

ARTÍCULO ORIGINAL

Consenso del Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (MM) GELAMM para el manejo del MM en estado de pandemia SARS-CoV-2 / COVID- 19

Consensus of the Latin American Study Group on Multiple Myeloma (MM) GELAMM for the management of MM in a state of Pandemic SARS-CoV-2 / COVID-19

Humberto Martínez-Cordero^a, Lina María Martínez-Correa^a, Juan Alejandro Ospina^b, Guillermo Ruiz Argüelles^c, Virginia Abello Polo^d, Camila Peña Ojeda^e, Macarena Roa^e, Carlos Fernández de Larrea^f, Rosa Olday Ríos-Jiménez^g, Dorotea Fantl^h, Natalia Schutz^h, Eloísa Rivaⁱ, Fiorella Villano^{j,k}, Virginia Bove^j, Henry Idrobo^l, Manuel Antonio Granja-Morá^m, Marcela Zamora^m

Fecha de sometimiento: 29/03/2020, fecha de aceptación: 07/05/2020

Disponible en internet: 22/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.656>

Abstract

COVID-19 disease was detected in late 2019 in Wuhan, China. Due to its rapid spread, it was initially declared a health emergency, but after cases with indigenous transmission were identified outside China, characterized by considerably high mortality in countries such as Italy and Spain, it was declared a pandemic by the World Health Organization. It has been shown that elderly patients with a history of chronic diseases, including cancer, develop a severe disease, presenting a higher risk of mortality from SARS-CoV2 / COVID-19. This becomes especially important in the management of patients with Multiple Myeloma (MM), generating new challenges, opportunities for improvement and learning opportunities in the health professionals, which will contribute to the risk-benefit analysis of immunosuppressive treatment for this type of pathology.

The consensus aims to provide guidance for the management of patients with MM in these times when the health professional requires information to deliver efficient therapies in patient care.

Keywords: COVID-19, multiple myeloma, treatment.

Resumen

La enfermedad por COVID-19 fue detectada a finales de 2019 en Wuhan, China. Debido a su rápida propagación fue declarada emergencia sanitaria de forma inicial y luego de identificar casos fuera de China con transmisión autóctona y caracterizado por una mortalidad considerablemente alta en países como Italia y España, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Se ha evidenciado que los pacientes mayores y con antecedentes de enfermedades crónicas incluido el cáncer desarrollan una enfermedad severa, presentando mayor riesgo de mortalidad por SARS-CoV2/ COVID-19. Lo anterior es por supuesto especialmente importante en el manejo de pacientes con Mieloma Múltiple (MM), generando en el personal Médico nuevos desafíos, oportunidades de mejora y aprendizajes, que aporten al análisis riesgo-beneficio del tratamiento inmunodepresor en este tipo de patologías.

El consenso tiene como objetivo brindar orientación sobre el manejo de pacientes con MM en estos momentos donde el profesional de la salud requiere información para llevar a cabo terapias eficientes en el cuidado del paciente.

Palabras clave: COVID-19, mieloma múltiple, tratamiento

^a Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia

^b Los COBOS medical center, Bogotá, D. C., Colombia

^c Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, México

^d Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Clínica del Country, Bogotá, D. C., Colombia

^e Hospital del Salvador, Santiago, Chile

^f Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

^g Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

^h Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

ⁱ Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay

^j Asociación Española, Montevideo, Uruguay

^k Casmu-IAMPP, Montevideo, Uruguay

^l Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali Colombia

^m Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

Autor para correspondencia: Humberto Martínez-Cordero **Correo electrónico:** humbertomartinez48@hotmail.com

Contenido

Introducción	3
Objetivo	4
Metodología	4
I. Visión general de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19	5
II. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	6
a. ¿Se debe considerar una modificación del tratamiento farmacológico de primera línea (a iniciar o continuar) en los pacientes con MM elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?	6
b. ¿Es necesario considerar evitar, interrumpir o diferir en primera línea y en primera recaída el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con la indicación, en estado de pandemia por SARS-CoV-2 /COVID-19?	6
c. ¿En pacientes con MM con diagnóstico por criterios de SLIM sin daño a órgano blanco (CRAB) o MM indolente puede retrasarse el tratamiento en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?	7
d. ¿Es recomendable en estado de pandemia por SARS-CoV-2/ COVID-19 inclinarse por tratamientos orales?	7
e. ¿Se debe considerar interrumpir las terapias de soporte como los bifosfonatos o el denosumab que requieren aplicación intrahospitalaria?	8
f. ¿Cuáles son las recomendaciones al alta y seguimiento de pacientes sometidos a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en este periodo?	8
III. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM NO elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	9
a. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento de primera línea para los pacientes no elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/ COVID-19?	9
b. ¿Consideraría la reducción de dosis de dexametasona en pacientes bajo tratamiento contra el MM en estado de pandemia?	9
IV. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en recaída en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	9
a. ¿Cuándo es posible considerar diferir el tratamiento de la primera recaída en estado de pandemia?	9
b. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento en la primera recaída de MM en estado de pandemia?	9
c. ¿Es necesario considerar la interrupción, modificación o diferimiento de la terapia con anticuerpos monoclonales dado el estado de pandemia por SARS-CoV-2/ COVID-19?	10
V. Consideraciones operativas en el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	10
a. ¿Es necesario modificar las estrategias de revaloración en MM en estado de pandemia?	10
b. ¿Cuándo es recomendable realizar los controles mediante la herramienta de telemedicina en pacientes con MM?	10
VI. Recomendaciones generales para pacientes y personal de salud que atiende a pacientes con MM.	11

Introducción

A medida que crece el conocimiento sobre el COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), las recomendaciones puntuales en materia de cáncer han avanzado de forma importante (1). No obstante, la mayoría de los documentos realizados internacionalmente vienen de opiniones de expertos y experiencias institucionales, lo cual debe tomarse con cautela, específicamente en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) en la región, puesto que la información obtenida hasta el momento no entrega datos de patologías específicas (2).

Lo anterior destaca las circunstancias y los desafíos únicos del tratamiento del cáncer en medio de esta pandemia, así como la importancia de las recomendaciones de asociaciones, gremios, grupos con temas de interés específico en pro de la preparación de la contingencia para mejorar la agilidad de respuesta, al igual que la posibilidad de tener una visión compartida regionalmente que permita continuar brindando el tratamiento del cáncer a los pacientes ante la incertidumbre y el rápido cambio de las circunstancias.

En 2019, la población total estimada de Latinoamérica y el Caribe era de aproximadamente 629 millones de habitantes. La subregión más poblada es América del Sur, en la parte sur del continente americano viven aproximadamente 425 millones de personas, mientras que América Central y el Caribe albergan un total de 77 millones de habitantes (3). Datos de GLOBOCAN establecen una prevalencia de MM en toda Latinoamérica de 29.628 pacientes, los cuales podrían beneficiarse de este consenso (4).

Recientemente se han documentado los riesgos que tienen los pacientes con patología oncológica en el estado de pandemia; ya sea por resultado de su enfermedad como por los tratamientos brindados. A pesar de que los datos son limitados, los primeros informes publicados en China sobre COVID-19 indicaron un riesgo 3,5 veces mayor en cuanto a ingreso en unidad de cuidados intensivos, utilización de ventilación mecánica y mortalidad (5).

Además, el doctor Xia et al., en su publicación en The Lancet Oncology, concluyen que los 18 casos de pacientes oncológicos incluidos dentro de la muestra de los 1.590 casos confirmados de COVID-19, no son una población representativa de pacientes con cáncer. Los autores basan su afirmación en la

heterogeneidad de los casos incluidos y el pequeño tamaño de la muestra.

Con referencia al análisis por ingreso a unidad de cuidados intensivos y uso de ventilación mecánica, los autores sugieren que en la población de pacientes con diagnóstico de cáncer existirían otros antecedentes importantes para tener en cuenta, tales como el tabaquismo (que aumenta de manera significativa la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, que actúa como receptor de unión para el coronavirus en el síndrome respiratorio agudo severo), lo que explica por qué en los fumadores existen más complicaciones (6).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica ha publicado otros documentos basados en el formato de preguntas y respuestas orientadoras a toda la información disponible hasta el momento. En ellos se abordaron ciertos tópicos como organizar las visitas que fuesen de segunda opinión vía telemedicina o diferirlas en el caso de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento activo en otros centros. Para controles de pacientes sin tratamiento activo, también sería razonable la misma conducta que en los casos previos. Si el paciente se encontrara bajo tratamiento activo, sería aconsejable comunicarse el día previo a la visita en búsqueda de la detección de exposición o síntomas de COVID-19 (7).

En una gran mayoría de casos, seguramente, se consideraría importante iniciar o continuar el tratamiento oncológico en lugar de retrasarlo o interrumpirlo, pero actualmente en todos los casos de hematología oncológica ronda la duda sobre qué decisiones tomar, máxime cuando en algunos países la curva está en crecimiento y no se ha sentido el efecto real de la pandemia.

Estas decisiones deben individualizarse después de considerar los objetivos generales del tratamiento, el estado oncológico general del paciente, el riesgo de recurrencia eventual, teniendo en cuenta que, en el caso de los pacientes con enfermedad avanzada, un aplazamiento podría generar un deterioro en su desempeño, estado físico y funcional, y por consecuencia, la pérdida de ventana de tolerancia del tratamiento. Todos son puntos de suma importancia a la hora de evaluar el control de la enfermedad, respuesta y sobrevida. Lo anterior es, por supuesto, especialmente importante en el MM, en el cual retrasar el manejo o dilatarlo estaría relacionado con una alta morbilidad y mortalidad (8). No obstante, la alta circulación viral en el ambiente esperada en los próximos meses hace presumir que en algunos

casos pueda haber más riesgos que beneficios derivados del tratamiento inmunodepresor, en una enfermedad que, como el MM, se caracteriza por presentar ya propensión a enfermedades infecciosas potencialmente fatales como la neumonía, a las que ahora se suma el SARS-CoV-2/COVID-19 (9).

Es de vital importancia el reconocimiento de pacientes con MM que requieren tratamiento inmediato y están potencialmente infectados, tanto para el propio paciente como para la reducción de la exposición al resto de pacientes y al personal de salud implicado. La infección por COVID-19 nos presenta nuevos desafíos, oportunidades de mejora, aprendizaje, y nos enfrentamos a situaciones dinámicas y cambiantes.

Los gobiernos latinoamericanos y las sociedades de enfermedades infecciosas están llevando a cabo acciones y políticas de prevención, contención, mitigación; así como la solicitud de cumplimiento de aislamiento social (ya sea preventivo y/u obligatorio), la ampliación de servicios esenciales ante emergencia, la construcción de hospitales modulares; al igual que han implementado un gran paquete de medidas para lograr superar esta situación (10).

Como sociedad todos debemos actuar con responsabilidad y compromiso, cumpliendo con las medidas correspondientes que llevan a una disminución de la propagación viral.

Se recalca la importancia del trabajo mancomunado y organizado, con estrategias claras y directas para este momento de incertidumbre, así como también la importancia del cuidado de pacientes, familiares y de todo el equipo de salud para que puedan continuar su gran labor de manera segura en la pandemia.

Objetivo

Generar mediante un consenso de expertos latinoamericanos en el manejo del mieloma múltiple (MM) las recomendaciones dirigidas a los trabajadores de la salud, especialmente hematólogos, oncólogos, médicos de soporte oncológico y residentes de hematología, que constituyen la primera línea de atención a los pacientes con MM, con el fin de intentar estandarizar y mejorar la práctica clínica en la medida de lo posible, realizando algunas recomendaciones que mitiguen el riesgo en los profesionales de la salud y pacientes.

Metodología

El consenso fue elaborado con la metodología de consenso informal, la cual se basa principalmente en la opinión de expertos que llegan a un acuerdo durante un proceso de discusión abierta no sistematizada con el único fin de generar recomendaciones y cuya limitación es la poca disponibilidad de información (1). Esta metodología fue seleccionada teniendo en cuenta la emergencia sanitaria dada por la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19 y la necesidad de generar un constructo que oriente de manera pertinente sobre el manejo de pacientes con MM en estos momentos en los que el profesional de la salud solicita información para llevar a cabo terapias eficientes en el cuidado del paciente. Debemos recordar que la información en la literatura científica sobre el virus SARS-CoV-2/ Covid-19 aún es limitada debido a su reciente aparición en el sistema biológico.

Tabla 1. Clasificación de los temas priorizados por el grupo desarrollador

Temas priorizados en el consenso
Visión general de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.
Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM NO elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.
Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en recaída en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.
Consideraciones operativas en el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.

Bajo una coordinación general y de manera virtual, se reunieron expertos hematólogos en el manejo del MM en Latinoamérica, con representación de la mayoría de los países de la región y un asesor experto.

Esto ocurrió entre el 21 y el 25 de marzo de 2020 con el objeto de generar recomendaciones informadas en evidencia para el manejo del MM en el contexto de estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19. El grupo priorizó los temas que representan las necesidades urgentes para la región en términos de manejo de estos pacientes durante el estado pandémico por SARS-CoV-2/COVID-19 en Latinoamérica.

Se les solicitó a los expertos que respondieran a preguntas abiertas sobre el manejo del MM discriminadas en 4 ítems: pacientes elegibles a trasplante, pacientes no elegibles a trasplante, pacientes en recaída y consideraciones operativas, basándose en una revisión actualizada de la literatura que tuvo en cuenta los aspectos relacionados con complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con cáncer, recomendaciones de expertos, experiencias institucionales y experiencia del asesor experto. La revisión de la literatura no fue sistemática y en su gran mayoría fue sugerida por expertos y estrategia de bola de nieve. Todo lo anterior, para definir el enfoque y manejo clínico con estas consideraciones en el MM.

Cada pregunta de los temas específicos fue trabajada por un experto que generó recomendaciones preliminares de acuerdo con la literatura revisada de manera inicial. Todos los participantes tuvieron voz y voto. Luego, las recomendaciones preliminares a estas preguntas fueron presentadas en una reunión y discutidas por todo el panel de expertos, antes de llegar a un consenso.

El consenso se realizó bajo la metodología de consenso informal, en donde se definió como criterio de calificación (aceptación) que el 80% del total de participantes en el panel (17 expertos) estuvieran a favor de la recomendación. En caso de no alcanzar el criterio en la primera votación, se realizó un segundo debate en el que se presentaron los argumentos y contraargumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió nuevamente a la votación.

Para la votación y calificación de las recomendaciones, cada uno de los integrantes del panel basó sus criterios en:

- Riesgos y beneficios que la recomendación representa para los pacientes al momento de su implementación. Este análisis (riesgo-beneficio) fue realizado por cada uno de los participantes, teniendo en cuenta la escasa evidencia científica existente, su experiencia y conocimiento científico.
- Al ser un consenso realizado por integrantes de varios países de Latinoamérica, cada uno evaluó que los recursos requeridos para implementar las recomendaciones estuvieran disponibles en sus países; en los casos en los que se presentó alguna dificultad, se ajustaron las recomendaciones para que fueran aplicables a la mayor parte de las regiones.

Además, cada uno de los integrantes revisó el documento durante toda la etapa de construcción, buscando unificar desde el inicio los criterios de las recomendaciones y así reducir las discrepancias que se pudieran presentar al momento de la calificación. Esta estrategia se implementó con el único objetivo de optimizar la metodología de trabajo y tener, en el menor tiempo posible, un documento con recomendaciones que aporten cuanto antes a la situación de emergencia actual.

I. Visión general de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19

La enfermedad por coronavirus 19 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) fue detectada a finales de 2019 en pacientes que habían estado expuestos a transmisión alimentaria de animales salvajes en Wuhan, China (1). Esta enfermedad, causada por el virus SARS-CoV-2, fue reconocida después de que 41 pacientes que presentaron síntomas respiratorios fueran confirmados positivos en Wuhan. Debido a la rápida diseminación fue declarado emergencia sanitaria de forma inicial y luego de que se descubrieran casos fuera de China con transmisión autóctona y caracterizado por una mortalidad considerablemente alta en países como Italia y España, se consideró una pandemia. En Latinoamérica el primer caso fue detectado en Brasil el 25 de febrero de 2020 en un paciente procedente de Milán, Italia. Otros países seguidamente a esto confirmaron casos en la región (2). Muchos países han demostrado que la transmisión de SARS-CoV-2 de persona a persona se puede reducir considerablemente o, por lo menos, retrasar en el tiempo. La intención de las estrategias están dirigidas a permitir que los sistemas de salud no colapsen, aumentar su capacidad para detectar y atender a los pacientes, y asegurar que los hospitales tengan el espacio, los suministros y el personal necesarios para implementar acciones que puedan salvar vidas. Las diferencias reportadas en mortalidad varían entre 0,2% y 7%; por tanto, todos los países tienen que tomar medidas para evitar que sus sistemas de salud se saturen debido a pacientes gravemente enfermos de COVID-19. Es importante reconocer que en la medida en que los países sean eficientes tomando decisiones o medidas no farmacológicas se verán los resultados en morbilidad y mortalidad (3).

Dentro de las estrategias a implementar para evitar que los servicios de salud colapsen están: el aislamiento o cuarentena ya implementados por gran parte de los países de la región, la priorización de las necesidades urgentes y emergentes en salud, la disminución del riesgo de exposición viral y complicaciones secundarias para pacientes de bajo riesgo en un ambiente de alta circulación viral y la disminución del tiempo de exposición del personal de salud, así como la garantía estricta de los elementos de protección personal (4).

El grupo de Estudio Latinoamericano de MM GELAMM, comprometido con los gobiernos y sus sistemas de salud, genera en el presente documento las recomendaciones basadas en consenso de expertos para el manejo del MM en la región durante la pandemia.

II. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

a. ¿Se debe considerar una modificación del tratamiento farmacológico de primera línea (a iniciar o continuar) en los pacientes con MM elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

No existen estudios puntuales sobre el manejo de pacientes con MM durante esta pandemia, asumiendo que los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infección (1).

Lo que existe publicado se basa en recomendaciones de expertos, el análisis de los casos iniciales de COVID-19 en población oncológica y las críticas realizadas a estos documentos que hablan sobre la no representatividad de la población inicial con cáncer (2,3).

Por lo anterior, se deben realizar unas recomendaciones provisionales mientras pueda tenerse conocimiento adicional de pacientes con MM específicamente, en el estado pandémico, teniendo en cuenta las premisas del tratamiento del MM y su potencial modificación (4).

Recomendación:

- Se deben garantizar el inicio y la continuidad de un tratamiento óptimo a los pacientes con MM de reciente diagnóstico en la medida en la que el

riesgo no supere el beneficio.

- Se recomienda favorecer los tratamientos orales intentando siempre usar lenalidomida 25 mg de acuerdo con la disponibilidad de cada país. Se sugiere ajustar la dosis si la leucopenia es significativa, y se propone 4 a 8 ciclos de VRd (de acuerdo a la respuesta alcanzada) y mantenimiento con lenalidomida. Si no es posible usar lenalidomida, se recomienda talidomida en VTd y talidomida de mantenimiento, preferible a bortezomib.
- En la medida de lo posible, proceder a la reducción en las dosis de dexametasona precozmente para intentar evitar la inmunosupresión concomitante y el riesgo de infecciones graves.
- Se recomienda uso de bortezomib semanal y si fuese posible con una aplicación domiciliaria teniendo en mente exponer la menor cantidad de tiempo posible a los pacientes con MM a un ambiente con alta circulación viral.

b. ¿Es necesario considerar evitar, interrumpir o diferir en primera línea y en primera recaída el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con la indicación, en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Una de las estrategias del tratamiento en MM es incrementar la posibilidad de llegar a enfermedad mínima residual negativa (EMR). Ensayos clínicos controlados, como el IFM 2009, demostraron que las dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos incrementan la posibilidad de alcanzar la negatividad de la EMR. Por tanto, el trasplante sigue siendo estándar para los pacientes elegibles (1).

Los pacientes con MM pueden ser particularmente susceptibles a la infección por COVID-19 (2). Dada esta vulnerabilidad y el aumento en la mortalidad reportado en los pacientes con cáncer y quimioterapia en las series reportadas, se presume que la mejor estrategia es evitar terapias fuertemente inmunosupresoras como el trasplante, aparte de aspectos logísticos relacionados con el procedimiento (3,4).

Recomendaciones:

- En estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 se recomienda considerar diferir el proceso de trasplante autólogo incluyendo la colecta y criopreservación para pacientes con MM diagnosticado recientemente, especialmente en los de riesgo estándar y quienes hayan alcanzado remisión completa, e incluso enfermedad mínima residual negativa, previo al procedimiento.
 - En casos de elevado riesgo, como paciente con ultra high risk, leucemia de células plasmáticas o enfermedad extramedular diseminada, debe valorarse la posibilidad caso a caso. En caso contrario, deberá plantearse prolongar el número de ciclos de inducción en estos casos.
 - Se debe revalorar la indicación de acuerdo al comportamiento pandémico. Si el paciente ya está en el proceso de colecta, se sugiere continuarlo si se tiene posibilidad de criopreservación, pero se sugiere no proceder con el trasplante de forma inmediata.
 - Si el paciente recibe múltiples ciclos de lenalidomida y persiste la indicación de trasplante, considerar de acuerdo con el comportamiento pandémico iniciar siempre movilización con plerixafor.
 - No se recomienda la intención de trasplante en tándem en ningún escenario bajo las condiciones actuales.
- c. ¿En pacientes con MM con diagnóstico por criterios de SLIM sin daño a órgano blanco (CRAB) o MM indolente puede retrasarse el tratamiento en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

El MM quiescente o smoldering (MMS) es una condición precursora del MM activo, que se define como infiltración de médula ósea por entre 10 y 59% de células plasmáticas y/o más de 3gr/dL de componente monoclonal IgG o IgA, o 500 mg o más de componente monoclonal en orina, en pacientes sin CRAB (1-3). Se estima que la tasa de progresión a MM activo de estos pacientes es de 10% por año los primeros 5 años, luego baja a 3% al año, para terminar con una tasa de 1% por año los siguientes 10 años (2). Es por esto que, en condiciones cotidianas, no existe consenso en la comunidad hematológica sobre si tratar o no a este grupo (4-6).

Existen estudios que han demostrado mayor supervivencia libre de progresión en el grupo de alto riesgo al ser tratado (7-9). Esto ha llevado a múltiples ensayos clínicos en busca de evaluar tratamiento para retrasar daño de órgano blanco, e incluso algunos buscan la cura en este grupo de pacientes (10-12).

El grupo de pacientes denominados MMS de ultra alto riesgo se tratan sin diferencias a otros MM. Se estima que un 15% de los MM previamente considerados MMS pasan a ser MM activo con esta definición; sin embargo, existen estudios más recientes que muestran que estos criterios (especialmente el de cadenas livianas) no confieren tan alto riesgo como previamente se sugirió. En la actualidad a este tipo de MM se le ha llamado MM con SLIM CRAB (13-16).

No hay datos actuales de este grupo de pacientes en la pandemia.

Recomendaciones:

- Debido a que estos pacientes no tienen daño de órgano, y en su peor caso (alto riesgo) tendría un riesgo de progresión a MM de 50% a 2 años, se recomienda no comenzar tratamiento en pacientes con MMS durante esta pandemia, independiente de su riesgo, ni siquiera en el marco de ensayos clínicos.
 - Se recomienda seguimiento del desarrollo de CRAB en ellos, por lo menos cada 3 meses, iniciando el tratamiento de forma inmediata de existir progresión sintomática.
 - Debido a que estos pacientes no tienen daño de órgano, y que tienen un riesgo de tenerlo de 80% a 2 años, se recomienda no comenzar tratamiento en pacientes con MM SLIM CRAB durante esta pandemia, ni siquiera en el marco de ensayos clínicos.
 - Se recomienda seguimiento estricto del desarrollo de CRAB en ellos, cada dos meses si es posible, iniciando tratamiento inmediato de existir progresión sintomática.
- d. ¿Es recomendable en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 inclinarse por tratamientos orales?**

No hay una recomendación universal. Las recomendaciones son evitar al máximo las consultas a las

instituciones hospitalarias (1). Existe un incremento del riesgo de infección y de muerte en los pacientes oncológicos que acudan a los servicios de salud (2).

En este sentido, se deben tomar decisiones individualizadas sobre los beneficios y riesgos del tratamiento instituido o a instituir, el beneficio del control estricto de la enfermedad debe equilibrarse con los efectos inmunosupresores del tratamiento y el aumento teórico del riesgo de infección por COVID-19 que esto puede acarrear. Existen estudios en los que se documenta que el tratamiento oral es efectivo en pacientes latinoamericanos (3).

Recomendaciones:

- Se sugiere que no se deben suspender los tratamientos instituidos, ni cambiar esquemas en pacientes que se encuentren respondiendo a la terapia, pero debe considerarse siempre la modificación a tratamientos orales en la medida de lo posible y cuando la regulación de cada país lo permita incluyendo la fase de mantenimiento.
- Considerar la reducción de las dosis de dexametasona o incluso la suspensión de la misma asociada a los esquemas de tratamiento oral (lenalidomida, pomalidomida, etc.), en paciente en respuesta estable, durante el periodo de pandemia.

e. ¿Se debe considerar interrumpir las terapias de soporte como los bifosfonatos o el denosumab que requieren aplicación intrahospitalaria?

Los bifosfonatos son parte del tratamiento del MM (1). Zolendronato, pamidronato o denosumab que son los principales medicamentos de soporte requieren de aplicación intrahospitalaria; por tal razón, se sugiere que debe individualizarse la continuidad del tratamiento en cada escenario clínico (2,3). No existe en todo caso evidencia de que la administración deba ser obligatoriamente mensual (3). Es probable que la pandemia cree obstáculos para los protocolos de tratamiento establecidos relacionados con la saturación de los servicios de salud (4). Por tal razón, se estima que la continuidad de tratamientos de soporte de aplicación mensual va a verse restringida.

Recomendación:

- Se sugiere la interrupción temporal del tratamiento de soporte con zoledronato, pamidronato o denosumab en MM, con la consideración

de reiniciarlo una vez sea posible de acuerdo al comportamiento pandémico en la región. Cuando no sea posible suspenderlo, se sugiere aplicación trimestral. Como excepción se consideran aquellos en inducción con enfermedad ósea grave.

f. ¿Cuáles son las recomendaciones al alta y seguimiento de pacientes sometidos a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en este periodo?

Existe documentación escasa al respecto de cómo debe realizarse el seguimiento de los pacientes que hayan sido trasplantados en este periodo pandémico. Basados en las publicaciones y recomendaciones de expertos emitidos a la fecha, a continuación, se listan las recomendaciones generales para este tipo de pacientes. En cualquier caso, debe valorarse el diferir este procedimiento (1,2).

Recomendaciones:

- Valoración de realización de la prueba de COVID-19 al inicio del procedimiento y al alta hospitalaria.
- Aislamiento social.
- Restricción de contactos intradomiciliarios.
- No recibir visitas.
- No compartir utensilios ni objetos de higiene.
- Vacunación contra la influenza, de ser posible a domicilio.
- Consulta posterior al trasplante por vía virtual (telemedicina) con realización previa de exámenes en el domicilio (de no ser posible los anteriores, minimizar el tiempo de exposición concurriendo exactamente a la hora agendada para extracción de exámenes y a la consulta presencial, evitando permanecer en la sala de espera u otros lugares comunes).
- Envío de medicación a domicilio desde la institución de asistencia.
- En caso de posibilidad de contacto con portador de COVID-19 o sintomatología sugestiva, consulta inmediata a domicilio y proceder según pautas nacionales.

III. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM NO elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

a. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento de primera línea para los pacientes no elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

El manejo de los pacientes con MM no elegibles a trasplante se basa en la estrategia de inducción de remisión y terapia continua (1,2). Es muy importante la estratificación del riesgo, quizás aún más en periodo de pandemia en donde una cuidadosa valoración puede permitir un tratamiento estrictamente oral (3,4). En pacientes de alto riesgo el beneficio de bortezomib ajustado a las condiciones puede ser favorable en estado de pandemia para el control de la enfermedad (5,6).

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de lenalidomida en primera línea asociado a esteroide oral tipo dexametasona especialmente en los pacientes de riesgo estándar o pacientes frágiles. Si no fuese posible tener acceso a dexametasona oral se sugiere en este periodo pandémico el uso de prednisona.
- En aquellos pacientes de alto riesgo se sugiere VRd o VMP con pauta de administración de bortezomib semanal idealmente administrado a domicilio. Lenalidomida con ajuste a 15 mg de 8 a 12 ciclos, seguido de terapia continua con lenalidomida.
- En los casos de no contar con acceso a lenalidomida se pueden optar por planes con melfalán (MPT - MPV) o CTD.
- Se debe ajustar precozmente la dexametasona una vez alcanzada la respuesta estable.
- Las recomendaciones se deben adaptar al acceso de fármacos en cada país.

b. ¿Consideraría la reducción de dosis de dexametasona en pacientes bajo tratamiento contra el MM en estado de pandemia?

El uso de esteroides es considerado como un factor de riesgo para las complicaciones de las infecciones respiratorias, de tal manera que para nuestros pacientes con MM que reciben esteroides se conjugarían varios factores a la vez: uso crónico de esteroides, malignidad hematológica y uso de quimioterapia; además, es conocido que nuestra población con MM tiene avanzada edad, sumándose otro condicionante de riesgo para complicaciones pulmonares en esta pandemia por SARS-CoV-2 (1-3).

Recomendación:

- Se sugiere considerar siempre dosis bajas de dexametasona oral en pacientes con MM o realizar la conversión correspondiente a prednisona, así como valorar la suspensión en aquellos pacientes con respuesta estable.

IV. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en recaída en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

a. ¿Cuándo es posible considerar diferir el tratamiento de la primera recaída en estado de pandemia?

El MM sigue siendo en la actualidad una enfermedad incurable (1). Las estrategias de tratamiento al rescate se basan en profundización de la respuesta o control de la enfermedad, existiendo controversias en cuanto a tratar a los pacientes con recaída bioquímica sin recaída clínica (2). Actualmente en estado de pandemia las recomendaciones son evitar o retrasar el tratamiento en la medida de lo posible (3).

Recomendaciones:

- Se recomienda únicamente tratar a los pacientes con diagnóstico de recaída clínica, es decir, presencia de CRAB o enfermedad extramedular.

b. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento en la primera recaída de MM en estado de pandemia?

En estado de pandemia se debe ponderar la necesidad de evitar visitas frecuentes a la institución de salud, sin embargo, debido al riesgo de progresión y/o muerte las recomendaciones deben individualizarse (1-3).

Recomendaciones:

- Se sugiere usar tratamientos efectivos con limitado requerimiento de asistencia al hospital y modificaciones que permitan la logística.
 - Se recomienda el uso de radioterapia para casos de urgencia oncológica. Las indicaciones que no sean de urgencia, deben evaluarse y diferir el tratamiento.
 - Las decisiones clínicas deben ser individualizadas, considerando factores como el riesgo de progresión, recaída o pérdida de la respuesta si el tratamiento se difiere, modifica o interrumpe.
- c. **¿Es necesario considerar la interrupción, modificación o diferimiento de la terapia con anticuerpos monoclonales dado el estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Los pacientes con enfermedades oncohematológicas son más susceptibles a infecciones en general, por lo tanto, estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de COVID-19 que confiere un peor pronóstico (1,2).

Recomendaciones:

- En pacientes con intención de llevarlos a remisión, considerar la continuación de los tratamientos a base de anticuerpos monoclonales, si el centro en donde recibe puede brindarle las condiciones adecuadas: espacio físico adecuado, uso de protección del personal.
- Valorar las administraciones mensuales o el distanciamiento entre los ciclos de ser clínicamente plausible.
- Si el paciente es frágil, con comorbilidades, considerar interrumpir la terapia.

V. Consideraciones operativas en el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

- a. **¿Es necesario modificar las estrategias de revaloración en MM en estado de pandemia?**

La recomendación actual es diferir de ser posible la realización de estudios de revaloración en MM a excepción de la electroforesis de proteínas.

Estrategias como el PET o enfermedad mínima residual son estrategias de difícil cumplimiento con la pandemia, así como repetir estudios medulares para evaluación citogenética. La evaluación de la monoclonalidad entre ciclos puede ser más importante ahora que nunca para decidir la suspensión precoz de cualquier tratamiento que no sea plenamente efectivo o la reducción de intensidad en aquellos pacientes que han profundizado la respuesta.

Existe escasa documentación respecto a la frecuencia mínima con que deben realizarse los estudios de revaloración en MM en la práctica clínica habitual fuera de ensayos clínicos (1,5,34).

Recomendaciones:

- Eliminar todas las visitas presenciales de seguimiento que no sean indispensables y realizar consultas de seguimiento telefónicas, videoconferencia o telemedicina en los centros que lo tengan implementado.
 - Realizar extracciones de sangre a domicilio de ser posible. Minimizar el tiempo de exposición concurriendo exactamente a la hora agendada para extracción de sangre o la consulta presencial, evitando permanecer en la sala de espera u otros lugares comunes.
 - Sugerir a los pacientes que esperen en su auto u otro lugar no concurrido, hasta la hora del turno. Se recomienda desarrollar estrategias para modificar la atención habitual a fin de reducir la exposición de los pacientes y optimizar la utilización de los recursos.
- b. **¿Cuándo es recomendable realizar los controles mediante la herramienta de telemedicina en pacientes con MM?**

En la actualidad, las tecnologías de la información y las comunicaciones (TICS) se han combinado para dar como resultado la telemedicina (prestación de servicios de medicina a distancia), herramienta útil en el estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19. Para pacientes con MM que cumplan ciertos criterios es posible realizar teleconsulta, sin embargo, es

importante resaltar que, para realizar telemedicina, se debe disponer de aspectos básicos que permitan la realización de una consulta como los siguientes: datos de contacto de los pacientes, dirección de correo electrónico y el número de teléfono móvil, se debe contemplar que los canales de comunicación normales pueden no estar disponibles para todos los pacientes. Por otra parte, se sugiere desarrollar estrategias que permitan actualizaciones rápidas de la población de pacientes en masa con las últimas recomendaciones por correo electrónico y/o mensaje de texto. Los trabajadores de la salud y los administradores deben recibir asistencia de TICS para que puedan trabajar de forma remota (1).

Recomendaciones:

- En primera instancia se sugiere realizar telemedicina en pacientes que se encuentren en terapia de mantenimiento, pacientes en tratamiento activo que estén respondiendo a la terapia y pacientes con respuesta tras el régimen de inducción.
- Evaluar aspectos físicos y estado de salud general de los pacientes.

VI. Recomendaciones generales para pacientes y personal de salud que atiende a pacientes con MM

Recomendaciones:

- Evitar controles innecesarios cuando las intervenciones van a ser menores.
- Identificar los pacientes sintomáticos para evitar que estos acudan a los controles con la posibilidad de infectar a otros pacientes o de recibir quimioterapia en medio de una enfermedad infecciosa.
- Evitar viajes: Los pacientes sometidos a terapia activa con tratamientos inmunosupresores como el daratumumab no deben viajar en absoluto, ya que son particularmente susceptibles a la infección. Si no puede aplazar el viaje debe mantener su espacio personal muy limpio. Lavarse las manos es muy importante. Limpie sus áreas en un avión, tren o automóvil, autobús, camioneta o transporte relacionado.

- Mantenerse hidratado y hacer ejercicio periódicamente: mientras no esté en un ambiente de exposición al virus. Esto evitará complicaciones como trombosis.
- La recomendación entorno a la utilización de mascarilla quirúrgica ha cambiado recientemente según la OMS. Se recomienda que todas las personas en este momento, enfermas y no enfermas usen tapabocas siempre de acuerdo a los lineamientos actuales en la mayoría de países.
- No alentar al uso de tapabocas N95, son recursos limitados para el personal de salud.
- Se debe recomendar evitar estar alrededor de personas claramente enfermas como personas que tosan.
- Se debe recomendar y evaluar la técnica de lavado de manos en todos los pacientes. Recomendar que si no tiene agua y jabón puede usar gel desinfectante.
- El esquema de vacunación debe mantenerse actualizado.
- Debe recomendarse para la casa abastecerse de suficientes medicamentos, alimentos y agua.
- En la medida de lo posible mantenga una buena comunicación con todos los pacientes e intente resolver la mayoría de sus dudas usando herramientas digitales o teléfono.
- Importancia de la educación y el control de los cuidadores.

“Se recomienda a las instituciones latinoamericanas proveer a los trabajadores de la salud de los elementos de protección personal adecuados de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud”

Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflictos de interés fue realizada por la totalidad de los miembros del grupo desarrollador y participantes de este consenso.

Financiación

El presente documento fue financiado exclusivamente con Fondos del Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple GELAMM.

El grupo de expertos declara que no se recibió patrocinio de la industria farmacéutica para la elaboración del documento.

Este documento representa la posición del Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple GELAMM a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza el juicio clínico del médico tratante, ni sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o los cuidadores.

Referencias:

1. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;1-4. <https://doi.org/10.6004/jncn.2020.7560>
2. Schrag D, Hershman D, Basch E. Oncology Practice During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6236>
3. Statista. Población total de América Latina y el Caribe por subregión 2010-2024. 2019. Available at: <https://es.statista.com/estadisticas/1067800/poblacion-total-de-america-latina-y-el-caribe-por-subregion/>. Accessed Mar 27, 2020.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941-53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
6. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
7. American Society of Clinical Oncology. COVID-19 Patient Care Information. 2020; Available at: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>. Accessed Mar 27, 2020.
8. Martínez-Cordero H, Peña C, Schutz NP, Bove V, Villano F, Osorio R, et al. Real World Outcomes in Latin-American Patients with Multiple Myeloma Under 40 Years Old. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):5508.
9. Limark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>
10. Saavedra CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVI 19 en establecimientos de atención de la salud. recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Revista Infectio*. 2020;24(3). <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.852>
11. Metodología de expertos consenso en medicina. Serie Monografías N° 14: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Transmission. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Findex.html. Accessed Apr 03, 2020.
13. World Health Organization. Declared Coronavirus COVID-19 a Pandemic. Available at: <https://time.com/5791661/who-coronavirus-pandemic-declaration/>. Accessed Mar 27, 2020.
14. Ebrahim SH, Ahmed QA, Gozzer E, Schlagenhauf P, Memish ZA. Covid-19 and community mitigation strategies in a pandemic. *BMJ*. 2020;368:m1066. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1066>
15. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):589-97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70069-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70069-5)
16. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4):e181. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30149-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30149-2)
17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017. 376(74):1311-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>
18. Wu V, Moshier E, Leng S, Barlogie B, Jay Cho H, Jagannath S, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma: predictive value of free light chains and group- based trajectory modeling. *Blood Adv*. 2018;2(12):1470-9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016998>
19. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e454. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.65>
20. Fernández de Larrea C, Isola I, Pereira A, Cibeira MT, Magnano L, Tovar N, et al. Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression. *Leukemia*. 2018;32(6):1427-34. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0013-4>

21. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-088443>
22. Rosinol L, Blade J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoto S, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol*. 2003;123(4):631-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04654.x>
23. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(3):680-5. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.237>
24. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018;8(6):59-4. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4>
25. San Miguel J, Mateos M, González V, Dimopoulos MA, Kastritis E, Hajeck R, et al. Updated risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) incorporating the revised IMWG diagnostic criteria. *JCO*. 2019;37(15):8000. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8000
26. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300439>
27. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1127-36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30124-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30124-3)
28. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1126-37. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.01740>
29. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment With Carfilzomib- Lenalidomide- Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):746-54. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2010>
30. Mateos MV, Martínez-López J, Rodríguez-Otero P, Ocio EM, González MS, Oriol A, et al. Curative strategy (GEM- CESAR) for high-risk smoldering myeloma (SMM): Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with KRd and maintenance with Rd. *Blood*. 2019;134(suppl 1):781. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125204>
31. Liu CJ, Ghobrial IM, Bustoros M, Reyes K, Hornburg K, Badros AZ, et al. Phase II trial of combination of elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(suppl 1):154. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117871>
32. Bustoros M, Liu CJ, Reyes K, Hornburg K, Guimond K, Styles R, et al. Phase II trial of the combination of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(suppl 1):580. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117871>
33. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
34. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol*. 2020;189(2):241-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16620>
35. Murrieta-Álvarez I, Steensma DP, Olivares-Gasca JC, Olivares-Gasca M, León-Peña A, Cantero-Fortiz Y. Treatment of Persons with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: Real-World Data from a Single Institution. *Acta Haematol*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1159/000505606>
36. Sociedad Americana del Cáncer. Tratamiento - Bifosfonatos-Mieloma Múltiple. [Consultado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.infocancer.org.mx/?t=tratamiento-bifosfonatos-mieloma-multiple>.
37. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. Enfermedad ósea del mieloma múltiple. 2020. [Consultado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.aeal.es/mieloma-multiple-espana/11-enfer-medad-osea-del-mieloma-multiple/>
38. Sociedad Americana Contra el Cáncer. Terapia con medicamentos para el mieloma múltiple. [Consultado el 23 de marzo de 2020]. 2020. Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/tratamiento/quimioterapia.html>.
39. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance-January 2020. [Accessed 23 mar, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330375/WHO-2019-nCoV-IPC-v2020.1-eng.pdf>.
40. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 51. 2020. [Accessed Mar 27, 2020]. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
41. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, et al. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3609-17. <https://doi.org/10.1200/JCO>
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2020 Multiple Myeloma. 2019. [Accessed Mar 26, 2020].

Available at: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktual-nosci/2020/myeloma-NCCN-2020.pdf>.

43. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091-110. <https://doi.org/10.1002/ajh.25117>
44. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
45. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X).
46. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1503-12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71125-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71125-8)
47. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, et al. Diagnosis and Antimicrobial Therapy of Lung Infiltrates in Febrile Neutropenic Patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 2009;45:2462-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.05.001>
48. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJG, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9):2386-96. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw156>
49. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
50. Ravi P, Kumar SK, Cerhan JR, Maurer MJ, Dingli D, Ansell SM, et al. Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood cancer journal*. 2018;8(3):26-7. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>
51. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. 323(18):1775-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13426>
52. Organización Mundial de la Salud. Cuando y cómo usar mascarilla. [Consultado el 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>.