



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



TRABAJO FIN DE MÁSTER

EFICACIA DE LA TENS EN LA NEUROPATÍA
PERIFÉRICA SECUNDARIA A BORTEZOMIB
EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

Alumno: Moreno Belmonte, María José

(Firma alumno aquí)

Tutor: Marco Vera, Pascual

(Firma tutor aquí)

Curso: 2015/16

RESUMEN

El tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) ha cambiado notablemente en la última década; uno de los fármacos con más desarrollo clínico y utilizado en esta patología es el Bortezomib (Velcade®) (inhibidor del proteasoma). La toxicidad más importante y limitante en su uso es la neuropatía periférica, cuya incidencia oscila entre 30-76% según las series, de los que un 10-15% corresponden a una neuropatía grado 3-4.

Sería interesante conocer y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para intentar disminuir la neuropatía y de esta forma, no tener que suspender el tratamiento ni disminuir su dosis (teniendo esto, repercusiones en la eficacia del fármaco frente al MM).

Planteamos un estudio observacional comparativo, basado en una cohorte ambispectiva para confrontar la eficacia de la TENS (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*) como tratamiento de la neuropatía secundaria al empleo de Bortezomib en pacientes con MM, frente al empleo de gabapentina (control histórico). Para ello incluiremos en nuestro estudio de forma consecutiva, durante dos años, a los pacientes con MM en los que iniciemos tratamiento con Bortezomib y desarrollen neuropatía periférica, aplicando TENS como primera medida terapéutica para esta complicación, comparando su eficacia, con los datos de una cohorte histórica de nuestro servicio (pacientes con MM y neuropatía periférica secundaria a Bortezomib y que recibieron tratamiento con gabapentina).

PALABRAS CLAVE

TENS

Mieloma Múltiple

Bortezomib

Neuropatía periférica

ABSTRACT

Treatment of Multiple Myeloma (MM) has dramatically changed in the last decade; one of the drugs most frequently used in clinical practice is “Bortezomib” (Velcade™) (proteasome inhibitor). But one of its main side effects when high doses are needed is peripheral neuropathy, with a remarkable incidence that could range from 30 to 76% depending on the series, and 10-15% of them would correspond to grades 3-4.

It would be interesting to learn and develop new therapeutic strategies to avoid neuropathy and do not have to stop treatment or reduce doses (with the corresponding impact on the clinical course of the illness).

We propose a pilot study to determine the effectiveness of TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation) as a treatment for neuropathy secondary to the use of Bortezomib in patients with MM. We would compare two cohorts of patients with different lines of treatment. One would be retrospective and treated with gabapentine (the classical drug of this side effect), and the other would be prospective, treated experimentally with TENS and followed during a period of two years.

KEY WORDS

TENS

Multiple Myeloma

Bortezomib

Peripheral neuropathy

INDICE

- **ASPECTOS PRELIMINARES**
 - Resumen/ Palabras clave
 - Abstract/ Key words

- **CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER (TFM)**
 1. Introducción. Estado actual de la cuestión p. 6
 2. Hipótesis p. 11
 3. Objetivos p. 11
 4. Diseño del estudio p. 12
 - 4.1. Diseño global p.12
 - 4.2. Cronograma del estudio p. 12
 - 4.3. Criterios de inclusión p. 13
 - 4.4. Criterios de exclusión p. 14
 - 4.5. Procedimientos del estudio p. 14
 - Procedimientos de selección
 - Procedimientos durante la visita de selección
 - Procedimientos en cada visita
 - Procedimientos en la visita fin de estudio
 - Procedimientos durante la fase de seguimiento
 - 4.6. Lugar y tiempo de ejecución p. 17
 5. Población objeto de estudio p. 17
 - 5.1. Número de sujetos previstos p.17
 - 5.2. Retirada de los pacientes del estudio p.18
 6. Descripción del tratamiento del estudio p. 19
 - 6.1. Descripción del tratamiento (TENS) p. 19
 - 6.2. Administración y esquema de tratamiento con TENS p. 19
 - 6.3. Modificaciones de dosis de Bortezomib p. 19
 - 6.4. Medicaciones permitidas p. 20
 - 6.5. Medicaciones prohibidas p. 21
 - 6.6. Cumplimiento del tratamiento p. 21

7. Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta	p. 21
7.1. Variables principales y secundarias	p. 21
7.2. Valoración de la respuesta	p. 21
8. Análisis estadístico	p. 22
8.1. Población para el análisis	p. 22
8.2. Procedimiento para el manejo de los datos inexistentes, no usados y confusos	p. 22
8.3. Métodos estadísticos	p. 22
8.4. Análisis preliminar	p. 24
9. Aspectos éticos	p. 25
9.1. Buena práctica clínica	p. 25
9.2. Consideraciones éticas	p. 25
9.3. Información al paciente y consentimiento informado	p. 25
9.4. Confidencialidad de los pacientes	p. 25
9.5. Cumplimiento del protocolo	p. 26
9.6. Finalización prematura del estudio	p. 26
10. Consideraciones prácticas	p. 26
10.1. Responsabilidades del investigador	p. 26
10.2. Publicaciones de los resultados	p. 27
11. Experiencia del equipo colaborador	p. 27
12. Dificultades y limitaciones del estudio	p. 27
13. Primeros resultados (previos a la escritura del actual proyecto)	p. 28
14. Referencias bibliográficas	p. 29
15. Anexos	p. 31

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1.1. Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B en sus últimos estadios de maduración (células plasmáticas). Representa la segunda neoplasia hematológica más común con una incidencia anual de aproximadamente 4 casos por 100.000 habitantes. El MM sigue siendo una enfermedad incurable. A medida que la enfermedad avanza, la disminución de la resistencia a las infecciones, la importante destrucción del esqueleto (con dolores óseos, fracturas patológicas e hipercalcemia), la anemia, la insuficiencia renal y, con menor frecuencia, las complicaciones neurológicas y la hiperviscosidad son responsables de la morbilidad y posterior mortalidad de estos pacientes (1). La supervivencia de los pacientes con MM ha mejorado significativamente en los últimos años, especialmente para aquellos pacientes diagnosticados a partir del año 2001 (2). Esta mejoría en la supervivencia se ha observado fundamentalmente en los pacientes menores de 65 años y candidatos a recibir un trasplante autólogo, gracias, y en parte, a la introducción de los nuevos fármacos (3). Uno de los fármacos más desarrollados y empleados para el tratamiento de MM es Bortezomib (Velcade®).

1.2. Bortezomib

Bortezomib es un inhibidor selectivo y reversible del proteosoma; diseñado para inhibir específicamente la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la secuencia de recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasia en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica. La inhibición del proteosoma mediada por el Bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del Factor Nuclear kappa B (NK-κB). La inhibición del proteosoma provoca detención del ciclo celular y de la apoptosis. El NK-κB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de tumorigénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones

intercelulares y las metástasis. En el mieloma, el Bortezomib altera la capacidad de las células mielomatosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea (4).

La primera indicación aprobada para Bortezomib fue en monoterapia, para el tratamiento de pacientes diagnosticados de MM en progresión que hubieran recibido previamente al menos una línea de tratamiento y que hubieran recibido o no fueran candidatos a trasplante de médula ósea. Posteriormente, ha sido aprobado en primera línea en combinación con otros fármacos (5). Se ha descrito también su eficacia en el tratamiento de plasmocitomas (6), y en la leucemia de células plasmáticas (7).

En la última década se han desarrollado clínicamente otros fármacos, que junto al Bortezomib, se consideran elementos fundamentales en el aumento de la supervivencia de los pacientes con MM (8-10). Diferentes ensayos clínicos han constatado un efecto sinérgico de Bortezomib asociado con otros fármacos (dexametasona, talidomida, melfalán y/o doxorubicina) (11). Con las combinaciones dobles no se logra mejorar las tasas de respuesta obtenidas con la quimioterapia convencional. Sin embargo, las combinaciones triples producen una tasa de Remisiones Completas (RC) pretrasplante y postrasplante superiores. Así la combinación PAD (Bortezomib, adriamicina, dexametasona) produce un 95% de respuestas globales con un 24% y un 43% de RC pretrasplante y postrasplante, respectivamente (12-13).

La toxicidad más importante y limitante asociada a la administración de Bortezomib es la neuropatía periférica, su incidencia grados 1-4 con las diferentes combinaciones de Bortezomib oscila entre el 30-76% según las series, de las cuales aproximadamente un 10-15% corresponden a neuropatía periférica grado 3-4. En concreto para la combinación PAD, utilizando la dosis estándar de Bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$) casi el 50% de los pacientes presentaron neuropatía (en su mayor parte de grado 1-2). Con la dosis reducida de Bortezomib a 1 mg/m^2 la incidencia de neuropatía disminuyó al 16% y la tasa global de respuestas fue del 89%. Sin embargo, la tasa de RC postinducción y postrasplante disminuyó al 11% y 37%, respectivamente (12-13). Tal y como se ha reportado recientemente, una dosis acumulada mayor de Bortezomib parece que consigue una mayor supervivencia global (14)

En el momento que aparece neuropatía periférica, en función del grado, está recomendado modificar su posología; así si es un grado 2 o 1 con dolor se reduce la

dosis a 1 mg/m^2 , la neuropatía que aparece es grado 3 ó 2 con dolor, se interrumpe la administración hasta la resolución de los síntomas y se reinicia el tratamiento con una dosis de $0,7 \text{ mg/m}^2$ una vez a la semana; y por último en aquellos casos que aparece una neuropatía grado 4 la recomendación es suspender el fármaco (1). Junto a estas modificaciones de dosis, se suele añadir al tratamiento fármacos como gabapentina o antidepresivos, aliviando en cierto grado la sintomatología.

1.3. ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA (TENS)

La estimulación eléctrica transcutánea nerviosa, es una forma de electroterapia de baja frecuencia que permite estimular las fibras nerviosas gruesas A-alfa mielínicas de conducción rápida; desencadena a nivel central la puesta en marcha de los sistemas analgésicos descendentes de carácter inhibitorio.

La TENS se emplea para el tratamiento del dolor agudo y crónico en forma aislada o en combinación con otras modalidades terapéuticas, aunque puede ser empleada en afecciones no dolorosas. En electroterapia se clasifica como un tipo de corriente de baja frecuencia (15-16).

Las formas ordinarias de ondas de los equipos son: rectangulares o en espiga, y también, monofásicas (corriente directa) o bifásicas (corriente alterna), pero por lo general no se emplea la corriente directa pues al transportar iones a la piel, causan irritación cutánea y descomposición de los electrodos, lo que se evita con la corriente alterna ya que los iones fluyen primero en una dirección y luego en la opuesta (17).

Pueden emplearse electrodos desechables o no desechables (caucho de silicona carbonizada) y en este caso puede emplearse un gel hidrófilo para facilitar el paso de la corriente.

Los tres parámetros de corriente empleados en la TENS son: frecuencia (2-200 Hz), ancho del pulso, que determina la duración de cada impulso (por lo general 40-300 μseg) y la intensidad o altura de la onda pulsátil medida en mA.

Estudios realizados mediante la observación de las curvas de duración sobre varios tipos de fibras de nervios aferentes, indican que un estímulo con un ancho del pulso entre 10 μseg y 1mseg, en combinación con el empleo de una intensidad no dolorosa máxima tolerable, es capaz de provocar excitación sobre fibras nerviosas aferentes delta A

mielinizadas finas.

Los modos de estimulación empleados en la terapéutica TENS son:

a) TENS ordinario. Alta frecuencia, tiempo corto, intensidad baja y cómoda. La intensidad debe ajustarse justamente por encima del umbral hasta producir una sensación de cosquilleo en toda el área. Se emplea en el dolor agudo y crónico.

b) Modo de acupuntura. Frecuencia baja, tiempo largo. La intensidad se debe incrementar por encima del umbral hasta tratar de obtener una contracción muscular visible. Se utiliza para tratar el dolor agudo y en particular el dolor crónico persistente y profundo. Resulta útil cuando ha ocurrido daño nervioso previo.

c) Modo de explosión. Frecuencia baja, tiempo largo, intensidad alta. Tienden a producirse contracciones musculares. Ocurren una serie de impulsos, siete por lo general, a una frecuencia de 100 Hertz, aplicados en explosiones de 2-4 por segundo. Se puede tratar el dolor agudo y el crónico.

d) Modo intenso breve. Frecuencia alta, tiempo largo, intensidad alta. Se aplica en el dolor agudo, durante procedimientos terapéuticos dolorosos y cuando se desea alivio inmediato del dolor.

e) Modo de modulación. Los equipos modernos de TENS poseen este modo de estimulación. Se usa en combinación con las anteriores. Se alternan frecuencia baja y tiempo largo con frecuencia alta y tiempo corto. Previene la adaptación a la TENS (17).

En electromedicina se considera que la TENS es un tipo de corriente de baja frecuencia. Sin embargo, a los efectos terapéuticos de este tipo de corriente, generalmente se considera que las frecuencias comprendidas entre 2-10 Hertz son frecuencias bajas, mientras que las frecuencias por encima de 10 Hertz son altas (18).

De acuerdo a los parámetros de los diferentes modos de estimulación empleados en la terapéutica TENS anteriormente descritos y a las posibilidades técnicas del equipo multipropósito KWD-808 II, sólo tenemos la posibilidad de aplicar el modo de acupuntura, el modo de explosión y el modo intenso breve, porque el ancho del impulso permanece invariable (500 μ seg). Estas son formas de intensidad altas de estimulación y se utilizan para los problemas del dolor agudo, en el dolor crónico, durante las

exacerbaciones agudas de éste o durante los procedimientos dolorosos. El tiempo de cada sesión, la periodicidad y el número de sesiones, se determinarán de acuerdo a cada caso en particular. Por lo general, de 20-30 minutos en cada sesión, sin exceder de 45 minutos, diariamente (5 veces a la semana), por 10 sesiones y luego realizar la valoración del enfermo.

Al aplicar estos modos de estimulación de intensidad alta, es necesario lograr la intensidad máxima tolerable (IMT) que no provoque dolor ni molestias intensas al paciente, la que se obtiene una vez sobrepasada la intensidad del umbral. Para determinar la intensidad del umbral, basta anotar la intensidad a la cual el paciente comienza a experimentar la sensación de la corriente en la piel. Esta será la intensidad del umbral. Al ir incrementando ésta, se logrará la IMT.

A pesar de estas consideraciones de la terapéutica, teniendo en cuenta las opiniones de varios autores en algunos países sobre la base de estudios recientes, existe coincidencia en afirmar que el modo de acupuntura es el más utilizado en la práctica porque la estimulación de baja frecuencia hace que el paciente se sienta más relajado que con la estimulación de alta frecuencia (17-18).

Los lugares de colocación se basan en la anatomía, fisiología, etiología, ubicación del dolor y su naturaleza.

a) Área del dolor. b) Colocación en dermatomas (región cutánea inervada por un nervio espinal particular a través de sus ramas). c) Colocación en miotomas (grupo muscular inervado por un solo segmento espinal). d) Colocación en nervios periféricos superficiales. Cuando el dolor es distal al nervio. Deben colocarse en sentido proximal a la lesión nerviosa para evitar la producción de mayor dolor. e) Colocación en puntos de acupuntura. f) Colocación en un punto motor (punto donde el nervio penetra en el músculo).

La TENS muy rara vez produce efectos colaterales y resulta fácil de aplicar. Sin embargo, debe evitarse colocar los electrodos en zonas de anestesia o hiperestesia, prominencias óseas, regiones cubiertas de pelos, ni tampoco utilizar la TENS en el embarazo, pacientes epilépticos, cardiopatías (sobre todo con marcapasos), senos carotídeos, laringe, tráquea u ojos.

La colocación incorrecta de los electrodos parece ser uno de los factores responsables de una pobre respuesta al tratamiento con TENS (18).

Las principales indicaciones son: dolor musculoesquelético crónico, lesiones nerviosas periféricas crónicas, dolor fantasma, artritis, dolor por cáncer, neuralgia postherpética y neuromas. Se han descrito además una variedad de efectos no relacionados con el alivio del dolor tales como mejoría de la función somatosensorial, habilidades visioespaciales, control postural, mejoría de la memoria, la conducta afectiva y la aceleración del despertar en estados comatosos (19).

Los objetivos de la terapéutica TENS (sola o en combinación) en el tratamiento del dolor son: a) Disminución de un 50% del dolor, b) 50% de incremento de la función y la movilidad, c) Disminución del 50% del consumo de medicamentos (15).

Hasta ahora se desconoce el papel que puede tener la aplicación de TENS en el manejo de la neuropatía periférica secundaria a Bortezomib en pacientes diagnosticados de MM.

2. HIPÓTESIS

La toxicidad más importante y limitante asociada a la administración de Bortezomib es la neuropatía periférica; sería interesante disponer de herramientas más útiles para su control y de este modo no limitar la dosis de Bortezomib recibida para controlar el MM.

La aplicación de TENS en pacientes con MM que hayan desarrollado neuropatía periférica, podría ayudar a un mejor control de este efecto secundario y, de este modo, aplicar el tratamiento previsto a los pacientes (completando dosis previstas de Bortezomib) con la finalidad de obtener mejores respuestas de la enfermedad (mayor tasa de Remisiones completas y mayor supervivencia libre de progresión).

3. OBJETIVOS (PRINCIPAL Y ESPECÍFICOS)

Objetivo principal: Conocer la eficacia y seguridad de TENS para el manejo de la neuropatía periférica secundaria a Bortezomib en pacientes con Mieloma Múltiple.

Objetivos específicos:

- Evaluar la tolerabilidad del tratamiento con TENS en pacientes en tratamiento por MM.
- Analizar si la aplicación de TENS en los pacientes con MM influye en:
 - La dosis total administrada de Bortezomib.
 - La tasa de RC con inmunofijación negativa tras finalizar el tratamiento con Bortezomib.
 - La supervivencia libre de progresión.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1. Diseño global

Se trata de un estudio observacional comparativo, basado en una cohorte ambispectiva de base hospitalaria, unicéntrica, para confrontar la efectividad y la seguridad de dos tratamientos (gabapentina vs TENS) en dos cohortes clínicas, no concurrentes en el tiempo.

Cohorte retrospectiva: todos aquellos pacientes diagnosticados de MM que han desarrollado algún grado de neuropatía periférica secundaria a Bortezomib, en los últimos dos años (Enero 2015 a Diciembre 2016) recogidos en la base de datos de nuestro Centro.

Cohorte prospectiva: se reclutarán todos los pacientes con MM y neuropatía periférica secundaria a Bortezomib diagnosticados y en seguimiento en nuestro centro, del periodo de Enero 2017 a Diciembre 2018, a los que se les aplicará TENS como primera línea de tratamiento a esta complicación.

4.2. Cronograma del estudio

De los meses de Enero 2017 a Junio 2017 se revisará la base de datos propia del Servicio de Hematología de nuestro Hospital, y se identificarán todos los pacientes diagnosticados de MM, que hayan recibido Bortezomib y que hayan desarrollado neuropatía secundaria a dicho fármaco; una vez identificado este grupo de pacientes, se recogerán los datos clínicos, analíticos y de otras pruebas complementarias, que se ha propuesto identificar en la cohorte prospectiva. Los datos clínicos de los pacientes se

recogerán de las historias clínicas (en su mayoría ya en soporte informático-SELENE- y en su defecto, se recogerán de las Historias Clínicas en papel. Todos estos datos, a su vez, se recogerán en una base de datos tipo “Excel” diseñada específicamente para el estudio y que tendrán disponible los dos investigadores implicados en el centro.

En la cohorte prospectiva, los pacientes que se recluten para nuestro estudio, serán evaluados en visitas a lo largo de tres periodos: pre-tratamiento, tratamiento y seguimiento.

El **periodo pre-tratamiento** incluye la visita de selección, en el momento que el paciente refiera datos clínicos de neuropatía secundaria a Bortezomib, en la que se cumplimentará el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

En el **periodo de tratamiento**: el paciente será valorado antes de recibir cada ciclo de tratamiento antimieloma que incluye Bortezomib y se haya iniciado la aplicación de TENS.

Periodo de seguimiento: Una vez finalizado el tratamiento y hecha la visita fin de estudio, se efectuarán visitas de seguimiento cada 3 meses para evaluar la progresión de la enfermedad y evaluar la sintomatología neurológica.

4.3. Criterios de inclusión

Todos los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- El paciente debe, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los requerimientos del estudio.
- Consentimiento informado firmado.
- Edad > 18 años
- Estado funcional ECOG ≤ 2 (ó 3 si el ECOG se debe al MM, por ejemplo, una fractura patológica)
- Paciente diagnosticado de MM que no presente clínica neurológica al diagnóstico o a la recaída de ésta enfermedad

- Estar en tratamiento con Bortezomib y haber presentado neuropatía relacionada con Bortezomib y no haber recibido ningún tratamiento para controlar la neuropatía (gabapentina) previa a la inclusión del estudio.

4.4. Criterios de exclusión:

- Ser portador de marcapasos
- Pacientes epilépticos
- Neuropatía periférica previa a la inclusión al estudio tratada con más de un fármaco (ya sea secundaria a la enfermedad u otras comorbilidades como DM...)
- Embarazo o deficiente uso de métodos anticonceptivos
- Toda enfermedad o proceso concomitante que en opinión del investigador incapacite al sujeto para su participación en el estudio.
- No firmar el consentimiento informado

4.5. Procedimientos del estudio

En el anexo 2 se incluye un diagrama del programa de procedimientos del estudio.

Procedimientos de selección

Cada paciente debe firmar y fechar el modelo de consentimiento informado antes de llevar a cabo cualquier procedimiento del estudio. No obstante, son válidos para la selección todos los pacientes que formen parte de la rutina habitual en el diagnóstico de MM realizados antes de firmar el consentimiento informado siempre que se hagan en los 21 días previos al inicio del tratamiento.

Procedimientos durante la visita de selección:

- Presentación del consentimiento informado por escrito.

- Historia médica, incluyendo enfermedades concomitantes (importante incidir en aquellas patologías que puedan desarrollar clínica neurológica, como la DM y descartar que el paciente porte un marcapasos o sea epiléptico).
- Recogida del tratamiento crónico del paciente.
- Tratamiento analgésico pautado.
- Examen físico completo, valoración del estado funcional.
- Electrocardiograma.
- Test de embarazo (si mujer en edad fértil).
- Confirmar diagnóstico de MM: hemograma, bioquímica general (incluyendo calcio, beta 2 microglobulina, albúmina, creatinina), estudio proteico completo en suero y orina (proteínas totales, electroforesis en suero, proteinuria de 24 horas y electroforesis en orina, dosificación de inmunoglobulinas, inmunofijación en suero y orina), aspirado de médula ósea (incluyendo morfología, citometría de flujo).
- Presencia de afectación ósea secundaria a MM.
- Presencia de amiloidosis asociada a MM (órgano afecto).
- Indicar situación del MM al entrar al estudio (al diagnóstico).
- Si MM en recaída, número de recaída.
- Si MM en recaída, esquemas previos de tratamiento antimieloma empleados.
- Si MM en recaída, toxicidad con los fármacos antimieloma previos.
- Indicar fecha exacta en la que se inicia tratamiento con Bortezomib, número de dosis y/o ciclos previos al inicio de la neuropatía.
- Grado de neuropatía (NCI).
- Si dolor, grado según escala EVA.
- Vía de administración de Bortezomib (intravenosa o subcutánea).

En cada visita (mínimo cada 21 días; según esquema utilizado con Bortezomib)

- Se hará anamnesis detallada.
- Se pasará escala EVA del dolor.
- Se recogerá toxicidad/efectos adversos de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad NCI (incidiendo en la neuropatía periférica).
- Exploración física.

- Se recogerá la medicación concomitante y si ha habido algún cambio desde la última visita.
- Se registrará todo el tratamiento analgésico pautado, el que ha tomado realmente y si ha precisado analgesia de rescate.
- Reevaluación de la enfermedad con analítica completa tras cada ciclo de tratamiento antimieloma (hematología, bioquímica, proteinograma e Igs con inmunofijación, proteinograma en orina e inmunofijación, cadenas ligeras libres en suero, beta2-microglobulina y PCR).
- Respuesta de la enfermedad.
- Se registrará si la aplicación de TENS ha sido correcta (comprobar si ha utilizado el programa acordado, si lo ha puesto el tiempo y los días prescritos).
- Acontecimientos adversos.
- Se registrará la dosis total de Bortezomib recibida en cada ciclo y la frecuencia (pauta semanal o bisemanal) y si no se ha administrado alguna de las dosis pautadas al inicio del ciclo.
- Los datos se recogerán en una base de datos tipo “Excel” diseñada específicamente para el estudio y que tendrán disponible los dos investigadores implicados en el centro.
- La información clínica recogida será mediante una entrevista no estructurada, mediante una conversación abierta y dirigida por el investigador, excepto para evaluar el dolor y toxicidades secundarias a fármacos (en concreto, neuropatía secundaria a Bortezomib) que se emplearán escalas estructuradas ya validadas para este fin.

Procedimientos en la visita fin de estudio:

El paciente finalizará el estudio 30 días después de haber finalizado el ciclo con Bortezomib ó 30 días tras haber finalizado las sesiones de TENS

Aquellos pacientes que discontinúan del protocolo por toxicidad asociada a TENS o por no respuesta al mismo, deberán realizar la visita fin de estudio al menos cuatro semanas después de la última sesión.

Las pruebas a realizar incluyen:

- Hemograma, bioquímica general (incluyendo calcio, beta 2 microglobulina, albúmina, creatinina), estudio proteico completo en suero y orina (proteínas totales, electroforesis en suero, proteinuria de 24 horas y electroforesis en orina, dosificación de inmunoglobulinas, inmunofijación en suero y orina).
- Respuesta del MM en ese momento.
- Toxicidad/ efectos adversos de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad NCI.
- Valoración de la neuropatía (NCI).
- Valoración del dolor (escala EVA).
- Valoración del estado funcional.

Procedimientos durante la fase de seguimiento

- Fecha de progresión de la enfermedad.
- Fecha de inicio de tratamiento de rescate.
- Supervivencia.
- Presencia de clínica neurológica (datos de mejoría, empeoramiento, desaparición).

4.6 Lugar y tiempo de ejecución

Se propondrá la participación en el estudio a todos los pacientes diagnosticados de MM que reciban tratamiento con Bortezomib y desarrollen neuropatía, de manera consecutiva, que sean vistos en consulta específica de Gammopatías, del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

El inicio del estudio está previsto para Enero de 2017 y que su duración sea de dos años (se estima que finalice en Diciembre de 2018).

5. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO

5.1. Número de sujetos previstos

Se estima la inclusión de 40 pacientes con Mieloma Múltiple en tratamiento con Bortezomib y que desarrollen neuropatía secundaria al fármaco.

Periodo de inclusión: durante 2 años desde el inicio del estudio.

5.2. Retirada de los pacientes del estudio

Los pacientes serán retirados del estudio cuando desarrollen toxicidad inaceptable por TENS o se considere que no responden.

Los pacientes serán informados de que pueden abandonar el estudio en el momento que ellos quieran sin que ello conlleve perjuicio alguno para su atención médica posterior.

El investigador también podrá, a su criterio, suspender el tratamiento en pacientes en que aparezca alguna de estas circunstancias:

- Requerimiento del paciente
- Violaciones mayores del protocolo
- No cumplimiento de las visitas establecidas
- Pérdida de seguimiento
- Embarazo
- Colocación de marcapasos
- Crisis epilépticas.
- Razones administrativas justificadas
- Cambios específicos o generales en el paciente que hagan que, a criterio del investigador, no deban recibir más medicación del régimen previsto en el estudio.

En el momento de abandonar el estudio, la razón principal para la retirada del ensayo debe ser registrada y, si es posible, el paciente deberá ser reevaluado.

6. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

6.1. Descripción del tratamiento (TENS)



La empresa Medical ADMENS, S.L. es una empresa de nuestra Comunidad Autónoma con cinco años de experiencia que fabrica un equipo de electroestimulación médica, (TENS, EMS, Masajes). La empresa pretende ser pionera en España en mecenazgo por la salud, cediendo los equipos de electroestimulación necesarios a algunos centros del Servicio Murciano de Salud.

6.2. Administración y esquema de tratamiento con TENS

Todos los pacientes incluidos deberán estar en tratamiento con alguno de los esquemas de tratamiento antimieloma que incluyan Bortezomib (VD, VCD, VTD, VMP).

Una vez los pacientes desarrollen neuropatía, deberán ser derivados a la consulta de la Unidad del dolor, donde serán valorados en menos de 7 días y donde se iniciará y se instruirán en el empleo de la TENS; las visitas posteriores las hará con el hematólogo (quién también será instruido antes de iniciar el estudio).

El tiempo de cada sesión de TENS, la periodicidad y el número de sesiones, se determinarán de acuerdo a cada caso en particular. Por lo general, de 20-30 minutos en cada sesión, sin exceder de 45 minutos, diariamente (7 veces a la semana), por 28 sesiones (mínimo, siempre que no exista toxicidad) y un máximo de 35 sesiones.

Los pacientes anotarán por escrito el cumplimiento de cada una de las sesiones.

6.3. Modificaciones de dosis de Bortezomib (Velcade®) por toxicidad neurológica (neuropatía sensitiva y/o dolor neuropático relacionado con Bortezomib) (se hará según se indica en la ficha técnica del producto)

		0	1	2	3	4
Normal			Asintomático: pérdida de reflejos profundos o parestesias que no interfieren con la funcionalidad	Alteración sensitiva o parestesias que interfieren con la funcionalidad	Alteración sensitiva o parestesias que interfieren con las actividades de la vida diaria	Discapacitado
0	Normal	✓	↓1	↓1	■ ↓2 △	X
1	Dolor leve que no interfiere con la funcionalidad	↓1	↓1	↓1	■ ↓2 △	X
2	Dolor moderado que precisa analgesia e interfiere con la funcionalidad aunque no con las actividades de la vida diaria	↓1	↓2	■ ↓2	■ ↓2 △	X
3	Dolor severo que precisa analgesia e interfiere con las actividades de la vida diaria	■ ↓2 △	■ ↓2 △	■ ↓2 △	X	X
4	Discapacitado	X	X	X	X	X

✓	No acción
↓1	Reducción de 1 nivel de dosis (de 1,3 a 1 mg/m ²)
↓2	Reducción de 2 niveles de dosis (de 1,3 a 0,7 mg/m ²)
X	Suspender tto con bortezomib (Velcade®)
■	Suspender bortezomib (Velcade®) hasta que la toxicidad vuelva a grado 1 o mejor
△	Cambio de esquema: Administrar bortezomib (Velcade®) 1 vez por semana; si ya existía este cambio, pasar a recibirlo cada 15 días

6.4. Medicaciones permitidas

- Todo tratamiento antimieloma
- Tratamiento de soporte: bifosfonatos, profilaxis de la reactivación de la infección por el virus varicela zoster (Aciclovir 400 mg cada 12 horas)
- Todo tratamiento analgésico pautado previamente a la inclusión del estudio
- Los siguientes procedimientos son permitidos durante el ensayo: vertebroplastia, cifoplastia, procedimientos ortopédicos de urgencia, radioterapia

6.5. Medicaciones prohibidas

Cualquier medicación introducida para reducir la clínica neurológica potencialmente producida por Bortezomib.

6.6. Cumplimiento del tratamiento

La TENS será prescrita por el investigador o subinvestigadores identificados, y será aplicada por primera vez por especialista de la Unidad de Dolor de nuestro centro; este mismo profesional será quien eduque e instruya al paciente de su correcta aplicación. Cualquier discrepancia entre la pauta prescrita y la administrada y la razón de la discrepancia deben ser recogidas.

7. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

7.1. Variables principales y secundarias

Las variables de eficacia principales son:

- Disminución de la clínica neurológica, disminución del dolor neuropático
- Disminución del consumo de medicamentos para controlar el dolor neuropático

Las variables de eficacia secundarias son:

- Dosis total de Bortezomib administrada al acabar todo el tratamiento

Tasa de remisiones completas
Supervivencia libre de progresión
Seguridad de TENS

7.2. Valoración de la respuesta

El investigador pasará la escala EVA y graduará la neuropatía según la escala de neuropatía periférica sensitiva (NCI-CTC) (Anexo 5)

El investigador recogerá toda la analgesia que el paciente precise

EL investigador, realizará pruebas básicas (estudio de proteínas séricas y urinarias, calcio, creatinina) que permitirán la valoración de la respuesta a la terapia antimieloma aplicada según los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (IMWG) (Anexo 7).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

8.1. Población para el análisis

El análisis de eficacia incluirá a todos los pacientes incluidos (análisis por intención de tratamiento). Los análisis de seguridad de administración de tratamiento incluirá tan sólo a aquellos pacientes que reciban, al menos, una dosis de TENS.

8.2. Procedimientos para el manejo de los datos inexistentes, no usados y confusos

Todos los datos relativos a la seguridad y eficacia disponibles se incluirán en las listas y tablas de datos. No se realizará imputación de valores para datos no disponibles.

Los pacientes tratados con TENS a los que no se realice un seguimiento relacionado con la seguridad no serán incluidos en los análisis de seguridad debido a que su inclusión disminuiría los porcentajes de pacientes con acontecimientos adversos o toxicidades.

8.3. Métodos estadísticos

Se utilizará para el estudio estadístico el programa informático SPSS.

Se realizarán tablas-resumen donde se mostrará el número de observaciones, la media, la desviación estándar, la mediana, el mínimo y el máximo para las variables continuas,

y el número y porcentaje por categoría cuando se trate de datos categóricos.

Los datos de tiempo hasta el evento se resumirán mediante los percentiles 25, 50 (mediana) y 75 además de los intervalos de confianza del 95% de dos lados relacionados y el porcentaje de observaciones excluidas.

Las categorías del resumen se facilitarán para los pacientes tratados en cada una de las ramas de tratamiento.

Las pruebas de hipótesis estadística formal relativa a la superioridad de alguna de las ramas de tratamiento se realizarán con el nivel de significación de 0,05 de dos lados.

Se facilitarán los intervalos de confianza (límites del 95%) de los índices de respuesta. Se calculará el HR en todos los pacientes incluidos en el estudio.

El segundo análisis de eficacia será la tasa de respuestas al finalizar el estudio.

El tercer análisis de eficacia será la SLP del MM, tasas de respuesta de MM, duración de la respuesta y SG, por grupos de tratamiento y teniendo en cuenta diferentes puntos (diagnóstico/ recaída, edad, esquema de tratamiento antimieloma recibido).

8.3.1. Análisis de eficacia

Las categorías de la respuesta al tratamiento aplicado que serán usadas para los análisis de eficacia de la TENS serán:

- Resolución completa: Desaparición completa de la neuropatía
- Mejoría significativa: Reducción de dos grados de la neuropatía inicial.
- Mejoría leve: Reducción de un grado de la neuropatía inicial.
- Estabilidad de los síntomas: Persiste sin cambios la neuropatía.
- Empeoramiento: Aumenta, mínimo un grado

(La graduación de la neuropatía se hará siguiendo la escala de Neuropatía periférica sensitiva NCI-CTC) (Anexo 5).

Las categorías de la respuesta de la enfermedad que serán usadas para los análisis de

eficacia serán: RC, muy buena respuesta parcial MBRP, RP, enfermedad estable y progresión de la enfermedad.

Tiempos de supervivencia

- Supervivencia global: Duración en meses desde la fecha de inicio del tratamiento de inducción hasta la fecha de la muerte o última visita. Los pacientes que tengan una pérdida de seguimiento, serán censurados en la fecha de la última visita. Este análisis consistirá en un análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia global.

- Duración de la respuesta: La duración de la respuesta en meses será calculada desde la primera fecha de evidencia de una respuesta hasta la primera fecha de evidencia de progresión de la neuropatía/ enfermedad (o recaída si el paciente hubiese alcanzado RC). Se realizará la duración de la respuesta en la ('mejor') respuesta global de un paciente.

- Supervivencia libre de progresión (SLP): La supervivencia libre de progresión se calculará como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad o la muerte.

Análisis descriptivos

Los análisis descriptivos de eficacia consistirán en evaluar los cambios producidos desde la visita de selección en los siguientes valores de importancia para la neuropatía y el MM:

- Tratamiento analgésico
- Dosis total de Bortezomib recibida
- Componente monoclonal

Análisis de seguridad

Las evaluaciones relativas a la seguridad dependerán de la incidencia, intensidad y tipo de acontecimientos adversos así como de los cambios clínicamente significativos de los hallazgos de la exploración física del paciente, anamnesis. Se realizarán análisis para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento con índices de incidencia de acontecimientos adversos graves, índices de

suspensión del tratamiento debido a los acontecimientos adversos o a la toxicidad.

8.4. Análisis preliminar

Se llevará a cabo un análisis preliminar una vez transcurrido un año desde la primera inclusión de un paciente en el estudio.

9. ASPECTOS ÉTICOS

9.1. Buena práctica clínica

El estudio se desarrollará de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización en relación con la buena práctica clínica y los requisitos reglamentarios correspondientes. El investigador estará perfectamente familiarizado con el uso correcto del fármaco del estudio según se describe en el protocolo. Los documentos clínicos esenciales se conservarán para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recopilados. Los archivos principales se deben determinar al comienzo del estudio, mantener durante el transcurso de dicho estudio y conservar de acuerdo con las normativas que correspondan.

9.2. Consideraciones éticas

El CEIC examinará toda la documentación correspondiente al estudio con el objetivo de proteger los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes. El estudio sólo se realizará si se ha obtenido la aprobación por parte del CEIC. El investigador hará entrega al CEIC del protocolo, el consentimiento informado, la información por escrito facilitada a los pacientes, las actualizaciones relacionadas con la seguridad y cualquier modificación de estos documentos.

9.3. Información al paciente y consentimiento informado

Una vez descrito el estudio, se obtendrá el consentimiento informado por escrito del paciente o bien de su tutor o representante legal antes de hacer efectiva su participación en el estudio. El método de obtención y documentación del consentimiento informado y su contenido debe estar de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización en relación a la buena práctica clínica y todos los requisitos reglamentarios correspondientes.

9.4. Confidencialidad de los pacientes

Con el fin de respetar la privacidad de los pacientes, en la base de datos, informes y comunicaciones del estudio se identificará a los pacientes por un código asignado. Se mantendrá la confidencialidad y no se hará pública la entidad de los pacientes.

9.5. Cumplimiento del protocolo

El investigador realizará el estudio en conformidad con el protocolo y una vez obtenida la aprobación o dictamen favorable del CEIC y las autoridades reguladoras correspondientes. No se debe modificar el protocolo sin el consentimiento del investigador. Las modificaciones del protocolo requieren la aprobación o dictamen favorable por escrito del CEIC con anterioridad a su implementación salvo en el caso de que la modificación resulte necesaria para eludir riesgos inmediatos para los pacientes.

9.6. Finalización prematura del estudio

Este estudio puede ser interrumpido prematuramente si existe una causa razonable suficiente.

Las circunstancias que pueden justificar la suspensión del estudio incluyen, pero no se limitan a:

- Determinación de riesgos imprevistos, considerables o inaceptables para los pacientes
- Imposibilidad de inscribir a un número aceptable de pacientes
- Insuficiente cumplimiento de los requisitos del protocolo

10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

10.1. Responsabilidades del investigador

El investigador debe estar de acuerdo con el presente protocolo y conocer a fondo las propiedades de los productos utilizados en el estudio.

Debe entregar la hoja de información al paciente y colaborar con éste para que pueda entender la explicación que se le proporciona en la misma. Es importante que comunique al paciente que su participación en el estudio es completamente voluntaria y que ello no afectará a la relación paciente/ médico, además de garantizarle que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información relacionada con el paciente.

9.4. Publicaciones de los resultados

Los resultados de este estudio serán comunicados en Congresos científicos y/ o publicados en revistas científicas.

11. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Se adjuntan CV (copias en papel).

12. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las mayores dificultades, y al mismo tiempo limitación, es la dificultad que siempre supone recoger todos los datos que nos planteamos de forma retrospectiva, donde tal vez, aunque siempre se intenta graduar las complicaciones (dolor, neuropatía, etc), puede faltar algún dato que nos resulte de utilidad, en la historia clínica del paciente.

Importantes los sesgos de selección y/o información

Sería necesaria una mayor muestra para poder, realmente demostrar la eficacia de la medida terapéutica que nos planteamos.

Para un mejor estudio de la eficacia, sería más correcto realizar un ensayo clínico fase III, en el que se aleatorizaran a los pacientes a recibir TENS vs gabapentina (tratamiento estándar); sería planteable si los resultados de este estudio piloto realizado

por nuestro grupo, obtuviera datos de eficacia significativos del brazo de casos frente al grupo control; se podría plantear, según los resultados un ensayo nacional, multicéntrico, comparativo, abierto y aleatorizado.

13. PRIMEROS RESULTADOS (PREVIOS A LA ESCRITURA DEL PROYECTO)

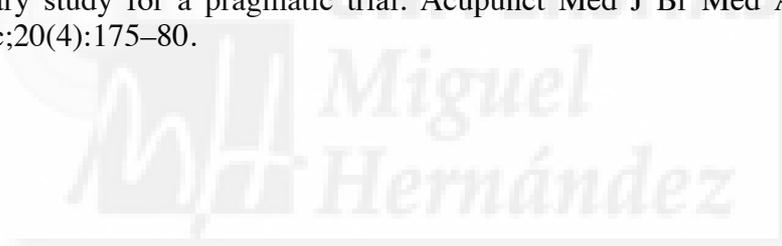
En nuestro servicio han sido tratados con TENS un total de 5 pacientes diagnosticado de MM que desarrollaron neuropatía periférica asociada al empleo de Bortezomib; se inició tratamiento con Gabapentina a dosis de 300 mg cada 12 horas y se ajustó dosis de Bortezomib según lo establecido por ficha técnica; ante la falta de respuesta, los pacientes fueron derivados a la Unidad del Dolor de nuestro centro, iniciando TENS; en 4/5 casos existió algún grado de respuesta. No evidenció toxicidad asociada al empleo de TENS.



14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(5):749–57.
2. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica.* 2009 Feb;94(2):270–5.
3. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012 Aug 23;120(8):1589–96.
4. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2609–17.
5. Hughes M, Micallef-Eynaud P. Bortezomib in relapsed multiple myeloma complicated by extramedullary plasmacytomas. *Clin Lab Haematol.* 2006 Aug;28(4):267–9.
6. Finnegan DPJ, Kettle P, Drake M, Matthews C, Alexander HD, Popat R, et al. Bortezomib is effective in primary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2006 Aug;47(8):1670–3.
7. Katznel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin.* 2007 Oct;57(5):301–18.
8. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Aug;8(8):479–91.
9. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Bladé J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The Oncologist.* 2014 Aug;19(8):829–44.
10. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda AD, Pérez Manga G. [Neoplastic angiogenesis]. *An Med Interna Madr Spain 1984.* 2008 Jul;25(7):366–9.
11. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1046–60.
12. Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005 Jun;129(6):755–62.
13. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016 May 26;127(21):2569–74.

14. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H, et al. Effect of cumulative Bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving Bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):314–9.
15. Branco K, Naeser MA. Carpal tunnel syndrome: clinical outcome after low-level laser acupuncture, microamps transcutaneous electrical nerve stimulation, and other alternative therapies--an open protocol study. *J Altern Complement Med N Y N*. 1999 Feb;5(1):5–26.
16. Cramp AF, Noble JG, Lowe AS, Walsh DM. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): the effect of electrode placement upon cutaneous blood flow and skin temperature. *Acupunct Electrother Res*. 2001;26(1-2):25–37.
17. George B. [Pain and transcutaneous electric nerve stimulation]. *Soins Rev Réf Infirm*. 2001 Oct;(659):57–8.
18. van Dijk KRA, Scherder EJA, Scheltens P, Sergeant JA. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on non-pain related cognitive and behavioural functioning. *Rev Neurosci*. 2002;13(3):257–70.
19. Tsukayama H, Yamashita H, Amagai H, Tanno Y. Randomised controlled trial comparing the effectiveness of electroacupuncture and TENS for low back pain: a preliminary study for a pragmatic trial. *Acupunct Med J Br Med Acupunct Soc*. 2002 Dec;20(4):175–80.



15. ANEXOS.

ANEXO 1. CEIC DE REFERENCIA

CENTRO	Investigador Principal
Dirección	CEIC
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120 El Palmar, Murcia	Dra. M ^a José Moreno Belmonte CEIC del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca



ANEXO 2. ESQUEMA DE VISITAS

EVALUACIÓN	PERIODO DE TRATAMIENTO	
	VISITA DE SELECCIÓN (DÍAS -21 A -1)	DÍA 1 DE CADA NUEVO CICLO
Consentimiento informado	X	
Historia médica	X	
Exploración física	X	X
Escala EVA	X	X
Escala valoración neurológica	X	X
Electrocardiograma	X	
Hematología	X	X
Bioquímica	X	X
Serologías	X	
Proteinograma e Igs con inmunofijación en suero y orina (1)	X	X
B2 microglobulina	X	X
Aspirado de médula ósea	X	
Serie ósea	X	
TAC/RM/PET	X	
Respuesta de la neuropatía		X
Respuesta de la enfermedad		X
Medicación concomitante	X	X
Analgesia concomitante	X	X
Revisión “cartilla de aplicación de TENS”	X	X
Acontecimientos adversos (desde la firma del CI) (2)	X	X

(1) En cada ciclo sólo deberá realizarse la electroforesis en suero y orina. En caso de no detectarse componente monoclonal, deberá realizarse la inmunofijación en suero y orina para confirmar la remisión completa.

(2) Se recogerán los acontecimientos adversos desde la firma del consentimiento.

ANEXO 3. ESCALAS DE ECOG Y KARNOFSKY PARA EL ESTADO GENERAL

KARNOFSKY	Descripción	ECOG
100	Normal, no presenta dolencias, no se observa enfermedad alguna	0
90	Puede desarrollar una actividad normal	0
80	Desarrolla una actividad normal con esfuerzo; se aprecian signos o síntomas de enfermedad	1
70	No se puede valer solo para desarrollar una actividad normal o realizar un trabajo activo	1
60	Necesita ayuda esporádica, pero puede satisfacer por sí mismo la mayoría de sus necesidades	2
50	Necesita ayuda en una medida considerable y atención médica frecuente	2
40	Discapacitado; necesita asistencia y cuidados especiales	3
30	Gravemente discapacitado; se propone la hospitalización. El fallecimiento no es inminente	3
20	Muy enfermo; hospitalización necesaria; el tratamiento complementario activo es necesario	4
10	Moribundo; el proceso mortal avanza rápidamente	4
0	Defunción	5

Fuente: Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer 1984; 53: 2002-2007.

ANEXO 4. Escala Visual Analógica (EVA)

La **Escala Visual Analógica (EVA)** permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

Sin dolor _____ Máximo dolor



ANEXO 5. ESCALA NEUROPATÍA PERIFÉRICA SENSITIVA (NCI-CTC)

GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Asintomático, disminución de reflejos o parestesias que no interfieren con función	Alteración sensorial o parestesias que no interfieren en las actividades de la vida diaria	Alteración sensorial o parestesias que interfieren en las actividades de la vida diaria	Incapacidad



ANEXO 6. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

MM SINTOMÁTICO
<ul style="list-style-type: none"> • CM en suero y/u orina • Presencia de CP clonales* en médula ósea o presencia de plasmocitomas • Sintomatología derivada de la afectación de órganos o tejidos (incluyendo afectación ósea) por el Mieloma (ROTI (Myeloma-Related Organ or Tissue Impairment due to the plasma cell proliferative process)).

* Si se realiza estudios de citometría de flujo, >90% de las células plasmáticas tendrán un fenotipo patológico. ** Algunos pacientes pueden no tener síntomas, pero sí deterioro de la función de algún órgano por afectación del mieloma

<p>Sintomatología derivada de afectación de órganos o tejidos por el Mieloma (ROTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia: Calcio corregido > 11,5 mg/dl • Insuficiencia renal: Creatinina > 2 mg/dl • Anemia: Hemoglobina 2g/dl por debajo del límite bajo de la normalidad o Hemoglobina <10 g/dl • Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas que produzcan compresión • Otros: Hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones recurrentes (>2 episodios en 1 año)

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

ANEXO 7. CRITERIOS IMWG DE RESPUESTA A LA ENFERMEDAD

International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20:1467-73 6

Categoría de la respuesta	Criterios de respuesta
Remisión Completa (RC) (1)	Requiere cada uno de los siguientes: Inmunofijación negativa en suero y orina, y Desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas, y $\leq 5\%$ de células plasmáticas en MO
Remisión completa estricta (RCs) (2)	RC como se ha definido previamente, más: Ratio de cadenas ligeras libres en suero normal, y Ausencia de células plasmáticas con fenotipo patológico en MO siendo necesario analizar un mínimo de 3000 células por citometría de flujo multiparamétrico (utilizando cuatro colores)
Muy buena Respuesta Parcia (MBRP) (1)	Componente Monoclonal en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis, o Reducción del componente monoclonal en suero $\geq 90\%$ más componente monoclonal en orina <100 mg en orina de 24 h
Respuesta Parcial (RP)	Reducción del componente monoclonal en suero $\geq 50\%$ y en orina de 24h $> 90\%$ o <200 mg en la orina de 24 h Si el componente monoclonal en suero y orina no son medibles, se requiere un descenso de $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres afectada y no afectada en suero • Si el componente monoclonal en suero y orina no son medibles, y tampoco las cadenas ligeras libres en suero, se requiere una reducción de $\geq 50\%$ en la infiltración por células plasmáticas en MO (siempre que la infiltración basal sea $\geq 30\%$) • Además de los criterios anteriores, si hubiera plasmocitomas de partes blandas al diagnóstico, éstos deberán haberse reducido 50% o más de su tamaño
Enfermedad Estable (EE)	No cumple criterios de RC, RCs, VGPR o PR ni progresión de la enfermedad
Enfermedad Progresiva (PD) (3)	Incremento de $\geq 25\%$ con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno o más de los siguientes parámetros: • Componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dl) y/o • Componente monoclonal en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg en orina de 24 horas) y/o • Para los pacientes con enfermedad no medible en suero y orina por componente monoclonal: incremento de $>25\%$ de la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre afectada y no afectada en suero (el incremento absoluto debe ser >10 mg/L) • Incremento de $\geq 25\%$ de la infiltración en MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser $\geq 10\%$) • Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o aumento del tamaño de los previamente

	<p>existentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de hipercalcemia (calcio corregido en suero >11.5 mg/dl) que pueda ser atribuido exclusivamente al mieloma
--	--

Todos las categorías de respuesta (RC, RCs, VGPR, RP) requieren dos mediciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes del inicio de un nuevo tratamiento; RC, RP y EE requieren también evidencia de no aparición de nuevas lesiones óseas si se realizaron radiografías. Los estudios radiológicos no son necesarios para establecer los criterios de respuesta antes indicados. Los estudios de MO no necesitan ser repetidos para confirmar una respuesta

(1) Para codificar RC y VGPR de acuerdo a los actuales criterios en pacientes en que la enfermedad medible se hace solo por cadenas ligeras libres en suero: la RC en estos pacientes requiere una ratio de cadenas ligeras libres en suero normal entre 0.26-1.65 además de los criterios indicados anteriormente. La VGPR se define como un descenso >90% entre el nivel de cadena ligera libre afectada y no afectada en suero.

(2) La RC estricta ha sido actualizado y refleja la necesidad de citometría de flujo multiparamétrica como técnica de elección a la inmunofluorescencia o inmunohistoquímica.

(3) La progresión por componente M sérico o urinario requiere confirmación

Criterios para iniciar una nueva línea tratamiento:

- Recaída clínica/biológica de acuerdo a los criterios IMWG antes señalados en el apartado enfermedad progresiva, o

- Incremento significativo de la paraproteína o componente monoclonal en ausencia de datos de recaída clínica/biológica, si el componente monoclonal se duplica en dos mediciones consecutivas separadas en, al menos, dos meses; o si se produce un incremento de los valores absolutos de componente monoclonal de 1g/dl o 500 mg de proteinuria en orina de 24 horas, o de 20 mg/dl de la cadena ligera libre en suero afectada (más una ratio de cadenas ligeras libres en suero anormal) en dos mediciones consecutivas separadas en, al menos, dos meses.