serra Tamayo  
Compensar EPS

Juan Pablo Rueda Sánchez  
Sanitas EPS

Beda Margarita Suárez  
Anas Wayuu EPS Indígena

José Joaquín Cortés  
Cajacopi Atlántico EPS

Jaime González Montaña  
Coosalud EPS

José Fernando Cardona  
Nueva EPS

Justo Jesús Paz Wilches  
Mutual SER EPS

## **Cuenta de Alto Costo**

Lizbeth Acuña Merchán  
Directora Ejecutiva

### **Coordinadores técnicos y equipos de trabajo de las coordinaciones de la Cuenta de Alto Costo:**

María Teresa Daza  
Coordinadora de Auditoría

Juliana Alexandra Hernández Vargas  
Coordinadora de Gestión del Conocimiento

Luis Alberto Soler  
Coordinador de Gestión del Riesgo

Ana María Valbuena García  
Coordinadora de Innovación, Investigación y Desarrollo

Fernando Valderrama  
Coordinador de Gestión de la Tecnología y Gestión de la Información

## **Cuenta de Alto Costo** **Comité editorial**

Lizbeth Acuña Merchán  
Presidenta

Juliana Alexandra Hernández Vargas  
Secretaria

Luis Alberto Soler  
Vocal

Fernando Valderrama  
Vocal

María Teresa Daza  
Vocal

Ana María Valbuena García  
Vocal

Liliana Barbosa Vaca  
Vocal

Luisa Giraldo  
Vocal

Corrección de estilo, diseño y diagramación:

Alejandro Niño Bogoya - Unidad de Comunicación y Difusión

David Santiago Sánchez Escobar - Unidad de Comunicación y Difusión

## **Grupo desarrollador**

**Abello Polo, Virginia.**

Médico Cirujano. Especialista en Hematología. MSc en Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José. Clínica del Country. Presidente de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO.

**Plazas, Merideidy.**

Bacterióloga y Laboratorio Clínico. Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología Clínica. Coordinadora Centro Asociado Cochrane - Profesor Asociado - FUCS.

**Robles-Rodríguez, William Gildardo.**

Médico. Especialista en Epidemiología Clínica. MSc en Epidemiología Clínica - FUCS.

**Cortes-Muñoz, Ani Julieth.**

Bacterióloga y Laboratorio Clínico, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.

**Echeverry-Coral, Sandra Johanna.**

Bacterióloga y Laboratorio Clínico. Especialista en Bioquímica Clínica. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Sánchez, Guillermo.**

MD. MSc en Epidemiología Clínica. PhD. Salud Pública. Director Centro Asociado Cochrane - FUCS. Coordinador Posgrados Epidemiología Clínica. Profesor Investigador Titular - FUCS

## **Miembros del panel de expertos**

**Gálvez Cárdenas, Kenny Mauricio.**

Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna, en Hematología y en Patología Trombótica.  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO. Hospital Pablo Tobón Uribe.

**Herrera Praga, Juan Manuel.**

Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y en Hemato-Oncología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO. Clínica Imbanaco.

**Jiménez Méndez, Sandra Milena.**

Enfermera. Especialista en Enfermería Oncológica.

**Parra Cubides, Sandra Liliana.**

Médica Cirujana. Especialista en Medicina Interna y en Medicina de Dolor y Cuidados Paliativos.  
MSc en Mindfulness. Presidente de la Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos.

## **Entidad que solicitó la herramienta técnica**

Cuenta de Alto Costo - CAC

## **Fuentes de financiación**

Contrato No. 001021 CAC - IETS

## **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta herramienta técnica.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de esta herramienta técnica, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

La Cuenta de Alto Costo - CAC se reserva en su totalidad los derechos patrimoniales de autor de la presente obra, así como de los derechos de propiedad intelectual de las obras derivadas de la misma, de conformidad con el contrato suscrito entre las partes.

A su vez, los autores y/o creadores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS - , que intervinieron en la realización de la presente obra mantienen los derechos morales de autor, que les corresponden en apego a la Ley 23 de 1982 y la Decisión 351 de 1993 de la Comunidad Andina de Naciones.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de éste sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito por parte de la Cuenta de Alto Costo - CAC y del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Limitaciones del panel de expertos**

Se debe tener en cuenta que el panel de expertos fue planteado con el propósito de garantizar la representatividad de los expertos temáticos interesados en el desarrollo de este informe técnico, sin embargo, es necesario aclarar que el panel no recoge la totalidad de las opiniones de los expertos a nivel nacional.

## **Actualización de la herramienta técnica**

Los expertos que participaron en la elaboración de esta herramienta técnica consideran que en los próximos años se publicarán nuevos estudios sobre el tema, de tal forma que, las indicaciones deberían actualizarse en los próximos 3 años o antes en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen significativamente las indicaciones o su implementación.

## CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

ISBN: en trámite

Bogotá D.C., Colombia, septiembre 2022

© Todos los derechos reservados

**Citación sugerida:** Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple. 1 edición; Bogotá, D. C. 2022.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de este libro sin autorización escrita de la Cuenta de Alto Costo

## Tabla de Contenido

<b>1. Introducción .....</b>	<b>16</b>
1.1. Antecedentes.....	16
1.2. Justificación de la herramienta técnica.....	16
1.3. Objetivos.....	17
1.3.1. Objetivo general .....	17
1.4. Alcance .....	17
<b>2. Descripción de la condición de salud .....</b>	<b>18</b>
2.1. Definición de mieloma múltiple.....	18
2.2. Epidemiología de mieloma múltiple .....	18
2.3. Diagnóstico .....	19
2.4. Pronóstico .....	19
2.5. Tratamiento .....	19
<b>3. Metodología .....</b>	<b>20</b>
3.1. Conformación del grupo desarrollador .....	20
3.2. Construcción de las preguntas de investigación orientadoras .....	20
3.2.1. Preguntas de investigación orientadoras .....	20
3.2.2. Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras .....	20
3.2.3. Preguntas de investigación orientadoras.....	21
3.3. Búsqueda y síntesis de la literatura .....	22
3.3.1. Métodos de búsqueda sistemática.....	22
3.3.2. Criterios de elegibilidad de la literatura.....	22
3.3.3. Tamización y selección de documentos .....	22
3.3.4. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos .....	23
3.3.5. Extracción de información.....	23
3.4. Consenso de expertos.....	23
3.4.1. Metodología del consenso .....	23
3.4.2. Desarrollo del consenso de expertos .....	23
<b>4. Resultados.....</b>	<b>25</b>
4.1. Búsqueda y síntesis de la literatura .....	25
4.1.1. Tamización y selección de documentos .....	25
4.1.2. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos.....	25
4.1.3. Extracción de información .....	26
4.1.4. Síntesis de la evidencia .....	26

4.2. Consenso de expertos y definición de las recomendaciones.....	36
4.2.1. Pregunta 1a ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM? .....	36
4.2.2. Pregunta 1b ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?.....	37
4.2.3. Pregunta 1c ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?.....	39
4.2.4. Pregunta 2 ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM? .....	40
4.2.5. Pregunta 3 ¿Cuáles deben ser los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM? .....	41
<b>5. Recomendaciones.....</b>	<b>42</b>
5.1.1. Pregunta 1a ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM? .....	42
5.1.2. Pregunta 1b ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?.....	42
5.1.3. Pregunta 1c ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM? .....	43
5.1.4. Pregunta 2 ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM? .....	43
5.1.5. Pregunta 3 ¿Cuáles son los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?.....	45
<b>6. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>46</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>51</b>
Anexo 1. Informe de participación del panel para definición del alcance de la herramienta técnica para MM .....	51
Anexo 2. Búsqueda de literatura .....	56
Anexo 3. Informe de participación del panel para votación de las recomendaciones de MM .....	61
Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	66
Anexo 5. Listado de documentos incluidos y excluidos .....	68
Anexo 6. Evaluación de calidad de estudios incluidos.....	70
Anexo 7. Resultados de votaciones para las recomendaciones propuestas. ....	74



## Lista de abreviaturas y siglas

<b>ACHO</b>	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.
<b>ANEC</b>	Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia
<b>CAC</b>	Cuenta de Alto Costo
<b>CLL</b>	Cadenas Ligeras Libres
<b>DANE</b>	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
<b>EFP</b>	Electroforesis de Proteínas Séricas
<b>EMR</b>	Enfermedad Mínima Residual
<b>EPS</b>	Empresas Promotoras de Salud
<b>FISH</b>	Fluorescence In-situ Hybridisation (por sus siglas en inglés)
<b>FDG PET-CT</b>	Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG PET-CT) o Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (por sus siglas en inglés)
<b>FUCS</b>	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
<b>GLOBOCAN</b>	Global Cancer Observatory (por sus siglas en inglés)
<b>GD</b>	Grupo Desarrollador
<b>GPC</b>	Guías de Práctica Clínica
<b>GMSI</b>	Gamapatía Monoclonal de Significado Indeterminado
<b>IETS</b>	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>INC</b>	Instituto Nacional de Cancerología
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>MM</b>	Mieloma Múltiple
<b>MML</b>	Mieloma Múltiple Indolente
<b>MINSALUD</b>	Ministerio de Salud y Protección Social
<b>NGS</b>	Secuenciación de Próxima Generación
<b>OCE</b>	Organización Colegial de Enfermería
<b>PET-TC</b>	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada
<b>SPE</b>	Serum Protein Electrophoresis (por sus siglas en inglés)
<b>SFLC</b>	Serum Free Light Chain Analysis (por sus siglas en inglés)
<b>REC</b>	Respuesta Completa Estricta
<b>RIC</b>	Rango Intercuartílico
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>RPCC</b>	Registro Poblacional de Cáncer de Cali
<b>RNAC</b>	Registro Nacional Administrativo de Cáncer

**Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple**

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

<b>RSL</b>	Revisiones Sistemáticas de Literatura
<b>R-ISS</b>	Sistema Internacional de Estadificación Revisado (por sus siglas en inglés)
<b>SLP</b>	Supervivencia Libre de Progresión
<b>SG</b>	Supervivencia Global
<b>SORX</b>	Serie Ósea Radiológica
<b>TAC</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TACM</b>	Trasplante Autólogo de Células Madre
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>TCTBD</b>	TAC Corporal Total de Baja Dosis
<b>TC99MIBI</b>	Estudios gammagráficos empleando difosfonatos marcados con 99m Tecnecio (99mTc) y metoxy-isobutil-isonitrilo (MIBI)
<b>WB-MRI</b>	Imagen de cuerpo completo por resonancia magnética (En inglés Whole Body- Magnetic Resonance Imaging)
<b>WBLD-MDCT</b>	Tomografía computarizada multidetector de cuerpo completo de bajo contraste (En inglés Whole-Body Low-Dose unenhanced MultiDetector Computer Tomography)



## 1. Introducción

### 1.1. Antecedentes

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno proliferativo clonal derivado de células plasmáticas, asociado con manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen anemia, lesiones óseas, insuficiencia renal e hipercalcemia (1, 2). El MM en los EE. UU. es responsable del 1,8 % de todos los tumores malignos, del 18 % de malignidades hematológicas y del 2 % de todas las muertes por cáncer (3, 4). En países de altos ingresos, el MM representa el 1 % de las enfermedades neoplásicas y es la segunda neoplasia hematológica maligna más frecuente con una incidencia de 4,5 a 6 casos por 100.000 personas por año con una mediana de edad de alrededor de 70 años (1, 5).

Van de Donk et al publicó que desde 1990 al 2016, la incidencia global de MM aumentó en un 126 %, esto relacionado con el incremento de la esperanza de vida en la población mundial y con la creciente frecuencia de los factores como la obesidad, la inflamación crónica, la exposición a pesticidas, solventes orgánicos o radiación (1, 6). En el 2020, GLOBOCAN reportó que en el mundo se diagnosticaron 176.404 casos de MM y 117.077 muertes asociados a esta patología (7). Entre el 2010 y el 2019 se estimó una tasa de incidencia estandarizada por la edad de 1,9 casos por cada 100.000 personas (8).

En el 2018, GLOBOCAN proyectó que para el 2020 Colombia presentaría 1.375 nuevos casos de MM y 1.035 muertes por año (9). En el mismo año, el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) reportó 771 muertes por MM, mientras que el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (CAC) informó 2.746 casos prevalentes, 305 incidentes y 342 muertes por MM (10). En 2020, GLOBOCAN publicó que el MM es menos frecuente que el melanoma de piel, con 1.376 casos nuevos, que corresponde al 1,2 % de todas las neoplasias, y 1.035 muertes que corresponden al 1,9 % de la mortalidad por cáncer en el país (7, 11).

El tratamiento con inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y otras nuevas estrategias terapéuticas ha resultado en una mejor supervivencia, especialmente en países desarrollados (2,12). Para Colombia, Abello et al 2021 reportó con base en el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) que la mortalidad relacionada con el MM parece estar aumentando, a pesar de que la mayoría de los agentes de tratamiento novedosos están disponibles en el país. Una razón importante es que no hay datos completos de mortalidad ni seguimiento de las personas que padecen MM en el país, lo cual limita la vigilancia de supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), circunstancias comunes en la mayoría de los países de la región (2, 13).

### 1.2. Justificación de la herramienta técnica

Para mejorar el seguimiento de quienes son diagnosticados con MM en Colombia, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) decidió desarrollar el Registro Colombiano de Neoplasias Hematológicas (RENEHOC). En la publicación del 2018 se analizaron 206 personas con MM, con una edad promedio de diagnóstico de 62,9 años. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron el dolor óseo (74,2 %), la anemia (58,2 %) y las fracturas patológicas (45,1 %). El tratamiento inicial más común fue el de las combinaciones triples con bortezomib (84 %) y el 40 % de aquellos que fueron tratados con terapia de inducción intensa recibió trasplante autólogo. El grupo presentó una SG del 82 % y el 68 % de la población estuvo libre de progresión (14).

En la publicación del estudio RENEHOC en el 2021, se reportaron 890 personas estudiadas con una mediana de seguimiento de 18 meses (RIC: 7-42 meses). La mediana de edad al diagnóstico fue de 67 años (RIC: 59-75 años) y el 47,1 % eran mujeres. El 79,6 % recibieron esquemas basados en bortezomib como parte de la primera línea y el 28,3 % logró un trasplante autólogo de células madre (TACM). En la cohorte sin TACM, la SG a 5 años fue del 48,7 % (IC 95 %: 41,8-55,2) en comparación con el 80,7 % (IC 95 %: 73-86,4) en aquellos con TACM y adicionalmente el 77,4 % fueron diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad. El TACM y la edad fueron los principales factores independientes que influyeron en mejores tasas de supervivencia (2).

Con los resultados del estudio RENEHOC se evidencia que las barreras de acceso relacionados con el diagnóstico y tratamiento conllevan a detección de la enfermedad en estadios avanzados y baja tasa de trasplantes, impactando negativamente en la tasa de supervivencia a pesar de la disponibilidad de la mayoría de los nuevos medicamentos aprobados para esta enfermedad en el país (2). El estudio también denota que gran parte de la población sigue teniendo acceso limitado, por lo tanto, se hace necesario desarrollar estrategias y evocar acciones que mejoren el pronóstico de las personas con MM relacionadas con la estandarización y orientación para la detección temprana, manejo multidisciplinario y medición de la respuesta al tratamiento.

### 1.3. Objetivos

#### 1.3.1. Objetivo general

Desarrollar una herramienta técnica que oriente clínicamente la detección temprana, el diagnóstico, seguimiento y monitoreo de las personas con MM en Colombia.

##### 1.3.1.1. Objetivos específicos

- Orientar la detección temprana y la confirmación diagnóstica en las personas con MM.
- Definir el manejo multidisciplinario en las personas con MM.
- Definir la medición de la respuesta al tratamiento en la persona con MM.

### 1.4. Alcance

Esta herramienta técnica consolida y difunde las acciones o indicaciones a implementar frente a una situación de salud específica, teniendo como fundamento las mejores recomendaciones, orientaciones de manejo y puntos de buena práctica disponibles en Guías de Práctica Clínica (GPC), experiencias y evidencia disponibles.

#### Aspectos abordados en esta herramienta técnica:

Este documento abarca aspectos relacionados con el desarrollo metodológico, resultados y recomendaciones de orientación clínica para el diagnóstico, seguimiento y monitoreo de las personas con MM.

**Población objeto:** adultos con sospecha o diagnóstico de MM.

**Usuarios de la herramienta técnica:** está orientada a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las personas con MM. Entre ellos se encuentran médicos generales y especialistas (medicina interna, medicina familiar, neurología, ortopedia, oncología, radiología, radioterapia, rehabilitación y cuidado paliativo), así como el personal de apoyo involucrado: enfermería, terapia respiratoria, psicología y nutrición.

#### Esta herramienta técnica no tratará los siguientes aspectos:

- Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la condición
- Aspectos relacionados con cobertura y financiación
- Indicaciones dirigidas a los pacientes
- Manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento
- Gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
- Plasmocitoma solitario



## 2. Descripción de la condición de salud

### 2.1. Definición de mieloma múltiple

El MM es considerado como la enfermedad maligna ósea primaria de mayor frecuencia en población de edad avanzada. Se encuentra dentro de las neoplasias hematológicas y se caracteriza por la infiltración maligna de las células plasmáticas de la médula ósea, asociado a la secreción de una proteína monoclonal (proteína M) en suero y/o en orina. El incremento de esta proteína genera daño orgánico incluyendo destrucción ósea, falla de médula ósea, supresión de la producción de inmunoglobulinas e insuficiencia renal (15-18).

Aunque el 34 % de las personas son asintomáticas, las alteraciones orgánicas más frecuentes son hipercalemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (lesiones líticas, fracturas por compresión u osteoporosis) hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, más de dos infecciones bacterianas en 12 meses (18, 19).

El 58 % de quienes tienen MM presentan inicialmente dolor de espalda o de huesos inexplicable, y la mayoría presentan múltiples lesiones óseas líticas. La fractura patológica se encuentra entre 26 y 34 % de los pacientes, también se observan fracturas por compresión vertebral que provocan debilidad y parestesias en las extremidades inferiores (18, 20, 21).

La neuropatía periférica más frecuente en aquellos que tienen un diagnóstico de MM es el síndrome del túnel carpiano. Otros hallazgos importantes son anorexia, náuseas, somnolencia y polidipsia, síntomas comunes debido a la hipercalemia, al igual que la leucopenia que conlleva a la aparición de infecciones recurrentes, como la neumonía. La pérdida de peso se produce en menos de una cuarta parte de los pacientes, y la fiebre es rara en el momento de la presentación. La debilidad y el malestar general suelen estar asociados a la anemia del MM, con una incidencia de hasta el 32 % (18, 20, 21).

### 2.2. Epidemiología de mieloma múltiple

La mediana de la edad de diagnóstico del MM es de 67 años (RIC: 69 a 75) y la incidencia aumenta con la edad. Los factores ambientales como la exposición a la radiación ionizante, plaguicidas agrícolas, o productos petroquímicos aumenta el riesgo para presentar MM. Existe una mayor incidencia de MM en quienes tienen artritis reumatoide u obesidad. Sin embargo, no hay un factor de riesgo que predomine en la mayoría de la población con esta enfermedad (2,18, 22).

Entre 1975 y el 2003, la tasa de incidencia MM ajustada por edad fue de 6,9 por cada 100.000 hombres, frente a 4,5 por cada 100.000 mujeres; tasa que casi se duplica en población de raza negra (18, 22, 23). En el informe de GLOBOCAN 2012 se estimó una tasa de incidencia mundial estandarizada por edad en hombres de 1,7 casos por 100.000 personas año y en las mujeres de 1,2 casos por 100.000 personas año. Para Colombia, la misma referencia reportó 607 casos, y una tasa de incidencia de 1,4 casos por 100.000 personas año, con una mortalidad reportada para el país de 467 casos para el año 2012 (15, 24).

Desde 1990 al 2016 la incidencia global de MM aumentó en un 126 %. Van de Donk, lo plantea por el incremento de factores como obesidad, inflamación crónica, exposición a pesticidas, solventes orgánicos o radiación (1, 6). Entre el 2010 y el 2019, Kocarnik reportó una tasa de incidencia de MM estandarizada por edad de 1,9 casos por cada 100.000 personas (8).

En el 2015, el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia publicó que se diagnosticaron 271 casos clasificados como enfermedad maligna del sistema hematopoyético y retículo endotelial, y de estos, el 23 % fueron casos de MM, donde hubo un total de 29 muertes por esta patología durante el año 2015 (15, 25).

### 2.3. Diagnóstico

Si se sospecha de MM, se requiere un examen físico y neurológico completo, se debe hacer énfasis en las áreas de dolor para detectar fracturas óseas, compresiones de la médula espinal y posibles plasmocitomas (26).

La enfermedad se diagnostica mediante electroforesis de proteínas en suero u orina o inmunofijación y análisis de aspirado de médula ósea. Las radiografías son importantes para estadificar el MM y revelar lesiones líticas, fracturas por compresión vertebral y osteoporosis. El diagnóstico diferencial de las gamapatías monoclonales incluye la gamapatía monoclonal de significado indeterminado, el MM indolente (MML) (asintomático) y sintomático, la amiloidosis, el linfoma no Hodgkin de células B, la macroglobulinemia de Waldenström y las leucemias raras de células plasmáticas y las enfermedades de cadenas pesadas (15-18).

### 2.4. Pronóstico

La inestabilidad cromosómica y las anormalidades citogenéticas que caracterizan al MM, afectan el pronóstico de la persona, por lo tanto, debe considerarse la estadificación del MM, por ejemplo, empleando el Sistema Internacional de Estadificación Revisado (R-ISS, por sus siglas en inglés). Este sistema incorpora factores pronósticos relevantes como  $\beta 2$  microglobulina sérica (S $\beta$ 2M), albúmina sérica, recuento de plaquetas, creatinina sérica y la edad. También se considera valorar el riesgo genético evaluado por hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) y el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) (17, 27).

La estadificación del riesgo de una persona determina las opciones terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad, así que, para una persona de alto riesgo, la SG generalmente es inferior a los 3 años, aunque se han reportado medianas que oscilan entre los 2 y 10 años; en donde adicionalmente la respuesta al tratamiento es heterogénea (15, 28-30).

### 2.5. Tratamiento

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico con diferentes mecanismos de acción (inmunomoduladores, inhibidores de proteasoma, anticuerpos monoclonales), el MM sigue siendo una enfermedad incurable, caracterizada por periodos de remisión y recaída cada vez más cortos (15, 31).

El TACM es el tratamiento estándar para MM sintomático en menores de 65 años, y para las personas mayores que pueden someterse al tratamiento. Quienes reciben un TACM con dosis altas de quimioterapia de inducción tienen una mediana de supervivencia de 68 meses. Antes del TACM, los protocolos de inducción suelen utilizar vincristina, doxorubicina y dexametasona o dexametasona y talidomida para evitar la mielosupresión. Aquellos que no son candidatos a un TACM generalmente reciben melfalán y prednisolona con o sin talidomida como tratamiento (18, 32).

El dolor óseo, generado por el compromiso que el MM ocasiona en el hueso, se trata con opiáceos, bifosfonatos, radioterapia, vertebroplastia o cifoplastia y deben evitarse los antiinflamatorios no esteroideos nefrotóxicos (18). De igual forma, las personas requieren antibióticos de amplio espectro para tratar enfermedades febriles y se debe realizar inmunización contra la gripe, el neumococo y Haemophilus influenzae B, al considerar la susceptibilidad de estas a las infecciones (18, 19, 33). La hipercalcemia se trata con infusiones salinas isotónicas, esteroides, furosemida o bifosfonatos (18).



## 3. Metodología

### 3.1. Conformación del grupo desarrollador

Se conformó un grupo desarrollador (GD) con profesionales metodólogos cuantitativos y cualitativos del IETS, de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) y expertos clínicos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), quienes formularon las preguntas orientadoras preliminares para esta herramienta técnica. Una vez realizado este proceso, estas se validaron y discutieron mediante la convocatoria de expertos delegados por diferentes asociaciones científicas e instituciones prestadoras de servicios en salud con experiencia relacionada en el manejo de las personas con sospecha o diagnóstico de MM.

Para la validación de preguntas, se realizó un panel de expertos que contó con la participación de profesionales pertenecientes a especialidades como hematología, medicina interna, medicina del dolor y cuidados paliativos, así como en enfermería oncológica. El detalle del proceso de convocatoria de expertos se presenta en el **anexo 1**.

### 3.2. Construcción de las preguntas de investigación orientadoras

Se configuraron y estructuraron tres (3) preguntas orientadoras iniciales, una de ellas con tres subpreguntas, para que a partir de sus respuestas se pudiese construir la presente herramienta técnica. Los tópicos considerados para la construcción de las preguntas se basaron en los siguientes aspectos:

1. Proceso diagnóstico del MM.
2. Respuesta al tratamiento en una persona con MM.
3. Participación de los profesionales de la salud en el manejo integral de las personas con MM.

#### 3.2.1. Preguntas de investigación orientadoras

Las preguntas iniciales fueron refinadas con el GD y sometidas a revisión y validación de los miembros del panel de expertos clínicos de las recomendaciones. Las preguntas de investigación orientadoras presentadas fueron:

1. ¿Cuál es el proceso diagnóstico en una persona con MM?
  - 1a. ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?
  - 1b. ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?
  - 1c. ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?
2. ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM?
3. ¿Cuáles son los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?

#### 3.2.2. Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras

Para el refinamiento de las preguntas propuestas por el GD y con el objeto de evaluar la relevancia de estas en la práctica clínica del MM, un grupo de profesionales clínicos con experiencia en el tema fue invitado a un panel de expertos, que se llevó a cabo el día 9 de febrero de 2022 de manera virtual. El consenso inició con la presentación de los participantes, la declaración de sus conflictos de intereses y consentimientos para la grabación de la sesión; posteriormente se realizó una introducción general donde se presentó la definición de la herramienta técnica, lo que busca, a quién se dirige, su metodología y se dio lectura de los objetivos y alcance de este, así como de los antecedentes que motivaron la generación de las preguntas orientadoras planteadas. Bajo la moderación de un facilitador (AJC), encargado de la coordinación de la discusión en torno a las ideas presentadas para cada pregunta, se determinó una ruta de trabajo para su desarrollo de la siguiente manera:

1. Presentación de las preguntas orientadoras
2. Discusión de cada una de las preguntas
3. Aclaraciones de las preguntas orientadoras

Se inició con la lectura de todas las preguntas orientadoras y se preguntó al panel si estas eran adecuadas para estandarizar los mínimos en la práctica clínica en MM y se solicitó a los expertos que comentaran sobre sus expectativas y percepciones con relación a estas.

Respecto a la pregunta 1a, relacionada con los signos y síntomas, los expertos mencionaron que es importante tener en cuenta el tipo de dolor, especialmente el lumbar y óseo que son muy importantes en el MM. Teniendo en cuenta lo anterior, se aclaró que el objeto del panel es evaluar la pertinencia de la pregunta planteada, ante lo cual los expertos consideraron que la pregunta si es pertinente. También los expertos mencionaron la relevancia de síntomas como la anemia y la alteración en pruebas de función renal. Se informó que se intentaría recuperar evidencia, de acuerdo con lo expuesto por los expertos.

Después de realizar la lectura de la pregunta número 2, uno de los expertos mencionó que la definición y medición de la respuesta al tratamiento ya está claramente definida y que no ve el aporte de esta pregunta. Se aclaró por parte del experto clínico del GD, que la herramienta técnica no va dirigida a hematólogos sino a todo el personal médico y otros profesionales que acompañan a las personas con sospecha y diagnóstico de MM y tiene por objeto estandarizar la práctica clínica con los mínimos requeridos, información que también será útil para la generación de indicadores de atención y gestión.

Finalmente, se presenta la pregunta número 3, relacionada con los profesionales que deben participar del proceso de atención de las personas con MM. Nuevamente, uno de los expertos mencionó los profesionales que se estiman importantes en este proceso y comentó que la pregunta es válida y pertinente.

Se preguntó al panel de expertos si tenían consideraciones adicionales con relación a las preguntas orientadoras presentadas y no se recibieron comentarios adicionales, ante lo cual se estimó que las preguntas son aprobadas tal y como fueron presentadas y se dio por terminada la sesión.

### 3.2.3. Preguntas de investigación orientadoras

Una vez aprobadas por parte de los expertos temáticos, se definieron tres preguntas orientadoras, una de ellas con tres subpreguntas, para que a partir de la evidencia encontrada se generaran las recomendaciones. El detalle se muestra en la **tabla 1**.

**Tabla 1. Preguntas orientadoras de la recomendación**

N°	Pregunta
1	¿Cuál es el proceso diagnóstico en MM?
	1a. ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?
	1b. ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?
	1c. ¿Cómo se establece el pronóstico en una persona con diagnóstico de MM?
2	¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM?
3	¿Cuáles son los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?

**Fuente:** elaboración propia



### 3.3. Búsqueda y síntesis de la literatura

#### 3.3.1. Métodos de búsqueda sistemática

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura. Se diseñó una estrategia con base en los términos clave “*Multiple Myeloma*”, “*Multiple Myelomas*”, teniendo en cuenta vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información. En el **anexo 2, tabla 15**, se detalla la información acerca de los términos considerados.

Se incluyó información publicada en GPC que podría responder de forma parcial o completa a las preguntas de investigación previamente descritas. Ante la presencia de dos o más GPC que respondieran o abordaran la misma pregunta, se priorizó la GPC más reciente, además del criterio del experto clínico. En caso de no encontrar información en la GPC para responder las preguntas, se realizó búsqueda de Revisiones Sistemáticas de Literatura (RSL).

De manera complementaria se realizaron búsquedas utilizando una estrategia genérica siguiendo las recomendaciones del “*Estonian Handbook or Guidelines Development 2020*” (34). La primera búsqueda que se realizó fue la de GPC en Medline vía PubMed, Embase, y esta se completó consultando repositorios de GPC. En el **anexo 2, tablas 16, 17 y 18**, se detalla la información.

#### 3.3.2. Criterios de elegibilidad de la literatura

##### 3.3.2.1. Criterios de inclusión

- Se incluyeron GPC y RSL que tuvieran recomendaciones que contestaran las preguntas abordadas en esta herramienta técnica (35).
- Se seleccionaron las GPC y RSL publicadas a partir del año 2015 con fecha de corte a febrero 17 de 2022.
- Las GPC incluidas debían tener un criterio de calidad mayor o igual a 60 % en los dominios 3 (Rigor en la elaboración) y 6 (Independencia editorial) de la herramienta AGREE II (36).
- Las RSL de estudios observacionales incluidas debían tener una confianza global alta o media, según la herramienta AMSTAR 2 (37).

##### 3.3.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los resúmenes de congresos, comunicaciones breves y cartas al editor.

#### 3.3.3. Tamización y selección de documentos

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas electrónicas fueron incorporadas a Rayyan®, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas y se realizó una tamización inicial a cargo de dos revisores (MPV y WGR) mediante la lectura de los títulos y resúmenes de los documentos encontrados, seleccionándose de forma independiente y en duplicado. Los dos revisores (MPV y WGR) siempre estuvieron enmascarados a las decisiones del otro. Se seleccionaron los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, las discrepancias se discutieron entre ellos y cuando no fue posible llegar a un acuerdo se recurrió a un tercer revisor (GS).

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, dos revisores (MPC y WGR) verificaron el texto completo para garantizar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad (de inclusión y de exclusión). Un tercer revisor (GS) verificó las razones de exclusión de los documentos revisados en ambos procesos de selección.

### 3.3.4. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Teniendo en cuenta el tipo de documento seleccionado se realizó una valoración de la calidad metodológica con las siguientes herramientas:

- GPC: AGREE II (36)
- RSL de estudios observacionales: AMSTAR 2 (37). El GD ha seleccionado esta herramienta, porque esta ha sido validada para evaluar la calidad metodológica de RSL basadas en ensayos clínicos aleatorizados y en estudios observacionales.

Teniendo en cuenta que las RSL basadas en estudios observacionales pueden presentar un mayor riesgo de sesgo, debe emplearse una herramienta que considere este riesgo de manera directa. AMSTAR 2 aborda las posibles preocupaciones sobre los tipos de estudio que se llegan a incluir en la revisión sistemática, específicamente en los ítems #3 (justificación de los tipos de estudio incluidos) y #9 (uso de una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgo según los tipos de estudios incluidos). ROBIS es una herramienta de evaluación de riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas de intervenciones, diagnóstico, pronóstico y etiología; no ha sido validada para usarse en otros tipos de revisión sistemática, como por ejemplo las de prevalencia (37-40).

Dos revisores (MPC y WGR) de forma ciega e independiente realizaron la valoración de la calidad de los estudios incluidos. Las discrepancias se discutieron entre ellos y cuando no fue posible llegar a un acuerdo se recurrió a un tercer revisor (GS).

### 3.3.5. Extracción de información

Dos revisores (MPV y WGR) de manera independiente y en duplicado realizaron la extracción de la información a partir de las publicaciones originales de los documentos seleccionados. Este proceso se enfocó en los contenidos presentados como recomendaciones, indicaciones, orientaciones y consejos, en consonancia con las preguntas orientadoras y el alcance de la herramienta técnica.

El formato de extracción tuvo en cuenta las siguientes variables: autor y año, título de la publicación, tipo de estudio, origen, pregunta orientadora que responde, hallazgos principales, resultado de la calidad metodológica y observaciones.

## 3.4. Consenso de expertos

### 3.4.1. Metodología del consenso

Se realizó un consenso formal de expertos (CFE) con la metodología modificada Delphi descrita en la guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Consistió en una reunión de un grupo de profesionales con experiencia, habilidad o determinados conocimientos científicos, técnicos y prácticos en la detección temprana, el diagnóstico, el seguimiento y el monitoreo de las personas con MM, para adoptar una decisión de común acuerdo, empleando métodos sistemáticos y procesos estructurados (41).

### 3.4.2. Desarrollo del consenso de expertos

El consenso de expertos se desarrolló con la participación en modalidad virtual e inició con la presentación de los participantes y, la declaración de sus conflictos de intereses y consentimientos para la grabación de la sesión; posteriormente, se realizó una introducción general a la temática de la herramienta técnica y la lectura de los objetivos y alcances. El detalle de proceso de convocatoria de expertos se presenta en el **anexo 3**.

Mediante un proceso de discusión en rondas, se explicó a los expertos la metodología realizada para la búsqueda de la literatura y en cada una de las preguntas, se presentaron los estudios o documentos encontrados para responderla y una propuesta de recomendación.



Bajo la moderación de un facilitador (SJEC), encargado de la coordinación de la discusión en torno a las ideas presentadas para cada pregunta, se determinó una ruta de trabajo para su desarrollo y la votación para lograr consenso, de la siguiente manera:

1. Presentación de la pregunta orientadora
2. Presentación de la evidencia consultada
3. Presentación de propuesta preliminar de la recomendación
4. Consenso y/o discusión: se preguntó a los expertos si tenían consideraciones con relación a la recomendación propuesta. Los expertos pidieron la palabra y presentaron sus consideraciones, cuando hubo lugar a ellas.
5. Ajustes de la recomendación en caso de que los hubiera
6. Votación en línea mediante formulario
7. Presentación de los resultados de la votación

Se aclaró que en caso de no llegar a un acuerdo, existía la posibilidad de replantear la recomendación y realizar nueva votación.

En general, en cada ronda de discusión los expertos, de forma individual, analizaron y calificaron cada una de las preguntas con su respectiva recomendación, mediante una votación *on-line* anonimizada, utilizando una escala Likert entre uno y nueve donde 1 era “totalmente en desacuerdo” y 9 “totalmente de acuerdo” (figura 1).

Posteriormente, se realizó el análisis de la votación presentando los resultados obtenidos al grupo de expertos, analizados en términos de porcentaje. Las posibilidades de resultado se interpretaron de la siguiente manera:

- Con los puntajes entre 7 y 9 de más del 80 % de los expertos, se aprobaba la pregunta orientadora.
- Con los puntajes entre 1 y 3 de más del 80 % de los expertos, no se aprobaba la pregunta orientadora.
- En los casos en que no se alcanzó alguna de las 2 condiciones anteriores, se replantearon las preguntas orientadoras mediante una discusión en una segunda ronda con el grupo de expertos, quienes tuvieron la posibilidad de reestructurar los puntos críticos y volver a realizar la votación; hasta no lograr consenso en la pregunta no se pasó a la siguiente.

**Figura 1.** Escala usada para el proceso de votación



**Fuente:** Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Bogotá 2010 (41).

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda y síntesis de la literatura

Para la búsqueda en bases de datos se consideraron términos naturales y términos específicos como MeSH y DECS según la base consultada; los términos se encuentran en el **anexo 2, tabla 15**. En total, se identificaron 1.531 referencias. Se revisaron en texto completo 25 GPC y finalmente se incluyeron 3 (15, 42, 43). Por otra parte, en la búsqueda de RSL solo una cumplió los criterios para la selección por texto completo, por lo cual se incluyó y corresponde a una RSL de estudios observacionales (44). Las bitácoras de búsqueda empleadas se encuentran en el **anexo 2, tablas 17 y 18**.

#### 4.1.1. Tamización y selección de documentos

Se tamizaron y seleccionaron 3 referencias correspondientes a GPC (15, 42, 43). En estas GPC no se encontró evidencia para responder la pregunta 1a ¿cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?; por tal razón, se realizó una búsqueda de RSL, obteniéndose una de estudios observacionales que respondía dicha pregunta (44).

El detalle de este proceso se encuentra en el diagrama PRISMA (**anexo 4**). La principal razón de exclusión al revisar el texto completo fue no contestar las preguntas incluidas en la presente herramienta técnica. En el anexo 5 se presenta el listado de estudios incluidos (**tabla 24 y tabla 25**) tanto para las GPC como las RSL, respectivamente, y el de estudios excluidos (**tabla 26**).

#### 4.1.2. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Todas las GPC (15, 42, 43) incluidas presentaron un AGREE II global mayor al 85 %. Los detalles de la evaluación pueden verse en el **anexo 6**. En la **tabla 2** se resumen las valoraciones de las GPC incluidas.

**Tabla 2.** Valoración de calidad de Guías de Práctica Clínica con el instrumento AGREE II

Guías de práctica clínica	D1 (%)	D2 (%)	D3 (%)	D4 (%)	D5 (%)	D6 (%)	Global
1. <i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline.2021. (42)</i>	100	89	91	100	100	100	97%
2. Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. 2020. (15)	100	100	100	100	100	100	100%
3. NICE. <i>Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.(43)</i>	100	100	99	100	100	100	93%

Fuente: elaboración propia

**Dominios:** D1: alcance y objetivos; D2: participación de los implicados; D3: rigor en la elaboración; D4: claridad en la presentación; D5: aplicabilidad y D6: independencia editorial.

La confianza global de la revisión sistemática de estudios observacionales (44) fue media. En el **anexo 6** se encuentra el detalle de la valoración de calidad con el instrumento AMSTAR 2.



### 4.1.3. Extracción de información

Dos revisores (MPV y WGR) realizaron la extracción de información de los estudios incluidos. En la **tabla 3** se detallan los documentos incluidos y las preguntas que respondían.

**Tabla 3.** Documentos incluidos en la síntesis

Título de la GPC (referencia)	Tipo de estudio	Pregunta orientadora que responde	Calidad metodológica y riesgo de sesgo
<i>Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. European journal of haematology.2016 (44).</i>	RSL	1a. ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?	AMSTAR 2 Confianza: Media
		1b. ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?	AGREE II:
<i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline.2021. (42)</i>	GPC.	1c. ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?	Independencia editorial: 100%
		3. ¿Cuáles deben ser los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?	Rigor metodológico: 91 %
Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. 2020. (15)	GPC.	1b. ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?	AGREE II:
		1c. ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?	Independencia editorial: 100%
		2. ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM?	Rigor metodológico:100 %
NICE. <i>Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.(43)</i>	GPC.	1b. ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?	AGREE II:
		1c. ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?	Independencia editorial:
		2. ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en la persona con MM?	100%
		3. ¿Cuáles deben ser los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?	Rigor metodológico: 99 %

**Fuente:** elaboración propia a partir de los estudios citados

#### 4.1.4. Síntesis de la evidencia

A partir de las referencias seleccionadas, se resumió la evidencia que respondía cada pregunta.

##### 4.1.4.1. Pregunta 1a. *¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?*

Como resultado de la búsqueda y revisión de la evidencia, se identificó una RSL de estudios descriptivos. Los hallazgos de la RSL se presentan a continuación.

##### 4.1.4.1.1. Revisiones Sistemáticas de la Literatura (RSL)

La RSL de Ramsenthaler y colaboradores de 2016 (44) tuvo como objetivo establecer la prevalencia de presentación de síntomas en una población con MM. La revisión incluyó 34 estudios en su metaanálisis (n=3.023 pacientes), siendo la mayoría estudios de corte transversal (n=19). Las medias de edad de los participantes provenientes de los estudios incluidos se situaron entre los 51 y 71 años, el rango de población masculina fue entre 36,8 y 72 %. Las personas incluidas variaron en cuanto a las etapas de presentación del MM, y no fue posible distinguir subgrupos particulares en los cuales se haya estimado la prevalencia de presentación de signos y síntomas únicamente en aquellas con diagnóstico reciente de MM.

Los principales síntomas reportados fueron la fatiga, la astenia y la adinamia (99 %); seguido por dolor (de predominio lumbar y en costillas, 73 %) y alteraciones gastrointestinales como constipación (65 %) y en menor frecuencia diarrea y vómito (41 %). La esfera mental de esta población también se vio afectada, ya que aproximadamente una de cada cuatro personas con MM cursó con esta alteración; se encontró depresión en el 22 %, alteraciones del sueño en el 35 % y ansiedad en un 36 %. La presentación de dicha sintomatología se relacionó con una importante disminución en las funciones física (99 %) y cognitiva (80 %).

Ante la poca evidencia relacionada con la presentación de signos y síntomas al momento del diagnóstico, el GD consideró analizar la información suministrada por el registro de pacientes de MM de la ACHO referente a la presentación de signos y síntomas en quienes tienen sospecha de MM en Colombia. En esta cohorte de 1.248 pacientes, el dolor óseo fue el síntoma de mayor presentación (74,7 %), seguido por la astenia y la adinamia (49,2 %). Otros signos y síntomas documentados fueron las fracturas (37,1 %), palidez (35,98 %), pérdida de peso (27,32 %), falla renal (24,56 %), infecciones al diagnóstico (7,85 %) y fiebre (7,61 %).

Adicionalmente, la Sociedad Americana de Cáncer ha documentado como signos y síntomas comunes del MM, teniendo en cuenta cómo esta condición afecta a los diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano, los que se describen a continuación (45):

- Dolor óseo, más común en la espalda, caderas y cráneo
- Debilidad ósea, global (osteoporosis) o local
- Fracturas
- Anemia, leucopenia y/o trombocitopenia
- Deshidratación y polidipsia
- Poliuria
- Injuria y falla renal
- Constipación
- Dolor abdominal
- Astenia y adinamia
- Anorexia
- Mareo
- Confusión
- Parestesias y debilidad muscular, de predominio en miembros inferiores



#### 4.1.4.2. Pregunta 1b. ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?

Para esta pregunta se encontró información en tres GPC (15, 42, 43). La evidencia se presenta a continuación, de acuerdo con lo reportado en cada GPC y según el examen diagnóstico publicado por los autores de la GPC que soporta la evidencia.

##### 4.1.4.2.1. Guía de Práctica Clínica: *Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma.*

En la GPC *Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline* (42) se tuvo en cuenta la evidencia publicada por Kumar de 2016, Dejoied de 2018, Chantry de 2017 y Hillengass de 2019 (31, 46 - 48); con base en ello, los autores de la GPC hacen las siguientes recomendaciones:

- Las personas con sospecha de MM deben ser investigados mediante las siguientes pruebas (Recomendación: fuerte. Calidad de la evidencia: baja).
- Pruebas de tamización: hemograma completo, urea y creatinina, calcio, inmunoglobulinas y electroforesis sérica, cadenas livianas libres séricas.
- Pruebas para establecer diagnóstico: aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea con fenotipificación de células plasmáticas, inmunofijación en suero, imagenología - PET Scan, escaneo de cuerpo completo por TAC (Tomografía axial computarizada) o RMN (Resonancia magnética nuclear).
- El análisis de cadenas livianas libres séricas debe usarse en vez de la proteína Bence Jones (Recomendación: Fuerte. Calidad de la evidencia: Moderada)
- Se debería usar imagenología transversal e idealmente funcional (PET-CT o RMN corporal total). No se recomienda el uso de análisis esquelético con rayos x para evaluar enfermedad ósea (Recomendación: fuerte. Calidad de la evidencia: moderada)

##### 4.1.4.2.2. Guía de práctica clínica: *NICE. Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer.*

En la GPC de *Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence.* 2016 (43), se publica información sobre la estrategia óptima de pruebas de laboratorio para la sospecha de mieloma. Los autores de la GPC citan la siguiente evidencia:

#### **Electroforesis de proteínas séricas (EFP; por sus siglas en inglés SPE)**

Toman evidencia de cuatro estudios que incluyen 4.888 participantes (49 - 52), que muestran que la electroforesis de proteínas séricas tiene una sensibilidad del 85 % (IC 95 %: 75 % - 92 %) y una especificidad del 95 % (IC 95 %: 85 % - 98 %) para el diagnóstico de trastornos de células plasmáticas.

#### **Análisis de cadenas ligeras libres en suero (por sus siglas en inglés sFLC)**

La evidencia de cuatro estudios que incluyó 4.888 personas (49-52) indica que la proporción de cadenas livianas libres en suero fuera del rango normal tiene una sensibilidad del 47 % (IC 95 %: 33 % - 60 %) y una especificidad del 95 % (IC 95 %: 85 % - 99 %) para el diagnóstico de trastornos de células plasmáticas.

#### **Combinación de SPE y sFLC**

La evidencia de tres estudios que incluyó 4.054 participantes (49-51) muestra que la combinación del análisis de cadenas livianas libres en suero con la electroforesis de proteínas en suero, mejora la sensibilidad para el diagnóstico de los trastornos de células plasmáticas con una estimación conjunta del 94 % (IC 95 %: 72 % - 99 %). Las personas con una prueba de electroforesis de proteínas séricas negativa pasarían a tener una prueba de cadenas ligeras libres en suero.

Con base en lo anterior, en la GPC se publican las siguientes recomendaciones con una evidencia de alta calidad evaluada por QUADAS-2:

- Utilizar la electroforesis de proteínas en suero y la prueba de las cadenas livianas libres en suero para confirmar la presencia de una paraproteína que indique posible mieloma o gamapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS).
- En personas con electroforesis de proteínas en suero o cadenas livianas libres normales utilice la inmunofijación en suero y en orina de 24 horas para descartar definitivamente MM.
- Para excluir definitivamente el diagnóstico de MM utilice inmunofijación además de electroforesis de proteínas en suero y ensayo de cadenas livianas libres en suero.
- Al realizar un aspirado y una biopsia de médula ósea para confirmar el diagnóstico de mieloma, utilice la morfología para determinar el porcentaje de células plasmáticas y la citometría de flujo para determinar su fenotipo.

#### **4.1.4.2.3. Guías de práctica clínica: Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple.**

La guía de práctica clínica colombiana para el tratamiento del mieloma múltiple 2020 (15) presentó un conjunto de recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento del MM activo (sintomático) en adultos mayores de 18 años, ya sean casos nuevos o aquellos en recaída de la enfermedad. En este trabajo se presenta información sobre cuál es la prueba de imágenes diagnósticas (serie ósea completa, TAC corporal de baja dosis, RMN, PET TC que ofrece el mayor rendimiento operativo (sensibilidad y especificidad) para la detección de enfermedad ósea, en un persona con nuevo diagnóstico de MM.

#### **TAC, RMN, PET TC**

Se exponen dos RSL de pruebas diagnósticas, el estudio de Regelink y Colaboradores en 2013 (53) y Weng y Colaboradores en 2014 (54). La RSL publicada por Regelink (53) incluyó 32 estudios y concluyó que la RMN, la TCTBD y PET-TC tuvieron una sensibilidad por encima del 90 % (IC 95 %: 66 - 100) en cada una de ellas, cuando la prueba de referencia fue la serie ósea radiológica (SORX). Este estudio permitió concluir que la RMN, el TCTBD y el PET-TC son métodos diagnósticos sensibles con una mayor tasa de detección de enfermedad ósea relacionada con MM en comparación con la SORX. Los autores de la RSL, mencionan que el PET-TC es la única tecnología que puede usarse para hacer seguimiento, ya que permite detectar lesiones metabólicamente activas y, por lo tanto, diferenciarlas de lesiones previamente presentes.

La RSL de Weng y Colaboradores (54) tuvo como objetivo comparar la sensibilidad y especificidad de la RMN y el PET-TC versus la SORX. Cuando se comparó el rendimiento diagnóstico de la RMN versus la SORX, la sensibilidad agrupada de siete estudios fue del 88 % (IC 95 %: 81-93) y especificidad del 68 % (IC 95 %: 61-74). Cuando se comparó el PET-TC versus la SORX, la sensibilidad agrupada de dos estudios fue del 94 % (IC 95 %: 74-99 %). Los autores de esta RSL concluyeron que la RMN está asociada con una alta sensibilidad, en particular, en la etapa temprana de la enfermedad. El PET-TC estuvo relacionado con una mayor sensibilidad debido a sus características, pues es posible visualizar tanto las lesiones medulares como las extramedulares y de esta manera ser detectadas fácilmente.

Los autores de la GPC recomiendan la realización de RMN (corporal total, de columna total y de pelvis o esquelética) o PET-TC, o TAC corporal total de baja dosis (TCTBD), en comparación con la serie ósea radiológica para la detección de enfermedad ósea en las personas con MM de novo. Esta recomendación es fuerte a favor con calidad de la evidencia: alta.

Los autores de la GPC también detallan los exámenes que se deben tener presentes para el diagnóstico de MM, entre los que se recomienda:

- Detección del componente monoclonal (M) en suero por electroforesis de proteínas; cuantificación de IgG, IgA e IgM por nefelometría; caracterización de cadenas livianas y pesadas por inmunofijación; y cadenas livianas libres en suero. La combinación de la relación de cadenas livianas libres en suero, electroforesis de proteínas en suero e inmunofijación en suero tiene una sensibilidad del 99,5 %.



- No se recomienda realizar estudios en orina, en especial cadenas livianas, ya que la técnica no está estandarizada. Solo se justifica realizar inmunofijación en orina si todos los estudios en suero son negativos, para detectar la pequeña población que es secretora únicamente en orina. Si se confirma la presencia de proteína monoclonal en la orina se recomienda cuantificar mediante proteinuria en 24 horas y electroforesis de proteínas en orina (30, 55, 56).
- Evaluación de la infiltración en células plasmáticas en médula ósea: el mielograma y la biopsia son el estándar para cuantificar el número de células plasmáticas. Se recomienda realizar siempre estudio completo de médula ósea, teniendo en cuenta que la citometría y el mielograma pueden subestimar el recuento de plasmocitos reales.
- Evaluación de las lesiones líticas en hueso.
- Niveles séricos de calcio, creatinina, hemograma completo.
- Estos estudios permitirán diferenciar una gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), MML, o MM sintomático.

#### 4.1.4.3. Pregunta 1c. ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?

Para esta pregunta se encontró información en tres GPC (15, 42, 43). La evidencia se presenta a continuación, de acuerdo con las pruebas reportadas por los autores de la GPC que soportó la recomendación.

##### 4.1.4.3.1. Guía de Práctica Clínica: *Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma*.

La GPC *Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline* (42) recomienda que se realicen:

Pruebas para estimar la carga del tumor y pronóstico: Análisis FISH para t(4;14), t(14;16), t(11;14), 17p-, 1q+, 1p-, LDH y albúmina. (Recomendación: Fuerte. Calidad de la evidencia: Moderada)

##### 4.1.4.3.2. Guías de Práctica Clínica: NICE. *Myeloma: diagnosis and management*. National Collaborating Centre for Cancer.

En la GPC de *Myeloma: diagnosis and management*. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016 (43), se publica información sobre si las pruebas realizadas en el diagnóstico del MM, incluyendo biopsia de médula ósea, inmunofenotipificación, pruebas citogenéticas y pruebas de genética molecular pueden predecir con exactitud los resultados del tratamiento.

#### Inmunohistoquímica

Se reportan cinco estudios que investigaron el valor pronóstico de la inmunohistoquímica. La expresión de P53 y la expresión del antígeno ki-67 resultaron ser factores de riesgo independientes para la SG, mientras que la expresión de CD56, CD99 y ciclina D1 no se asoció con la supervivencia (57-61).

#### Citometría de flujo

Se identificaron 14 estudios que investigaron el valor pronóstico de la citometría de flujo. Todos coincidieron en que esta prueba fue capaz de identificar la población con diagnóstico de MM con un mal pronóstico. Cinco estudios concluyeron que las células plasmáticas circulantes clonales eran un factor de riesgo independiente para la supervivencia de las mismas (62-65).

#### Cadenas ligeras libres en suero

Se mencionan ocho estudios que investigaron el valor pronóstico de las cadenas ligeras libres (CLL) en suero. Todos encontraron que las CLL séricas eran pronósticas. Dos estudios informaron que las CLL anormales eran un pronóstico independiente de un mayor riesgo de progresión de mieloma indolente a mieloma activo (66, 67) y cuatro estudios informaron que las CLL anormales eran un factor pronóstico independiente de la supervivencia de la persona con MM (16, 52, 68, 69). Otros dos estudios también informaron que las CLL séricas eran predictoras de la supervivencia en esta población (70, 71).

### **Razón de cadenas pesadas/ligeras**

Tres estudios que investigaron el valor pronóstico del cociente de cadenas pesadas/ligeras (17, 72, 73) encontraron que este, es una variable de pronóstico independiente para la SG o la SLP.

### **FISH**

Se identificaron 34 estudios que investigaron el valor pronóstico del FISH. De los cuales, 31 estudios examinaron las anomalías genéticas en población con MM recién diagnosticado y determinaron el impacto pronóstico de estas anomalías genéticas en la supervivencia (SLP y/o SG). Tres estudios examinaron las anomalías genéticas en aquellas con MML y determinaron el impacto pronóstico de estas anomalías genéticas en el tiempo de progresión a mieloma activo. Las anomalías genéticas más comunes evaluadas fueron: t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q), del(1p), ganancias 1q, del(p53) e hiperdiploidía. Los autores de la GPC no reportan las referencias específicas de esta prueba.

Con base en lo anterior, en la GPC se recomienda utilizar la misma muestra de médula ósea para todas las pruebas diagnósticas y pronósticas, de modo que las personas con sospecha de MM solo tengan que hacerse un aspirado y una biopsia. Y cuando estas se realicen para proporcionar información pronóstica, se recomienda:

- Realizar FISH en células plasmáticas de la médula ósea seleccionadas con CD138 para identificar las anomalías de riesgo adverso t(4;14), t(14;16), ganancia de 1q, del(1p) y del(17p) (deleción de TP53). Utilice estas anomalías junto con las puntuaciones del Sistema Internacional de Estadificación (ISS) para identificar a aquellos que tengan mieloma de alto riesgo.
- Realizar FISH en células plasmáticas de la médula ósea seleccionadas con CD138 para identificar la anomalía de riesgo adverso t(14;20), y las anomalías de riesgo estándar t(11;14) e hiperdiploidía.
- Se recomienda realizar inmunofenotipo de la médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas que es útil para el análisis durante el seguimiento posterior.
- Realizar inmunohistoquímica (incluyendo la tinción de Ki-67 y la expresión de p53) en la biopsia de médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas y dar una indicación de la proliferación celular, para proporcionar más información pronóstica.

La evidencia fue evaluada por QUADAS-2 como de alta calidad con un bajo riesgo de sesgo.

#### **4.1.4.3.3. Guías de Práctica Clínica: Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple**

En la Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple 2020 (15) se menciona que dentro de los estudios diagnósticos iniciales se recomienda realizar estudios para definir el pronóstico, por medio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en células plasmáticas separadas ya que esto mejora notablemente el rendimiento de la prueba. Se recomienda solicitar FISH en plasmocitos separados en médula ósea para del 17p13, t(4;14), t(14;16), que son las alteraciones que se tienen en cuenta para calcular el R-ISS. Por su bajo rendimiento diagnóstico en MM, no se recomienda realizar cariotipo en el estudio diagnóstico de esta población (27).

#### **4.1.4.4. Pregunta 2. ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM?**

Para esta pregunta se encontró información en dos GPC (15, 43). La evidencia se presenta a continuación, de acuerdo con lo reportado por los autores de la GPC.



#### 4.1.4.4.1. Guías de Práctica Clínica: Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple.

En la Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple (15) se menciona que la evaluación de la respuesta al tratamiento en esta enfermedad es un punto crítico. Se ha demostrado que la profundidad de las respuestas tiene relación con el pronóstico. La GPC destaca el uso de un sistema estandarizado para la evaluación de la respuesta permitiendo la toma de decisiones sobre el tratamiento más efectivo y se cita a Durie y Colaboradores del IMWG (*International Myeloma Working Group*) que desarrollaron el primer documento con los criterios de respuesta en MM en el año 2006 (74). Los autores resaltan la siguiente información:

##### **Definición de enfermedad medible** (cualquier situación):

- Presencia de componente M en suero igual o mayor a 1 gr/dl.
- Presencia de componente M en orina igual o mayor a 200 mg en orina de 24 horas.
- CLL en suero de cadena comprometida igual o mayor a 10 mg/dl, cuando la relación de cadenas kappa/lambda es anormal.

Si existe enfermedad medible se debe realizar el seguimiento de esta; mediante el mecanismo de detección basal, así:

- En caso de detección de componente M en electroforesis en suero o en orina, se debe utilizar la electroforesis como mecanismo de seguimiento, no se recomienda el uso de medición del componente M por cuantificación de inmunoglobulinas mediante nefelometría y solo debería utilizarse en caso de no disponibilidad de electroforesis de proteínas.
- En caso de no detección de componente M en suero u orina se debe utilizar la prueba de CLL para el seguimiento de la respuesta.
- Solo en caso de no detección de componente M en electroforesis en suero u orina o CLL (MM no secretor) se debe utilizar la medición de la infiltración en médula ósea para evaluar la respuesta. No se recomienda realizar estudios de cadenas livianas en orina.

##### **Periodicidad de la medición de la respuesta:**

- En las personas que están en tratamiento activo se recomienda la evaluación de la respuesta posterior a cada ciclo de tratamiento, solo en aquellos que tengan respuesta menor a CR.
- La evaluación de la respuesta en los que tienen respuesta menor a CR no se requiere la realización de CLL.
- El seguimiento de la respuesta con CLL solo se debe realizar en las personas que no presenten componente M por electroforesis de proteínas o en aquellas que presentando componente M tienen normalización de la electroforesis de proteínas en suero y/u orina y la inmunofijación en suero y/u orina.
- No se requieren técnicas radiológicas convencionales (serie ósea o la TAC de baja dosis) para la evaluación de la respuesta.

En el 2016, Kumar y Colaboradores del IMWG decidieron actualizar los criterios de 2006, en este se adicionó la medición de la enfermedad mínima residual (EMR) como una herramienta para la evaluación de la respuesta, igual que respuesta completa estricta (REc) y respuesta mínima (75, 76). En la **tabla 4** se presentan los criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR citados en la GPC.

**Tabla 4.** Criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en las personas con MM

Respuesta	Definición
EMR negativa sostenida	EMR negativa por citometría, secuenciación o ambas, con EMR negativa por imágenes (según las definiciones dadas abajo) en 2 mediciones con mínimo 1 año de diferencia.
EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido mediante citometría de próxima generación utilizando el mecanismo de Euroflow con una sensibilidad mínima de 1x10 <sup>5</sup> .
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido secuenciación de próxima generación (NGS) utilizando la plataforma lymphoSIGHT con una sensibilidad mínima de 1x10 <sup>5</sup>
EMR negativa por imágenes	Ausencia de EMR por citometría o secuenciación, adicionalmente desaparición de las lesiones hipercaptantes en un PET-TC (para la medición de EMR por imágenes es necesario contar con un PET-TC basal).
Respuesta completa estricta (RCe)	CR, adicionalmente relación cadenas kappa/lamda normal por FLC y ausencia de células plasmáticas clonales medidas por inmunohistoquímica
CR	Desaparición del componente M en suero y/u orina en electroforesis e inmunofijación, adicionalmente menos de 5 % de células plasmáticas en médula ósea y desaparición de la enfermedad extramedular (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta parcial	Reducción igual o mayor al 50 % del componente M en suero medido por electroforesis de proteínas, adicionalmente reducción del 90% del componente M en orina o componente M en orina inferior a 200 mg en orina de 24 horas. Si el componente no es evaluable por electroforesis se debe utilizar el test de FLC con una reducción de más del 50 % de la cadena comprometida en suero. Si el componente M no es medible por electroforesis en suero y/u orina o por test de FLC se debe utilizar el porcentaje (%) de células plasmáticas en médula ósea, cuando el compromiso de la médula ósea sea superior a 30 % en la evaluación basal, la reducción debe ser mayor al 50% y se debe observar una disminución mayor al 50 % en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta mínima	Reducción igual o mayor al 25 % del componente M en suero y reducción del 50 al 89 % del componente M en orina, con una reducción mayor al 50 % en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Enfermedad estable	No cumple con criterios de respuesta mínima o más, y tampoco de progresión de enfermedad

Para completar la periodicidad de la medición de la respuesta se revisó la información de la GPC: NICE. *Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer* (43). La información se describe a continuación:

**4.1.4.4.2. Guía de Práctica Clínica: NICE. Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer.**

La GPC de *Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence*. 2016 (43), reporta información sobre el protocolo de seguimiento óptimo para las personas con mieloma, incluyendo la duración, la frecuencia, estudios posteriores y remisión posterior.

Los autores de la GPC publican que no se identificaron estudios sobre protocolos de seguimiento en adultos con mieloma. Se identificó un estudio observacional que informaba sobre la monitorización/seguimiento de estas después del TACM de primera línea y se identificaron diez estudios que investigaban las pruebas de seguimiento individuales y su precisión en la detección de la enfermedad en el entorno de seguimiento.

El estudio retrospectivo publicó (77) patrones de recaída o progresión de la enfermedad en una población de 273 personas tratadas con terapia de inducción seguida de TACM. Como resultados reportan que la mayoría de estos eventos de enfermedad se asociaron con recaída o progresión de la enfermedad serológica concurrente, donde el 2 % presentó enfermedad clínica sintomática en ausencia de recaída o progresión de la enfermedad serológica. El 85 % tenía recaída o progresión de la enfermedad asintomática, detectada por primera vez por medio de pruebas serológicas, mientras que el 15 % tenía recaída o progresión de la enfermedad sintomática con enfermedad agresiva, recaída o progresión de la enfermedad temprana y corta supervivencia, con una citogenética pobre y una edad más joven identificadas como factores de riesgo. Se encontraron lesiones



esqueléticas ocultas en el 40 % de quienes son asintomáticos y fueron examinados después de la recaída o progresión de la enfermedad serológica, los estudios óseos anuales y los análisis de orina fueron deficientes a la hora de anunciar la recaída o progresión de la enfermedad.

Se identificaron 10 estudios de precisión diagnóstica (78-87). Los estudios incluyen pruebas de laboratorio, la inmunohistoquímica de CD56 y los métodos de imagen, incluyendo WB-MRI (imagen de cuerpo completo por resonancia magnética, en inglés *Whole Body- Magnetic Resonance Imaging*) WBLD-MDCT (Tomografía computarizada multidetector de cuerpo completo de bajo contraste, en inglés *Whole-Body Low-Dose unenhanced MultiDetector Computer Tomography*), FDG PET-CT (Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa) y TC99MIBI. Los datos indican que las pruebas de laboratorio y la WBLD-MDCT son las más eficaces para detectar la enfermedad en el seguimiento, con la mayor sensibilidad, especificidad y precisión, mientras que la TC99MIBI y la FDG PET-CT parecen ser las menos eficaces.

El GD de la GPC se basó en su experiencia clínica para redactar las siguientes recomendaciones, debido a la poca evidencia hallada:

- Monitorizar a quienes tengan mieloma indolente cada 3 meses durante los primeros 5 años y decidir la frecuencia de los controles posteriores en función de la estabilidad a largo plazo de la enfermedad.
- Monitorizar a las personas que hayan completado el tratamiento del mieloma y se hayan recuperado al menos cada 3 meses. Tenga en cuenta cualquier factor de riesgo de progresión, como:
  - FISH de alto riesgo
  - Deterioro de la función renal
  - Presentación de la enfermedad.
- El seguimiento del mieloma y del MML debe incluir evaluación de:
  - Síntomas relacionados con el mieloma y el tratamiento del mieloma, y
  - Pruebas de laboratorio como:
    - Recuento sanguíneo completo
    - Función renal
    - Perfil óseo
    - Inmunoglobulinas séricas y electroforesis de proteínas séricas
    - Cadenas ligeras libres en suero, si procede.
- No ofrezca a la población con mieloma o MML estudios óseos rutinarios para el seguimiento de la enfermedad.
- Considere la posibilidad de realizar pruebas de imagen dirigidas a los síntomas en el caso de personas con MM o MML si aparecen nuevos síntomas óseos.
- Para aquellas con MM y recaída serológica o progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores)
  - RMN corporal total
  - RMN de la columna vertebral
  - FDG PET-CT.
- Para aquellos con MML y progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores)

- RMN corporal total o TCTBD
- TC de cuerpo entero
- RMN de columna vertebral
- FDG PET-CT.

La calidad de los estudios de pruebas diagnósticas fue evaluada con QUADAS-2 con bajo riesgo de sesgo en todos los estudios. La certeza de la evidencia se evaluó como baja a moderada debido a que en su mayoría fueron estudios de un solo centro con tamaños de muestra pequeños.

#### **4.1.4.5. Pregunta 3. ¿Cuáles son los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?**

Se encontró información para esta pregunta en dos GPC (42, 43). La evidencia se presenta a continuación, de acuerdo con lo reportado por los autores de la GPC:

##### **4.1.4.5.1. Guía de Práctica Clínica: *Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma.***

La GPC *Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline* (42) recomienda que :

Todos los diagnósticos deben ser revisados en reunión de un equipo multidisciplinario (Recomendación: Fuerte. Calidad de la evidencia: Baja).

##### **4.1.4.5.2. Guía de Práctica Clínica: *NICE. Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer***

En la GPC de *Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016* (43), se expone información sobre cuál es la organización óptima de los servicios locales y regionales de hematología para el tratamiento del mieloma (incluido el acceso a la imagen radiológica especializada, los servicios de radioterapia, el tratamiento de la enfermedad renal, la enfermedad de la columna vertebral y la enfermedad ósea, ensayos clínicos, cuidados de apoyo y paliativos).

La GPC indica que no se identificaron estudios en la literatura que examinaran la configuración de los servicios locales y regionales de hematología para el tratamiento del MM. De igual forma, se cita que para obtener orientación sobre las instalaciones necesarias para proporcionar quimioterapia intensiva en régimen de hospitalización y trasplantes a la población con mieloma, así como sobre la estructura y función de los equipos multidisciplinarios, la GPC recomienda remitirse a la guía del servicio oncológico del NICE sobre la mejora de los resultados en los cánceres hematológicos (88).

En ausencia de evidencia, el grupo desarrollador de la GPC se basó en la experiencia clínica y de las personas, así como en el consenso para dar las siguientes recomendaciones:

El equipo multidisciplinario especializado en MM debe contar con apoyo en:

- Servicios de psicología
- Línea de ayuda de hematología para casos agudos las 24 horas del día
- Fisioterapia
- Terapia ocupacional
- Nutrición
- Trabajo social
- Cuidado crítico
- Estructura para que los afectados por la enfermedad participen en ensayos clínicos.
- Servicios de odontología



Adicionalmente, en la red se debe garantizar:

- Quimioterapia intensiva para hospitalización o trasplante
- Nefrología
- Tratamiento de enfermedades de la columna vertebral
- Tratamiento especializado para manejo de dolor
- Aféresis terapéutica
- Radioterapia
- Odontología

#### 4.2. Consenso de expertos y definición de las recomendaciones

El consenso de expertos se realizó de manera virtual, el día 18 de abril de 2022, a través de la plataforma Zoom®. El detalle de proceso de convocatoria de expertos para el consenso se detalla en el **anexo 3**.

A continuación, se resume la evidencia presentada al panel por cada pregunta orientadora, la cual se empleó como insumo para la generación de las recomendaciones.

Las recomendaciones propuestas y definitivas, así como los resultados del proceso de votación se detallan en el **anexo 7**.

##### 4.2.1. Pregunta 1a ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?

En la **tabla 5** se presenta, la evidencia encontrada para la pregunta 1a, que fue presentada al panel de expertos.

**Tabla 5. Resultados pregunta orientadora 1a**

Nombre del estudio y referencia	Resumen	Calidad metodológica y riesgo de sesgo
<i>Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. European journal of haematology. 2016. (44).</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga: 98,8 % (IC 95 %: 98,1-99,2 %)</li> <li>• Dolor: 73 % (IC 95 %: 39,9-91,7 %)</li> <li>• Constipación: 65,2 % (IC 95 %: 22,9-92,2 %)</li> <li>• Diarrea: 40,7 % (IC 95 %: 0,8-89,9 %)</li> <li>• Parestesias en manos o pies: 53,4 % (IC 95 %: 0,4-99,7 %)</li> <li>• Tos: 42 % (IC 95 %: 23,9-60 %)</li> <li>• Depresión: 22,3 % (IC 95 %: 0,3-96,2 %)</li> <li>• Ansiedad: 35,7 % (IC 95 %: 1,0-96,2 %)</li> <li>• Alteración del sueño: 34,5 % (IC 95 %: 3,8-87,4 %)</li> <li>• Disminución en la función física: 98,9 %, (IC 95 %: 98,2-99,3 %)</li> <li>• Disminución en la función cognitiva: 80,2 %, (IC 95 %: 40-96,1 %)</li> </ul>	AMSTAR 2 Confianza: Media
Bases de datos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor óseo: 74,6 %</li> <li>• Astenia y adinamia: 49,2 %</li> <li>• Fracturas: 37,1 %</li> <li>• Palidez: 35,98 %</li> <li>• Pérdida de peso: 27,3 %</li> <li>• Falla renal: 24,5 %</li> <li>• Infecciones al diagnóstico: 7,8 %</li> <li>• Fiebre: 7,6 %</li> </ul>	No aplica

**Tabla 5.** Resultados pregunta orientadora 1a (continuación)

Nombre del estudio y referencia	Resumen	Calidad metodológica y riesgo de sesgo
<i>Signs and Symptoms of Multiple Myeloma. Sociedad Americana de Cáncer (45)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor óseo, más común en la espalda, caderas y cráneo</li> <li>• Debilidad ósea, global (osteoporosis) o local</li> <li>• Fracturas</li> <li>• Anemia, leucopenia, trombocitopenia</li> <li>• Deshidratación y polidipsia</li> <li>• Poliuria</li> <li>• Injuria y falla renal</li> <li>• Constipación</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Astenia y adinamia</li> <li>• Anorexia,</li> <li>• Mareo</li> <li>• Confusión</li> <li>• Parestesias y debilidad muscular, de predominio en miembros inferiores</li> </ul>	No aplica

**Fuente:** elaboración propia a partir de los estudios citados

El grupo de expertos clínicos asistentes al panel no realizó ningún comentario. Los expertos estuvieron de acuerdo en que los signos y síntomas a tener en cuenta para la sospecha de MM son los previamente expuestos, por lo cual se procedió a presentar la recomendación propuesta y se realizó la votación. Ver **anexo 7**.

#### 4.2.2. Pregunta 1b ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?

La **tabla 6** resume la evidencia encontrada para la pregunta 1b, la cual fue presentada en el panel.

**Tabla 6.** Resultados pregunta orientadora 1b

GPC	<i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. 2021. (42)</i>	<i>NICE. Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.(43)</i>	Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. 2020. (15)
Calidad metodológica y riesgo de sesgo	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico: 91 %	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico: 99%	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico:100 %



**Tabla 6. Resultados pregunta orientadora 1b (continuación)**

GPC	<i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline.2021. (42)</i>	<i>NICE. Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.(43)</i>	Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. 2020. (15)
Recomendaciones	<p>Se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las personas con sospecha de mieloma deben ser investigados mediante las siguientes pruebas (Recomendación: fuerte. Calidad de la evidencia: baja):             <ul style="list-style-type: none"> <li>Pruebas de tamizaje: Hemograma completo, urea y creatinina, calcio, inmunoglobulinas y electroforesis de proteínas sérica, cadenas livianas libres séricas.</li> <li>Pruebas para establecer diagnóstico: Aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea con fenotipificación de células plasmáticas, inmunofijación en suero, imagenología - PET Scan, escaneo de cuerpo completo por TAC o RMN.</li> <li>El análisis de cadenas livianas libres séricas debe usarse en vez de la proteína Bence Jones (Recomendación: Fuerte. Calidad de la evidencia: Moderada) Se debería usar imagenología transversal e idealmente funcional (PET-CT o RMN de cuerpo completo). No se recomienda el uso de análisis esquelético con rayos x para evaluar enfermedad ósea (Recomendación: Fuerte. Calidad de la evidencia: Moderada)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizar la electroforesis de proteínas en suero y la prueba de la cadena liviana libre suero para confirmar la presencia de una paraproteína que indique posible MGUS.</li> <li>En personas con electroforesis de proteínas en suero o cadenas livianas libres normales utilice la inmunofijación en suero y en orina de 24 horas para descartar definitivamente MM.</li> <li>Para excluir definitivamente el diagnóstico de MM utilice inmunofijación además de electroforesis de proteínas en suero y ensayo de cadenas livianas libres en suero.</li> <li>Al realizar un aspirado de médula ósea y una biopsia de médula ósea para confirmar el diagnóstico de mieloma, utilice la morfología para determinar el porcentaje de células plasmáticas y la citometría de flujo para determinar el fenotipo de las células plasmáticas.</li> </ul> <p>Evidencia de alta calidad evaluada por QUADAS-2.</p>	<p>Se recomienda realizar RMN (Corporal total, columna total y pelvis o esquelética) o PET-TC, o TCTBD, en comparación con la serie ósea radiológica para la detección de enfermedad ósea en personas con MM de novo.</p> <p>Recomendación Fuerte a favor, Calidad de la evidencia: alta.</p> <p>Otras recomendaciones para el diagnóstico son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Detección del componente monoclonal (M) en suero por electroforesis de proteínas; cuantificación de IgG, IgA e IgM por nefelometría; caracterización de cadenas livianas y pesadas por inmunofijación; y cadenas livianas libres en suero. La combinación de la relación de cadenas livianas libres en suero, electroforesis de proteínas en suero e inmunofijación en suero tiene una sensibilidad del 99.5 %.</li> <li>No se recomienda realizar estudios en orina, en especial cadenas livianas ya que la técnica no está estandarizada. Solo se justifica realizar inmunofijación en orina si todos los estudios en suero son negativos, para detectar el pequeño grupo de personas que son secretoras únicamente en orina. Si se confirma la presencia de proteína monoclonal en la orina se recomienda cuantificar mediante proteinuria en 24 horas y electroforesis de proteínas en orina.</li> <li>Evaluación de la infiltración en células plasmática en médula ósea: el mielograma y biopsia son el estándar para cuantificar el número de células plasmáticas. Se recomienda realizar siempre estudio completo de médula ósea, teniendo en cuenta que la citometría y el mielograma pueden subestimar el recuento de plasmocitos reales.</li> <li>Evaluación de las lesiones líticas en hueso.</li> <li>Niveles séricos de calcio, creatinina, hemograma completo.</li> <li>Estos estudios permitirán diferenciar una gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), Mieloma Indolente, o MM sintomático.</li> </ul>

## Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

Después de presentada la evidencia, no se realizaron comentarios por parte de los expertos clínicos. Todos manifiestan que la información contiene los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM. Teniendo en cuenta lo anterior, se presentó la recomendación propuesta y se procedió a la votación. Ver **anexo 7**.

### 4.2.3. Pregunta 1c ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?

El resumen de la evidencia para la pregunta 1c se muestra en la **tabla 7**.

**Tabla 7.** Resultados pregunta orientadora 1c

GPC	<i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. 2021. (42)</i>	<i>NICE. Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.(43)</i>	Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. 2020. (15)
Calidad metodológica y riesgo de sesgo	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico: 91 %	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico: 99 %	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico:100 %

Recomendación	<p>Pruebas para estimar la carga del tumor y pronóstico: Análisis FISH para t(4;14), t(14;16), t(11;14), 17p-, 1q+, 1p-, LDH y albúmina. (Recomendación: Fuerte. Calidad de la evidencia: Moderada)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar FISH en células plasmáticas de la médula ósea seleccionadas con CD138 para identificar las anomalías de riesgo adverso t(4;14), t(14;16), ganancia de 1q, del(1p) y del(17p) (delección de TP53). Utilice estas anomalías junto con las puntuaciones del Sistema Internacional de Estadificación (ISS) para identificar a las personas con mieloma de alto riesgo.</li> <li>• Se recomienda realizar inmunofenotipo de la médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas que es útil para el análisis durante el seguimiento posterior.</li> <li>• Realizar inmunohistoquímica (incluyendo la tinción de Ki-67 y la expresión de p53) en la biopsia de trépano para identificar el fenotipo de las células plasmáticas y dar una indicación de la proliferación celular, para proporcionar más información pronóstica.</li> <li>• La evidencia fue evaluada por QUADAS-2 como de alta calidad con un bajo riesgo de sesgo.</li> </ul>	<p>Se recomienda realizar estudios para definir el pronóstico, por medio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) en células plasmáticas separadas ya que esto mejora notablemente el rendimiento de la prueba. Se recomienda solicitar FISH en plasmocitos separados en médula ósea para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• del 17p13,</li> <li>• t(4;14),</li> <li>• t(14;16),</li> </ul> <p>que son las alteraciones que se tienen en cuenta para calcular el R-ISS. Por su bajo rendimiento diagnóstico en MM, no se recomienda realizar cariotipo en el estudio diagnóstico de estos pacientes.</p>
---------------	---	--	--

**Fuente:** elaboración propia

Después de presentar la evidencia, la recomendación propuesta para esta pregunta fue expuesto. Uno de los expertos recomendó considerar utilizar el término inmunotipificación (por citometría de flujo) de médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas, el cual es útil para el análisis durante el seguimiento. Teniendo en cuenta lo anterior, se procedió a realizar el ajuste y la recomendación definitiva fue sometido a votación. Ver **Anexo 7**.



#### 4.2.4. Pregunta 2 ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM?

La **tabla 8** resume el detalle de la evidencia encontrada para dar respuesta a la pregunta 2.

**Tabla 8. Resultados pregunta orientadora 2**

GPC	Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma mú. 2020. (15)	NICE. <i>Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.(43)</i>
Calidad metodológica y riesgo de sesgo	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico:100 %	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico: 99 %
Recomendación	<p><b>Medición de la respuesta al tratamiento</b></p> <p>Si existe enfermedad medible se considera realizar el seguimiento de la enfermedad mediante el mecanismo de detección basal, así:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de detección de componente M en electroforesis en suero o en orina, se debe utilizar la electroforesis como mecanismo de seguimiento, no se considera el uso de medición del componente M por cuantificación de inmunoglobulinas mediante nefelometría y solo debería utilizarse en caso de no disponibilidad de EFP.</li> <li>• En caso de no detección de componente M en suero u orina se debe utilizar el test de CLL para el seguimiento de la respuesta.</li> <li>• Solo en caso de no detección de componente M en electroforesis en suero u orina o CLL (MM no secretor) se debe utilizar la medición de la infiltración en médula ósea para evaluar la respuesta. No se considera realizar estudios de cadenas livianas en orina.</li> </ul> <p>Se considera la siguiente periodicidad de la medición de la respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En personas en tratamiento activo se recomienda la evaluación de la respuesta posterior a cada ciclo de tratamiento en personas con respuesta menor a respuesta completa (CR).</li> <li>• La evaluación de la respuesta en personas con respuesta menor a CR no requiere la realización de CLL.</li> <li>• El seguimiento de la respuesta con CLL solo se debe realizar en personas que no presenten componente M por electroforesis de proteínas o en personas que presentando componente M tienen normalización de la electroforesis de proteínas en suero y/u orina y la inmunofijación en suero y/u orina.</li> <li>• No se requieren técnicas radiológicas convencionales (serie ósea o TAC de baja dosis) para la evaluación de la respuesta.</li> </ul> <p>Se recomienda tener presente los criterios definidos para la evaluación de la respuesta y de la EMR en personas con MM sintomático (ver <b>tabla 7</b>).</p>	<p><b>Periodicidad de la medición de la respuesta</b></p> <p>Monitorizar a las personas con mieloma indolente cada 3 meses durante los primeros 5 años y, decida la frecuencia de los controles posteriores en función de la estabilidad a largo plazo de la enfermedad. Monitorizar a las personas que hayan completado el tratamiento del MM y se hayan recuperado al menos cada 3 meses. Tenga en cuenta cualquier factor de riesgo de progresión, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FISH de alto riesgo</li> <li>• Deterioro de la función renal</li> <li>• Presentación de la enfermedad.</li> <li>• El seguimiento del MM y del MML debe incluir evaluación de:</li> <li>• Síntomas relacionados con el mieloma y el tratamiento del mieloma, y</li> <li>• Pruebas de laboratorio como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento sanguíneo completo</li> <li>• Función renal</li> <li>• Perfil óseo</li> <li>• Inmunoglobulinas séricas y EFP.</li> <li>• Cadenas ligeras libres en suero, si procede.</li> </ul> </li> <li>• No ofrezca a las personas con MM o mieloma indolente estudios esqueléticos rutinarios para el seguimiento de la enfermedad.</li> <li>• Considere la posibilidad de realizar pruebas de imagen dirigidas a los síntomas en el caso de personas con MM o MML, si aparecen nuevos síntomas óseos.</li> <li>• Para las personas con MM y recaída serológica o progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores) <ul style="list-style-type: none"> <li>• RMN corporal total</li> <li>• RMN de la columna vertebral</li> <li>• FDG PET-CT</li> </ul> </li> <li>• Para las personas con mieloma indolente y progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores) <ul style="list-style-type: none"> <li>• RMN corporal total</li> <li>• TAC de cuerpo entero a dosis bajas</li> <li>• TAC de cuerpo entero</li> <li>• RMN de columna vertebral</li> <li>• FDG PET-CT</li> </ul> </li> </ul>

Una vez expuesta la evidencia, se presentó la recomendación propuesta (**anexo 7**) y el panel de expertos consideró dejar en español los términos RMN corporal total y TAC corporal total en dosis bajas. Adicionalmente, el panel enfatizó en que solo en caso de no detección de componente M en electroforesis en suero u orina o CLL (MM no secretor) se debe utilizar la medición de la infiltración en médula ósea para evaluar la respuesta. No se sugiere realizar estudios de cadenas livianas en orina. Después de realizar el ajuste se procede a realizar la votación para la recomendación para esta pregunta. Ver **anexo 7**.

#### 4.2.5. Pregunta 3 ¿Cuáles deben ser los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?

El resumen de la evidencia que soporta la respuesta de la pregunta 3 se muestra en la **tabla 9**.

**Tabla 9.** Resultados pregunta orientadora 3

GPC	NICE. <i>Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.</i> (43)	<i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/ UK Myeloma Forum Guideline.2021.</i> (42)
Calidad metodológica y riesgo de sesgo	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico: 99 %	AGREE II: Independencia editorial:100 % Rigor metodológico: 91 %
Recomendaciones	<p>El equipo multidisciplinario especializado en MM debe contar con apoyo en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicios de psicología</li> <li>• Línea de ayuda de hematología para casos agudos las 24 horas del día</li> <li>• Fisioterapia</li> <li>• Terapia ocupacional</li> <li>• Nutrición</li> <li>• Trabajo social</li> <li>• Cuidado crítico</li> <li>• Estructura para que las personas participen en ensayos clínicos.</li> <li>• Servicios de odontología</li> </ul> <p>Además en la red se debe garantizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia intensiva para hospitalización o trasplante</li> <li>• Nefrología</li> <li>• Tratamiento de enfermedades de la columna vertebral</li> <li>• Tratamiento especializado para manejo de dolor</li> <li>• Aféresis terapéutica</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Odontología</li> </ul>	<p>Todos los diagnósticos deben ser revisados en reunión de un equipo multidisciplinario (Recomendación: fuerte. Calidad de la evidencia: baja).</p>

**Fuente:** elaboración propia

Posterior a la presentación de la evidencia y de la recomendación propuesta para esta pregunta, el panel consideró que en los centros hospitalarios donde se atiende población con MM, se debe garantizar el profesional de enfermería y en los que sea factible, con formación posgradual en oncología. De igual forma, se discutió sobre favorecer la participación de las personas en ensayos clínicos. Los ajustes fueron realizados y se procedió a la votación. Ver **anexo 7**.



## 5. Recomendaciones

Las recomendaciones definitivas aprobadas por los expertos clínicos asistentes al panel se presentan a continuación.

### 5.1.1. Pregunta 1a ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?

Los signos y síntomas a tener en cuenta para la sospecha de MM son:

- Dolor óseo
- Astenia y adinamia
- Fracturas
- Palidez
- Pérdida de peso
- Falla renal
- Infecciones al diagnóstico
- Fiebre

### 5.1.2. Pregunta 1b ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?

En personas con sospecha de MM, se debe investigar mediante la realización de las siguientes pruebas:

1. Hemograma completo, urea y creatinina, calcio, inmunoglobulinas y electroforesis sérica, cadenas livianas libres séricas, LDH y Beta2-microglobulina. Además, evaluación de las lesiones líticas en hueso.
2. Aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea con fenotipificación de células plasmáticas.
3. Utilizar la electroforesis de proteínas en suero y la prueba de la cadena liviana libre en suero para confirmar la presencia de una paraproteína que indique posible MM o MGUS.
4. Para excluir definitivamente el diagnóstico de MM utilizar inmunofijación además de electroforesis de proteínas en suero y ensayo de cadenas livianas libres en suero.
5. Realizar un aspirado de médula ósea y una biopsia con médula ósea para confirmar el diagnóstico de MM. Utilice la morfología para estimar el porcentaje de células plasmáticas y la citometría de flujo para establecer el fenotipo de las células plasmáticas.
6. Realizar el ensayo de cadenas livianas libres de suero y utilizar la proporción de cadenas ligeras libres de suero. No utilice el estudio de cadenas livianas totales.
7. Realizar RMN (Corporal total, columna total y pelvis o esquelética) o PET-TC, o TCTBD, en comparación con la serie ósea radiológica para la detección de enfermedad ósea en personas con MM de novo.
8. La detección del componente monoclonal (M) en suero se debe realizar por electroforesis de proteínas; cuantificación de IgG, IgA e IgM por nefelometría; caracterización de cadenas livianas y pesadas por inmunofijación; y cadenas livianas libres en suero.
9. Solo se justifica realizar inmunofijación en orina si todos los estudios en suero son negativos, para detectar el pequeño grupo de personas que son secretoras únicamente en orina. Si se confirma la presencia de proteína monoclonal en la orina se considera cuantificar mediante proteinuria en 24 horas y electroforesis de proteínas en orina.
10. No utilizar evaluación de proteínas de Bence-Jones en orina.

### 5.1.3. Pregunta 1c ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?

1. Dentro de los estudios iniciales, se deben realizar estudios para definir el pronóstico por medio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en células plasmáticas separadas, ya que esto mejora notablemente el rendimiento de la prueba y FISH en plasmocitos separados en médula ósea para: del 17p13, t(4;14) y t(14;16), que son las alteraciones que se tienen en cuenta para calcular el R-ISS.
2. Solicitar LDH, albumina, beta2-microglobulina.
3. Realizar inmunotipificación (por citometría de flujo) de la médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas que es útil para el análisis durante el seguimiento posterior.
4. Considerar la posibilidad de realizar inmunohistoquímica (incluyendo la tinción de Ki-67 y la expresión de p53) en la biopsia para identificar el fenotipo de las células plasmáticas y dar una indicación de la proliferación celular, que proporcionar información pronóstica.
5. Por su bajo rendimiento diagnóstico en MM, no se considera realizar cariotipo en el estudio diagnóstico.

### 5.1.4. Pregunta 2 ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM?

Si existe enfermedad medible, realizar el seguimiento mediante el mecanismo de detección basal, así:

1. En caso de la detección del componente M en electroforesis en suero o en orina, se debe utilizar la electroforesis como mecanismo de seguimiento, no se considera el uso de medición del componente M por cuantificación de inmunoglobulinas mediante nefelometría y solo debería utilizarse en caso de no disponibilidad de electroforesis de proteínas.
2. En caso de la no detección del componente M en suero u orina se debe utilizar el test de CLL para el seguimiento de la respuesta.
3. Solo en el caso de la no detección del componente M en electroforesis en suero u orina o CLL (MM no secretor) se debe utilizar la medición de la infiltración en médula ósea para evaluar la respuesta.
4. No realizar estudios de cadenas livianas en orina.

Adicionalmente, tener presente los siguientes criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en las personas con MM sintomático:

Respuesta	Definición
EMR negativa sostenida	EMR negativa por citometría, secuenciación o ambas, con EMR negativa por imágenes (según las definiciones dadas abajo) en 2 mediciones con mínimo 1 año de diferencia.
EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido mediante citometría de próxima generación utilizando el mecanismo de EuroFlow con una sensibilidad mínima de 1x10 <sup>5</sup> .
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido NGS utilizando la plataforma lymphoSIGHT con una sensibilidad mínima de 1x10 <sup>5</sup>
EMR negativa por imágenes	Ausencia de EMR por citometría o secuenciación, adicionalmente desaparición de las lesiones hipercaptantes en un PET-TC (para la medición de EMR por imágenes es necesario contar con un PET-TC basal).
Respuesta completa estricta (RCe)	CR, adicionalmente relación cadenas kappa/lambda normal por FLC y ausencia de células plasmáticas clonales medidas por inmunohistoquímica
Respuesta Completa (CR)	Desaparición del componente M en suero y/u orina en electroforesis e inmunofijación, adicionalmente menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea y desaparición de la enfermedad extramedular (si existían plasmocitomas al diagnóstico).



Respuesta	Definición
Respuesta parcial	Reducción igual o mayor al 50 % del componente M en suero medido por electroforesis de proteínas, adicionalmente reducción del 90% del componente M en orina o componente M en orina inferior a 200 mg en orina de 24 horas.  Si el componente no es evaluable por electroforesis se debe utilizar el test de FLC con una reducción de más del 50 % de la cadena comprometida en suero. Si el componente M no es medible por electroforesis en suero y/u orina o por test de FLC se debe utilizar el porcentaje (%) de células plasmáticas en médula ósea, cuando el compromiso de la médula ósea sea superior a 30 % en la evaluación basal, la reducción debe ser mayor al 50% y se debe observar una disminución mayor al 50 % en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta mínima	Reducción igual o mayor al 25 % del componente M en suero y reducción del 50 al 89 % del componente M en orina, con una reducción mayor al 50 % en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Enfermedad estable	No cumple con criterios de respuesta mínima y tampoco de progresión de la enfermedad.

**Fuente:** elaboración propia

Considerar la siguiente periodicidad para la medición de respuesta:

1. En personas que estén en tratamiento activo, realizar la evaluación de la respuesta posterior a cada ciclo de tratamiento en aquellas con respuesta menor a respuesta completa (CR).
2. La evaluación de la respuesta en personas con respuesta menor a CR no requiere la realización de CLL.
3. El seguimiento de la respuesta con CLL solo se debe realizar en personas que no presenten componente M por electroforesis de proteínas o en aquellas que presentando componente M tienen normalización de la electroforesis de proteínas en suero y/u orina y la inmunofijación en suero y/u orina.
4. No se requieren técnicas radiológicas convencionales (serie ósea o TAC de baja dosis) para la evaluación de la respuesta.
5. Monitorizar a las personas con mieloma indolente cada 3 meses durante los primeros 5 años y, decida la frecuencia de los controles posteriores en función de la estabilidad a largo plazo de la enfermedad.
6. Monitorizar a las personas que hayan completado el tratamiento del mieloma y se hayan recuperado al menos cada 3 meses. Tener en cuenta cualquier factor de riesgo de progresión, como:
  - a. FISH de alto riesgo
  - b. Deterioro de la función renal
  - c. Presentación de la enfermedad
7. El seguimiento del mieloma y del mieloma indolente debe incluir evaluación de:
  - a. Síntomas relacionados con el mieloma y el tratamiento del mieloma, y
  - b. Pruebas de laboratorio como:
    - i. Recuento sanguíneo completo
    - ii. Función renal
    - iii. Inmunoglobulinas séricas y electroforesis de proteínas séricas
    - iv. Cadenas ligeras libres en suero, si procede.
8. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de imagen dirigidas a los síntomas en el caso de personas con mieloma o MML si aparecen nuevos síntomas óseos.

9. Para las personas con mieloma y recaída serológica o progresión de la enfermedad, considerar una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores):
  - a. RMN corporal total
  - b. RMN de la columna vertebral
  - c. FDG PET-CT.
10. Para las personas con mieloma indolente y progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores):
  - a. RMN corporal total
  - b. TC corporal total en dosis bajas
  - c. RMN de columna vertebral
  - d. FDG PET-CT.

**5.1.5. Pregunta 3 ¿Cuáles son los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?**

1. La persona con MM debe contar con el apoyo del siguiente grupo de profesionales:

- Servicios de psicología
- Línea de ayuda de hematología para casos agudos las 24 horas del día
- Terapia física y rehabilitación
- Terapia ocupacional
- Nutrición
- Trabajo social
- Profesional de enfermería \*
- Tratamiento especializado para manejo de dolor y cuidado paliativo.
- Quimioterapia intensiva para hospitalización

2. Además en la red se debe garantizar:

- Acceso a trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Nefrología
- Tratamiento de enfermedades de la columna vertebral
- Aféresis terapéutica
- Radioterapia
- Servicio de Odontología

*\*El panel considera que en los centros hospitalarios donde sea factible el profesional de enfermería debería tener formación posgradual en oncología.*



## 6. Referencias bibliográficas

1. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021;397(10272):410-27.
2. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, et al. Real-World Evidence of Epidemiology and Clinical Outcomes in Multiple Myeloma, Findings from the Registry of Hemato-Oncologic Malignancies in Colombia, Observational Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. poor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in mul
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
4. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Ka tiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood cancer journal*. 2020;10(8):1-9.
5. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221-7.
6. Went M, Sud A, Försti A, Halvarsson BM, Weinhold N, Kimber S, et al. Identification of multiple risk loci and regulatory mechanisms influencing susceptibility to multiple myeloma. *Nat Commun*. 2018;9(1):3707.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
8. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA oncology*. 2021.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
10. CAC. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019. 2019.
11. DANE. Causas de muerte en el 2018 [Available from: [http://systema74.dane.gov.co/bincol/RpWebEngine.exe/Portal?BASE = DEFOC2018 \\_ = esp:DANE](http://systema74.dane.gov.co/bincol/RpWebEngine.exe/Portal?BASE = DEFOC2018 _ = esp:DANE).
12. Vargas-Serafin C, Acosta-Medina AA, Ordonez-Gonzalez I, Martínez-Baños D, Bourlon C. Impact of Socioeconomic Characteristics and Comorbidities on Therapy Initiation and Outcomes of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Real-World Data From a Resource-Constrained Setting. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2021;21(3):182-7.
13. Hungria V, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Annals of hematology*. 2017;96(1):65-72.
14. Abello V, Idrobo H, Sossa CL, Galvez KM, Saavedra D, Solano MH, et al. The Status of Multiple Myeloma in Colombia: First Report of the Colombian Registry for Hemato-Oncological Diseases (RENEHOC). *Asociacion Colombiana De Hematologia y Oncologia (ACHO)*. *Blood*. 2018;132:5597.
15. Sánchez Vanegas G, Castro C, Abello V, Enciso L, Mantilla W, Espinosa D, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento del MM: guía para profesionales de la salud. 2020.
16. Kumar S, Zhang L, Dispenzieri A, Van Wier S, Katzmann JA, Snyder M, et al. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010;24(8):1498-505.
17. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, Faint J, Bradwell A, Hübl W, et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2013;27(1):213-9.
18. Nau KC, Lewis WD. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2008;78(7):853-9.
19. Smith A, Wisloff F, Samson D, Forum UM, Group NMS, Haematology BCFSi. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*. 2006;132(4):410-51.
20. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.

## Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

21. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 1991;27(11):1401-5.
22. Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer*. 2006;42(11):1671-83.
23. Ries LA, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller B, Feuer EJ, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2003. 2006.
24. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 2012 [Available from: <p class="MsoNormal" style="margin-top:12.0pt;margin-left:0cm"> [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
25. INC. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2015. 2015 [Available from: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/2015>.
26. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner CP, et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(7):e352-e67.
27. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
28. Lancman G, Tremblay D, Barley K, Barlogie B, Cho HJ, Jagannath S, et al. The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15(11):870-9.
29. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
30. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
31. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(2):230-69.
32. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(10):1371-82.
33. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1261-5.
34. Lunny C, Salzwedel DM, Liu T, Ramasubbu C, Gerrish S, Pui L, et al. Validation of five search filters for retrieval of clinical practice guidelines produced low precision. *Journal of clinical epidemiology*. 2020;117:109-16.
35. Steinberg E, Greenfield S, Wolman DM, Mancher M, Graham R. Clinical practice guidelines we can trust: National Academies Press; 2011.
36. AGREE C. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [en línea] *GuíaSalud*. 2009.
37. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
38. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*. 2018;21(1).
39. Gates A, Gates M, Duarte G, Cary M, Becker M, Prediger B, et al. Evaluation of the reliability, usability, and applicability of AMSTAR, AMSTAR 2, and ROBIS: protocol for a descriptive analytic study. *Systematic Reviews*. 2018;7(1):85.
40. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(1):10.
41. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz A, Mieth K, Muñoz O, Guerrero R. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social. 2014.
42. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *British journal of haematology*. 2021;193(2):245-68.



43. NICE. Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.
44. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta analysis. *European journal of haematology*. 2016;97(5):416-29.
45. American Cancer S. Signs and Symptoms of Multiple Myeloma. 2018.
46. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Goh V, Mulholland N, Streetly M, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *British journal of haematology*. 2017;178(3):380-93.
47. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The lancet oncology*. 2019;20(6):e302-e12.
48. Dejoie T, Corre J, Caillon H, Moreau P, Attal M, Loiseau HA. Responses in multiple myeloma should be assigned according to serum, not urine, free light chain measurements. *Leukemia*. 2019;33(2):313-8.
49. McTaggart MP, Lindsay J, Kearney EM. Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(6):890-7.
50. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2006;52(9):1743-8.
51. Piehler AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. *Clin Chem*. 2008;54(11):1823-30.
52. van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood*. 2007;110(3):827-32.
53. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Rajmakers PG, Pieters-van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol*. 2013;162(1):50-61.
54. Weng WW, Dong MJ, Zhang J, Yang J, Xu Q, Zhu YJ, et al. A systematic review of MRI, scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for diagnosis of multiple myeloma related bone disease--which is best? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9879-84.
55. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(12):1575-8.
56. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215-24.
57. Gastinne T, Leleu X, Duhamel A, Moreau AS, Franck G, Andrieux J, et al. Plasma cell growth fraction using Ki-67 antigen expression identifies a subgroup of multiple myeloma patients displaying short survival within the ISS stage I. *Eur J Haematol*. 2007;79(4):297-304.
58. Chang H, Samiee S, Yi QL. Prognostic relevance of CD56 expression in multiple myeloma: a study including 107 cases treated with high-dose melphalan-based chemotherapy and autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(1):43-7.
59. Chang H, Yeung J, Qi C, Xu W. Aberrant nuclear p53 protein expression detected by immunohistochemistry is associated with hemizygous P53 deletion and poor survival for multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(3):324-9.
60. Shin SJ, Lee H, Jung G, Gil M, Park H, Park YS, et al. Expression of CD99 in Multiple Myeloma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 170 Cases. *Korean J Pathol*. 2014;48(3):209-16.
61. Tinguely M, Jenni B, Reineke T, Korol D, Kofler A, Rousson V, et al. Chromosomal translocations t(4;14), t(11;14) and proliferation rate stratify patients with mature plasma cell myelomas into groups with different survival probabilities: a molecular epidemiologic study on tissue microarrays. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(5):690-6.
62. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Gupta V, Morice WG, Timm MM, Singh PP, et al. Quantification of clonal circulating plasma cells in newly diagnosed multiple myeloma: implications for redefining high-risk myeloma. *Leukemia*. 2014;28(10):2060-5.

63. Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ, Mateo G, Montalbán MA, Mateos MV, et al. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica*. 2009;94(11):1599-602.
64. Paiva B, Vidriales MB, Montalbán M, Pérez JJ, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. Multiparameter flow cytometry evaluation of plasma cell DNA content and proliferation in 595 transplant-eligible patients with myeloma included in the Spanish GEM2000 and GEM2005<65y trials. *Am J Pathol*. 2012;181(5):1870-8.
65. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(7):2276-9.
66. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941-6.
67. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(2):785-9.
68. Xu Y, Sui W, Deng S, An G, Wang Y, Xie Z, et al. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free  $\kappa$  to  $\lambda$  light chains. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(1):123-32.
69. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*. 2008;22(10):1933-7.
70. Maltezas D, Dimopoulos MA, Katodritou I, Repousis P, Pouli A, Terpos E, et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematol Oncol*. 2013;31(2):96-102.
71. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, Blood E, Degoey R, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood*. 2008;111(10):4908-15.
72. Koulrieris E, Panayiotidis P, Harding SJ, Kafasi N, Maltezas D, Bartzis V, et al. Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite™ assay: clinical and prognostic impact in multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1(1):9.
73. Bradwell A, Harding S, Fourrier N, Mathiot C, Attal M, Moreau P, et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig $\kappa$ /Ig $\lambda$  ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2013;27(1):202-7.
74. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
75. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228-63.
76. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-17.
77. Zamarin D, Giralt S, Landau H, Lendvai N, Lesokhin A, Chung D, et al. Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):419-24.
78. Cascini GL, Falcone C, Console D, Restuccia A, Rossi M, Parlato A, et al. Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal study. *Radiol Med*. 2013;118(6):930-48.
79. Derlin T, Weber C, Habermann CR, Herrmann J, Wisotzki C, Ayuk F, et al. 18F-FDG PET/CT for detection and localization of residual or recurrent disease in patients with multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(3):493-500.
80. Derlin T, Peldschus K, Münster S, Bannas P, Herrmann J, Stübiger T, et al. Comparative diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol*. 2013;23(2):570-8.
81. Bannas P, Hentschel HB, Bley TA, Treszl A, Eulenburger C, Derlin T, et al. Diagnostic performance of whole-body MRI for the detection of persistent or relapsing disease in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol*. 2012;22(9):2007-12.
82. Elliott BM, Peti S, Osman K, Scigliano E, Lee D, Isola L, et al. Combining FDG-PET/CT with laboratory data yields superior results for prediction of relapse in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2011;86(4):289-98.



83. Horger M, Kanz L, Denecke B, Vonthein R, Pereira P, Claussen CD, et al. The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2007;109(8):1617-26.
84. Fallahi B, Saghari M, Fard Esfahani A, Eftekhari M, Iravani M, Beiki D, et al. The value of <sup>99m</sup>Tc-MIBI whole body scintigraphy in active and in remission multiple myeloma. *Hell J Nucl Med*. 2005;8(3):165-8.
85. Mele A, Offidani M, Visani G, Marconi M, Cambioli F, Nonni M, et al. Technetium-99m sestamibi scintigraphy is sensitive and specific for the staging and the follow-up of patients with multiple myeloma: a multicentre study on 397 scans. *Br J Haematol*. 2007;136(5):729-35.
86. Villa G, Balleari E, Carletto M, Grosso M, Clavio M, Piccardo A, et al. Staging and therapy monitoring of multiple myeloma by <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy: a five year single center experience. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24(3):355-61.
87. Harrington AM, Hari P, Kroft SH. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(1):60-6.
88. NICE. Haematological cancers: improving outcomes. NICE guideline [NG47] 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/csg3>].

## 7. Anexos

### Anexo 1. Informe de participación del panel para definición del alcance de la herramienta técnica para MM

#### Introducción

*“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen”* (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan un grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método, que cuentan con la formación y trayectoria suficiente y adecuadamente soportada para ser reconocidos como conocedores en profundidad y que no hace parte del grupo desarrollador (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo, incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

#### Objetivo

Socializar las preguntas que guiarán la herramienta para la gestión del riesgo en el diagnóstico, el seguimiento y el monitoreo de personas con mieloma múltiple.

#### Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHAT, por su sigla en inglés); estos actores corresponden a grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan, y que serán afectados por la decisión, o como aquellos grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política de ETES (5). El mapeo inicia con la identificación de los actores clave, conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.



### Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición de las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos
- Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- Organización Colegial de Enfermería - OCE
- Universidad Nacional - Facultad de Medicina
- Universidad de Antioquia - Facultad de Medicina
- Instituto Nacional de Cancerología - INC

### Convocatoria

Con esta identificación, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación activa en el proceso. Para asegurar mayor representatividad, también se contactaron expertos individuales con conocimiento en el tema.

### Desarrollo de los espacios de participación

Posterior a la conformación del grupo desarrollador, se procedió con el primer panel de expertos: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la primera sesión de panel el día 9 de febrero de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo de manera virtual por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Definición de una herramienta técnica
- Metodología para el desarrollo de la herramienta técnica
- Definición de alcance: presentación de preguntas orientadoras preliminares
- Discusión y definición de preguntas definitivas

El objetivo de este panel fue socializar las preguntas orientadoras de la herramienta técnica para la gestión del riesgo en el diagnóstico, el seguimiento y el monitoreo de personas con mieloma múltiple

A continuación, se presentan las **tablas 10, 11 y 12** de trazabilidad a la asistencia al panel:

**Tabla 10. Actores invitados y asistentes como expertos del grupo desarrollador.**

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Virginia Abello Polo	Presidente de la Sociedad. Médica cirujana. Especialista en medicina interna y hematología. Máster en trasplante hematopoyético.

Fuente: IETS, 2021

## Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 11.** Trazabilidad de las asociaciones y los delegados asistentes

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil	Participa Sí / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas	Médico cirujano. Especialista en medicina interna, en hematología y en patología trombótica	Sí
2		Juan Manuel Herrera Praga	Médico cirujano. Especialista en medicina interna y en hemato-oncología.	Sí
3	Organización Colegial de Enfermería-OCE	Sandra Milena Jiménez Méndez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.	Sí
4	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos	Sandra Liliana Parra Cubides	Presidente de la Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos. Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en medicina de dolor y cuidados paliativos. Máster en mindfulness.	Sí

Fuente: IETS, 2021

**Tabla 12.** Trazabilidad de los asistentes del equipo Técnico IETS - FUCS

No.	Nombre	Perfil
1	Guillermo Sánchez Vanegas	Profesor Investigador de la FUCS
2	Juliana Alexandra Hernández	Coordinadora Gestión del Conocimiento de la Cuenta de Alto Costo
3	Merideidy Plazas	Profesor Asociado de los programas de Epidemiología de la FUCS
4	William Gildardo Robles Rodríguez	Médico Epidemiólogo de la FUCS
5	Juan Vargas González	Director de Epidemiología de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias
6	Aní Cortes	Epidemióloga de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias
7	Sandra Johanna Echeverry Coral	Epidemióloga de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias
8	Lorena Mesa	Líder de la Jefatura de la Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social
9	Sandra Bernal Piratoba	Administrador de Negocios Internacionales. Asistente de Participación

Fuente: elaboración propia

El panel concluye con el consenso entre los expertos asistentes y el grupo desarrollador con la definición de las preguntas orientadoras de la herramienta técnica de MM.

### Aplicación de la política de transparencia del IETS

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación, se define el alcance de la participación de los actores en el proceso. A continuación, en la **tabla 13**, se detallan las categorías de participación:



**Tabla 13. Categorías de participación.**

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2013.

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento de la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación, y al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a los procesos participativos (6).

Así las cosas, en la **tabla 14**, se presenta la síntesis de las deliberaciones y decisiones del comité de gestión de conflictos de intereses con relación a los actores participantes para la herramienta técnica de la Cuenta de Alto Costo.

**Tabla 14. Síntesis de análisis de intereses y toma de decisiones**

No	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experto clínico	Virginia Abello Polo	X		Personal, financiero e inespecífico		X		Al ser un conflicto específico y debido a su rol como presidente de la ACHO y su experiencia apoyará el desarrollo de las recomendaciones. Sin embargo, en el panel de votación de las mismas, no podrá votar.
2	Experto clínico	Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas		X		X			
3	Experto Clínico	Juan Manuel Herrera Parga		X		X			
4	Experta Clínica	Sandra Milena Jiménez Méndez		X		X			
5	Experta Clínica	Sandra Liliana Parra Cubides		X		X			

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. 85 p. Available from: [http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual\\_Participacion.pdf](http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual_Participacion.pdf)
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. 2016; 32(3):131-9.
4. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.
5. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy EUnetHTA Joint Action 2010-2012. 2012;(October 2010):1-7.
6. Beltrán, E. (2020). Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS.



## Anexo 2. Búsqueda de literatura

Tabla 15. Diccionario de términos

	DeCS	Naturales español	MeSH	Naturales inglés
P	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mieloma múltiple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mieloma de Células Plasmáticas</li> <li>Enfermedad de Kahler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multiple Myeloma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multiple Myelomas</li> <li>Myeloma, Plasma-Cell</li> <li>Myeloma, Plasma Cell</li> <li>Myelomas, Plasma-Cell</li> <li>Plasma-Cell Myeloma</li> <li>Plasma-Cell Myelomas</li> <li>Myelomatosis</li> <li>Myelomatoses</li> <li>Plasma Cell Myeloma</li> <li>Cell Myeloma, Plasma</li> <li>Cell Myelomas, Plasma</li> <li>Myelomas, Plasma Cell</li> <li>Plasma Cell Myelomas</li> <li>Kahler Disease</li> <li>Disease, Kahler</li> <li>Myeloma-Multiple</li> <li>Myeloma Multiple</li> <li>Myeloma-Multiples</li> </ul>
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guía</li> <li>Directrices para la Planificación en Salud</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Directiva Práctica</li> <li>Directiva de Práctica Clínica</li> <li>Directiva de Práctica Médica</li> <li>Directiva para la Práctica Clínica</li> <li>Directiva para la Práctica Médica</li> <li>Directriz Práctica</li> <li>Directriz de Práctica Médica</li> <li>Directriz para la Práctica Clínica</li> <li>Directriz para la Práctica Médica</li> <li>Guía de Buenas Prácticas</li> <li>Guía de Práctica Médica</li> <li>Guía para la Práctica Médica</li> <li>Pauta Práctica</li> <li>Pautas de Práctica Clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guideline [Publication Type]</li> <li>Practice Guideline [Publication Type]</li> <li>Health Planning Guidelines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guide</li> <li>Guidance</li> <li>Clinical Practice Guideline</li> <li>Clinical Guidelines</li> <li>Guideline, Health Planning</li> <li>Guidelines, Health Planning</li> <li>Health Planning Guideline</li> <li>Planning Guideline, Health</li> <li>Planning Guidelines, Health</li> <li>Guidelines for Health Planning</li> <li>Recommendations, Health Planning</li> <li>Health Planning Recommendation</li> <li>Health Planning Recommendations</li> <li>Planning Recommendation, Health</li> <li>Planning Recommendations, Health</li> <li>Recommendation, Health Planning</li> </ul>

**Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple**

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 16. Búsqueda complementaria**

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			15 de marzo de 2022		
ID	Recursos	Link	Términos de búsqueda	Resultados	GPC relevantes
1	Agency for Healthcare Research and Quality	<a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a>	Multiple Myeloma and guideline	0	0
2	GIN (Guideline International Network)	<a href="https://guidelines.ebmportal.com">https://guidelines.ebmportal.com</a>	Multiple Myeloma	5	1
3	CISMeF, Catalogage et Indexation des Sites Médicaux	<a href="https://www.cismef.org/cismef/">https://www.cismef.org/cismef/</a>	Multiple Myeloma	2	0
4	CNZGG (New Zealand Guidelines Group)	<a href="https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group">https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group</a>	Multiple Myeloma	0	0
5	TRIP database	<a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a>	Multiple Myeloma	5	4
6	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance">https://www.nice.org.uk/guidance</a>	Multiple Myeloma	3	1
7	National electronic Library for Health (NeLH)	<a href="https://www.semfy.com/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/">https://www.semfy.com/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/</a>	Multiple Myeloma	0	0
8	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	<a href="https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/">https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/</a>	Multiple Myeloma	0	0
9	Agencia for Healthcare Quality Research and Quality- AHQR	<a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a>	Multiple Myeloma	0	0
10	GPC infobase: CMA joule	<a href="https://joulecma.ca/cpg/homepage">https://joulecma.ca/cpg/homepage</a>	Multiple Myeloma	4	3
11	Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC	<a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a>	Multiple Myeloma	0	0
12	Institute for clinical Systems Improvement - ICSI	<a href="https://www.icsi.org/guideline/about-icsi-guidelines/">https://www.icsi.org/guideline/about-icsi-guidelines/</a>	Multiple Myeloma	0	0
13	ACP, American College of Physicians	<a href="https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines">https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines</a>	Multiple Myeloma	0	0
14	Guidelines in practice	<a href="https://www.guidelinesinpractice.co.uk/">https://www.guidelinesinpractice.co.uk/</a>	Multiple Myeloma	0	0
15	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	<a href="https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/">https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/</a>	Multiple Myeloma	4	1
16	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>	Multiple Myeloma	1	1
17	Database of WHO guidelines	<a href="https://www.who.int/publications/who-guidelines">https://www.who.int/publications/who-guidelines</a>	Multiple Myeloma	0	0
18	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	<a href="http://apps.who.int/iris/discover?&amp;query=guidelines%20as%20topic">http://apps.who.int/iris/discover?&amp;query=guidelines%20as%20topic</a>	Multiple Myeloma	0	0
19	Singapore Ministry of health Guidelines	<a href="https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical">https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical</a>	Multiple Myeloma	0	0
20	Database of GRADE EtD's and Guidelines	<a href="https://guidelines.gradepro.org/search">https://guidelines.gradepro.org/search</a>	Multiple Myeloma	0	0
21	Guía Salud	<a href="https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1">https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1</a>	Multiple Myeloma	0	0
22	RedSalud	<a href="https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/">https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/</a>	Mieloma múltiple	1	0
23	Cenetec	<a href="https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a>	Mieloma múltiple	1	0
24	Repositorio argentino	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica">https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica</a>	Mieloma múltiple	0	0



**Tabla 17. Guías de Práctica Clínica**

Reporte de búsqueda No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	A partir del año 2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 Multiple Myeloma/ 44.231
	2 Multiple Myeloma.mp. 56.485
	3 1 or 2 56.485
	4 Guideline/ 16.505
	5 Practice Guideline/ 29.666
	6 Guideline.mp. 129.788
	7 Guide.mp. 211.104
	8 Guidance.mp. 140.658
	9 Recommendation*.mp. 305.829
	10 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 718.520
	11 3 and 10 .975
	12 limit 11 to yr="2014 -Current" 623
Referencias identificadas	623

Reporte de búsqueda No.2	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	A partir del año 2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Tipo de publicación: GPCs
Estrategia de búsqueda (resultados)	#12 #11 AND 'practice guideline'/de 943
	#11 #3 AND #9 AND [2014-2022]/py 2.630
	#10 #3 AND #9 3983
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 1.415.780
	#8 'recommendations'/exp OR 'recommendations' 365.838
	#7 'guidance' 205.379
	#6 'guide' 314.882
	#5 'practice guideline'/exp OR 'practice guideline' 63.6284
	#4 'guideline'/exp OR 'guideline' 54.5423
	#3 #1 OR #2 10.1418
	#2 'multiple myeloma' 10.1418
	#1 'multiple myeloma'/exp 92.658
Referencias identificadas	943

Reporte de búsqueda No.3	
Tipo de búsqueda	Sistemática

**Tabla 17.** Guías de Práctica Clínica (continuación)

Reporte de búsqueda No.3	
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual de Salud
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	A partir del año 2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Tipo de publicación: GPCs
Estrategia de búsqueda (resultados)	guia [Palabras] or recomendacion [Palabras] and mieloma múltiple. [Palabras]
Referencias identificadas	5

**Tabla 18.** Revisiones sistemáticas de la literatura

Reporte de búsqueda No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	A partir del año 2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Multiple Myeloma/ 44.231</li> <li>2. Multiple Myeloma.mp. 56.485</li> <li>3. 1 or 2 56.485</li> <li>4. sign*.mp. 8.296.645</li> <li>5. symptom*.mp. 1316352</li> <li>6. 4 and 5 554.554</li> <li>7. 3 and 6 1.219</li> <li>8. limit 7 to "systematic review" 12</li> <li>9. limit 8 to yr="2014 -Current" 9</li> </ol>
Referencias identificadas	9

Reporte de búsqueda No.2	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	A partir del año 2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna



**Tabla 18.** Revisiones sistemáticas de la literatura (continuació)

Reporte de búsqueda No.2	
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' 101.387</li> <li>2. 'multiple myeloma' 101.387</li> <li>3. #1 OR #2 101.387</li> <li>4. 'physical disease by body function' 12.511</li> <li>5. 'symptomatology' 148.813</li> <li>6. sign 171.121</li> <li>7. #4 OR #5 OR #6 329.957</li> <li>8. #3 AND #7 952</li> <li>9. #3 AND #7 AND [systematic review]/lim 11</li> <li>10. #3 AND #7 AND [systematic review]/lim AND [2014-2022]/py 9</li> </ol>
Referencias identificadas	9
Reporte de búsqueda No.3	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	15 de marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	A partir del año 2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda (resultados)	signos or sintomas or signo or sintoma [Palabras] and mieloma múltiple [Palabras] and revisión sistemática [Palabras]
Referencias identificadas	0

### Anexo 3. Informe de participación del panel para votación de las recomendaciones de MM

#### Introducción

*“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen”* (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método que cuentan con la formación y trayectoria suficiente y adecuadamente soportada para ser reconocidos como conocedores en profundidad y quien no hace parte del grupo desarrollador (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

#### Objetivo

Presentar las recomendaciones preliminares formuladas por el grupo desarrollador y basadas en la evidencia disponible consultada para la herramienta técnica de MM.

#### Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHAT, por su sigla en inglés), estos actores corresponden a grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan, y que serán afectados por la decisión, o como aquellos grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política de ETES (5). El mapeo inicia con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.



### Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición de las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología-ACHO
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos
- Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC
- Organización Colegial de Enfermería-OCE
- Universidad Nacional - Facultad de Medicina
- Universidad de Antioquia - Facultad de Medicina
- Instituto Nacional de Cancerología

### Convocatoria

¿Con esta identificación, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación activa en el proceso. Para asegurar mayor representatividad, también se contactaron expertos individuales con conocimiento en el tema.

### Desarrollo de los espacios de participación

Posterior a la conformación del grupo desarrollador, se procedió con el primer panel de expertos: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la primera segunda sesión de panel el día 18 de abril de 2022 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Zoom. La agenda fue la siguiente:

- Metodología para el desarrollo de la herramienta técnica
- Presentación evidencia encontrada para responder las preguntas orientadoras preliminares
- Discusión y definición de recomendaciones
- Votaciones

El objetivo de este panel fue socializar las preguntas orientadoras para la herramienta técnica para la gestión del riesgo en el diagnóstico, el seguimiento y el monitoreo de personas con mieloma múltiple.

A continuación, en las **tablas 19, 20 y 21** se presenta trazabilidad a la asistencia al panel:

**Tabla 19. Actores invitados y asistentes como expertos del grupo desarrollador**

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Virginia Abello Polo	Presidente de la Sociedad. Médica cirujana. Especialista en medicina interna y hematología. Máster en trasplante hematopoyético.

Fuente: IETS, 2021

## Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 20.** Trazabilidad de las asociaciones y de los delegados asistentes

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil	Participa Sí / No
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas	Médico cirujano. Especialista en medicina interna, en hematología y en patología trombótica	Sí
2		Juan Manuel Herrera Praga	Médico cirujano. Especialista en medicina interna y en hemato-oncología.	Sí
3	Organización Colegial de Enfermería-OCE	Sandra Milena Jiménez Méndez	Enfermera. Especialista en enfermería oncológica.	Sí

Fuente: IETS, 2021

**Tabla 21.** Trazabilidad de los asistentes del equipo Técnico IETS

No.	Nombre	Perfil
1	Guillermo Sánchez Vanegas	Profesor Investigador de la FUCS
2	Juliana Alexandra Hernández	Coordinadora Gestión del Conocimiento de la Cuenta de Alto Costo
3	Merideidy Plazas	Profesor Asociado de los programas de Epidemiología de la FUCS
4	William Gildardo Robles	Médico Epidemiólogo de la FUCS
5	Juan Vargas González	Director de Epidemiología de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias
6	Aní Cortes	Epidemióloga de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias
7	Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias
8	Lorena Mesa	Líder de la Jefatura de la Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social
9	Andrea Lara	Especialista en Participación de la Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social

Fuente: elaboración propia

El panel concluye con el consenso entre los expertos asistentes y el grupo desarrollador con la definición de las preguntas orientadoras de la herramienta técnica de MM, logrando así la votación de estos, en este caso se realizó la votación de las tres preguntas así: pregunta 1. 1a, 1b.1c pregunta 2 y pregunta 3

### Aplicación de la Política de transparencia del IETS

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación define el alcance de la participación de los actores en el proceso. En la **tabla 22**, se detallan las categorías de participación:



**Tabla 22. Categorías de participación.**

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2013.

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación, y al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a los procesos participativos (6).

Así las cosas, a continuación, en la **tabla 23**, se presenta la síntesis de las deliberaciones y decisiones del comité de gestión de conflictos de intereses con relación a los actores participantes de la herramienta técnica.

**Tabla 23. Síntesis de análisis de intereses y toma de decisiones**

No	Categoría del participante	Nombre del participante	Presencia de intereses		Tipo interés declarado	Decisión sobre la participación			Aspectos en los que estará limitado
			Si	No		Participación completa	Limitación parcial	Exclusión	
1	Experto clínico	Virginia Abello Polo	X		Personal, financiero e inespecífico		X		Al ser un conflicto específico y debido a su rol como presidente de la ACHO y su experiencia apoyará el desarrollo de las recomendaciones. Sin embargo, en el panel de votación de las mismas, no podrá votar.
2	Experto clínico	Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas		X		X			
3	Experto Clínico	Juan Manuel Herrera Parga		X		X			
4	Experta Clínica	Sandra Milena Jiménez Méndez		X		X			

Fuente: elaboración propia

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. 85 p. Available from: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. 2016; 32(3):131-9.
4. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.
5. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy EUnetHTA Joint Action 2010-2012. 2012;(October 2010):1-7.
6. Beltrán, E. (2020). Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS.



## Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia

### Guías de Práctica Clínica



Revisiones sistemáticas de la literatura





## Anexo 5. Listado de documentos incluidos y excluidos

**Tabla 24.** Guías de práctica clínica incluidas

Autor (Referencia)	Título de la guía	Año de publicación
Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, et al. (42)	<i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. British journal of haematology</i>	2021
Sánchez Vanegas G, Castro C, Abello V, Enciso L, Mantilla W, Espinosa D, et al (15).	<i>Guía de práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple.</i>	2020
National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (43).	<i>Myeloma: diagnosis and management.</i>	2016

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 25.** Revisiones sistemáticas de la literatura incluidas.

Autor (Referencia)	Título de la RSL	Año de publicación
Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. (44)	<i>Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. European journal of haematology</i>	2016

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 26.** Guías de práctica clínica excluidas en texto completo y razones de exclusión

Nº	Autor	Título de la guía	Año de publicación	Razón de exclusión
1	European Hematology Association	<i>Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i>	2021	En AGREE-II el dominio 3 se encuentra ≤ 60%
2	AIM	<i>Molecular Testing of Solid and Hematologic Tumors and Malignancies.</i>	2021	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
3	British Society for Haematology	<i>Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma</i>	2017	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
4	NICE	<i>Haematological cancers: improving outcomes</i>	2016	En AGREE-II dominio 3 y 6 se encuentran ≤ 60%
5	NICE	<i>Suspected cancer: recognition and referral</i>	2015	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
6	Canadian Myeloma Research Group	<i>Management of Myeloma Manifestations and Complications: The Cornerstone of Supportive Care: Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group (formerly Myeloma Canada Research Network) Consensus Guideline Consortium.</i>	2021	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
7	Canadian Physiotherapy Association	<i>Mobilization and Exercise Intervention for Patients With Multiple Myeloma: Clinical Practice Guidelines Endorsed by the Canadian Physiotherapy Association.</i>	2020	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.

**Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple**

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 26.** Guías de práctica clínica excluidas en texto completo y razones de exclusión (continuación)

N°	Autor	Título de la guía	Año de publicación	Razón de exclusión
8	Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium	<i>Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium.</i>	2020	En AGREE-II el dominio 3 se encuentra ≤ 60%
9	NICE	<i>Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism.</i>	2018	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
10	Consejo de Salubridad General- México: Secretaría de Salud 2010.	Guía de referencia rápida: Diagnóstico y tratamiento de mieloma múltiple	No información	En AGREE-II dominio 3 y 6 se encuentran ≤ 60%
11	Alberta Health Services	<i>Multiple Myeloma</i>	2015	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
12	American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario	<i>Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO. Joint Clinical Practice Guideline</i>	2019	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
13	ESMO Guidelines Committee. Viganello-Lugano, Switzerland.	<i>Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i>	2017	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
14	NCCN. National Comprehensive Cancer Network	<i>Multiple Myeloma</i>	2019	En AGREE-II dominio 3 y 6 se encuentran ≤ 60%
15	NCCN. National Comprehensive Cancer Network	<i>Multiple Myeloma</i>	2021	En AGREE-II dominio 3 y 6 se encuentran ≤ 60%
16	Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León.	Resumen Oncoguía MM	2017	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.
17	Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, National University Health System.	<i>The Singapore Myeloma Study Group Consensus Guidelines for the management of patients with multiple myeloma</i>	2017	En la GPC no se contestan las preguntas de interés de la presente herramienta técnica.

Fuente: Elaboración propia



## Anexo 6. Evaluación de calidad de estudios incluidos

### Evaluaciones de GPC con instrumento AGREE II

1. Nombre de la guía: <i>Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline.2021 (42)</i>		
Dominio	Revisor 1	Revisor 2
<b>Dominio 1. Alcance y objetivo</b>		
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7	7
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	7	7
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>		
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	5
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7	7
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	7
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>		
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	7
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	7
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	7
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	7
<b>Dominio 4. Claridad en la presentación</b>		
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	7
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7	7
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>		
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	7	7
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7	7
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	7	7
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	7	7
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>		
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7	7
<b>Evaluación global de la guía</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>Recomendaría esta guía para su uso</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>

Fuente: Elaboración propia

**Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple**

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

2. Nombre de la guía: Guía de práctica clínica para el tratamiento del MM. 2020. (15)		
Dominio	Revisor 1	Revisor 2
<b>Dominio 1. Alcance y objetivo</b>		
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7	7
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	7	7
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>		
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	7
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7	7
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	7
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>		
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	7
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	7
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	7
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	7
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	7
<b>Dominio 4. Claridad en la presentación</b>		
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	7
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7	7
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>		
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	7	7
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7	7
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	7	7
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	7	7
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>		
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7	7
<b>Evaluación global de la guía</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
<b>Recomendaría esta guía para su uso</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>

Fuente: Elaboración propia



3. Nombre de la guía: NICE. *Myeloma: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Cancer. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. 2016.*(43)

Dominio	Revisor 1	Revisor 2
<b>Dominio 1. Alcance y objetivo</b>		
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7	7
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	7	7
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>		
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	7
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7	7
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	7
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>		
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	7
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	6
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	7
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	7
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	7
<b>Dominio 4. Claridad en la presentación</b>		
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	7
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7	7
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>		
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	7	7
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7	7
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	7	7
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	7	7
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>		
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7	7
<b>Evaluación global de la guía</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Recomendaría esta guía para su uso</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>

Fuente: Elaboración propia

## Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con mieloma múltiple

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

### Evaluaciones de valoración de calidad de la RSL con el instrumento AMSTAR 2

Herramienta AMSTAR 2 para la evaluación de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas				
Titulo:	<i>Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis (44)</i>			
Autor:	Ramsenthaler		Año:	2016
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	SI		X	
	NO			
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	SI			
	PARCIAL		X	
	NO			
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	SI		X	
	NO			
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	SI		X	
	PARCIAL			
	NO			
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	SI		X	
	NO			
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	SI			
	NO		x	
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	SI			
	PARCIAL		X	
	NO			
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	SI		X	
	PARCIAL			
	NO			
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	SI		X	
	PARCIAL			
	NO			
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	SI			
	NO		X	
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	SI		X	
	NO			
	No MA			
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	SI		X	
	NO			
	No MA			
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	SI		X	
	NO			
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	SI		X	
	NO			
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	SI			
	NO		X	
	No MA			
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	SI		X	
	NO			
Confianza global en la revisión sistemática:			MEDIA	

Fuente: Elaboración propia



## Anexo 7. Resultados de votaciones para las recomendaciones propuestas.

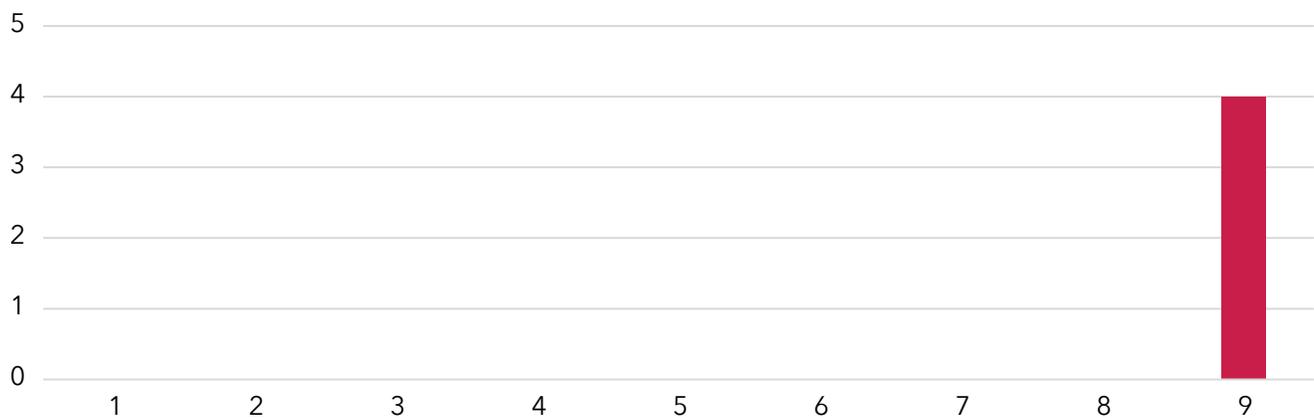
### Pregunta 1a ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de MM?

Recomendaciones propuestas	Recomendaciones consensuadas
Los signos y síntomas a tener en cuenta para la sospecha de MM son: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolor óseo</li><li>• Astenia y adinamia</li><li>• Fracturas</li><li>• Palidez</li><li>• Pérdida de peso</li><li>• Falla renal</li><li>• Infecciones al diagnóstico</li><li>• Fiebre</li></ul>	El panel considera que los signos y síntomas a tener en cuenta para la sospecha de MM son: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolor óseo</li><li>• Astenia y adinamia</li><li>• Fracturas</li><li>• Palidez</li><li>• Pérdida de peso</li><li>• Falla renal</li><li>• Infecciones al diagnóstico</li><li>• Fiebre</li></ul>

Fuente: elaboración propia

### Figura 1. Resultado votaciones recomendaciones de la pregunta 1a

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 1a. ¿Cuál es su grado de acuerdo con la recomendación que se esta presentando en pantalla en este momento?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo en 9, por lo que se aprobó la pregunta (criterio de aprobación que más el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9)

**Participantes que votaron en la pregunta 1a:** VA, KMG, JMH, SMJ

**Pregunta 1b ¿Cuáles son los exámenes de diagnóstico que se deben realizar en una persona con sospecha de MM?**

Recomendaciones propuestas	Recomendaciones consensuadas
<p>Se considera que las personas con sospecha de mieloma deben ser investigados mediante las siguientes pruebas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemograma completo, urea y creatinina, calcio, inmunoglobulinas y electroforesis sérica, cadenas livianas libres séricas, LDH y Beta2-microglobulina. Además, evaluación de las lesiones líticas en hueso.</li> <li>2. Aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea con fenotipificación de células plasmáticas, inmunofijación en suero.</li> <li>3. Utilizar la electroforesis de proteínas en suero y la prueba de la cadena liviana libre en suero para confirmar la presencia de una paraproteína que indique posible mieloma o gammapatía monoclonal de significado indeterminada (MGUS).</li> <li>4. Para excluir definitivamente el diagnóstico de MM utilice inmunofijación además de electroforesis de proteínas en suero y ensayo de cadenas livianas libres.</li> <li>5. Realizar un aspirado de médula ósea y una biopsia con médula ósea para confirmar el diagnóstico de mieloma. Utilice la morfología para determinar el porcentaje de células plasmáticas y la citometría de flujo para determinar el fenotipo de las células plasmáticas.</li> <li>6. No utilice evaluación de proteínas de Bence-Jones en orina.</li> <li>7. Realizar el ensayo de cadenas livianas libres de suero y utilizar la proporción de cadenas ligeras libres de suero. No utilice el estudio de cadenas livianas totales.</li> <li>8. Se considera la realización de RMN (Corporal total, columna total y pelvis o esquelética) o Tomografía por Emisión de Positrones-TC (PET-TC), o TAC corporal total de baja dosis (TCTBD), en comparación con la serie ósea radiológica para la detección de enfermedad ósea en personas con MM de novo.</li> <li>9. Se considera la detección del componente monoclonal (M) en suero por electroforesis de proteínas; cuantificación de IgG, IgA e IgM por nefelometría; caracterización de cadenas livianas y pesadas por inmunofijación; y cadenas livianas libres en suero.</li> <li>10. Solo se justifica realizar inmunofijación en orina si todos los estudios en suero son negativos, para detectar el pequeño grupo de personas que son secretores únicamente en orina. Si se confirma la presencia de proteína monoclonal en la orina se considera cuantificar mediante proteinuria en 24 horas y electroforesis de proteínas en orina.</li> </ol>	<p>El panel considera que las personas con sospecha de mieloma deben ser investigados mediante las siguientes pruebas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemograma completo, urea y creatinina, calcio, inmunoglobulinas y electroforesis sérica, cadenas livianas libres séricas, LDH y Beta2-microglobulina. Además, evaluación de las lesiones líticas en hueso.</li> <li>2. Aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea con fenotipificación de células plasmáticas, inmunofijación en suero.</li> <li>3. Utilizar la electroforesis de proteínas en suero y la prueba de la cadena liviana libre en suero para confirmar la presencia de una paraproteína que indique posible mieloma o gammapatía monoclonal de significado indeterminada (MGUS).</li> <li>4. Para excluir definitivamente el diagnóstico de MM utilice inmunofijación además de electroforesis de proteínas en suero y ensayo de cadenas livianas libres.</li> <li>5. Realizar un aspirado de médula ósea y una biopsia con médula ósea para confirmar el diagnóstico de mieloma. Utilice la morfología para determinar el porcentaje de células plasmáticas y la citometría de flujo para determinar el fenotipo de las células plasmáticas.</li> <li>6. No utilice evaluación de proteínas de Bence-Jones en orina.</li> <li>7. Realizar el ensayo de cadenas livianas libres de suero y utilizar la proporción de cadenas ligeras libres de suero. No utilice el estudio de cadenas livianas totales.</li> <li>8. Realizar RMN (Corporal total, columna total y pelvis o esquelética) o Tomografía por Emisión de Positrones-TC (PET-TC), o TAC corporal total de baja dosis (TCTBD), en comparación con la serie ósea radiológica para la detección de enfermedad ósea en personas con MM de novo.</li> <li>9. Se considera la detección del componente monoclonal (M) en suero por electroforesis de proteínas; cuantificación de IgG, IgA e IgM por nefelometría; caracterización de cadenas livianas y pesadas por inmunofijación; y cadenas livianas libres en suero.</li> <li>10. Solo se justifica realizar inmunofijación en orina si todos los estudios en suero son negativos, para detectar el pequeño grupo de personas que son secretores únicamente en orina. Si se confirma la presencia de proteína monoclonal en la orina se considera cuantificar mediante proteinuria en 24 horas y electroforesis de proteínas en orina</li> </ol>

Fuente: Elaboración propia



**Figura 2. Resultado votaciones para las recomendaciones de la pregunta 1b**

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 1b. ¿Cuál es su grado de acuerdo con la recomendación que se esta presentando en pantalla en este momento?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo en 9, por lo que se aprobó la pregunta (criterio de aprobación que más el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9)

**Participantes que votaron en la pregunta 1b:** VA, KMG, JM, SMJ

### Pregunta 1c ¿Cómo se establece el pronóstico de una persona con diagnóstico de MM?

Recomendaciones propuestas	Recomendaciones consensuadas
1. Se considera dentro de los estudios iniciales realizar estudios para definir el pronóstico por medio de hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH) en células plasmáticas separadas ya que esto mejora notablemente el rendimiento de la prueba y FISH en plasmocitos separados en médula ósea para del 17p13, t(4;14), t(14;16), que son las alteraciones que se tienen en cuenta para calcular el R-ISS.	1. Se considera dentro de los estudios iniciales realizar estudios para definir el pronóstico por medio de hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH) en células plasmáticas separadas ya que esto mejora notablemente el rendimiento de la prueba y FISH en plasmocitos separados en médula ósea para del 17p13, t(4;14), t(14;16), que son las alteraciones que se tienen en cuenta para calcular el R-ISS.
2. Por su bajo rendimiento diagnóstico en MM, no se considera realizar cariotipo en el estudio diagnóstico de estos pacientes globulina.	2. Por su bajo rendimiento diagnóstico en MM, no se considera realizar cariotipo en el estudio diagnóstico de estos pacientes.
3. Se considera solicitar LDH, albumina, Beta2-microglobulina	3. Se considera solicitar LDH, albumina, Beta2-microglobulina
4. Se considera realizar inmunofenotipo de la médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas que es útil para el análisis durante el seguimiento posterior.	4. Se considera realizar inmunotipificación (por citometría de flujo) de la médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas que es útil para el análisis durante el seguimiento posterior.
5. Se considera la posibilidad de realizar inmunohistoquímica (incluyendo la tinción de Ki-67 y la expresión de p53) en la biopsia de médula ósea para identificar el fenotipo de las células plasmáticas y dar una indicación de la proliferación celular, que proporcionar información pronóstica.	5. Se considera la posibilidad de realizar inmunohistoquímica (incluyendo la tinción de Ki-67 y la expresión de p53) en la biopsia para identificar el fenotipo de las células plasmáticas y dar una indicación de la proliferación celular, que proporcionar información pronóstica.

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura 3.** Resultado votaciones para las recomendaciones de la pregunta 1c

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 1c. ¿Cuál es su grado de acuerdo con la recomendación que se esta presentando en pantalla en este momento?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvieron entre 8 y 9, por lo que se aprobó la pregunta (criterio de aprobación que más el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9)

**Participantes que votaron en la pregunta 1c:** VA, KMG, JMH, SMJ



## Pregunta 2 ¿Cómo se define y cómo se mide la respuesta al tratamiento en una persona con MM?

### Recomendaciones propuestas

Si existe enfermedad medible se considera realizar el seguimiento de la enfermedad mediante el mecanismo de detección basal, así:

- En caso de detección de componente M en electroforesis en suero o en orina, se debe utilizar la electroforesis como mecanismo de seguimiento, no se considera el uso de medición del componente M por cuantificación de inmunoglobulinas mediante nefelometría y solo debería utilizarse en caso de no disponibilidad de electroforesis de proteínas.
- En caso de no detección de componente M en suero u orina se debe utilizar el test de CLL para el seguimiento de la respuesta.
- Solo en caso de no detección de componente M en electroforesis en suero u orina o CLL (MM no secretor) se debe utilizar la medición de la infiltración en médula ósea para evaluar la respuesta. No se considera realizar estudios de cadenas livianas en orina.
- Se considera tener presente los siguientes criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en personas con MM sintomático:

Respuesta	Definición
EMR negativa sostenida	EMR negativa por citometría, secuenciación o ambas, con EMR negativa por imágenes (según las definiciones dadas abajo) en 2 mediciones con mínimo 1 año de diferencia.
EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido mediante citometría de próxima generación utilizando el mecanismo de Euroflow con una sensibilidad mínima de $1 \times 10^5$ .
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido por NGS utilizando la plataforma lymphoSIGHT con una sensibilidad mínima de $1 \times 10^5$
EMR negativa por imágenes	Ausencia de EMR por citometría o secuenciación, adicionalmente desaparición de las lesiones hipercaptantes en un PET-TC (para la medición de EMR por imágenes es necesario contar con un PET-TC basal).
Respuesta completa estricta (RCe)	CR, adicionalmente relación de cadenas Kappa/Lambda normal por FLC y ausencia de células plasmáticas clonales medidas por inmunohistoquímica
Respuesta Completa (CR)	Desaparición del componente M en suero y/u orina en electroforesis e inmunofijación, adicionalmente menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea y desaparición de la enfermedad extramedular (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta parcial	Reducción igual o mayor al 50% del componente M en suero medido por electroforesis de proteínas, adicionalmente reducción del 90% del componente M en orina o componente M en orina inferior a 200 mg en orina de 24 horas.  Si el componente no es evaluable por electroforesis se debe utilizar el test de FLC con una reducción de más del 50% de la cadena comprometida en suero. Si el componente M no es medible por electroforesis en suero y/u orina o por test de FLC se debe utilizar el porcentaje (%) de células plasmáticas en médula ósea, cuando el compromiso de la médula ósea sea superior a 30% en la evaluación basal, la reducción debe ser mayor al 50% y se debe observar una disminución mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta mínima	Reducción igual o mayor al 25% del componente M en suero y reducción del 50 al 89% del componente M en orina, con una reducción mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Enfermedad estable	No cumple con criterios de respuesta mínima o más, y tampoco de progresión de enfermedad

Se considera la siguiente periodicidad de la medición de la respuesta:

6. En personas en tratamiento activo se considera la evaluación de la respuesta posterior a cada ciclo de tratamiento en personas con respuesta menor a respuesta completa (CR).
7. La evaluación de la respuesta en personas con respuesta menor a CR no requiere la realización de CLL.
8. El seguimiento de la respuesta con CLL solo se debe realizar en personas que no presenten componente M por Electroforesis de proteínas o en personas que presentando componente M tienen normalización de la electroforesis de proteínas en suero y/u orina y la inmunofijación en suero y/u orina.
9. No se requieren técnicas radiológicas convencionales (serie ósea o TAC de baja dosis) para la evaluación de la respuesta
10. Monitorizar a las personas con mieloma indolente cada 3 meses durante los primeros 5 años y, decida la frecuencia de los controles posteriores en función de la estabilidad a largo plazo de la enfermedad.
11. Monitorizar a las personas que hayan completado el tratamiento del mieloma y se hayan recuperado al menos cada 3 meses. Tenga en cuenta cualquier factor de riesgo de progresión, como:
  - a. FISH de alto riesgo
  - b. Deterioro de la función renal
  - c. Presentación de la enfermedad.
12. El seguimiento del mieloma y del mieloma indolente debe incluir evaluación de:
  - a. Síntomas relacionados con el mieloma y el tratamiento del mieloma, y
  - b. Pruebas de laboratorio como:
  - c. Recuento sanguíneo completo
  - d. Función renal
  - e. Inmunoglobulinas séricas y electroforesis de proteínas séricas
  - f. Cadenas ligeras libres en suero, si procede.
13. Considere la posibilidad de realizar pruebas de imagen dirigidas a los síntomas en el caso de personas con mieloma o mieloma indolente si aparecen nuevos síntomas óseos.
14. Para las personas con mieloma y recaída serológica o progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores)
  - a. RMN corporal total
  - b. RMN de la columna vertebral
  - c. FDG PET-CT.
15. Para las personas con mieloma indolente y progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores)
  - a. RMN corporal total
  - b. TC corporal total en dosis bajas
  - c. RMN de columna vertebral
  - d. FDG PET-CT.



### Recomendaciones consensuadas

Si existe enfermedad medible se considera realizar el seguimiento de la enfermedad mediante el mecanismo de detección basal, así:

1. En caso de detección de componente M en electroforesis en suero o en orina, se debe utilizar la electroforesis como mecanismo de seguimiento, no se considera el uso de medición del componente M por cuantificación de inmunoglobulinas mediante nefelometría y solo debería utilizarse en caso de no disponibilidad de electroforesis de proteínas.
2. En caso de no detección de componente M en suero u orina se debe utilizar el test de CLL para el seguimiento de la respuesta.
3. Solo en caso de no detección de componente M en electroforesis en suero u orina o CLL (MM no secretor) se debe utilizar la medición de la infiltración en médula ósea para evaluar la respuesta. No se considera realizar estudios de cadenas livianas en orina.
4. Se considera tener presente los siguientes criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en personas con MM sintomático:

Respuesta	Definición
EMR negativa sostenida	EMR negativa por citometría, secuenciación o ambas, con EMR negativa por imágenes (según las definiciones dadas abajo) en 2 mediciones con mínimo 1 año de diferencia.
EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido mediante citometría de próxima generación utilizando el mecanismo de Euroflow con una sensibilidad mínima de $1 \times 10^5$ .
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido por NGS utilizando la plataforma lymphoSIGHT con una sensibilidad mínima de $1 \times 10^5$
EMR negativa por imágenes	Ausencia de EMR por citometría o secuenciación, adicionalmente desaparición de las lesiones hipercaptantes en un PET-TC (para la medición de EMR por imágenes es necesario contar con un PET-TC basal).
Respuesta completa estricta (RCe)	CR, adicionalmente relación de cadenas Kappa/Lambda normal por FLC y ausencia de células plasmáticas clonales medidas por inmunohistoquímica
Respuesta Completa (CR)	Desaparición del componente M en suero y/u orina en electroforesis e inmunofijación, adicionalmente menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea y desaparición de la enfermedad extramedular (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta parcial	Reducción igual o mayor al 50% del componente M en suero medido por electroforesis de proteínas, adicionalmente reducción del 90% del componente M en orina o componente M en orina inferior a 200 mg en orina de 24 horas. Si el componente no es evaluable por electroforesis se debe utilizar el test de FLC con una reducción de más del 50% de la cadena comprometida en suero. Si el componente M no es medible por electroforesis en suero y/u orina o por test de FLC se debe utilizar el porcentaje (%) de células plasmáticas en médula ósea, cuando el compromiso de la médula ósea sea superior a 30% en la evaluación basal, la reducción debe ser mayor al 50% y se debe observar una disminución mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta mínima	Reducción igual o mayor al 25% del componente M en suero y reducción del 50 al 89% del componente M en orina, con una reducción mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Enfermedad estable	No cumple con criterios de respuesta mínima o más, y tampoco de progresión de enfermedad

Se considera la siguiente periodicidad de la medición de la respuesta:

1. En personas en tratamiento activo se considera la evaluación de la respuesta posterior a cada ciclo de tratamiento en personas con respuesta menor a respuesta completa (CR).
2. La evaluación de la respuesta en personas con respuesta menor a CR no requiere la realización de CLL.
3. El seguimiento de la respuesta con CLL solo se debe realizar en personas que no presenten componente M por Electroforesis de proteínas o en personas que presentando componente M tienen normalización de la electroforesis de proteínas en suero y/u orina y la inmunofijación en suero y/u orina.

4. No se requieren técnicas radiológicas convencionales (serie ósea o TAC de baja dosis) para la evaluación de la respuesta
5. Monitorizar a las personas con mieloma indolente cada 3 meses durante los primeros 5 años y, decida la frecuencia de los controles posteriores en función de la estabilidad a largo plazo de la enfermedad.
6. Monitorizar a las personas que hayan completado el tratamiento del mieloma y se hayan recuperado al menos cada 3 meses. Tenga en cuenta cualquier factor de riesgo de progresión, como:
  - a. FISH de alto riesgo
  - b. Deterioro de la función renal
  - c. Presentación de la enfermedad.
7. El seguimiento del mieloma y del mieloma indolente debe incluir evaluación de:
  - a. Síntomas relacionados con el mieloma y el tratamiento del mieloma, y
  - b. Pruebas de laboratorio como:
  - c. Recuento sanguíneo completo
  - d. Función renal
  - e. Inmunoglobulinas séricas y electroforesis de proteínas séricas
  - f. Cadenas ligeras libres en suero, si procede.
8. Considere la posibilidad de realizar pruebas de imagen dirigidas a los síntomas en el caso de personas con mieloma o mieloma indolente si aparecen nuevos síntomas óseos.
9. Para las personas con mieloma y recaída serológica o progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores)
  - a. RMN corporal total
  - b. RMN de la columna vertebral
  - c. FDG PET-CT.
10. Para las personas con mieloma indolente y progresión de la enfermedad, considere una de las siguientes opciones (teniendo en cuenta las pruebas de imagen anteriores)
  - a. RMN corporal total
  - b. TC corporal total en dosis bajas
  - c. RMN de columna vertebral
  - d. FDG PET-CT.

Fuente: Elaboración propia



**Figura 4. Resultado votaciones para las recomendaciones de pregunta 2**

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 2. ¿Cuál es su grado de acuerdo con la recomendación que se esta presentando en pantalla en este momento?



**Resultados:** El 100% de los votos fue de 9, por lo que se aprobó la pregunta (criterio de aprobación que más el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9)

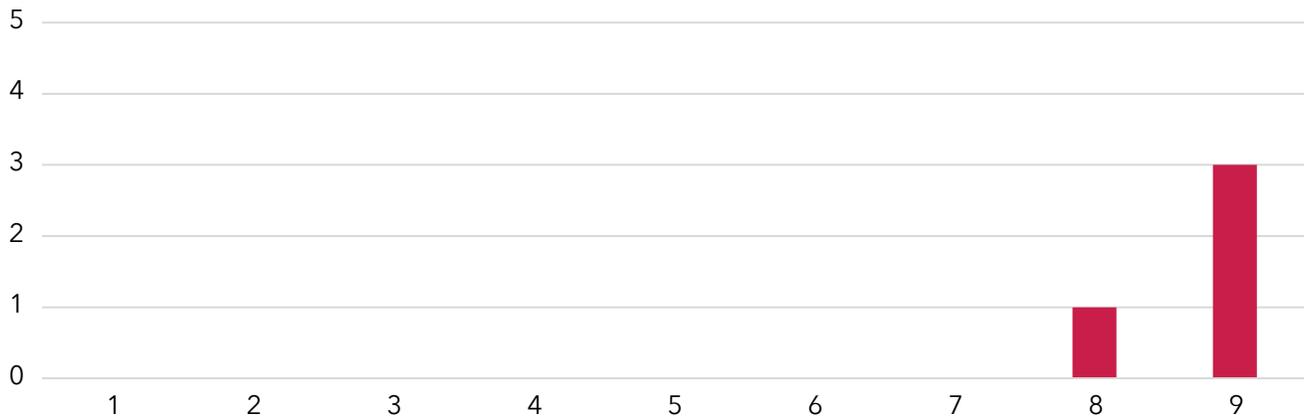
**Participantes que votaron en la pregunta 2:** VA, KMG, JMH, SMJ

### Pregunta 3 ¿Cuáles deben ser los profesionales de la salud que deben participar en el manejo integral de las personas que sufren MM?

Recomendaciones propuestas	Recomendaciones consensuadas
<p>1. Se considera que los profesionales que deben participar en el manejo integral especializado en personas con MM debe contar con el apoyo de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicios de psicología</li> <li>• Línea de ayuda de hematología para casos agudos las 24 horas del día</li> <li>• Terapia física y rehabilitación</li> <li>• Terapia ocupacional</li> <li>• Nutrición</li> <li>• Trabajo social</li> <li>• Tratamiento especializado para manejo de dolor.</li> <li>• Quimioterapia intensiva para hospitalización</li> </ul> <p>2. Además en la red se debe garantizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acceso a trasplante de progenitores hematopoyéticos</li> <li>• Nefrología</li> <li>• Tratamiento de enfermedades de la columna vertebral</li> <li>• Aféresis terapéutica</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Servicio de odontología</li> <li>• Incentivar la participación de las personas en ensayos clínicos.</li> </ul>	<p>1. Se considera que los profesionales que deben participar en el manejo integral especializado en personas con MM debe contar con el apoyo de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicios de psicología</li> <li>• Línea de ayuda de hematología para casos agudos las 24 horas del día</li> <li>• Terapia física y rehabilitación</li> <li>• Terapia ocupacional</li> <li>• Nutrición</li> <li>• Trabajo social</li> <li>• Profesional de enfermería *</li> <li>• Tratamiento especializado para manejo de dolor y cuidado paliativo.</li> </ul> <p>2. Además en la red se debe garantizar:</p> <p>Acceso a trasplante de progenitores hematopoyéticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrología</li> <li>• Tratamiento de enfermedades de la columna vertebral</li> <li>• Aféresis terapéutica</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Servicio de odontología</li> <li>• *El panel considera que en los centros donde sea factible el profesional de enfermería con formación pos gradual en oncología</li> </ul>

Figura 5. Resultado votaciones para las recomendaciones de la pregunta 3

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 3. ¿Cuál es su grado de acuerdo con la recomendación que se esta presentando en pantalla en este momento?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo entre 8 a 9, por lo que se aprobó la pregunta (criterio de aprobación que más el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9)

**Participantes que votaron en la pregunta 2:** VA, KMG, JMH, SM



REPÚBLICA DE COLOMBIA  
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL  
MINISTERIO DE HACIENDA Y CRÉDITO PÚBLICO



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®



¡Síguenos en nuestras Redes Sociales!

