

Espectrometría de masas cuantitativa tipo MALDI-TOF para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales malignas

Quantitative MALDI-TOF Mass Spectrometry in the diagnosis and monitoring of malignant monoclonal gammopathies

Informes de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Espectrometría de masas cuantitativa tipo MALDI-TOF para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales malignas

Quantitative MALDI-TOF Mass Spectrometry in the diagnosis and monitoring of malignant monoclonal gammopathies

Informes de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Espectrometría de masas cuantitativa tipo MALDI-TOF para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales malignas / M Soledad Isern de Val, Elena de Tomás Mateo, Analía Abt Sacks, Silvia Moler Zapata - Madrid: Ministerio de Sanidad. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) - 128 p.; 24 cm (Colección: Informes, estudios e investigación. Serie: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS)

NIPO: 133-26-060-3

ISBN: 978-84-09-80722-2

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_49

1. Gammapatía monoclonal maligna. 2. Espectrometría de masas.
I. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). II. España. Ministerio de Sanidad.

Edición: 2026

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 133-26-060-3

ISBN: 978-84-09-80722-2

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_49

Maquetación: Gambón, S.A.

Este documento ha sido realizado por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS), aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 5 de abril de 2024.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe:

Isern de Val MS, de Tomás Mateo E, Abt Sacks A, Moler Zapata S. Espectrometría de masas cuantitativa tipo MALDI-TOF para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammapatías monoclonales malignas. Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2026. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IACS.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Índice

| | |
|--|-----|
| Índice de tablas | 9 |
| Índice de Figuras | 11 |
| Autoría y colaboraciones | 13 |
| Resumen | 16 |
| Resumen orientado a la población general | 21 |
| Summary | 23 |
| Plain language summary | 27 |
| Abreviaturas | 29 |
| Glosario | 33 |
| Introducción | 39 |
| Objetivos | 57 |
| Metodología | 59 |
| Resultados | 67 |
| Discusión | 83 |
| Conclusiones | 91 |
| Bibliografía | 95 |
| Anexos | 107 |
| Anexo 1. Clasificación del mieloma múltiple en estadios | 107 |
| Anexo 2. Enfoques Analíticos en Espectrometría de Masas para la Detección de la Proteína M | 108 |
| Anexo 3. Sistema EM MALDI-TOF EXENT® | 110 |
| Anexo 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica | 112 |
| Anexo 5. Diagrama de flujo de referencias | 116 |
| Anexo 6. Estudios excluidos y motivo de exclusión | 117 |
| Anexo 7. Tablas de síntesis de los artículos incluidos en el análisis de la evidencia | 119 |

| | |
|--|-----|
| Anexo 8. Tablas de síntesis de resultados | 124 |
| Anexo 9. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica | 127 |

Índice de tablas

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabla 1. | Tipos principales de gammapatías monoclonales | 39 |
| Tabla 2. | Criterios diagnósticos de las gammapatías monoclonales según IMWG | 46 |
| Tabla 3. | Técnicas de laboratorio para la detección y cuantificación de la proteína M en las gammapatías monoclonales | 49 |
| Tabla 4. | Dominios de evaluación de la Ficha de Lectura Crítica (FLC 3.0) | 64 |
| Tabla 5. | Características de los estudios incluidos | 71 |

Índice de Figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Cronología de la evolución de las pruebas de laboratorio disponibles para la detección de CLL en trastornos de células plasmáticas | 48 |
| Figura 2. Metodología de EM de tipo MALDI-TOF | 54 |
| Figura 3. Porcentaje de concordancia en la detección de proteína M mediante la técnica EM MALDI-TOF EXENT® e IFE | 73 |
| Figura 4. Resultados de detección de proteína M por EM MALDI-TOF EXENT® en pacientes con IFE negativo | 76 |
| Figura 5. Porcentaje de progresión libre de enfermedad a los 5 años, según resultado de EM MALDI-TOF EXENT® e IFE | 79 |
| Figura 6. Flujo de trabajo para el uso del enfoque de cadenas ligeras intactas y el enfoque del péptido clonotípico | 109 |

Autoría y colaboraciones

Autoría

M. Soledad Isern de Val. Licenciada en Bioquímica. Doctora en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Elena de Tomás Mateo. Licenciada en Biología. Doctora en Bioquímica, Biología Molecular y Celular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Analia Abt Sacks. Antropóloga de la Salud. Máster en Antropología de la Medicina y Salud Internacional. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Silvia Moler Zapata. Licenciada en Economía. Doctora en Economía de la Salud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Documentalista

Montserrat Salas Valero. Doctora en Documentación. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Apoyo Administrativo

Jonathan Giráldez Sánchez. Administrativo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

María Esther García Pomar. Administrativa. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Revisión interna

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Revisión externa

Carlos Salvador Osuna. Médico especialista en Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

José Manuel Calvo Villas. Médico especialista en Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Agradecimientos

Por su participación en el desarrollo del protocolo de investigación de este informe, nuestro agradecimiento a:

Marta Roqué. Asociación Colaboración Cochrane Iberoamericana, ACCIB; Institut de Recerca Sant Pau, IR Sant Pau; Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, CIBEResp. Johanna Vicuna. Asociación Colaboración Cochrane Iberoamericana, ACCIB.

Declaración de Intereses

Todos los profesionales que han participado en este informe de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Resumen

Título

Espectrometría de masas cuantitativa tipo MALDI-TOF para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales malignas.

Introducción

Las gammopatías monoclonales son enfermedades de las células plasmáticas que producen inmunoglobulinas anormales, pudiendo ser benignas, intermedias o malignas. Entre estas últimas destacan el mieloma múltiple (MM) y la amiloidosis de cadenas ligeras (AL). El tratamiento incluye trasplante, combinaciones de fármacos y terapias innovadoras, lo que ha mejorado la supervivencia pese a la alta carga clínica y económica que conlleva. El diagnóstico de las gammopatías monoclonales, incluido el MM, se basa en la identificación de células plasmáticas clonales en médula ósea y en la detección de inmunoglobulinas monoclonales anormales (proteína M) en suero u orina. Para ello, se emplean técnicas clásicas de laboratorio como la electroforesis de proteínas séricas (EPS), utilizada en la detección inicial, y la inmunofijación (IFE, del inglés *immunofixation electrophoresis*), junto con el inmunotipado (IT), que permiten confirmar e identificar isotipos de las inmunoglobulinas. La cuantificación de inmunoglobulinas totales y los ensayos de cadenas ligeras libres (sFLC) permiten detectar producción clonal. En la orina se buscan proteínas tipo Bence Jones (cadenas ligeras libres, CLL).

La EPS y la IFE, tanto en suero como orina, constituyen el estándar de referencia para el diagnóstico inicial y la monitorización de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la introducción de terapias altamente efectivas, como la terapia de células CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T; del inglés, *Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) o los anticuerpos monoclonales terapéuticos (t-mAbs), han planteado limitaciones. Por un lado, cada vez más pacientes presentan proteína M indetectable mediante los métodos tradicionales durante y después del tratamiento. Por otro lado, los t-mAbs pueden producir interferencias en la identificación de la proteína M, dificultando la interpretación de los resultados y requiriendo técnicas adicionales para su determinación.

Estas limitaciones en la sensibilidad de las técnicas tradicionales representan un desafío para la detección de la enfermedad mínima resi-

dual (EMR), un indicador clave de respuesta al tratamiento y del riesgo de recaída. Actualmente, la EMR se evalúa mediante análisis celulares y moleculares en el aspirado de médula ósea (MO), un procedimiento invasivo que puede requerir sedación y que puede afectar a la calidad de vida del paciente.

Ante estas limitaciones, la espectrometría de masas (EM) tipo MALDI-TOF (EM MALDI-TOF) se presenta como una alternativa más sensible y específica en la monitorización de la respuesta al tratamiento y la detección temprana de recaída o progresión, especialmente en el MM. La EM MALDI-TOF se plantea como una herramienta complementaria o alternativa a la realización de las pruebas EPS e IFE (EPS/IFE) en el diagnóstico inicial y seguimiento de gammapatías monoclonales malignas. La EM MALDI-TOF es una técnica mínimamente invasiva, que puede realizarse en muestras de suero u orina. El uso de esta tecnología podría tener un valor clínico en aquellos casos donde las pruebas convencionales arrojen resultados negativos. La detección temprana de la progresión permite ajustar el tratamiento de manera más precisa y evitar procedimientos invasivos, como el aspirado de MO.

Objetivos

Analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia/efectividad, seguridad y aspectos económicos, así como los aspectos éticos, legales organizativos, sociales y ambientales (ELOSA) de la técnica de espectrometría de masas tipo MALDI-TOF (EM MALDI-TOF), para el diagnóstico inicial y seguimiento de pacientes con gammapatías monoclonales malignas, principalmente, pacientes con MM y amiloidosis.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia científica que evaluaba el uso de EM MALDI-TOF (en concreto la plataforma EXENT®, ya que es la única que cuenta con marcado CE) como herramienta de ayuda en el diagnóstico inicial y seguimiento de gammapatías monoclonales malignas, especialmente pacientes con sospecha de MM y amiloidosis. Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Library, International HTA Database, Psycinfo, Cinhal, CRD_NHS. Además, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en curso: ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Paralelamente, se planteó la realización de un proceso de consulta a pacientes (a través de foros, plataformas y asociaciones que los representan), profesionales sanitarios, gestores e industria con el objetivo contextualizar la posible incorporación de la tecnología evaluada en nuestro ámbito. Para la consulta con la industria el equipo de trabajo del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) desarrolló un formulario *ad hoc*, denominado ECO2, en el que se solicitó información relacionada con el uso de recursos organizativos que permitiera evaluar los posibles impactos ambientales y económicos de la técnica EM MALDI-TOF.

Resultados

La revisión bibliográfica recuperó un total de 311 referencias bibliográficas, de las cuales, únicamente cuatro estudios cumplieron con los criterios de inclusión¹⁻⁴. Los estudios disponibles abordaron únicamente dimensiones clínicas de eficacia/efectividad. Estos trabajos correspondían a análisis secundarios de ensayos clínicos y se centraron en la utilidad de la plataforma EXENT® (EM MALDI-TOF) en el seguimiento de pacientes con MM. No se recuperó evidencia sobre el uso de esta tecnología en el contexto de diagnóstico inicial para pacientes con MM, ni para diagnóstico inicial ni seguimiento para pacientes con amiloidosis. El principal motivo de exclusión de estudios fue tener un diseño de estudio inadecuado, principalmente por un mal diseño de la pregunta de investigación y evaluar técnicas EM MALDI-TOF, distintas a la solución EXENT®, sin marcado CE.

Los cuatro estudios incluidos en el análisis de la evidencia tuvieron como objetivo evaluar la utilidad de la técnica EM MALDI-TOF EXENT®, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y/o evaluación de la EMR. En cuanto a las características de los estudios, participaron pacientes con nuevo diagnóstico de MM tratados con quimioterapia, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y anticuerpos monoclonales, así como pacientes refractarios con terapias CAR-T. La mediana de edad fue de 58 años y la muestra global abarcó desde 30 a casi 500 participantes por estudio. Los estudios aplicaron la tecnología EM MALDI-TOF de manera aislada o en combinación con CLL-EM, y compararon sus resultados con las técnicas convencionales de referencia (EPS/IFE). Los objetivos de los estudios fueron la evaluación de la capacidad de EM MALDI-TOF EXENT® para monitorizar la respuesta al tratamiento, la detección precoz de la progresión de la enfermedad y la estimación de la supervivencia libre de progresión (SLP). Sin embargo, la variabilidad entre los ensayos en diseño, tipo de muestra y tiempos de medición impidió realizar una síntesis cuantitativa, por lo que los hallazgos se resumieron de manera narrativa.

Los resultados mostraron una concordancia media-alta entre EM MALDI-TOF EXENT® y las técnicas electroforéticas (EPS e IFE) en la monitorización de la respuesta al tratamiento, con valores que oscilan entre 65,7% a 95,8%. En cuanto a la detección precoz de la progresión de la enfermedad, EM MALDI-TOF EXENT® detectó proteína M en un 11,6% a 19,2% del total de pacientes, pese a que tenían un resultado negativo de IFE. Esto apunta a un posible valor añadido en la identificación de ERM. Sin embargo, estos pacientes identificados como EM MALDI-TOF EXENT® positivo e IFE negativo no pudieron ser confirmados por otras técnicas adicionales. Solo un estudio intentó confirmar estos hallazgos con citometría de flujo NGF (del inglés *next generation flow cytometry*) y no logró demostrar la validez de los resultados.

Los datos sobre la SLP a los 5 años, utilizado como indicador de la monitorización de la respuesta terapéutica, se estudian únicamente en una publicación. Los resultados muestran que la negatividad por EM MALDI-TOF EXENT® se asocia a una mejor evolución clínica: 84% de SLP a 5 años en pacientes con resultado negativo tras la fase de inducción en TAPH vs. 57% de SLP a 5 años en pacientes con resultado positivo. Los resultados son similares a los de IFE: 80% de los pacientes negativos vs. 55% de los pacientes positivos estaban sin progresión a los 5 años.

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre EM MALDI-TOF EXENT® e IFE para los desenlaces estudiados en ninguna de las fases terapéuticas analizadas.

La certeza de la evidencia para los desenlaces estudiados varió de baja a moderada y los estudios mostraron importantes limitaciones metodológicas y ausencia de validez externa.

No se recuperó evidencia relacionada con la seguridad, los aspectos económicos o con los dominios de ELOSA. Por último, el proceso de consulta con agentes de interés no resultó exitoso y, por tanto, no pudo abordarse la evaluación de los aspectos contextuales.

Discusión

La monitorización de la respuesta terapéutica en las gammopatías monoclonales malignas se ha basado tradicionalmente en EPS/IFE, pero la introducción de terapias avanzadas (CAR-T, t-mAbs) ha evidenciado limitaciones de sensibilidad y problemas de interferencias para su identificación. La evaluación de EM mediante aspirado de médula ósea, aunque estándar, es invasiva y conlleva riesgos para el paciente. En este contexto, la EM tipo

MALDI-TOF surge como alternativa mínimamente invasiva, aplicable en suero u orina, con ventajas en sensibilidad, automatización y frecuencia de seguimiento. Su implementación podría reducir la necesidad de aspirados de MO, facilitar la detección precoz de recaídas y mejorar la toma de decisiones terapéuticas.

La revisión identificó cuatro estudios con EM MALDI-TOF EXENT®, que evidencian una alta concordancia con EPS/IFE y una mayor sensibilidad para la detección de proteína M. No obstante, presentan heterogeneidad metodológica y limitaciones que reducen la validez externa de los hallazgos, lo que sitúa la certeza de la evidencia en un nivel moderado-bajo según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Aún es necesario determinar la significación estadística de las diferencias observadas, así como incorporar estimadores como sensibilidad y especificidad que permitan valorar su rendimiento diagnóstico en la correcta clasificación de pacientes.

En la práctica actual, su aplicación más adecuada sería como prueba complementaria en casos con resultados negativos de EPS/IFE o en pacientes bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales, siempre acompañada de técnicas adicionales para confirmar positividad o negatividad.

Debido a la ausencia de evidencia sobre el empleo de esta técnica en el diagnóstico inicial no se pueden ofrecer datos que apoyen su uso en este escenario.

No se han encontrado estudios de coste-efectividad ni evidencia sobre la toma de decisiones o en la experiencia del paciente, aunque se anticipan beneficios asociados a la reducción de procedimientos invasivos como el aspirado de MO.

Conclusiones

La evidencia disponible sobre la EM MALDI-TOF en gammapatías monoclonales malignas es limitada y se restringe a pacientes ya diagnosticados de MM, sin datos en el contexto de diagnóstico inicial de gammapatías monoclonales malignas.

Los estudios identificados, centrados en la plataforma EM MALDI-TOF EXENT®, sugieren su potencial como herramienta complementaria para monitorizar la respuesta terapéutica y la EMR, con indicios de mayor sensibilidad en la detección de EM que las técnicas convencionales (EPS/IFE) y aportar un mayor valor pronóstico en la SLP.

Sin embargo, la certeza de la evidencia es de baja a moderada debido a la heterogeneidad metodológica y clínica, y a que los resultados discordantes entre ambas técnicas no han sido confirmados por otras técnicas adicionales. Se necesitan nuevos estudios con un mayor número de pacientes y diseño metodológico más adecuado. Además de la variabilidad metodológica, la falta de datos sobre su coste-efectividad, así como sobre su aceptabilidad entre pacientes y profesionales sanitarios, factibilidad y equidad, limitan la integración de esta técnica en la práctica clínica habitual.

Resumen orientado a la población general

Las gammapatías monoclonales malignas, como el mieloma múltiple o la amiloidosis, son enfermedades de la sangre en las que un tipo de célula produce proteínas anómalas llamadas *proteína M*. Para diagnosticarlas y seguir la evolución del tratamiento, actualmente se usan análisis en sangre y orina, y en muchos casos, aspirados de médula ósea, que son pruebas invasivas y a veces dolorosas.

La espectrometría de masas (EM) MALDI-TOF es una nueva técnica de laboratorio con potencial para detectar estas proteínas de forma más sensible y con una simple muestra de sangre u orina.

Esta técnica puede ser importante porque podría ayudar a detectar antes una recaída o progresión de la enfermedad antes que las técnicas que se utilizan actualmente; sería una alternativa menos invasiva al aspirado de médula ósea, y puede mejorar el control de la respuesta a los nuevos tratamientos, como las terapias con anticuerpos monoclonales o CAR-T, donde las pruebas actuales a algunos casos no son suficientes.

El objetivo de este informe fue analizar y sintetizar la evidencia sobre la eficacia/efectividad, seguridad y aspectos económicos, así como los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales (ELOSA) de la técnica de espectrometría de masas tipo MALDI-TOF, para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammapatías monoclonales malignas.

Se revisó la evidencia científica publicada sobre el uso de EM MALDI-TOF en estas enfermedades. De 311 estudios encontrados, solo 4 cumplían los criterios necesarios. Todos ellos evaluaban el sistema EM MALDI-TOF EXENT®, el único dispositivo de espectrometría de masas tipo MALDI-TOF aprobado en Europa para este fin.

Los resultados de esta evaluación reflejan que el sistema EM MALDI-TOF EXENT® mostró resultados parecidos a los análisis convencionales en muestras de sangre u orina (electroforesis de proteínas séricas y la electroforesis de inmunofijación). Además, el sistema EM MALDI-TOF EXENT® identificó más casos de enfermedad mínima residual. Es decir, pudo detectar restos muy pequeños de enfermedad —equivalentes a un número muy reducido de células cancerosas que quedan en el organismo después del tratamiento— y que las pruebas

tradicionales de laboratorio no logran detectar. Sin embargo, los estudios incluían pocos pacientes y presentaban limitaciones metodológicas en su diseño, lo que hace que la fiabilidad de los resultados sea baja. No existen estudios que analicen su uso para el diagnóstico inicial, ni sobre aspectos económicos, sociales o éticos.

La espectrometría de masas MALDI-TOF es una técnica prometedora, sobre todo para el seguimiento del mieloma múltiple y la detección de recaídas. Sin embargo, en la actualidad, todavía no hay pruebas suficientes para recomendar su uso rutinario en la práctica clínica. Se necesitan estudios mejor diseñados y con mayor número de pacientes, así como estudios que analicen su coste y coste-efectividad y el impacto de su implementación en la calidad de vida de los pacientes y en los servicios de salud.

Summary

Title

Quantitative MALDI-TOF Mass Spectrometry for the diagnosis and monitoring of patients with malignant monoclonal gammopathies.

Introduction

MALDI-TOF mass spectrometry (MALDI-TOF MS) is a promising tool for monitoring treatment response and early detection of relapse or disease progression in malignant monoclonal gammopathies, especially in multiple myeloma (MM) and amyloidosis.

Serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation electrophoresis (IFE) of serum and urine samples represent the gold standard for initial diagnosis and evaluation of treatment response in these diseases. However, with the advent of highly effective therapies, such as chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy or therapeutic monoclonal antibodies (t-mAbs), an increasing number of patients present with undetectable M-protein using traditional methods during and after treatment. Furthermore, in the case of t-mAbs, interference may occur between the M-protein and the therapeutic antibody, complicating the interpretation of results and making it necessary to use additional techniques. These limitations regarding the sensitivity of traditional techniques hampers the correct measurement of minimal residual disease (MRD), a key indicator of adequate treatment response and relapse risk. Currently, MRD is assessed through cellular and molecular analysis of bone marrow aspirates, an invasive procedure that may require sedation and can impact the patient's quality of life.

MALDI-TOF MS offers a complementary or alternative technique to SPE and IFE for initial diagnosis and monitoring of malignant monoclonal gammopathies. It is a minimally invasive technique, as it can be performed on serum or urine samples. Its use could have significant clinical relevance, since early detection of disease progression would enable more precise treatment adjustment and could avoid the need for invasive procedures, such as bone marrow aspiration, in those cases where conventional tests fail to detect the disease.

Objectives

To analyse and synthesise the available scientific evidence on the efficacy/effectiveness, safety and economic aspects, as well as the ethical, legal, organisational, social and environmental (ELOSE) considerations of MALDI-TOF MS for the diagnosis and monitoring of patients with malignant monoclonal gammopathies, especially MM and amyloidosis.

Methodology

A systematic review of scientific evidence was conducted to evaluate MALDI-TOF MS (specifically the MALDI-TOF MS EXENT® platform, as it is the only one known to have obtained the CE marking to this date) as a tool to support the initial diagnosis and monitoring of malignant monoclonal gammopathies, particularly in patients with suspected MM and amyloidosis.

The following databases were consulted: Medline/PubMed, Embase, Cochrane Library, International HTA Database, Psycinfo, Cinhal, CRD_NHS. In addition, ongoing clinical trials were searched in ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Additionally, a consultation process involving stakeholders, including patients (through forums, platforms and associations representing them), healthcare professionals, managers and industry, was developed with the aim of evaluating considerations around the feasibility and acceptability of adopting the technology in the Spanish context. An ad hoc questionnaire, the ECO2 questionnaire, was developed to gather information from the industry to be used in the evaluation of the environmental and economic impact of the MALDI-TOF MS technique.

Results

A total of 311 references were retrieved. Of these, only four studies met the inclusion criteria. Main reasons for exclusions were an inadequate study design (mainly because of limitations in the research question, and specifically around the type of device), and the use of other MALDI-TOF MS-based platforms different from the MALDI-TOF MS EXENT® solution.

The objectives of the four studies focused on the usefulness of the EXENT® solution for monitoring treatment response and/or assessing MRD. The studies suggest high clinical concordance compared to IFE in treatment response monitoring (range 65.7%–95.8%), as well as a high pro-

portion of patients with detectable M-protein among those with negative IFE results (range 11.6%–19.2% of the total cohort), indicating a potential greater capacity for MRD identification. However, these patients identified as positive and IFE negative could not be confirmed using other techniques. Data on 5-year progression-free survival (PFS) by EXENT® and IFE result, an indicator used for treatment monitoring, showed similar values when both were negative.

None of the studies identified provided information to determine whether statistically significant differences existed for the above-mentioned outcomes between MALDI-TOF MS EXENT® and IFE. The certainty of the evidence reported for the outcomes evaluated ranged from low to moderate, with major methodological limitations and lack of external validity.

No evidence was retrieved regarding the use of this technology in baseline diagnosis. No evidence regarding economic or ELOSE aspects of the technology was identified either. Furthermore, the consultation process with stakeholders, including the industry, was not successful which meant ELOSE aspects of the technology could not be evaluated.

Discussion

The use of this technology as a diagnostic method for malignant monoclonal gammopathies, particularly MM, appears limited to a complementary test in cases where electrophoretic techniques yield negative results, or as a substitute for these techniques in the characterisation of patients undergoing monoclonal antibody treatment. Due to the absence of information on its use in initial diagnosis, its application in the Spanish setting would not be justified.

In relation to treatment monitoring and early detection of relapse or progression, while the results suggest good concordance with other techniques and greater capacity for MRD detection, more evidence is needed to determine whether the observed differences are statistically significant. In addition, confirmatory testing would be required to validate positive or negative results.

Furthermore, it would be appropriate to incorporate other diagnostic performance indicators, such as specificity and sensitivity, to better assess the test's ability to distinguish between “healthy” and “diseased” individuals. Importantly, the studies included in the evidence review are subject to substantial methodological limitations and clinical heterogeneity, preventing pooled analysis and raising barriers to external validity, among others.

Finally, it is important to highlight the lack of studies addressing the economic and ELOSE domains associated with the use of MALDI-TOF MS to inform decision-making in the Spanish context.

Conclusions

There is insufficient scientific evidence to evaluate the effectiveness of MALDI-TOF MS in the initial diagnosis of malignant monoclonal gammopathies, since the studies analysed only included patients with a previous diagnosis. The identified studies suggest its potential role in therapeutic monitoring of MM and in MRD detection, but further studies with larger patient cohorts and more robust methodological designs are required. Additionally, methodological variability and the lack of evidence on cost-effectiveness, as well as its acceptability, feasibility and equity limit the adoption of this technique into clinical practice.

Plain language summary

Malignant monoclonal gammopathies, such as multiple myeloma or amyloidosis, are blood disorders in which a type of cell produces abnormal proteins called M proteins. To diagnose these disorders and monitor treatment progress, blood and urine tests are currently used, and in many cases, bone marrow aspirates, which are invasive and sometimes painful tests.

MALDI-TOF mass spectrometry (MALDI-TOF MS) is a new laboratory technique that can detect these proteins more sensitively and with a simple blood or urine sample.

This technique may be important because it could help detect relapse or disease progression earlier; it would be a less invasive alternative to bone marrow aspiration, and it may improve the monitoring of response to new treatments, such as monoclonal antibody or CAR-T therapies, where current tests are insufficient in some cases.

The objective of this report was to analyse and synthesise the evidence on the efficacy/effectiveness, safety and economic aspects, as well as the ethical, legal, organisational, social and environmental (ELOSE) aspects of the MALDI-TOF MS technique for the diagnosis and monitoring of patients with malignant monoclonal gammopathies.

The published scientific evidence on the use of MALDI-TOF in these diseases was reviewed. Of the 311 studies found, only four met the necessary criteria. All of them evaluated the EXENT® system, the only MALDI-TOF MS device approved in Europe for this purpose.

The results of this evaluation suggest that the MALDI-TOF MS EXENT® system produces results similar to those of conventional analyses of blood or urine samples (serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis). In addition, the MALDI-TOF MS EXENT® system identified more cases of minimal residual disease. In other words, it was able to detect very small traces of disease—expressed as a very small number of cancer cells remaining in the body after treatment—that traditional laboratory tests are unable to detect. However, the studies included too few patients and had methodological limitations in their design, which makes the reliability of the results low. There were no studies analysing its use for initial diagnosis, nor on other aspects relevant to decision making such as the economic, social or ethical implications of its adoption.

MALDI-TOF MS is a promising technique, particularly for monitoring multiple myeloma and detecting relapses. However, there is currently insufficient evidence to recommend its routine use in clinical practice. Larger, better-designed studies are needed. More generally, studies that evaluate its cost for the system and cost-effectiveness, as well as the impact of its implementation on patients' lives and health services, are needed.

Abreviaturas

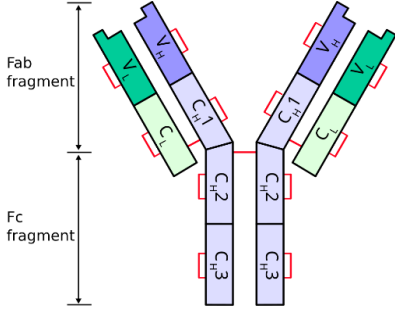
| | |
|----------|--|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AECC | Asociación Española Contra el Cáncer |
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| AhTTR | Amiloidosis hereditaria por transtiretina |
| AL | Amiloidosis de cadenas ligeras |
| BiTEs | Anticuerpos bioespecíficos, del inglés <i>Bispecific T-cell Engagers</i> |
| BP | Bendamustina y prednisona |
| CAR-T | Receptor de antígeno quimérico de células T, del inglés <i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i> |
| CDR | Región determinante de la complementariedad, del inglés <i>complementary determining region</i> |
| CE | Marcado de Conformidad Europea |
| CLL | Cadena Ligera Libre |
| CLL-EM | Espectrometría de masas de cadenas ligeras libres, del inglés <i>Serum-Free Light Chain Mass Spectrometry</i> |
| CMCL | Cadena ligera con cambio de masa de tipo λ |
| CRAB | Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas, del inglés <i>calcium elevation, renal insufficiency, anemia, bone damage</i> |
| Dara-Rd | Daratumumab más lenalidomida y dexametasona |
| Dara-VMP | Daratumumab más bortezomib, melfalán y prednisona |
| dL | decilitro |
| EE.UU. | Estados Unidos |
| ELOSA | Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales |
| EM | Espectrometría de masas |
| EM (-) | EM con resultado negativo |

| | |
|---------|--|
| EM (+) | EM con resultado positivo |
| EPS | Electroforesis de proteínas séricas |
| EMR | Enfermedad mínima residual |
| ESI | Ionización por electrospray |
| FDA | del inglés Food and Drug Administration |
| FENIN | Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria |
| FEP | Foro Español de Pacientes |
| g | gramo |
| G-CSF | Factor estimulante de colonias de granulocitos del inglés, <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> |
| GEI | Gases de efecto invernadero |
| GMSI | Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto |
| GRADE | Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación; del inglés <i>Grading of Recommendations, Assessment and Evaluation</i> |
| h | Hora |
| Hb | Hemoglobina |
| HR | Cociente de riesgos, del inglés <i>hazard ratio</i> |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> , evaluación de tecnologías sanitarias en español |
| IC95% | Intervalo de confianza al 95% |
| ICTRP | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> |
| IFE | Electroforesis de inmunofijación |
| IFE (-) | IFE con resultado negativo |
| IFE (+) | IFE con resultado positivo |
| Ig | Inmunoglobulinas |
| IMWG | Grupo Internacional de Trabajo de Mieloma, del inglés <i>International Mieloma Working Group</i> |
| IT | Inmunotipado |
| IVD | Dispositivos de diagnóstico <i>in vitro</i> |
| L | Litro |

| | |
|------------|--|
| MALDI-TOF | Desorción/ionización por láser asistida por una matriz, del inglés <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight</i> |
| MAPK | Proteína quinasa activada por mitógenos, del inglés <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> |
| MFC | Citometría de flujo multiparamétrica, del inglés <i>Multiparameter Flow Cytometry</i> |
| mg | Miligramo |
| miRAMM | <i>monoclonal immunoglobulin Rapid Accurate Molecular Mass</i> |
| MM | Mieloma Múltiple |
| MMq | Mieloma Múltiple quiescente |
| MO | Médula ósea |
| MP | Melfalán y prednisona |
| MPT | Melfalán, prednisona y talidomida |
| MRD | <i>Minimal residual disease</i> , ver EMR |
| MS | <i>Mass spectrometry</i> , ver EM en español |
| NGF | Citometría de flujo de última generación, del inglés <i>next generation flow cytometry</i> |
| NF-κB | Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas |
| NGS | Secuenciación de nueva generación, del inglés <i>next generation sequence</i> |
| OS | Supervivencia global, del inglés <i>Overall Survival</i> |
| PERA | Asociación de Personas y Enfermedades Raras de Aragón |
| PET-TC | Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computarizada |
| POP | Plataforma de Organizaciones de Pacientes |
| PRISMA | <i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i> |
| Proteína M | Proteína Monoclonal |
| Rd | Lenalidomida y dexametasona |

| | |
|--------|--|
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| RS | Revisión sistemática |
| sFLC | Cadenas ligeras libres en suero, del inglés <i>serum free light chain</i> |
| SIDA | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| SLP | Supervivencia libre de progresión, del inglés <i>Progression Free Survival</i> |
| SMM | Mieloma Múltiple Quiescente, del inglés <i>Smoldering Multiple Myeloma</i> |
| SPE | <i>Serum protein electrophoresis</i> , ver EPS en español |
| TAPH | Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos |
| TC | Tomografía Computarizada |
| t-mAbs | Anticuerpos monoclonales terapéuticos, del inglés <i>therapeutic monoclonal antibodies</i> |
| UV | Ultravioleta |
| VDJ | Recombinación V(D)J, del inglés <i>Variable–Diversity–Joining Rearrangement</i> |
| VGS | Velocidad de sedimentación globular |
| VMP | Melfalán, prednisona y bortezomib |
| VRD | Bortezomib, lenalidomida y dexametasona |

Glosario

| | |
|----------------------------|---|
| Alteración genómica | Variaciones en el número de copias, incluida la amplificación o eliminación de las regiones genómicas. |
| Analito | Componente que se desea determinar o valorar en una muestra sometida a análisis químico. |
| Anticuerpo | <p>Proteínas sintetizadas en los linfocitos B. Inicialmente se encuentran como receptores de membrana. Cuando el linfocito B se activa por el reconocimiento de un antígeno, éste se diferencia a célula plasmática productora de anticuerpos que son liberados al torrente sanguíneo.</p> <p>Los anticuerpos tienen una estructura similar. Disponen de una región constante (Fc) que reconoce a los receptores de las células inmunes, como los macrófagos o mastocitos. Tienen también una parte variable (Fab), que reconoce al antígeno de forma específica lo que permite al sistema inmunológico generar una respuesta adaptada según el agente patógeno.</p> <p>La parte Fab está constituida por dos unidades estructurales básicas, cada una de ellas con dos grandes cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de menor tamaño.</p>  <p>H = <i>Heavy</i>, pesadas; L = <i>Light</i>, ligeras</p> <p>Ver "isotipo".</p> |
| Antígeno | <p>Sustancia extraña al organismo humano que provoca una respuesta del sistema inmunológico, ya sea por sí solo o después de haber formado un compuesto con alguna molécula de mayor tamaño, como por ejemplo una proteína, que tiene capacidad de unirse a un anticuerpo u otro componente de la respuesta inmune.</p> <p>Los antígenos pueden clasificarse en dos grandes grupos: los antígenos exógenos (que provienen del exterior) y los antígenos que provienen del interior del organismo -antígenos endógenos, neoantígenos y autoantígenos.</p> |

| | |
|--|--|
| CAR-T (Receptor de antígeno quimérico de células T) | Forma de terapia en contra del cáncer, utilizando una técnica denominada transferencia adoptiva de linfocitos T. |
| Citocina o citoquina | Sustancia soluble producida por las células y que actúa sobre otras. Las citocinas son especialmente importantes para la comunicación entre células del sistema inmunitario, porque activan y regulan la respuesta inmunitaria. Es una familia muy heterogénea, constituida por numerosos polipéptidos que actúan como mensajeros extracelulares. En muchas ocasiones son mediadores de la inflamación o inmunomoduladores, pero también intervienen en otros procesos. Algunos ejemplos de citocinas son las distintas interleucinas (IL), los interferones (IFN), las quimiocinas, el factor de necrosis tumoral (TNF), etc. |
| Esteroides | Compuestos orgánicos derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano, que forma parte de la estructura química de numerosas vitaminas y hormonas. |
| Espectrometría de masas | Técnica de análisis que permite determinar la distribución de las moléculas de una sustancia en función de su masa. |
| Enfermedad mínima residual (EMR) | Término que se usa para describir la presencia de un número muy pequeño de células cancerosas que permanecen en el cuerpo durante el tratamiento o después de este. |
| Exoma | Secuencia de todos los exones (<i>exons</i>) de un genoma, que refleja la porción codificadora de proteínas de un genoma. En los seres humanos, el exoma constituye aproximadamente el 1,5% del genoma. Las proteínas están codificadas por genes, y estos constan de dos componentes principales: exones e intrones (<i>introns</i>). Los exones contienen los nucleótidos que codifican directamente las proteínas, mientras que los intrones corresponden a la secuencia de ADN entre los exones y no codifican proteínas. |
| Hipercalcemia | Trastorno hidroelectrolítico que consiste en la elevación de los niveles de calcio plasmático por encima de los valores de normalidad. La hipercalcemia puede producir trastornos del ritmo cardíaco, así como un aumento en la producción de gastrina y úlceras pépticas. |
| Hiperdiploide | Término que se usa para describir células con un número de cromosomas superior al habitual. |
| Hipermutación | La hipermutación somática del gen IgH (cadena pesada de inmunoglobulina) es un proceso clave en el sistema inmunitario adaptativo. Este mecanismo ocurre en los linfocitos B y tiene como objetivo aumentar la diversidad de los anticuerpos que estos producen. Durante este proceso, se introducen mutaciones en las regiones variables del gen IgH, lo que permite que los anticuerpos se adapten mejor a los antígenos específicos que encuentran. |

| | |
|-------------------------------------|--|
| Hiperuricemia | <p>Aumento de la concentración del ácido úrico en sangre. Las concentraciones séricas de ácido úrico mayores de 6 mg / dL para mujeres, 7 mg / dL para hombres y 5,5 mg / dL para jóvenes se definen como hiperuricemia.</p> <p>La hiperuricemia puede dar lugar o no a patología clínica, esencialmente articular y renal. En función de que produzca o no manifestaciones clínicas, la hiperuricemia se clasifica en sintomática o asintomática.</p> |
| Hiperproteïnemia | Concentración elevada de alguna de las proteínas plasmáticas. |
| Hipogammaglobulinemia | Condición médica caracterizada por niveles bajos de gammaglobulinas en la sangre. |
| Hipoalbuminemia | Concentración de albúmina sérica por debajo de los niveles normales, que suelen estar entre 3,5 y 5 g/dL. Esta condición puede alterar la homeostasis corporal y conducir a complicaciones clínicas, como edemas, ascitis y una mayor susceptibilidad a infecciones |
| Inhibidor del proteosoma | Fármacos que bloquean la acción de los proteasomas, que son complejos celulares que descomponen las proteínas. |
| Inmunomodulador | Sustancia que estimula o deprime el sistema inmunitario, y puede ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones u otras enfermedades. |
| Inmunoglobulina | Ver definición de anticuerpo. Un anticuerpo se compone de dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas; e incluso en ausencia de una patología, las cadenas ligeras se secretan en ligero exceso en comparación con las cadenas pesadas, lo que da lugar a niveles bajos de cadenas ligeras policlonales circulantes. Sin embargo, en pacientes con trastornos de células plasmáticas, las cadenas libres circulantes se producen con frecuencia en una cantidad significativamente alta, lo que puede originar secuelas clínicas en algunos trastornos de células plasmáticas. |
| Interleucina o interleuquina | Es un tipo de citoquina (proteína que desempeña una función inmunológica) que produce células del sistema inmunológico como los linfocitos, los macrófagos y los monocitos. Entre las funciones que desempeña la interleucina o interleuquina está la comunicación entre células, su crecimiento, diferenciación y movilidad. Entre sus funciones inmunológicas, se encuentra la regulación de respuestas como la inflamación. |
| Isotipo | <p>Las inmunoglobulinas se clasifican por isotipos en función de las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la región constante (Fc) de las cadenas pesadas de los anticuerpos. inmunoglobulina</p> <p>En humanos, hay cinco isotipos de cadena pesada: α - IgA; δ - IgD; γ - IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4); ϵ - IgE; μ - IgM. Todas ellas tienen diferentes funciones. La expresión de isotipos refleja la etapa de maduración de una célula B.</p> |

| | |
|---|---|
| Lesiones líticas | Conocida como lesión osteolítica o lisis ósea, es un término médico que se refiere a una alteración en el hueso caracterizada por la destrucción o pérdida de tejido óseo. |
| Linfoma no Hodgkin | Conjunto de enfermedades del sistema linfático que incluye todos los linfomas con excepción del linfoma de Hodgkin. Es un tipo de cáncer que afecta a los linfocitos. |
| MYC | Oncogén identificado en tumores víricos (<i>avian myelocytomatosis virus</i>). La proteína myc es un factor de transcripción nuclear, miembro de la familia de factores multigénicos. |
| Mutación | Cambio al azar en la secuencia de nucleótidos o en la organización del ADN o ARN de un ser vivo que produce una variación en las características de este y que no necesariamente se transmite a la descendencia. |
| NF-κB | Factor nuclear -κB (nuclear factor κB). Factor de transcripción que se une al elemento de control κB, identificado en los genes de las cadenas κ de inmunoglobulinas en linfocitos B. Es un mediador de la inducción de genes proinflamatorios en respuesta a interleuquinas y otros agentes. |
| Péptido clonotípico | Secuencias peptídicas específicas correspondientes a la región determinante de la complementariedad de la proteína monoclonal |
| Proteína de Bence-Jones | Proteína pequeña compuesta de células plasmáticas (glóbulos blancos que producen anticuerpos). Se encuentra en la orina de la mayoría de las personas con mieloma múltiple (cáncer que se origina en las células plasmáticas). |
| Proteína monoclonal o Proteína M | Anticuerpo que se encuentra en el suero o la orina de las personas con mieloma múltiple y otros tipos de tumores de células plasmáticas. También se llama proteína M. |
| Proteasoma o proteoma | El proteosoma es un complejo proteico que tiene como función principal la degradación de proteínas dañadas o innecesarias, mediante una proteólisis o reacción química que rompe los enlaces peptídicos. Juega un rol muy importante en los procesos celulares, tales como: la diferenciación celular, la progresión del ciclo celular, el desarrollo y la apoptosis celular. |
| Plasmocitoma óseo solitario | Es un es poco frecuente y suele asentarse en la columna vertebral, donde provoca dolor, sobre todo a nivel torácico o lumbar. Aproximadamente un 50% de los plasmocitomas óseos solitarios desarrollan un MM al cabo de 10 años. Aunque la mayoría de estos tumores son benignos y presentan un buen pronóstico, requieren seguimiento a largo plazo, ya que son histológicamente idénticos a los observados en el MM, pero se dan en ausencia de otras lesiones osteolíticas o de criterios diagnósticos de MM. También existe el plasmocitoma solitario extraóseo, un tumor de células plasmáticas que aparece fuera de la médula ósea, por ejemplo, en la piel o en el tracto respiratorio superiora diferencia con el MM. |

| | |
|---|--|
| Quimioterapia | Técnica terapéutica que consiste en la administración de sustancias químicas para el encogimiento de distintas afecciones, comúnmente asociada a la terapia contra el cáncer. |
| Refractario | Resistente al tratamiento. |
| Reordenamiento VDJ (del inglés, <i>variable-diversity-joining rearrangement</i>) | Mecanismo de recombinación somática que se produce únicamente en los linfocitos en desarrollo durante las primeras fases de maduración de las células T y B. El resultado es el repertorio altamente diverso de anticuerpos/inmunoglobulinas y receptores de células T (TCR) que se encuentran en las células B y T, respectivamente. Este proceso es una característica definitoria del sistema inmunitario adaptativo. |
| Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) | Procedimiento terapéutico utilizado en algunas enfermedades neoplásicas (tumores malignos) o enfermedades con una alteración de la función de la médula ósea (órgano encargado de la producción de las células de la sangre). La médula de la persona con enfermedad, productora de células malignas, es destruida mediante la administración de dosis altas de medicamentos (quimioterapia...) y/o radioterapia, y reemplazada mediante la infusión de progenitores hematopoyéticos del propio paciente obtenidos previamente. Tiene como objetivo restaurar la función de la médula ósea y que ésta produzca células sanguíneas con normalidad. |
| Trisomía | En genética, una trisomía es la existencia de un cromosoma extra en un organismo diploide. |
| Tumorigénesis | Origen, producción o desarrollo de cáncer debido a cambios genotípicos y fenotípicos que alteran el normal equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular. |

Introducción

1. Problema de salud

1.1. Gammapatías monoclonales malignas

Las células plasmáticas son formas diferenciadas de los linfocitos B, que están especializadas en la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas, Ig). Las células plasmáticas juegan un papel clave en la inmunidad adaptativa como mediadores de la respuesta inmune humoral, es decir, la defensa del organismo mediante la producción de anticuerpos específicos contra patógenos como virus y bacterias⁵. Cada Ig está compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Los cinco tipos de cadenas de proteínas pesadas son: gamma (IgG), alfa (IgA), mu (IgM), delta (IgD) y épsilon (IgE). Los dos tipos de cadenas ligeras son kappa (κ) y lambda (λ).

Las gammapatías monoclonales son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea (MO) que producen un exceso Ig anormales y sus componentes (proteínas monoclonales, cadenas ligeras y/o pesadas anormales) son detectables en el suero y/o la orina de los pacientes^{6,7}. Las gammapatías monoclonales incluyen una forma benigna, la cual es asintomática, la forma maligna, que es sintomática, y una forma intermedia, de evolución heterogénea (tabla 1). Las gammapatías monoclonales malignas incluyen el mieloma múltiple (MM), la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia de células plasmáticas, la amiloidosis de cadenas ligeras y enfermedades de cadenas pesadas (γ , α , μ)^{8,9}.

Tabla 1. Tipos principales de gammapatías monoclonales

| CLASIFICACIÓN | DESCRIPCIÓN |
|----------------------|---|
| Forma benigna | No causan daño significativo a los órganos y no requieren tratamiento inmediato. La Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI) es considerada una etapa previa al estado maligno. Los pacientes con GMSI tienen riesgo, más o menos alto, de progresar a un MM quiescente o sintomático. Un 1-3% cada año, evolucionará a MM sin que se aprecie la aparición de meseta, es decir, de manera continua y sostenida, sin un periodo de estabilidad en el tiempo. |

| CLASIFICACIÓN | DESCRIPCIÓN |
|--------------------------------------|---|
| Forma intermedia o premaligna | <p>Tienen un riesgo aumentado de progresar a enfermedades malignas. Su evolución es heterogénea y con un riesgo variable de desarrollar un MM sintomático.</p> <p>Habitualmente no se tratan a menos que haya progresión a una condición maligna.</p> <p>Requieren monitoreo periódico, puesto que existe el riesgo de que acaben derivando en un MM activo.</p> <p>El Mieloma Múltiple quiescente (MMq) es considerado una etapa intermedia entre el GMSI y la forma maligna MM.</p> |
| Forma maligna | <p>Como consecuencia de la adquisición progresiva de otras alteraciones genéticas se generan las formas sintomáticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Macroglobulinemia de Waldenström — Leucemia de células plasmáticas — Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) — MM — Enfermedades de cadenas pesadas (γ, α, μ) |

Fuente: Adaptado de Agulló et al. 2024, García de la Rosa et al. 2024, Guan 2024 et al.^{6,9,10}.

A continuación, se describen únicamente las gammapatías monoclonales malignas de tipo MM y amiloidosis, ya que la pregunta de evaluación de este informe se centra en la capacidad de la espectrometría de masas en la detección de las cadenas ligeras que se producen como resultado de estas enfermedades.

1.2. Mieloma múltiple

El MM es un cáncer hematológico que se caracteriza por la proliferación y acumulación de células plasmáticas en la MO, dando lugar a un exceso de Ig monoclonales (proteínas M) detectables en suero u orina. El MM puede causar daño orgánico, un conjunto de manifestaciones clínicas que se engloban bajo el acrónimo CRAB (del inglés *calcium elevation, renal insufficiency, anemia, bone damage*): hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas¹⁰⁻¹².

Etiología

El MM es una enfermedad de origen multifactorial cuya causa exacta aún no se ha identificado. Se trata de un cáncer genéticamente complejo, que implica la adquisición de alteraciones genéticas en las células tumorales y

cambios en el microambiente de la MO¹². Como se explica en la tabla 1, el desarrollo del MM está precedido por etapas premalignas.

Los estudios de secuenciación del exoma completo han permitido la caracterización de las alteraciones genómicas subyacentes a la patogénesis del MM¹³. Según los eventos genéticos primarios implicados en la tumorigénesis, los tumores de MM se clasifican en dos subtipos: hiperdiploides (caracterizado por trisomías de ciertos cromosomas impares) y no hiperdiploides (asociados con translocaciones en los genes de las Ig). A medida que la enfermedad progresa, los eventos genéticos secundarios conducen a la progresión tumoral¹³. Los eventos genómicos subyacentes al MM afectan a múltiples vías de señalización, incluidas las vías MYC, NF-κB (Factor nuclear potenciador de la cadena kappa ligera de células B activadas; del inglés, *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) y MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos del inglés, *mitogen-activated protein kinase*), la diferenciación de las células plasmáticas, la regulación del ciclo celular o la reparación del daño en el ADN (Ácido Desoxirribonucleico)¹³. Adicionalmente, las células plasmáticas neoplásicas del MM producen numerosas citoquinas que característicamente se ven afectadas por las mismas, lo que estimula su proliferación^{14,15}.

Se ha estudiado la influencia de diversos factores ambientales externos^{6,16}. Sin embargo, actualmente no se ha confirmado ninguno que sea causa directa de la aparición del MM. Uno de los factores de riesgo modificables estudiados es la obesidad. El mayor impacto podría ocurrir antes del diagnóstico, en el estado de enfermedad precursora. Sin embargo, esto actualmente está en estudio¹⁷.

Sintomatología

Los síntomas varían entre los pacientes y pueden ser inespecíficos en sus primeras fases, lo cual dificulta su diagnóstico temprano. Los más comunes son los siguientes^{18,19}:

- **Presencia de dolor óseo**

Se trata del síntoma más frecuente y especialmente afecta a la columna vertebral, costillas y caderas. Los síntomas iniciales pueden ser leves y fácilmente atribuibles a otras causas.

El MM provoca lesiones óseas habitualmente osteolíticas, es decir, zonas óseas debilitadas por la destrucción del tejido óseo. Estas lesiones suelen ser muy dolorosas y, si son suficientemente importantes, pueden provocar no solo dolor persistente y progresivo, sino también fracturas del

hueso afectado, lo cual se percibe como un dolor intenso de aparición brusca. A veces el primer síntoma es un aplastamiento vertebral al levantar un peso no especialmente grande o una fractura después de un golpe banal.

- **Anemia**

Es el segundo síntoma más común del MM y puede aparecer mediante distintos mecanismos. Uno de los más comunes es la sustitución de la hematopoyesis normal por el clon mielomatoso, lo que interfiere en la producción habitual de eritrocitos (glóbulos rojos). También puede estar inducida por citocinas proinflamatorias como la IL-6, IL-1 y el TNF- α . En los pacientes con daño renal, además, contribuye el déficit de eritropoyetina producido por el propio riñón. Esta situación produce anemia que se percibe habitualmente como cansancio, falta de energía y fatigabilidad en esfuerzos cada vez menores. La anemia también puede sospecharse por la palidez de la piel, del lecho ungueal o de la conjuntiva ocular.

- **Astenia (fatiga)**

Está relacionada con la anemia que causa la enfermedad.

- **Infecciones recurrentes**

Las infecciones están relacionadas con un sistema inmunitario debilitado, provocado por la proliferación anormal de células plasmáticas, lo cual causa inmunosupresión.

- **Otros síntomas**

Otros síntomas menos frecuentes son los problemas renales y la hipercalcemia. Ambos se detectan en análisis de suero rutinario. La función renal puede verse comprometida, detectándose en análisis de sangre y manifestándose con hinchazón, fatiga o disminución de la producción de orina. Con respecto a la hipercalcemia, sus manifestaciones clínicas pueden ser poco específicas, como la falta de apetito, somnolencia, falta de energía o estreñimiento, pero pueden producir síntomas más alarmantes como náuseas y vómitos o somnolencia, que pueden llegar al estupor y al coma.

Puesto que la mayoría de estos síntomas en personas de avanzada edad pueden estar relacionados con otras patologías, como la artrosis, los problemas cardíacos o respiratorios, es importante determinar las proteínas en sangre y/o la orina para el diagnóstico temprano de MM y otras gammopatías monoclonales.

Epidemiología

El MM es el segundo tumor hematológico más frecuente y la segunda neoplasia hematológica más prevalente después del linfoma no Hodgkin⁹. No se considera una enfermedad hereditaria, pero la posibilidad de padecer un MM aumenta entre 1,5 y 5 veces en familias con algún miembro afectado. Se desarrolla principalmente en personas mayores, con una edad de diagnóstico promedio de 69 años, siendo poco común en individuos menores de 40 años⁹. También se ha observado una incidencia mayor en personas con sobrepeso, expuestas a ciertos agentes químicos, con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o que hayan padecido o padezcan alguna otra hemopatía maligna, como un linfoma no Hodgkin^{6,20}.

La incidencia del MM varía según la región geográfica. A nivel mundial, en 2022 se estimaron 188.000 casos²¹, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de aproximadamente 2,1 por 100.000 personas (IC95% 1,8 a 2,3) en 2016¹¹. Asia oriental y América del Norte representaron una quinta parte de todos los casos (21% y 19% respectivamente), seguidas de Asia meridional y central (11%) y Europa occidental (9%)²¹.

Los estudios poblacionales sobre la GMSI proceden de la población blanca o negra que vive en países occidentales y africanos. Uno de los estudios poblacionales más amplios de EE. UU. mostró que la prevalencia de la GMSI era del 3,2% en la población general caucásica de 50 años o más, mientras que la tasa era aún mayor en los afroamericanos, con un 3,7%²². Empleando métodos convencionales de detección de la proteína M, la prevalencia de GMSI en la población general mayor de 50 años es de un 3% y la tasa de progresión a MM es de un 1% al año²³. Según datos de EE.UU., la incidencia de MM es de 3-5 casos de cada 100.000 habitantes y año y representa el 1% de todas las neoplasias. La edad media al diagnóstico es 66-70 años y sólo un 15% de los pacientes con GMSI tienen menos de 50 años^{6,24}.

En Europa, se diagnostican aproximadamente 40 nuevos casos de MM por cada millón de habitantes y año. En España ello supone más de 3.000 nuevos diagnósticos cada año. El MM aparece característicamente en gente mayor, más de la mitad de los pacientes se diagnostican más allá de los 65 o 70 años, aunque puede afectar también a adultos jóvenes.

En España, según los datos de GLOBOCAN 2022, la prevalencia del MM en 5 años fue de 20,9 casos por 100.000 habitantes²⁵. De acuerdo con los datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer, se estima que 3.500 personas fueron diagnosticadas con MM en España en 2023²⁶. Su incidencia se sitúa entre 2,5 y 3,5 casos por cada 100.000 habitantes²⁷. Sin embargo, la incidencia estandarizada por edad es mayor, llegando a 6,8 casos por 100.000 habitantes²⁶.

Carga de la enfermedad

El MM constituye aproximadamente el 10% de las neoplasias hematológicas. El rango de edad en el momento del diagnóstico oscila entre los 66 y 70, por lo que es una enfermedad predominantemente asociada a la edad avanzada^{6,24}.

Según un documento publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en el año 2023, la supervivencia neta a los cinco años del diagnóstico de los pacientes con MM se sitúa en un 44,8% en hombres y en 51,2% en mujeres²⁸. A nivel mundial, en el 2021, se estimó una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1,37 por 100.000 habitantes²¹. En España, en el año 2022 la tasa de mortalidad bruta del MM fue de 4,4 casos por 100.000 habitantes, con una tasa ajustada por edad similar de 4,1 casos por 100.000 habitantes²⁷ representando un 1,8% de todas las muertes por cáncer²⁷.

No obstante, y aunque históricamente el MM se ha considerado una enfermedad incurable debido a su tasa de recidiva, en las últimas dos décadas el escenario terapéutico ha cambiado significativamente, con remisiones de la enfermedad mucho más duraderas²⁹. Sin embargo, el número de personas que padecen MM está creciendo y la población es especialmente difícil de tratar, debido principalmente a las enfermedades concomitantes y a la disfunción orgánica asociada al envejecimiento³⁰.

La carga económica asociada con el MM es sustancial y ha aumentado de forma constante desde el año 2000³¹. Un estudio basado en datos epidemiológicos de EE.UU. estimó que la carga económica asociada al MM en España asciende aproximadamente a los 950 millones de euros anuales. Sin embargo, esta cifra podría haber aumentado desde la publicación del estudio en 2018. De estos costes, se estima que la mayor proporción es atribuible a los ingresos hospitalarios, seguido de los servicios ambulatorios³².

1.3. Amiloidosis

Las amiloidosis son un conjunto heterogéneo de enfermedades que consisten en el plegamiento anómalo de una proteína precursora que se acaba depositando en forma de estructuras fibrilares en diversos órganos y sistemas (corazón, riñón, hígado, intestino, sistema nervioso, etc.), alterando su funcionamiento^{9,33,34}.

Se han descrito más de 30 proteínas implicadas en la aparición de las distintas variantes de amiloidosis. Las más comunes son la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) (generada por cadenas ligeras de las inmunoglobuli-

nas), la amiloidosis hereditaria por transtiretina (AhTTR) y la amiloidosis AA (asociada con trastornos inflamatorios crónicos y la proteína amiloide A en suero).

Respecto a la clínica de los pacientes, al menos dos tercios tienen afectación en dos o más órganos: corazón, hígado, riñones, nervios periféricos y tracto gastrointestinal. El corazón es uno de los órganos más afectados por la deposición de fibrillas y la implicación cardíaca es el principal determinante de la supervivencia. Los síntomas son inespecíficos y se derivan principalmente de la disfunción de los distintos órganos afectados por los depósitos. Los síntomas más habituales son proteinuria leve, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y alteraciones de la motilidad intestinal³⁴.

En la AL, el clon de células plasmáticas tiende a ser menos proliferativo y a secretar predominantemente, aunque no exclusivamente, cadenas ligeras libres (CLL) del tipo λ . La incidencia de la AL es baja, de 1 a 2 casos por millón, con una edad de inicio más temprana en comparación con el MM. Aunque suelen presentarse de manera independiente, aproximadamente el 10% de los casos de AL pueden coexistir con MM⁹.

La glicosilación de las cadenas ligeras es más frecuente en pacientes con AL y se asocia con mayor de riesgo de progresión a MM en pacientes con una GMSI¹.

2. Manejo actual del problema de salud

2.1. Criterios diagnósticos de las gammopatías monoclonales

En 2002, el grupo internacional de trabajo de mieloma (IMWG, *International Mieloma Working Group*), impulsó un consenso para establecer una clasificación única³⁵. De esta categorización destaca:

- Se diferenciaron el MM sintomático del MM indolente y la GMSI.
- Se unificaron conceptos que distinguían mieloma asintomático de MMq, de forma que en este sistema hay un único grupo de MM indolente.
- Para la definición de MM sintomático, se introduce el concepto de disfunción orgánica relacionada con mieloma precisando cuáles son las situaciones que deben considerarse síntomas.

En 2014, IMWG actualizó los criterios diagnósticos de las gammopatías monoclonales más frecuentes³⁶. En la tabla 2 se presentan las principales características.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de las gammopatías monoclonales según IMWG

| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES MÁS FRECUENTES |
|---|
| <p>Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI)</p> <ul style="list-style-type: none"> — Proteína M en suero <3 g/dL — Células plasmáticas clonales en MO <10% — Ausencia de daño orgánico: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y/o lesiones óseas o amiloidosis (atribuibles a una proliferación neoplásica de células plasmáticas) |
| <p>Mieloma quiescente (MMq)</p> <ul style="list-style-type: none"> — Proteína M en suero ≥3 g/dL o en orina ≥500 mg/24 horas y/o células plasmáticas clonales en médula ósea 10-60% — Ausencia de eventos definitorios de MM y de amiloidosis |
| <p>Mieloma Múltiple (MM)</p> <ul style="list-style-type: none"> — Células plasmáticas clonales ≥10% o plasmocitoma probado por biopsia — Uno o más eventos definitorios de mieloma: <ul style="list-style-type: none"> • Daño orgánico atribuible a una proliferación neoplásica de células plasmáticas, con manifestaciones clínicas que se agrupan bajo el acrónimo CRAB: hipercalcemia (<i>Calcium</i>), fallo renal (<i>Renal failure</i>), anemia (<i>Anemia</i>) y lesiones óseas (<i>Bone lesions</i>): • Biomarcadores de malignidad <ul style="list-style-type: none"> o Células plasmáticas clonales en médula ósea ≥60% o Ratio de CLL alterada/no alterada ≥100 (además la CLL de la cadena alterada debe ser ≥100 mg/L) o Presencia de > 1 lesión focal (>= 5 mm) en RMN |
| <p>CLL: Cadenas ligeras libres. MO: Médula ósea; MM: Mieloma múltiple. RMN: Resonancia magnética nuclear.</p> |

Fuente: Elaborado a partir de Agulló et al. 2024⁶.

2.2. Criterios diagnósticos del mieloma múltiple

El diagnóstico de MM se basa en la presencia de células plasmáticas clonales en la MO (≥10%) o una biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o extramedular y presencia de, al menos, un evento definitorio de MM, que incluye el daño orgánico atribuible al mieloma, denominado CRAB, y biomarcadores de malignidad en ausencia de CRAB (“SLiM-CRAB *criterio*”) ^{9,12,37,38}.

Junto a los criterios de sospecha CRAB, aparecen otras manifestaciones. Entre ellas las siguientes alteraciones analíticas¹⁸:

- Velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada
- Hiperuricemia
- Hiperproteïnemia y/o hipogammaglobulinemia y/o hipoalbuminemia
- Identificación de proteína M en suero y/o en orina

La presencia de una proteína M en suero y/o la orina es uno de los principales biomarcadores en pacientes con desórdenes celulares plasmáticos, como un indicador indirecto de la carga tumoral, ya sea en el momento del diagnóstico o para su monitorización durante el tratamiento³.

En el anexo 1 se presentan la clasificación de la MM en tres estadios, de acuerdo al Sistema Internacional de Estadificación.

2.3. Diagnóstico y seguimiento en el laboratorio clínico

Las células plasmáticas tumorales en las gammapatías monoclonales producen una Ig monoclonal anormal detectable en suero y/o orina, la cual se usa como marcador para diagnóstico y seguimiento⁶. El componente de estas Ig anormales se denomina proteína M y es considerado un biomarcador de la actividad proliferativa³⁹.

El patrón de proteína M secretado es único para cada paciente y normalmente se suele presentar como Ig intactas, aunque también se puede identificar únicamente el componente de la cadena ligera o en algunos casos como cadenas pesadas en suero¹⁰. Debido a la hipermutación y el reordenamiento VDJ (del inglés, *variable–diversity–joining rearrangement*), la Ig monoclonal producida por la alteración de células plasmáticas de cada paciente tiene una estructura y unas propiedades bioquímicas únicas, que permiten utilizarlo como biomarcador para evaluar signos de progresión en colaboración con la evaluación de daños en órganos, así como para seguir la respuesta al tratamiento dirigido^{39,40}.

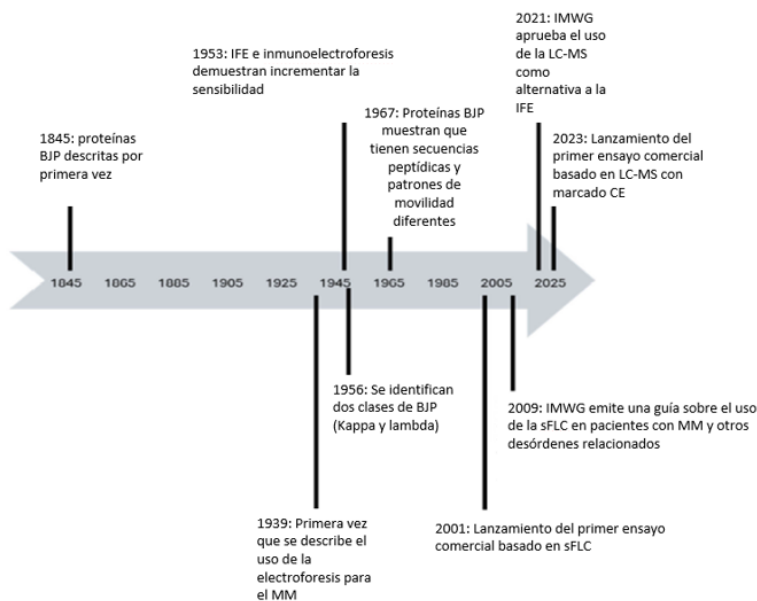
La detección y el control de la proteína M ha sido históricamente abordada a través de técnicas de laboratorio convencionales, como la electroforesis de proteínas séricas (EPS) y la electroforesis de inmunofijación (IFE) en suero, junto con la determinación de cadenas ligeras libres (CLL) en suero y la medición de Ig totales.

Como pruebas individuales, la medición de la CLL, la EPS y la IFE pueden detectar el 74%, 79% y 87% de las Ig monoclonales, respectivamente. Sin embargo, dada su heterogeneidad se necesita una combinación de pruebas para aumentar la capacidad diagnóstica⁹. En la actualidad, la detección y cuantificación de la proteína M se realiza por EPS (agarosa o capilar), y la confirmación y caracterización de las mismas por inmunoelectroforesis, IFE o inmunotipado (IT)⁶.

Los avances tecnológicos han impulsado la aparición de nuevas estrategias analíticas con el fin de identificar formas más sensibles, no invasivas y prácticas de monitorizar las respuestas terapéuticas en sangre periférica. Entre éstas destaca la espectrometría de masas (EM)^{6,9,41}.

En la figura 1 se resume la evolución de las pruebas disponibles para la detección y el seguimiento de cadenas ligeras monoclonales en pacientes con trastornos de las células plasmáticas⁴⁰.

Figura 1. Cronología de la evolución de las pruebas de laboratorio disponibles para la detección de CLL en trastornos de células plasmáticas



BJP: proteínas tipo *Bence Jones* (se refiere a las actualmente denominadas proteínas CLL monoclonales); CE: marcado de Conformidad Europea; IFE: electroforesis por inmunofijación; IMWG: *International Mieloma Working Group*; LC-MS: espectrometría de masas basada en cadenas ligeras; sFLC: ensayos de cadenas libres ligeras en suero; MM: mieloma múltiple.

Fuente: Elaborado a partir de Giles et al. 2024⁴⁰.

Descripción de los estudios séricos y de orina

En la tabla 3 se pueden consultar las pruebas de laboratorio utilizadas en la actualidad.

Tabla 3. Técnicas de laboratorio para la detección y cuantificación de la proteína M en las gammopatías monoclonales

| ANÁLISIS SÉRICOS | |
|--|---|
| Detección de la proteína M | La EPS es la prueba de detección tradicional para la detección de proteína M en suero. Puede realizarse en soporte sólido o mediante electroforesis capilar. |
| Identificación de la proteína M | <p>Cuando en la EPS se observa una banda anormal o adicional, es necesario confirmar e identificar el isotipo de la Ig mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> — IFE — IT <p>Ambos métodos combinan la separación de proteínas mediante electroforesis y la reacción inmunoquímica con anticuerpos específicos para las cadenas ligeras y pesadas (anti-γ, anti-α, anti-μ, anti-K, anti-λ). En caso de que se observe una reacción solo contra cadenas ligeras, la muestra debe tratarse con antisueros anti-δ, anti-ϵ, anti-κ libre y anti-λ libre.</p> <p>La EPS y la IFE se utilizan de forma consecutiva y complementaria en el diagnóstico de las gammopatías monoclonales. En este informe, la expresión EPS/IFE se empleará para referirse a los pacientes que hayan sido evaluados con ambas pruebas.</p> |
| Medida de la concentración de la proteína M | <p>Se realiza a partir de electroferograma:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Escaneo densitométrico: se realiza una lectura densitométrica del área delimitada en el electroferograma tras la realización del EPS en agarosa, que proporciona una estimación de la concentración de proteína M basada en la cantidad de colorante unido a la proteína. — Espectrofotometría UV: después de la EPS capilar, la medida del área delimitada se lleva a cabo mediante espectrofotometría directa en la región UV. Se basa en el hecho de que la absorbancia es directamente proporcional a la cantidad de enlace peptídico en la muestra. Es el método de medición más fiable. |
| Medición de Ig totales | <p>Se realiza mediante nefelometría y turbidimetría.</p> <p>Se basan en la formación de complejos inmunológicos antígeno-anticuerpo para determinar las concentraciones de Ig. Miden tanto las Ig monoclonales como policlonales, por lo que su uso diagnóstico para la identificación de proteína M no se recomienda.</p> |

| ANÁLISIS SÉRICOS | |
|--|--|
| Ensayos de CLL en suero (del <i>serum Free Light Chain</i>, sFLC) | <p>El test sFLC consiste en la cuantificación de las CLL circulantes κ y λ mediante el uso de anticuerpos específicos. Estos ensayos miden la cantidad total de CLL κ y λ en suero. Se basan en la medida indirecta de una relación sesgada entre los dos isotipos de CLL para inferir la presencia de producción clonal de cadenas libres circulantes. Esto significa que estos reactivos se unen específicamente a las cadenas libres circulantes en contraste con los reactivos de cadenas ligeras totales que se utilizan en los ensayos estándar de IFE en suero, que se unen tanto a las CLL como a las cadenas ligeras unidas a las cadenas pesadas.</p> <p>Los ensayos de tipo sFLC permiten la detección y cuantificación relativa de las proteínas M; mientras que la IFE proporciona información acerca del isotipo μ.</p> |
| EM | <p>Su aplicación y utilidad clínica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales está en desarrollo. Se basa en el hecho de que la proteína M de cada paciente tiene una masa molecular única y específica que puede utilizarse como marcador tumoral.</p> <p>Detecta e identifica proteína M, distinguiendo con precisión entre los anticuerpos monoclonales terapéuticos y la proteína M tumoral del paciente.</p> |
| ANÁLISIS DE ORINA | |
| <p>El objetivo es detectar e identificar la presencia de CLL monoclonal. Su presencia debe confirmarse mediante un método inmunoquímico. Los métodos para identificar la proteína M sérica (IFE, IT) también pueden utilizarse para la orina con adaptaciones.</p> | |
| <p>Este tipo de análisis proporciona información útil sobre si la enfermedad renal subyacente se debe a una disfunción glomerular o tubular.</p> | |
| <p>CLL: Cadenas ligeras libres; EPS: Electroforesis de proteínas séricas; IFE: Inmunofijación; IT: Inmunotipado; Ig: Inmunoglobulina; sFLC: Cadenas ligeras libres en suero; UV: Ultravioleta.</p> | |

Fuente: Elaborada a partir de Agulló et al. 2024, García de la Rosa et al. 2024, Aguilar et al. 2024, Murray et al. 2021^{6,9,18,40,42-44}.

2.4. Tratamiento de MM

La supervivencia de los pacientes con MM ha aumentado en los últimos 20 años gracias a la evolución en su tratamiento^{6,45}. Cuando un paciente es recién diagnosticado de MM, se valora si es candidato a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) evaluando la edad, las comorbilidades y el estado de la enfermedad³⁷. El TAPH en el MM forma parte de la secuencia del estándar de tratamiento en pacientes de nuevo diagnóstico menores de 70 años y sin comorbilidades. Las fases son las siguientes¹⁸:

- Fase de evaluación del paciente
- Recogida de las células madre: se usan factores de crecimiento de colonias granulopoyéticas (G-CSF, del inglés, *Granulocyte colony-stimulating factor*) o quimioterapia.
- Tratamiento de inducción: trata eliminar o reducir las células cancerosas. El objetivo es eliminar en lo posible la enfermedad subyacente. Los esquemas más habituales incluyen un inhibidor del proteosoma, un inmunomodulador, un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (AcMOanti-CD38) y esteroides.
- Fase de acondicionamiento: prepara la MO para recibir el injerto. Incluye la administración de quimioterapia y/o radioterapia, así como inmunosupresores. El acondicionamiento básico se hace con melfalán.
- Infusión o trasplante de los progenitores hematopoyéticos por vía intravenosa, tras la finalización del tratamiento quimioterápico y/o radioterápico.
- Tratamiento de mantenimiento: tiene como objetivo profundizar la respuesta del trasplante, tratando de eliminar la enfermedad residual y prolongar la respuesta y supervivencia global.

Con las terapias posteriores de mantenimiento se busca evitar recaídas y mejorar la calidad de vida del paciente. Las opciones autorizadas y financiadas son la lenalidomida y el interferón α -2b. Otras opciones no autorizadas ni financiadas son el uso de bortezomib, talidomida y esteroides, todas ellas de bajo coste^{18,37}.

Los pacientes no candidatos a TAPH son un grupo heterogéneo por su edad y presencia de comorbilidades³⁷. En estos casos, los tratamientos recomendados como primera elección son:

- Daratumumab más bortezomib, melfalán y prednisona (Dara-VMP)
- Lenalidomida y dexametasona como tratamiento continuo (Rd)
- Bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD)
- Daratumumab más lenalidomida y dexametasona (Dara-Rd)

Otras opciones de tratamiento de segunda y tercera elección son:

- Melfalán, prednisona y bortezomib (VMP)
- Melfalán, prednisona y talidomida (MPT)

- Bendamustina y prednisona (BP)
- Bortezomib y dexametasona (VD), melfalán y prednisona (MP) o ciclofosfamida y prednisona

En los esquemas que incluyan melfalán se recomienda reducir la dosis inicialmente hasta tolerarla¹⁸.

Los pacientes con MM alternan fases de respuesta al tratamiento con recaídas sucesivas hasta alcanzar un estado de refractariedad de la enfermedad. El tratamiento en esos casos debe individualizarse, considerándose las características de cada paciente y su respuesta previa⁶.

En la actualidad hay nuevos fármacos en estudio (selinexor, venetoclax, melflufen, iberdomida), así como tratamientos basados en la inmunoterapia. Por ejemplo, los anticuerpos biospecíficos BiTEs (del inglés, *Biespecific T cell Engager*).

Para consultar los esquemas de tratamiento en pacientes recién diagnosticados, así como los esquemas de tratamiento de pacientes con recaídas se recomienda consultar la Guía de Mieloma Múltiple de 2024 con el aval científico del Grupo Español de Mieloma³⁷.

La identificación y cuantificación de la proteína M durante el tratamiento de la enfermedad permite hacer un seguimiento del grado de respuesta al mismo. Especialmente con el fin de identificar la posible presencia de enfermedad mínima residual (EMR).

2.5. Tratamiento del MMq

El MMq es considerado una etapa intermedia entre el GMSI y la forma maligna MM con una evolución variable.

- Los pacientes con alto riesgo de progresión a MM sintomático (>50% a los 2 años) deben ser informados y valorados individualmente. De acuerdo a la Hematoguía Mieloma v5.2 del Grupo de Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León¹⁸, es posible iniciar un tratamiento siguiendo los estándares del MM sintomático, ya que los pacientes pueden beneficiarse del inicio de tratamiento precozmente TAPH, antes de cumplir los criterios de MM sintomático. También se recomienda tratamiento con lenalidomida y dexametasona para evitar daño orgánico y mejorar su supervivencia global.
- Los pacientes de MMq de bajo riesgo no deben iniciar tratamiento¹⁸.

2.6. Tratamiento de la amiloidosis AL

El tratamiento puede ayudar a controlar los signos y síntomas de AL, así como limitar una mayor producción de la proteína amiloide³⁴.

Los pacientes con AL son tratados de manera similar al MM con TAPH y quimioterapia, cuyo objetivo es reducir la producción de la proteína amiloide anómala. Sin embargo, estos tratamientos no actúan contra el amiloide ya depositado.

Por otro lado, es necesario abordar las complicaciones derivadas de la afectación orgánica, especialmente cuando hay compromiso cardíaco o renal.

3. Descripción de la tecnología bajo evaluación

3.1. Espectrometría de masas (EM)

Como se ha mencionado previamente, en los últimos años se han investigado nuevas técnicas con mayor sensibilidad en la detección de proteína M, que además puedan ser realizadas a partir de muestras fáciles de obtener, como es la sangre periférica.

El uso de la EM para el estudio de la proteína M en suero se basa en la capacidad de distinción con precisión entre los anticuerpos monoclonales terapéuticos y la proteína M tumoral del paciente. La EM proporciona información cualitativa, detectando específicamente la proteína M, y discrimina entre Ig en función de su relación masa-carga (m/z). Por tanto, la EM tiene potencial para incrementar la proporción de pacientes con enfermedad serológicamente medible^{6,9,39,40}.

El comité de EM del IMWG respaldó el uso de la EM para ayudar a distinguir los anticuerpos terapéuticos de las proteínas M endógenas en los trastornos de las células plasmáticas⁴³. No obstante, su aplicación en la práctica clínica es limitada debido a su alto coste y requerimiento de conocimientos especializados.

Se han descrito dos metodologías de EM para evaluar la concentración de proteína M en sangre periférica que difieren en el analito usado: el enfoque del péptido clonotípico (con un límite de detección de la proteína M=0,001 g/L) y la aproximación que utiliza distribuciones totales de masa de las LC de Ig intacta (límite de detección de proteína M=0,01 g/L)⁴³. En el Anexo 2 se puede ampliar información sobre ambos métodos.

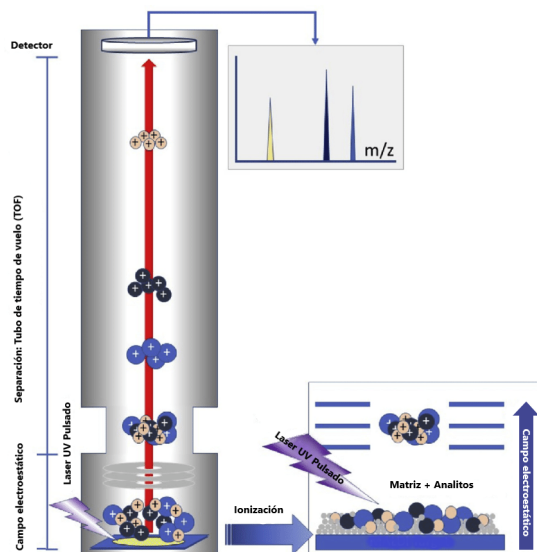
En esta última aproximación, existen dos técnicas usadas habitualmente con muestras biológicas líquidas y sólidas: la ionización por electrospray (ESI) y la desorción/ionización por láser asistida por una matriz-tiempo (MALDI-TOF, *matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight*). Es en esta última en la que se centra este informe de evaluación.

Otros métodos de EM, como ESI, muestra dificultades para identificar proteína M, ya que fragmentan las moléculas grandes y requieren más procesamiento para identificar inmunoglobulinas completas.

Descripción de la tecnología MALDI-TOF

EM MALDI-TOF es una técnica de ionización suave utilizada en EM, que permite el análisis de biomoléculas (ej. proteínas, péptidos) y moléculas orgánicas grandes, las cuales tienden a fragmentarse al ser ionizadas por otros métodos convencionales (figura 2). En la actualidad existen dos ensayos basados en la espectrometría de masas que combina cromatografía líquida con MALDI-TOF (EM-LC MALDI-TOF) disponibles para uso clínico: MASS-FIX y EXENT®⁴⁰.

Figura 2. Metodología de EM de tipo MALDI-TOF



Fuente: Elaborado a partir de Agulló et al. 2024⁶.

El primer ensayo, MASS-FIX, desarrollado por la Clínica Mayo, ha reemplazado la IFE en esta institución. Proporciona información

adicional relevante en aquellos pacientes sin EMR detectable mediante citometría de flujo de alta sensibilidad (NGF, del inglés *Next Generation Flow*) y la secuenciación masiva de nueva generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequencing*)⁴⁰.

Por otro lado, la solución EXENT® (anteriormente conocido como QIP-MS, nombre del prototipo de investigación) es el primer ensayo comercializado basado en espectrometría de masas MALDI-TOF EM-LC que ha sido aprobado para uso clínico y es objeto de este informe⁴⁰. Ha sido desarrollado por *The Binding Site Ltd*⁴⁶.

Tanto MASS-FIX como EXENT® son capaces de identificar, isotipar y cuantificar la proteína M mediante el aislamiento de las cadenas pesadas (IgG, IgA, IgM) y las cadenas ligeras totales (κ y λ) de las Ig⁶. Sin embargo, existen diferencias técnicas entre los dos⁴⁰.

EXENT® se presenta como un sistema de EM diseñado para ayudar en el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento de los pacientes con gammopatías monoclonales malignas, incluido el MM y la AL^{1,46,47}. El ámbito de análisis en el que se centra es principalmente el ámbito hospitalario terciario.

Otra potencial aplicación de EM MALDI-TOF EXENT® es la medición de la EMR. Actualmente, la EMR se evalúa mediante la cuantificación de células plasmáticas clonales en aspirados de MO, utilizando metodologías celulares como la citometría de flujo multiparamétrica de última generación (*Next generation flow cytometry*) y moleculares (secuenciación de nueva generación, NGS (del inglés, *Next Generation Sequence*). Los ensayos de EMR basados en MO siguen siendo el estándar de referencia para la monitorización de la EMR debido a su mayor sensibilidad. Sin embargo, estas técnicas, además de ser laboriosas y requerir personal altamente cualificado, precisan de un procedimiento invasivo para la obtención de muestras mediante aspirado de MO. Este procedimiento requiere de sedación-anestesia, puede presentar complicaciones y, de utilizarse de forma repetida, puede afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes⁴⁸.

Además, la infiltración de la MO por células plasmáticas puede ser “parcheada”, por lo que puede generar una variabilidad basada en la localización de la punción y no reflejar el estado de la enfermedad subyacente⁴⁸. Los ensayos de EM MALDI-TOF EXENT® podrían proporcionar una herramienta útil para reducir la frecuencia de las evaluaciones de EMR basadas en MO en pacientes que han logrado negatividad de EMR, aunque en la actualidad parece que no hay evidencia suficiente para sugerir que la tecnología de EM MALDI-TOF pueda sustituir completamente estas pruebas⁴⁰.

Objetivos

1. Objetivo general

El objetivo general de este Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias es evaluar la evidencia científica sobre: la eficacia/efectividad, seguridad, utilidad clínica, aspectos económicos y aspectos éticos, legales, organizativas, sociales y ambientales (ELOSA) de la espectrometría de masas de tipo EM MALDI-TOF de cadenas ligeras (MALDI-TOF EM-LC) en el proceso diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammapatías monoclonales malignas, principalmente pacientes con MM y amiloidosis, respecto a las técnicas usadas rutinariamente en la práctica clínica.

Aunque inicialmente en el protocolo el estudio se planteó desde una perspectiva de gammapatías monoclonales malignas, tras debatirlo con la solicitante del informe se decidió centrar únicamente en aquellos pacientes con MM y amiloidosis; por ser ambos los que presentan una mayor carga asistencial y, por extensión, económica al sistema. Para otro tipo de pacientes, como aquellos con GMSI, aunque podría ser una técnica interesante para su seguimiento, ya que permitiría la detección de modificaciones post-traduccionales asociadas a su progresión a MM o amiloidosis, se descarta su uso por su alto coste.

Es necesario recalcar que el análisis de la evidencia se centró en la plataforma EM MALDI-TOF EXENT®, ya que es la única que cuenta con marcado de Conformidad Europea para test de diagnóstico *in vitro* (CE-IVD) de los dos tipos de ensayos disponibles para uso clínico: EXENT® y MASS FIX.

2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos del informe se centran en evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la técnica EM MALDI-TOF EXENT® para:

- El diagnóstico inicial de gammapatías monoclonales malignas, principalmente pacientes con MM y amiloidosis, que hayan obtenido previamente un resultado negativo para las pruebas EPS e IFE (EPS/IFE).
- La monitorización de la respuesta al tratamiento y detección precoz de recaídas o progresiones, en pacientes con gammapatías

monoclonales malignas, principalmente pacientes con MM y amiloidosis, que hayan obtenido previamente un resultado negativo para EPS/IFE.

- La monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con gammapatías monoclonales malignas, principalmente pacientes con MM, que se encuentran en tratamiento con anticuerpos monoclonales que puedan interferir en la detección de la proteína M por técnicas electroforéticas.
- Asimismo, identificar las consideraciones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales (ELOSA) de la EM MALDI-TOF.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de las necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de tecnologías sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS), RedETS. Asimismo, también se dirige a los profesionales del ámbito hospitalario terciario responsables del manejo de pacientes con gammapatías malignas.

Metodología

1. Pregunta de investigación

La pregunta de investigación planteada en este informe contempla varios aspectos referentes a la caracterización de la proteína M mediante la técnica EM MALDI-TOF en el contexto del diagnóstico inicial, monitorización y detección precoz de recaídas y progresiones de pacientes con gammopatías monoclonales malignas, especialmente el MM y amiloidosis. Asimismo, se pretende identificar los aspectos económicos, así como cuestiones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales (ELOSA) asociadas al uso de esta técnica. Debido a que el único ensayo que usa este tipo de tecnología disponible comercialmente y con marcado CE es la plataforma EM MALDI-TOF EXENT®, la evaluación se centró en el uso de este dispositivo.

Se formuló una pregunta de investigación, estructurada en formato PICO (población, técnica diagnóstica, técnica de comparación, resultados) en los siguientes términos:

Población:

- Pacientes con gammopatías monoclonales malignas especialmente aquellos con sospecha de MM (M9732/3), o amiloidosis (9769/1), en los que se haya obtenido previamente un resultado negativo por electroforesis (EPS/IFE).
- Pacientes con diagnóstico previo de una gammapatía maligna (M9732/3), especialmente pacientes con MM, que se encuentran en periodo de seguimiento y/o monitorización de respuesta a un tratamiento y en los que se ha obtenido anteriormente un resultado negativo por electroforesis (EPS/IFE).
- Pacientes en seguimiento de la respuesta a un tratamiento para el MM basado en el uso anticuerpos monoclonales terapéuticos con posibles interferencias para su detección por los métodos convencionales (EPS/IFE).

Intervención: Espectrometría de masas de tipo MALDI-TOF EM-LC (en el informe se denominará EM MALDI-TOF).

Comparador: Métodos convencionales para la identificación de proteínas M: electroforesis (EPS) e inmunofijación (IFE).

Resultados:

- Eficacia/efectividad: precisión de la prueba diagnóstica, en términos de sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad positivo y negativo, concordancia con la prueba de referencia. Concordancia clínica.
- Seguridad: efectos adversos y complicaciones relacionadas con el proceso diagnóstico.
- Utilidad clínica, capacidad para guiar la toma de decisiones: iniciar/descontinuar tratamiento (plan terapéutico), realizar otra prueba diagnóstica, tiempo de seguimiento.
- Aspectos económicos: ratio de coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad, beneficio incremental neto; uso de recursos y costes.
- Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales, ambientales (ELOSA):
 - Experiencia del paciente: tiempo de espera de diagnóstico, dolor, calidad de vida (incertidumbre, falsos positivos, etc.).
 - Aceptabilidad de la prueba EM MALDI-TOF para la respuesta al tratamiento y para la detección precoz de recaídas o progresiones.
 - Equidad en el acceso a la prueba EM MALDI-TOF.
 - Factibilidad y aspectos organizativos: barreras y facilitadores de la implementación, cambios en los procesos o flujo de trabajo, planificación, requerimientos tecnológicos necesarios, necesidades informativas y formativas de pacientes y profesionales sanitarios.
 - Uso de sustancias tóxicas o susceptibles de generar toxicidad ambiental, producción de residuos y consumo energético medido en emisiones de gases de efecto invernadero (GEI) generados por la tecnología a evaluar.

Diseño de estudios:

- Eficacia/efectividad y seguridad: revisiones sistemáticas (RS) de estudios de pruebas diagnósticas, RS de ensayos clínicos contro-

lados y aleatorizados, RS de estudios clínicos controlados sin aleatorización, RS estudios de cohortes y los estudios originales de los diseños descritos, incluidos los estudios transversales.

- Aspectos económicos: evaluaciones económicas completas (de tipo coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o minimización de costes). Si no se identificasen evaluaciones económicas completas, se considerará la posibilidad de incluir evaluaciones económicas parciales realizadas en España. Los estudios pueden ser evaluaciones económicas sobre ensayos controlados aleatorizados y/o estudios basados en modelos de decisión. Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas. Estudios de análisis de impacto presupuestario.
- Aspectos ELOSA: RS de estudios cualitativos y/o metodología mixta, revisiones de alcance, revisiones realistas, estudios observacionales, estudios basados en metodología mixta o metodología cualitativa sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con la tecnología a evaluar.

Aspectos no cubiertos:

En este informe no se abordaron los resultados de aquellos pacientes excluidos de los grupos descritos como mieloma por el CIE-10, como, por ejemplo, mieloma solitario o plasmocitoma solitario (M9731/3). También se excluyeron aquellos pacientes diagnosticados de gammapatías monoclonales de significado incierto (M9765/1), otras gammapatías monoclonales malignas que no sea categorizado como MM o amiloidosis, como la Macroglobulinemia de Waldenström o la enfermedad de cadenas pesadas o enfermedad pre-maligna con alto riesgo de evolucionar hasta el MM.

2. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica de manera unificada para incluir los aspectos clínicos, ELOSA y económicos consultando las siguientes fuentes de información: Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Library, International HTA Database, Psycinfo, Cinhal, CRD_NHS. Además, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en curso: ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica para cada fuente de información consultada utilizando términos de lenguaje libre y descriptores

adaptados a cada una de las bases de datos consultadas. Se describen las estrategias de búsqueda bibliográfica y las fuentes de información consultadas en el anexo 4 (Anexo 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica). Los resultados de la búsqueda fueron incluidos en el gestor bibliográfico EndNote.

La fecha de inicio de la búsqueda se limitó desde el año 2015 (fecha aproximada de la aplicación de la EM MALDI-TOF en el diagnóstico de la MM⁴⁹ hasta noviembre 2024. En septiembre de 2025 se actualizó la búsqueda bibliográfica. Se crearon alertas bibliográficas hasta el cierre de la edición de este informe con el objetivo de identificar los estudios relacionados y que pudieran haber sido publicados en este periodo de tiempo. Únicamente se incluyeron trabajos publicados en inglés, castellano y francés.

Además, se llevó a cabo una búsqueda inversa en las referencias de los artículos identificados e incluidos en el informe y una búsqueda no sistemática de literatura gris para la elaboración del apartado introductorio.

3. Criterios de selección de estudios

Se empleó el software de gestión de referencias EndNote, para la gestión de todas las referencias bibliográficas recuperadas. Tras eliminar los duplicados, los estudios fueron revisados por pares, inicialmente mediante la lectura de título y resumen. Los estudios solicitados a texto completo fueron revisados por pares y, en caso de cumplir con los criterios de inclusión, fueron seleccionados como fuente de evidencia. En caso de discordancia entre los dos revisores, se trató de encontrar un consenso y en los casos en los que no fue posible, se contó con un tercer revisor cuyo posicionamiento fue el adoptado.

Los criterios de selección de los estudios fueron:

Criterios de inclusión:

Población: pacientes con diagnóstico o sospecha de gammapatías monoclonales malignas, únicamente el MM (M9732/3) y amiloidosis (M9769/1).

Intervención: espectrometría de masas tipo MALDI-TOF, en concreto la tecnología EXENT® (o su prototipo de investigación QIP-MS), ya que es el único dispositivo disponible comercialmente con marcado CE para este uso.

Comparador: EPS e IFE.

Tipo de estudios: (ver apartado 1 de Metodología, “Pregunta de Investigación” donde se recogen los diseños de estudios que se han considerado).

Criterios de exclusión:

Población: pacientes con gammopatías de significado incierto (M9765/1). Pacientes excluidos de los grupos descritos como mieloma por el CIE-10, como, por ejemplo, mieloma solitario o plasmocitoma solitario (M9731/3). Otras gammopatías monoclonales malignas: macroglobulemia de Waldenström o primaria.

Comparador: otras técnicas de diagnóstico cuyas indicaciones no son de primera línea habitual en el SNS o bien no se encuentran dentro de la categoría de sistemas basados en muestra con suero, como pruebas de imagen, test en orina, biopsias/aspirados en médula ósea.

Tipo de estudio: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, estudios realizados en animales. Con respecto a los aspectos económicos, quedaron excluidas las evaluaciones económicas parciales no realizadas en el contexto español.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica y el proceso de selección se representaron gráficamente mediante un diagrama de flujo PRISMA.

4. Extracción de datos

La información relevante de los estudios se extrajo de manera uniforme y se presentó en tablas de síntesis de la evidencia elaboradas y adaptadas a partir de las proporcionadas por la herramienta de Lectura Crítica (FLC 3.0)⁵⁰. La extracción de datos se realizó por una investigadora, y fue revisada por otra investigadora.

Se recopiló información propia de cada estudio (primer autor, año, diseño estudio, lugar y periodo de realización), características de los pacientes (enfermedad, intervención/indicador objeto de evaluación, comparador e intervención de referencia), resultados, conclusiones de los autores y comentarios de los revisores.

5. Evaluación de la calidad de los estudios

La valoración de la calidad fue realizada por una investigadora, y auditada por otra investigadora. Las discrepancias se resolvieron por discusión. Debido al diseño de los estudios propuestos en la pregunta PICOT, se decidió no aplicar la herramienta QUADAS-2⁵¹ para la valoración del riesgo de sesgo para estudios de pruebas diagnósticas. En su lugar, se aplicó la herra-

mienta específica para estudios de precisión diagnóstica de la Ficha de Lectura Crítica (FLC 3.0)⁵⁰. Esta herramienta de valoración de la calidad consta de 6 áreas: pregunta de investigación claramente definida, método de estudio que minimiza sesgos, resultados correctamente sintetizados y descritos, conclusiones justificadas, descripción adecuada de los conflictos de intereses y financiación del estudio, y resultados generalizables a la población y contexto de interés. Para cada una de las áreas, se valoró si el estudio daba un resultado adecuado, inadecuado, parcialmente adecuado o sin información. Cada estudio recibió una valoración global de calidad que podía ser alta, media, baja o no valorable; esta valoración global se obtuvo a partir de la valoración del área de método, y de la mayoría de respuestas del resto de áreas, siguiendo las recomendaciones de la tabla 4.

Tabla 4. Dominios de evaluación de la Ficha de Lectura Crítica (FLC 3.0)

| | ÁREA DE 'MÉTODO': SI | ÁREA DE 'MÉTODO': PARCIALMENTE | ÁREA DE 'MÉTODO': NO |
|--|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| Mayoría resto áreas: SI | Calidad Alta | Calidad Media | Calidad Baja |
| Mayoría resto áreas: PARCIALMENTE | Calidad Media | Calidad Media | Calidad Baja |
| Mayoría resto áreas: NO | Calidad Baja | Calidad Baja | Calidad Baja |
| No valorable: cuando se ha respondido 'Sin información' en el área de 'Método' o en la mayoría de las áreas por lo que no es posible valorar la calidad del estudio | | | |
| Fuente: Elaboración propia a partir de la Ficha de Lectura Crítica (FLC 3.0) ⁵⁰ . | | | |

Dadas las características de este informe centrado en el diagnóstico, no se ve necesaria la determinación de la importancia relativa de los desenlaces. La valoración de la calidad de la evidencia se realizó adaptando los principios de la metodología GRADE (del inglés *Grading of Recommendations, Assessment and Evaluation*) para las cuestiones de precisión diagnóstica^{52,53}. A partir de las tablas de síntesis de la evidencia, se elaboraron tablas de resumen de los hallazgos (*summary of findings*) para cada desenlace de interés mediante la herramienta GRADEpro⁵⁴.

En los desenlaces de precisión diagnóstica, la calidad de la evidencia de partida sería alta de disponer de estudios adecuados de precisión diagnóstica que reclutaran un grupo de participantes con un diagnóstico poco claro, representativos de la población diana y que fueran evaluados mediante un estándar de referencia⁵⁵. Se disminuyó un nivel la certeza por limitaciones metodológicas de aquellos estudios incluidos no presentasen estas características.

Para cada desenlace considerado, la calidad de partida disminuyó cuando se identificaron limitaciones en los dominios evaluados (calidad de

los estudios, inconsistencia, aplicabilidad de la evidencia a la pregunta, imprecisión de las estimaciones y riesgo de sesgo de publicación). Así, la calidad de la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces priorizados podía ser finalmente moderada, baja o muy baja.

6. Síntesis de los resultados

La síntesis de la evidencia se estableció y estructuró en función del tipo de resultados: aspectos clínicos (precisión diagnóstica, utilidad clínica y seguridad), económicos y ELOSA. Debido a la alta heterogeneidad clínica y metodológica, se descartó la realización de una síntesis cuantitativa mediante metaanálisis.

7. Participación de actores de interés: pacientes, profesionales sanitarios e industria

Se planteó la realización de un proceso de consulta a pacientes, profesionales sanitarios, gestores e industria con el objetivo contextualizar los resultados de la evidencia científica disponible que permitieran explorar los aspectos relevantes frente a la posible incorporación de la tecnología evaluada en nuestro ámbito.

Se contactó con profesionales sanitarios implicados en la atención de personas con MM, quienes participaron en su revisión externa.

La implicación de pacientes, cuidadores o representantes de pacientes afectados por gammapatías monoclonales malignas fue planteada desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se estableció contacto con las federaciones de asociaciones de pacientes: Foro Español de Pacientes (FEP) y Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP). Además, se contactó con las asociaciones: Asociación de Personas y Enfermedades Raras de Aragón (PERA) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). También se contactó con la Escuela de Salud de Aragón. El contacto con profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes se estableció con el objetivo de explorar tanto los impactos organizativos relacionados con el itinerario asistencial como los impactos en la calidad de vida de las personas afectadas con gammapatías monoclonales malignas, especialmente de aquellas con MM.

El contacto con la industria se realizó a través del Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN). Se contactó con la sede de *ThermoFisher Scientific en España* solicitando información, especialmente sobre las características de la tecnología relacionadas con el uso de recursos asistenciales, organizativos y para evaluar los posibles impactos ambientales y económicos de la incorporación de la misma. Para ello, el equipo técnico del IACS desarrolló un formulario *ad hoc* denominado ECO2.

8. Generación de resumen en inglés

Para la generación del resumen en inglés se utilizaron como ayuda herramientas de traducción automática, como el chatbot de Translator AI dentro de la aplicación ChatGPT. La traducción fue supervisada, y corregida cuando fue necesario, por el equipo elaborador del informe.

Resultados

1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se recuperaron un total de 311 referencias bibliográficas, que fueron cargadas y cribadas en el *software* de gestión de referencias EndNote. Del total, 268 referencias fueron descartadas tras la lectura del título y resumen, seleccionándose 43 citas para su lectura a texto completo. Adicionalmente, se incluyeron 2 referencias por búsqueda inversa, por lo que en total se examinaron 45 referencias a texto completo. Una vez concluida la lectura, se excluyeron 41 referencias y 4 estudios fueron incluidos en el análisis de la evidencia. En el anexo 5 se muestra el diagrama de flujo que describe los procesos de identificación y selección de estudios (Anexo 5. Diagrama de flujo de referencias). Las 41 referencias revisadas a texto completo y excluidas se presentan en el anexo 6 (Anexo 6: Estudios excluidos y motivo de exclusión) indicando su principal motivo de exclusión.

Los cuatro estudios incluidos abordaron aspectos clínicos. Estos son cohortes longitudinales y estudios transversales derivados de ensayos clínicos, diseñados con objetivos diagnóstico y pronóstico, por lo que se obtuvieron también las publicaciones de resultados de los ensayos, a fin de completar la información reportada en los estudios incluidos.

No se recuperó ningún estudio relacionado con aspectos económicos ni sobre los dominios de aspectos ELOSA.

Entre el conjunto de estudios excluidos, destacan dos trabajos^{56,57} que reportan resultados de la tecnología EM MALDI-TOF EXENT® en comparación con EPS/IFE. Campbell 2021 es un estudio transversal que analizó con la plataforma EM MALDI-TOF EXENT® 11 muestras de un cribado rutinario de gammapatías monoclonales, todas ellas con resultado negativo por EPS y positivo para IFE. Este estudio se excluyó por población inadecuada, al no estar centrado en pacientes con gammapatías malignas⁵⁶. El estudio de Khoury et al. 2022 es de una cohorte prospectiva que analizó con la plataforma EM MALDI-TOF EXENT® y EPS/IFE a 7.622 muestras de individuos de alto riesgo participando en un cribado poblacional para detectar GMSI. Este estudio excluía los participantes con diagnóstico hematológico maligno y se excluyó por población inadecuada, al no estar centrado en pacientes con gammapatías malignas⁵⁷.

La síntesis de la evidencia se estableció y estructuró en función del tipo de resultados.

2. Aspectos clínicos: precisión diagnóstica de la técnica

2.1. Características de los estudios incluidos

A continuación, se indican algunas de las características demográficas y clínicas de los estudios incluidos. También se especifica la técnica objeto de estudio, así como las pruebas que han sido empleadas como grupo comparador y el tipo de desenlaces evaluados.

- **Diseño:** los cuatro estudios son análisis secundarios de ensayos clínicos. En Puig et al. 2022¹ se incluyen los primeros 223 participantes del ensayo PETHEMA/GEM2012 (48,7% del total), mientras en el trabajo desarrollado por Mai et al. 2023² no especifica los criterios de selección de 480 participantes del ensayo GMMG-MM5 (95,2% del total). En el estudio de Ortiz de Landazuri et al. 2024³ se incluyen los 30 participantes del ensayo CARTBCMA-HCB-01 más 3 pacientes por indicación de uso compasivo y en el estudio llevado a cabo por Kubicki et al. 2024⁴ analiza los 138 pacientes del estudio ATLAS (76,7% del total) para los que se dispone de al menos una muestra sérica evaluable por EM. Los estudios recuperados se llevaron a cabo en España^{1,3}, Polonia, Estados Unidos⁴ y Alemania².
- **Participantes:** los participantes de los estudios son 223 y 480 pacientes recién diagnosticados de MM en Puig et al. 2022 y Mai et al. 2023, respectivamente^{1,2}. Estos participantes no habían recibido tratamiento previo y fueron tratados con quimioterapia, anticuerpos monoclonales terapéuticos (t-mAbs), y TAPH durante los ensayos. En el estudio de Ortiz de Landazuri et al. 2024, se incluyen 33 pacientes con MM refractario, que ya habían recibido tratamiento previo (100% con t-mAbs y 90% con trasplante de progenitores hematopoyéticos), y que recibieron tratamiento CAR-T con ARI0002h durante el ensayo. En el trabajo de Kubicki et al. 2024, se analizaron 138 participantes con nuevo diagnóstico de MM y que han recibido inducción (82,2% con t-mAbs) y TAPH, y que son aleatorizados a mantenimiento con lenidomida o lenidomida y anticuerpos monoclonales⁴. La mediana de edad de los participantes de los cuatro estudios era de 58 años.
- **Técnica diagnóstica EM MALDI-TOF:** los 4 estudios incluidos en el análisis utilizaron la plataforma de solución EM MALDI-TOF EXENT® con los tres elementos que la conforman: el dis-

positivo EXENT-iP500 para la purificación de inmunoglobulinas; el dispositivo EXENT-iX500 para la desorción/ionización láser asistida por matriz-tiempo de vuelo; y el programa EXENT-iQ500 para el análisis de resultados.

El objeto de aplicación de la técnica EM MALDI-TOF EXENT® era monitorizar la respuesta al tratamiento mediante la detección de proteína M en distintos puntos temporales del proceso terapéutico, y determinar el valor pronóstico de estas mediciones en cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP). Aunque los 4 estudios realizan la EM MALDI-TOF con la plataforma EXENT®, en uno de ellos este se ha combinado explícitamente con el ensayo CLL-EM¹, que emplea antisueros policlonales específicos para las cadenas libres κ y λ . Por tanto, la técnica diagnóstica aplicada es:

- EM MALDI-TOF EXENT®: detecta las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgD, y el total de cadenas κ y λ . Esta es la técnica reportada por Mai 2023², Ortiz de Landazuri 2024³ y Kubicki 2024⁴.
- EM MALDI-TOF EXENT & CLL-EM: al combinar EM MALDI-TOF EXENT® con CLL-EM, es posible detectar, además de las anteriores, las cadenas libres κ y λ (que ya están incluidas en las totales κ y λ), por lo que se incrementa la sensibilidad de EM MALDI-TOF EXENT®⁴⁰. Esta combinación se aplica explícitamente en Puig et al. 2022, que también reporta los resultados de EM MALDI-TOF EXENT® sin la identificación de las cadenas libres¹.

En la publicación de Mai et al. 2023 se reportan datos de identificación de cadenas libres κ y λ , por lo que existe cierta incertidumbre sobre el método usado para esta identificación².

- **Técnica de comparación:** los cuatro estudios comparan la tecnología objeto de estudio con EPS/IFE sobre muestras urinarias o serológicas. En Puig et al. 2022 se tomaron sólo muestras séricas¹; y en Mai et al. 2023 se tomaron uno u otro tipo de muestra, y los resultados de SPE/IFE se presentan agrupados sin distinción por tipo de muestra². En Ortiz de Landazuri et al. 2024 se tomaron muestras serológicas en 33 participantes y urinarias en 30, y se reportan los resultados separadamente³. En Kubicki et al. 2024 no se especifica el tipo de muestras empleada⁴.
- **Desenlaces:** Los cuatro estudios incluidos evalúan desenlaces de efectividad (monitorización de la enfermedad y detección precoz de progresión y recaídas) y ninguno de ellos evalúa desenlaces de

seguridad ni de coste-efectividad. Los desenlaces de efectividad son el porcentaje de concordancia en la detección de proteína M de la prueba EM MALDI-TOF EXENT® con EPS/IFE y el porcentaje de casos positivos de proteína M obtenidos con la prueba EM MALDI-TOF EXENT® en personas que presentan un resultado negativo de IFE. También se reportaron datos sobre el porcentaje de SLP en función del resultado obtenido por EM MALDI-TOF EXENT® o IFE.

- **Mediciones realizadas:** La comparabilidad entre los estudios es limitada, ya que las pautas de tratamiento son distintas y los puntos de evaluación establecidos no corresponden a la misma situación terapéutica. Si bien Puig et al. 2022¹ y Mai et al. 2023² realizan 3 mediciones en fases concretas del TAPH: tras el tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales, después de la fase de intensificación con TAPH, y en la fase post-consolidación/mantenimiento), la administración de bortezomib durante todo el estudio impide la comparación con Puig et al. 2022. Por otra parte, Ortiz de Landazuri et al. 2024 realiza dos mediciones en el primer y 3 mes de tratamiento CAR-T, y tres mediciones posteriores al tratamiento³ (6, 9, 12 meses). Kubicki et al. 2024 realiza mediciones en el cribado (*screening*), y en los ciclos 6, 12 y 18 de tratamiento⁴.

2.2. Calidad de la evidencia de los estudios seleccionados

Los estudios de Puig et al. 2022 y Ortiz de Landazuri et al. 2024 presentaron una calidad alta, con limitaciones parciales en la validez externa del estudio^{1,3}.

Los estudios de Mai et al. 2023 y Kubicki et al. 2024 presentaron una calidad media, debido a limitaciones parciales en la pregunta de investigación (no describir claramente la población objeto de estudio), el método (no describir los criterios de selección de pacientes) y la validez externa del estudio^{2,4}. Además, en el caso de Kubicki et al. 2024 las limitaciones del método se ven afectadas por no aportar datos sobre la completitud de las mediciones⁴.

En los cuatro estudios se consideró que había limitaciones en la validez externa de los resultados, debido a que todos ellos eran análisis sobre participantes de ensayos clínicos, que no eran necesariamente representativos de la población y contexto de interés.

En el anexo 9 (Anexo 9. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica) se presenta la síntesis de la evidencia hallada en esta revisión, junto con la valoración de la certeza para cada desenlace considerado.

2.3. Resultados clínicos

Los estudios incluidos en el análisis de la evidencia han evaluado el rol de EM MALDI-TOF EXENT® en la respuesta al tratamiento mediante la concordancia entre EM MALDI-TOF EXENT® e EPS/IFE en la detección de proteína M. A su vez, los estudios han evaluado la detección precoz de progresión de la enfermedad a partir de la detección de la proteína M mediante EM MALDI-TOF EXENT®, en aquellos pacientes con resultado negativo por IFE. Adicionalmente, los estudios han estimado el impacto del uso de la plataforma EM MALDI-TOF EXENT® como indicador de la SLP en la monitorización de la respuesta terapéutica.

Los cuatro estudios incluidos presentan una importante variabilidad clínica y metodológica en cuanto a características de diseño y participantes, técnica EM aplicada y tratamiento administrado (ver tabla 5). Por este motivo, se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa de los resultados, en favor de un resumen en forma narrativa.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos

| | | PUIG ET AL. 2022 ¹ | MAI ET AL. 2023 ² | ORTIZ DE LANDAZURI ET AL. 2024 ³ | KUBICKI ET AL. 2024 ⁴ |
|----------------------|--|----------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Diseño | Análisis secundario ensayo aleatorizado | x | x | x | |
| Participantes | Nuevo diagnóstico | x | x | | x (post-inducción y TAPH) |
| | Refractarios | | | x | |
| Técnica EM | EM MALDI-TOF EXENT® | x | x (detección de cadenas libres) | x | x |
| | EM MALDI-TOF EXENT®&CLL-EM | x | | | |

| | | PUIG ET AL. 2022 ¹ | MAI ET AL. 2023 ² | ORTIZ DE LANDAZURI ET AL. 2024 ³ | KUBICKI ET AL. 2024 ⁴ |
|---|--------------|--|--|--|---|
| Tratamiento con anticuerpos monoclonales | | x (100% bortezomib en inducción y consolidación) | x (100% bortezomib en inducción) | x (100% previo con diferentes agentes) | x (82,2% bortezomib en inducción; 51,7% carfilzomib en mantenimiento) |
| Calidad | Alta | x | | x | |
| | Media | | x | | x |

CLL-EM: Espectrometría de masas de cadenas ligeras. TAPH: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. EM: Espectrometría de masas.

La información más detallada de cada uno de los estudios se puede consultar en las correspondientes tablas de síntesis en el anexo 7 (Anexo 7: Tablas de síntesis de los estudios incluidos).

Ninguno de los estudios recopilados fue realizado sobre pacientes con AL por lo que no se pudieron reportar desenlaces sobre la aplicación de esta tecnología sobre esta enfermedad.

Los estudios incluidos en el análisis de la evidencia se realizaron en pacientes ya diagnosticados, por lo que no se reportan datos de precisión diagnóstica en el diagnóstico inicial de gammopatías monoclonales malignas. Únicamente dos estudios aportan datos sobre concordancia en el diagnóstico inicial en cuanto al patrón del isotipado entre EM MALDI-TOF EXENT® e IFE, información que no se ha incluido en el informe por no corresponder con los objetivos. A su vez, los estudios incluidos en el análisis no reportaban datos directos sobre estimadores sobre precisión diagnóstica relacionados con sensibilidad, especificidad, y por extensión; el coeficiente de probabilidad positivo o negativo. Los resultados sobre rendimiento diagnóstico que ofrecen se detallan a continuación:

- Respuesta al tratamiento: concordancia diagnóstica en la detección de la proteína M

La concordancia diagnóstica en la detección de proteína M se midió como el porcentaje de pacientes en que el resultado de IFE y EM MALDI-TOF fue coincidente, por ser ambos negativos o ambos positivos. Los datos se tabulan en la tabla 6 del anexo 8 (Anexo 8: Tablas de síntesis de resultados) y se muestran gráficamente en la Figura 3.

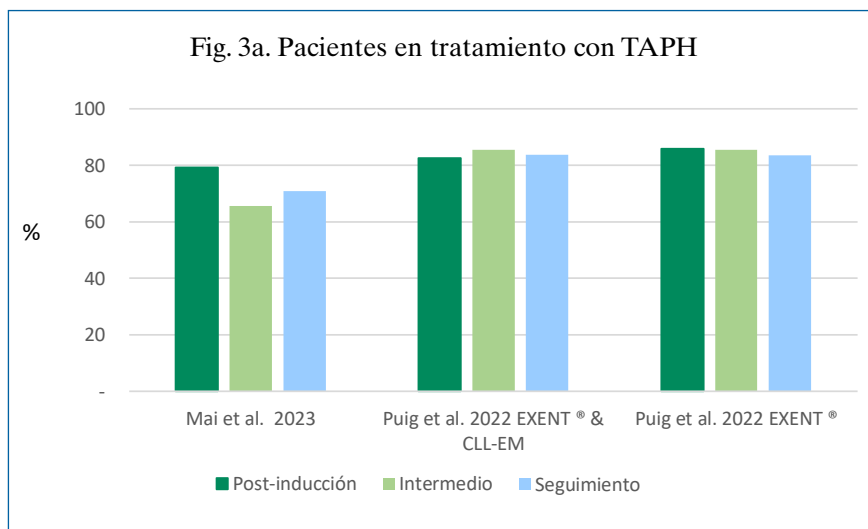
La concordancia diagnóstica entre ambas técnicas, evaluada en las diferentes fases del tratamiento, oscila entre el 65,7% a 95,8%, tanto para

los pacientes sometidos a TAPH como en pacientes refractarios al tratamiento. Los pacientes con resultados discordantes corresponden en su gran mayoría a pacientes con resultado IFE negativo y un resultado EM MALDI-TOF positivo, lo que podría sugerir una mayor sensibilidad de detección de la proteína M por EM MALDI-TOF.

En la Figura 3a se muestran los resultados de concordancia en la detección de la proteína M en pacientes con diagnóstico de MM sometidos a tratamiento con TAPH^{1,2}, evaluados a lo largo de las diferentes fases terapéuticas. Los datos sugieren una concordancia similar a lo largo de las diferentes etapas. En la figura 3b se muestran los resultados en pacientes refractarios tratados con receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T, del inglés *Chimeric Antigen Receptor T-Cell*), con valoraciones realizadas en los meses 1 y 3 tras la infusión y con seguimiento hasta los 12 meses (meses 6, 9 y 12). La valoración al mes 6 coincide con el fin del tratamiento y una menor carga residual de enfermedad, mostró un mayor grado de concordancia diagnóstica³.

Ninguno de los estudios identificados ofrece datos estadísticos para este desenlace que permitan informar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas comparadas, ya sea considerando todas las fases en conjunto o cada una de ellas de forma individual.

Figura 3. Porcentaje de concordancia en la detección de proteína M mediante la técnica EM MALDI-TOF EXENT® e IFE



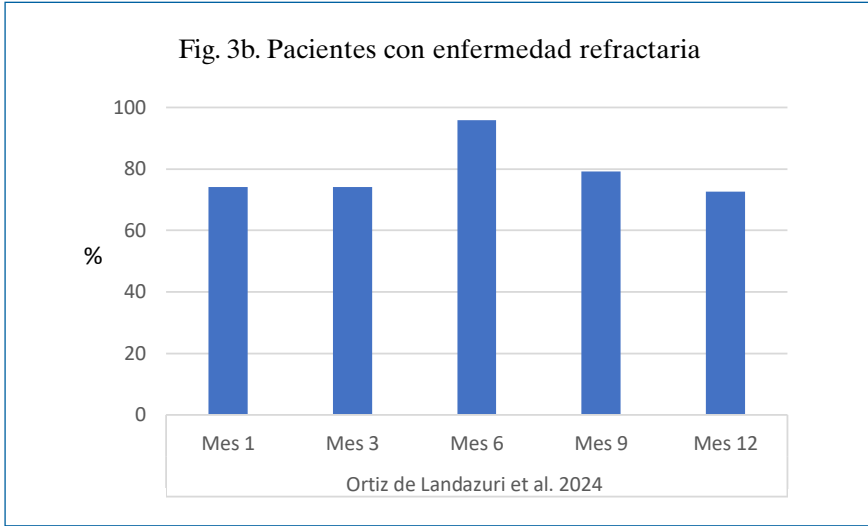


Fig. 3a: Resultados para los estudios en pacientes recién diagnosticados sometidos a tratamiento con TAPH reportados en los estudios de Mai et al. 2023² y Puig et al. 2022¹ mediante el uso de EM MALDI-TOF EXENT® y su variante EM MALDI-TOF EXENT®&CLL-EM. En el estudio de Mai et al. 2023² se estudió la concordancia en las fases: post-inducción (antes del trasplante), previo al mantenimiento/observación, tras el mantenimiento. En el estudio de Puig et al. 2022¹ se estudió la concordancia tras la fase de post-inducción (antes del trasplante), post-TAPH (después del trasplante), post-consolidación (tras finalizar el tratamiento de consolidación después del trasplante). Puesto que las fases en las que se realiza la medición no coinciden, se ha decidido nombrarlas de la siguiente manera: post-inducción, intermedio, seguimiento.

Fig. 3b: Resultados para el estudio en pacientes refractarios que se muestran en el estudio de Ortiz de Landazuri et al. 2024.

CLL-EM: espectrometría de masas de cadenas ligeras libres en muestras séricas.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Mai et al. 2023², Puig et al. 2022¹, Ortiz de Landazuri et al. 2024³.

La evidencia disponible sobre la concordancia de EM MALDI-TOF EXENT® frente a IFE en la detección de la proteína M se calificó como de certeza baja (Anexo 9).

- Detección precoz de la progresión de la enfermedad: detección de proteína M en pacientes con resultado negativo por IFE

La detección de proteína M en pacientes con resultado negativo de IFE, es decir, en situación de “respuesta completa convencional”, se reportó como porcentaje sobre el total de pacientes con resultado IFE negativo y como porcentaje de pacientes sobre el total de la población estudiada.

Los resultados de este desenlace muestran que, según la prueba EM MALDI-TOF, entre el 15,7% a 77,5% de los pacientes con resultado de IFE negativo seguían teniendo proteína M detectable, lo que representó entre el 11,6% y el 19,2% del total de pacientes evaluados. Esto fue observado en las diferentes fases del tratamiento, en población con MM recién diagnosticada y en pacientes refractarios. Los datos se tabulan en la tabla 7 del anexo 8 (Anexo 8: Tablas de síntesis de resultados) y se muestran gráficamente en la figura 4.

Tal y como muestran los datos, y considerando únicamente los estudios que ofrecen datos de forma desagregada, el mayor porcentaje de detección de proteína M en pacientes con IFE negativo se observó en la etapa de post-inducción del tratamiento con TAPH (23,3% y 77,5% para Puig et al. 2022 y Mai et al. 2023, respectivamente) (figura 4a y 4b)^{1,2}.

En la figura 4c se muestran los resultados en pacientes refractarios tratados con CAR-T, evaluados en los meses 1 y 3 tras la infusión, y con seguimiento hasta los 12 meses (meses 6, 9 y 12). La valoración al mes 6, que coincide con el fin del tratamiento y un menor porcentaje de EMR, mostró porcentajes más bajos de detección de proteína M. Posteriormente, en las valoraciones de seguimiento, los porcentajes de detección de proteína M aumentaron con el incremento de enfermedad residual³.

El estudio de Kubicki et al. 2024 reportó que un 21% de los pacientes con IFE negativo presentaban proteína M detectable por EM MALDI-TOF. Sin embargo, el estudio no clarifica el punto temporal de la medición ni si este porcentaje se tomó sobre el total de detecciones acumuladas a lo largo del estudio⁴.

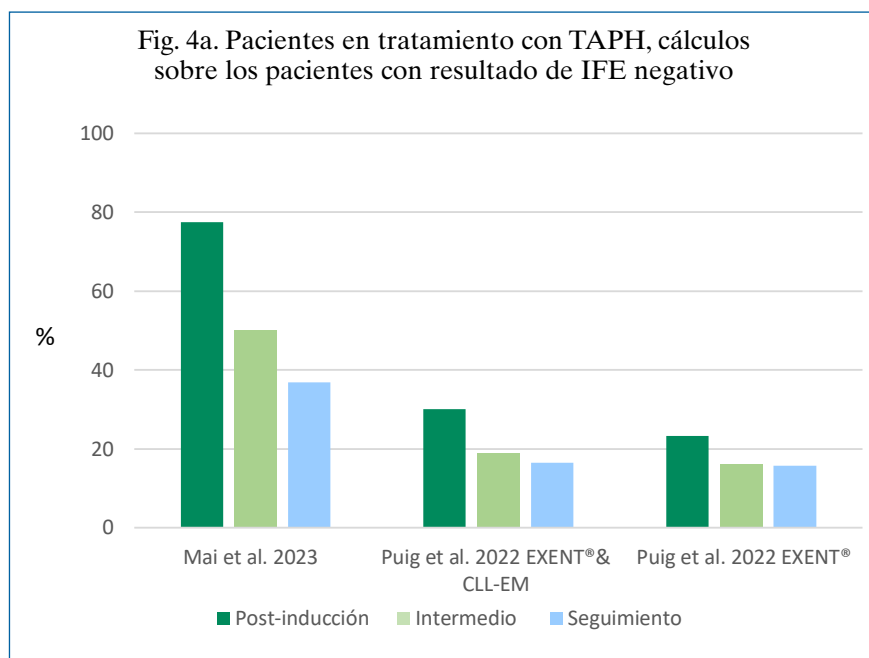
Ninguno de los estudios aporta datos para este desenlace que permitan informar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas evaluadas en relación con la detección de casos positivos mediante EM MALDI-TOF EXENT® respecto al porcentaje total de pacientes.

A continuación, se recopiló la información que había disponible sobre aquellos pacientes con un resultado negativo por IFE y positivo por EM MALDI-TOF, en relación con si dicha positividad fuera confirmada por alguna técnica adicional.

Únicamente en el estudio de Ortiz de Landazuri et al. 2024³ se empleó la citometría de flujo de nueva generación (NGF, del inglés *next generation flow cytometry*) con muestras obtenidas en MO. Se recopilaron resultados comparativos entre IFE, EM MALDI-TOF y NGF. Sin embargo, con los datos aportados con los estudios no es posible confirmar si las muestras clasificadas como negativas por IFE y positivas por EM MALDI-TOF EXENT® son confirmadas por NGF como positivas o negativas.

En el trabajo de Kubicki et al. 2024 se evaluó la concordancia de EM MALDI-TOF EXENT® con la secuenciación masiva de nueva generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequencing*) o la citometría de flujo multiparamétrica (MFC, del inglés *Multiparameter Flow Cytometry*) como estándar de referencia, aunque se hizo considerando el total de casos EM MALDI-TOF EXENT® positivos y negativos. Es decir, no se realizó sobre los casos EM MALDI-TOF positivos e IFE negativos, por lo que no se reportan estos datos ya que esta comparativa queda fuera del objetivo del informe⁴.

Figura 4. Resultados de detección de proteína M por EM MALDI-TOF EXENT® en pacientes con IFE negativo



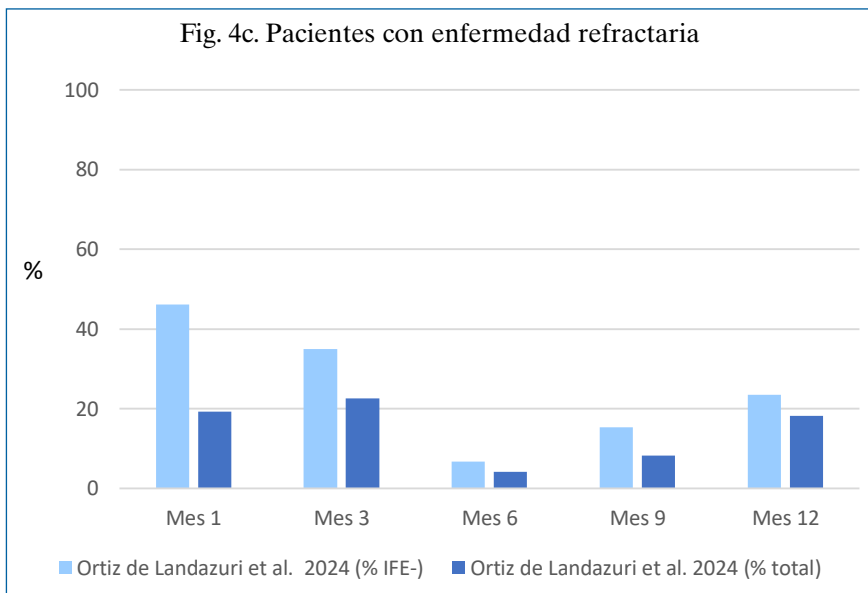
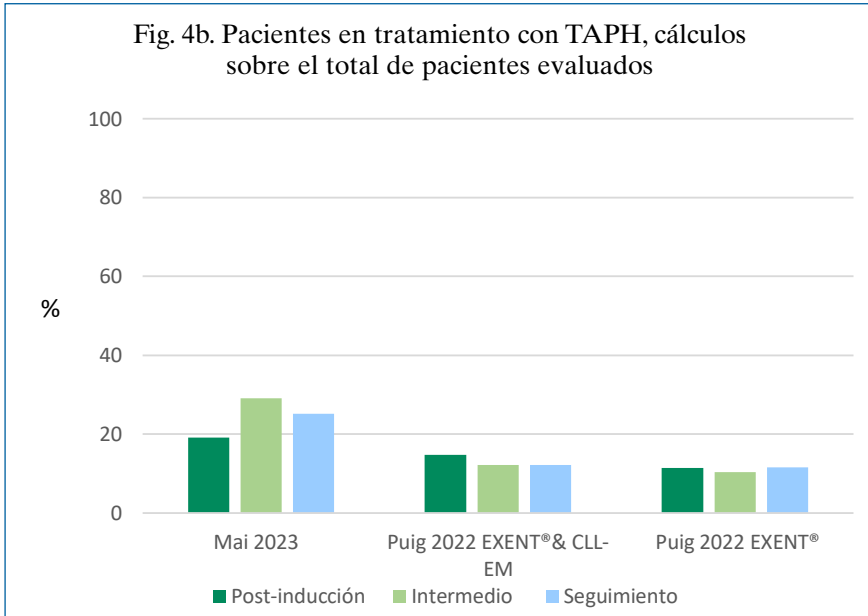


Fig. 4a: Resultados para los estudios en pacientes recién diagnosticados sometidos a tratamiento con TAPH. Porcentajes calculados sobre el total de pacientes IFE negativo.

Fig. 4b: Resultados para los estudios en pacientes recién diagnosticados sometidos a tratamiento con TAPH. Porcentajes calculados sobre el total de pacientes.

En el estudio de Mai et al. 2023² se estudió la concordancia en las fases: post-inducción (antes del trasplante), previo al mantenimiento/observación, tras el mantenimiento. En el estudio de Puig et al. 2022¹ se estudió la concordancia tras la fase de post-inducción (antes del trasplante), post-TAPH (después del trasplante), post-consolidación (tras finalizar el tratamiento de consolidación después del trasplante). Puesto que las fases en las que se realiza la medición no coinciden, se ha decidido nombrarlas de la siguiente manera: post-inducción, intermedio, seguimiento.

Fig. 4c: Resultados para el estudio en pacientes refractarios.

CLL-EM: Espectrometría de masas de cadenas ligeras. IFE: electroforesis de inmunofijación; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Mai et al. 2023², Puig et al. 2022¹, Ortiz de Landazuri et al. 2024³.

La evidencia disponible sobre la capacidad de EM MALDI-TOF EXENT® frente a IFE para detectar de forma precoz la progresión de la enfermedad, medida como porcentaje de detección de la proteína M, se calificó como de certeza baja (Anexo 9).

- Monitorización de la respuesta terapéutica: porcentaje de supervivencia libre de progresión en función del resultado EM MALDI-TOF EXENT® e IFE

Los pacientes sin enfermedad detectable medida por EM MALDI-TOF EXENT®, es decir, pacientes con resultado negativo por EM MALDI-TOF, mostraron mayor SLP en comparación con los pacientes positivos por EM MALDI-TOF.

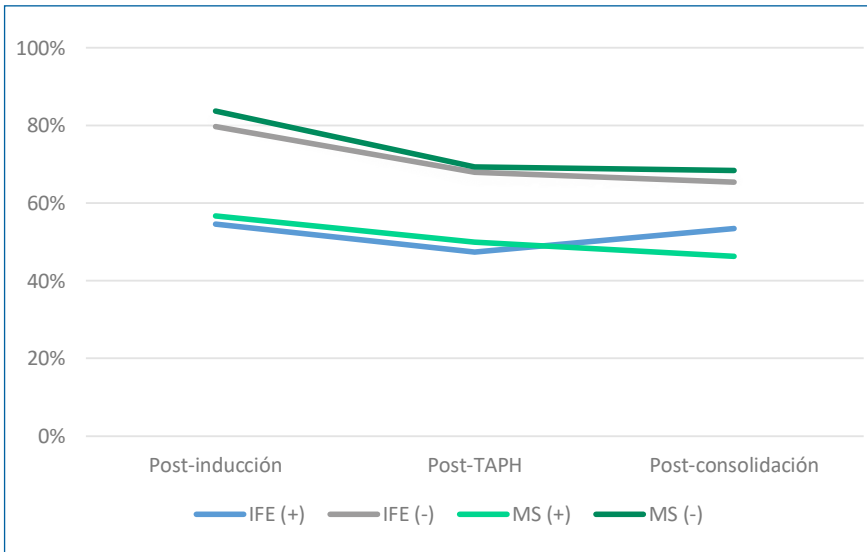
Los porcentajes de pacientes en SLP a los 5 años fueron reportados únicamente por Puig et al. 2022, y se muestran gráficamente en la figura 5. En la figura se diferencia por técnica utilizada para la valoración (EM MALDI-TOF EXENT® o IFE) y por momento del tratamiento: post-inducción, post-TAPH (después del trasplante) o post-consolidación¹.

Se realizó una comparativa de las valoraciones de EM MALDI-TOF EXENT® y de IFE al finalizar el tratamiento de inducción y se compararon los porcentajes de SLP a los 5 años para cada test (figura 5) (tabla 8 del Anexo 8: Tablas de síntesis de los resultados):

- Entre los pacientes con resultado positivo por EM MALDI-TOF EXENT®, un 57% estaban vivos y sin progresión de la enfermedad a los 5 años, frente al 84% de los pacientes con resultado negativo por EM MALDI-TOF EXENT® (*Hazard Ratio* (HR) = 0,42; IC95%: 0,26 a 0,68; p-valor = 0,0013).
- En el caso de IFE, el 55% de los positivos y el 80% de los pacientes negativos estaban vivos y sin progresión a los 5 años (HR = 0,45; IC95%: 0,28 a 0,73; p-valor = 0,016).

Los autores de Puig et al. 2022 destacan que un resultado negativo de IFE en las etapas de post-inducción o post-TAPH se relaciona con medianas de SLP significativamente más altas en comparación con un resultado positivo. Sin embargo, no hay diferencias en la mediana de SLP en los pacientes que presentan un resultado IFE positivo o negativo en la consolidación. Por el contrario, los resultados negativos de EM MALDI-TOF EXENT® (es decir, con enfermedad no detectable por EM MALDI-TOF) se asociaron a una SLP significativamente mayor que los positivos, independientemente del momento en que se realizó la medición (post-inducción, post-TAPH o post-consolidación) (figura 5)¹.

Figura 5. Porcentaje de progresión libre de enfermedad a los 5 años, según resultado de EM MALDI-TOF EXENT® e IFE



| | IFE (+) | IFE (-) | EM (+) | EM (-) |
|--------------------|---------|---------|--------|--------|
| Post-inducción | 54,60% | 79,70% | 56,70% | 83,70% |
| Post-TAPH | 47,40% | 68,00% | 49,90% | 69,30% |
| Post-consolidación | 53,50% | 65,40% | 46,30% | 68,40% |

EM: espectrometría de masas; EM (-): resultado negativo de EM; EM (+): resultado positivo de EM; IFE: electroforesis de inmunofijación; IFE (-): resultado negativo de IFE; IFE (+): resultado positivo de IFE; TAPH: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Fuente: Elaboración propia a partir de Puig et al. 2022¹.

La evidencia disponible sobre el desenlace SLP se calificó como de certeza moderada para la solución EM MALDI-TOF EXENT® (anexo 9).

3. Aspectos clínicos: utilidad clínica y seguridad

En la búsqueda bibliográfica no se ha recuperado información referente a la utilidad clínica de la técnica en términos cuantitativos, es decir, de su capacidad de apoyar la toma de decisiones como iniciar o discontinuar un tratamiento, o bien indicar la necesidad de realizar otra prueba diagnóstica.

En relación a la información disponible sobre la seguridad de la técnica, se identificó una incidencia comunicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en abril del año 2024. Se trataba de una advertencia de seguridad relacionada con determinadas versiones de software del analizador EM MALDI-TOF EXENT®, debido al riesgo de infracuantificación de proteínas monoclonales de CMCL- λ , así como la posible falta de identificación y cuantificación de picos biclonales cercanos a un pico monoclonal y la recomendación de reevaluar los resultados anteriores con un aviso de CMCL- λ ⁵⁸. Posteriormente, y tras consulta con la empresa fabricante de la tecnología vía correo electrónico, se confirma que esta incidencia fue resultado en octubre del 2024 aplicando las medidas correctivas pertinentes⁵⁹.

Las complicaciones o eventos adversos relacionados con la técnica EM MALDI-TOF no fueron objeto de investigación en los estudios identificados en la revisión sistemática de la literatura.

4. Aspectos económicos

En la búsqueda bibliográfica no se ha identificado evidencia económica sobre esta tecnología. La consulta realizada a la industria no ha permitido tener información sobre los costes relacionados, ya que a fecha de cierre de este informe no se ha recibido respuesta completa al formulario ECO2.

5. Aspectos ELOSA

En la búsqueda bibliográfica conjunta no se identificó evidencia relacionada con este dominio. Al no haber recibido la respuesta completa al formulario de consulta ECO2 por parte de la industria que comercializa la tecnología evaluada, no pudieron describirse los aspectos relacionados con la factibilidad (aspectos organizativos de los servicios de salud) ni los posibles impactos ambientales.

Los profesionales sanitarios colaboraron en este proceso. En cuanto a los pacientes, se logró la participación de una persona hasta la fecha de cierre de este informe. Al no disponer de suficientes participantes, la exploración de los impactos en la calidad de vida de las personas afectadas con gammapatías monoclonales malignas, no pudo llevarse a cabo.

Discusión

La evaluación de la respuesta al tratamiento en las gammapatías monoclonales malignas es un aspecto clave para valorar la eficacia de las intervenciones terapéuticas y orientar la toma de decisiones clínicas. Tradicionalmente, la monitorización se ha basado en los ensayos electroforéticos (EPS/IFE) a partir de muestras de orina y suero, pero la aparición de nuevas terapias ha puesto de manifiesto la necesidad de explorar técnicas más sensibles y específicas.

De acuerdo con las directrices internacionales, los ensayos EPS e IFE representan el estándar para evaluar la respuesta al tratamiento en las gammapatías monoclonales malignas. Sin embargo, la introducción de terapias avanzadas, como CAR-T y los t-mAbs, ha incrementado el número de pacientes en los que la proteína M se vuelve indetectable mediante IFE durante y después del tratamiento. Además, en el caso de los t-mAbs, pueden producirse interferencias entre la proteína M y el anticuerpo de tratamiento, lo que dificulta la interpretación de los resultados y hace necesario el uso de técnicas adicionales⁴⁸.

A su vez, las limitaciones de estas técnicas en cuanto a su sensibilidad plantean dificultades para medir la EMR; un indicador clave del tratamiento y del riesgo de recaída. Actualmente la EMR se evalúa mediante análisis celulares y moleculares en aspirados de MO, un procedimiento invasivo que generalmente requiere anestesia y, en ocasiones, sedación, con el consiguiente riesgo de complicaciones y afectación de la calidad de vida de los pacientes⁶⁰.

Adicionalmente, las técnicas electroforéticas convencionales presentan tiempos de ejecución relativamente largos, son laboriosas y muestran una alta subjetividad en su interpretación⁴³.

En este contexto, la utilidad de la EM MALDI-TOF, aplicada a diferentes contextos clínicos de las gammapatías monoclonales malignas, como la monitorización de la respuesta terapéutica o la detección precoz de la progresión, ha despertado un creciente interés, especialmente en el caso del MM.

El objetivo de esta revisión fue evaluar la tecnología de EM tipo MALDI-TOF como potencial herramienta complementaria y/o de reemplazo frente EPS/IFE en distintos contextos clínicos de diagnóstico y caracterización de gammapatías monoclonales malignas, especialmente de MM.

La EM MALDI-TOF se plantea como una técnica mínimamente invasiva, dado que su determinación puede realizarse en muestras de orina o suero. La primera consecuencia resultante de la implementación de esta técnica sería la reducción del número de aspirados de MO, que actualmente resultan necesarios cuando el paciente alcanza lo que se define como “respuesta completa convencional” (EPS/IFE negativo). En ese escenario, la práctica es recurrir a técnicas avanzadas de evaluación de enfermedad mínima residual, como NGS y NGF, ambas realizadas en aspirados de MO.

Además, la EM MALDI-TOF ofrece ventajas como la posibilidad de automatización, lo que podría establecer una monitorización más frecuente, con lo que se facilitaría la detección precoz de una recaída, ya que el estudio sobre muestras de MO suele tener una periodicidad anual. En consecuencia, la implementación de esta técnica podría guiar la toma de decisiones en ambas direcciones: o bien continuar con el tratamiento en pacientes con un resultado negativo, o bien modificar la estrategia terapéutica cuando el paciente pasa de negatividad a positividad o cuando persista la positividad por EM MALDI-TOF, especialmente en pacientes con alto riesgo inicial.

En la revisión de la evidencia científica sobre los aspectos clínicos de la técnica EM MALDI-TOF se identificaron cuatro estudios¹⁻⁴. Todos ellos hacen uso de la plataforma EM MALDI-TOF EXENT®, sola o en combinación con CLL-EM, en comparación con los métodos convencionales de EPS/IFE sobre muestras urinarias o serológicas. Los cuatro trabajos evaluaron desenlaces clínicos relevantes.

Estos estudios se centraron en pacientes previamente diagnosticados de una gammapatía monoclonal maligna, MM en todos los casos. En consecuencia, no se dispone de datos sobre la precisión diagnóstica de EM MALDI-TOF en el contexto del diagnóstico inicial de estos pacientes ni para diagnóstico inicial ni seguimiento de pacientes con amiloidosis. Los trabajos evaluaron el papel de esta tecnología en la monitorización de la respuesta al tratamiento, analizando la concordancia entre EM MALDI-TOF EXENT® y EPS/IFE en la detección de la proteína M. Además, exploraron los beneficios de EM MALDI-TOF EXENT® en la detección precoz de la progresión de la enfermedad y la SLP.

- **Limitaciones metodológicas de los estudios**

Los estudios presentan una importante variabilidad metodológica, tanto en los diseños de estudio como en las características de los participantes, así como en la medición de los resultados y los tratamientos administrados.

Asimismo, fueron realizados en contextos clínicos diversos: pacientes de diagnóstico reciente^{1,2,4} (algunos pacientes habían recibido tratamiento previo y otros no) y refractarios³. Al finalizar los estudios, todos los participantes habían recibido algún tipo de tratamiento, aunque no coincidente, y las mediciones se realizaron en diferentes fases del tratamiento. Esta alta heterogeneidad clínica entre los trabajos identificados impidió llevar a cabo un análisis combinado cuantitativo.

La evidencia disponible tiene limitaciones importantes en su validez externa, ya que los estudios son análisis secundarios de ensayos clínicos con poblaciones seleccionadas, por lo que los resultados no son necesariamente extrapolables a la práctica clínica general.

• Evaluación de los aspectos clínicos

En relación con la **concordancia diagnóstica entre EM MALDI-TOF EXENT® y EPS/IFE** en la detección de proteína M en distintas fases del tratamiento, los datos disponibles sugieren una elevada coincidencia entre ambas técnicas. En la mayoría de los casos se observaron que los resultados discordantes se debían a que EM MALDI-TOF EXENT® identificaba la presencia de proteína M en muestras en las que la IFE resulta negativa, lo que podría indicar una mayor sensibilidad con la técnica EM MALDI-TOF EXENT®. Sin embargo, los resultados no aportan información suficiente para determinar si estas diferencias son estadísticamente significativas en cada fase.

En el trabajo de Puig et al. 2022¹ se observa la fase de post-inducción en los pacientes en tratamiento TAPH, donde un 15% (27/183) de los pacientes fueron positivos por EM MALDI-TOF EXENT® y negativos por IFE. En el caso de las etapas post-trasplante autólogo y post-consolidación, se obtuvo un 12% (21/183) de pacientes con resultados positivos por EM MALDI-TOF EXENT® EM e IFE negativo. Estos hallazgos sugerirían no solo una mayor sensibilidad de EM MALDI-TOF EXENT®, sino también la posible influencia del tratamiento en curso de los pacientes en el momento de la evaluación. Esto pudo generar una sobreestimación de la precisión diagnóstica de la técnica, ya que los efectos del tratamiento pueden modificar la detección de las proteínas monoclonales.

Por otro lado, en el mismo estudio de Puig 2022¹, y tomando como ejemplo los datos referentes a la etapa de post-inducción, se observa que el 3% (5/183) de los pacientes fueron negativos por EM MALDI-TOF EXENT® y positivos para IFE. En consecuencia, con el uso de la tecnología EM MALDI-TOF EXENT® tendríamos el potencial de reclasificar

a 22 pacientes más como “enfermos”, es decir, a un 12% (22/183) más de pacientes a expensas de no identificar a 5 pacientes como positivos. Este número de posibles pacientes en los que EM MALDI-TOF EXENT® no ha sido capaz de identificar la enfermedad podría tener consecuencias en función del rol que se pretenda adjudicar a la prueba de estudio. En la mayoría de los casos es aplicar la tecnología como prueba complementaria en caso de obtener un resultado negativo de IFE, así que la posibilidad de obtener falsos negativos con la prueba de estudio podría no tener mayor trascendencia clínica. No obstante, es necesario tener en consideración la posibilidad de que alguno de los casos EM MALDI-TOF EXENT® negativos e IFE positivos se correspondan con falsos positivos de la IFE, debido a la presencia de bandas correspondientes a clones diferentes a la proteína M, pero que presentan el mismo isotipo. Estas situaciones podrían estar relacionadas con las bandas oligoclonales que aparecen después de la reconstitución inmunológica³.

En el supuesto de que la indicación de uso de EM MALDI-TOF sea como único análisis, particularmente en aquellos pacientes bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales, debería valorarse la posibilidad de infradiagnóstico en un número reducido de pacientes. Sin embargo, y teniendo presente el bajo porcentaje descrito y la posibilidad de falsos positivos por IFE, este número se vería aún más reducido.

En los estudios revisados se exploró también la **detección precoz de la progresión o recaída**. Esta se valoró a través del porcentaje de detección de la proteína M con EM MALDI-TOF en pacientes con resultado negativo de IFE y del porcentaje sobre el total de pacientes evaluados, con resultados que oscilaron entre un 15,7% y un 77,5% de los pacientes con IFE negativo (equivalente al 11,6%-19,2% de los pacientes totales). Estas observaciones corresponden a evaluaciones realizadas en diferentes fases del tratamiento y tanto en población con MM recién diagnosticada como refractaria¹⁻⁴.

Esta mayor capacidad de detección precoz asociada con la tecnología EM MALDI-TOF EXENT® respecto a EPS/IFE resultaría especialmente relevante para la detección de la EMR, ya que EM MALDI-TOF podría detectar cambios sutiles en la carga tumoral que no son evidentes con las técnicas convencionales. Este hallazgo podría adquirir especial importancia en el contexto clínico, pues la identificación precoz de progresión podría permitir intervenciones terapéuticas más adecuadas y evitar procedimientos invasivos como el aspirado de MO cuando los resultados de las pruebas convencionales son negativos.

Sin embargo, ninguno de los estudios¹⁻⁴ ofrece datos que permitan establecer diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dife-

rentes etapas de medición o entre los diversos grupos de técnicas comparadas tomando los estudios de forma independiente. Además, sería necesario contar con información adicional que permita comprobar que aquellas muestras detectadas por EM MALDI-TOF EXENT® como positivas y que cuentan con un resultado negativo IFE, se corresponden con verdaderos positivos, comparadas con otras técnicas avanzadas como NGF o NGS. En este sentido, el estudio de Ortiz de Landazuri et al. 2024³ incluyó comparaciones con NGF en MO, junto a IFE (tanto positivos como negativos) y EM MALDI-TOF EXENT®. Sin embargo, la información reportada no permite confirmar de forma concluyente si la tecnología EM MALDI-TOF EXENT® identifica correctamente la enfermedad en las muestras positivas por EM MALDI-TOF EXENT® y negativas por IFE.

Otro de los aspectos incluidos en este informe es el **porcentaje de SLP en función de los resultados obtenidos mediante EM MALDI-TOF EXENT® o IFE** como indicador de seguimiento del tratamiento. De acuerdo con el único trabajo que proporciona información en términos cuantitativos sobre SLP a los 5 años¹, tanto EM MALDI-TOF EXENT® como IFE, muestran que la SLP a los 5 años es mayor en aquellos pacientes con un resultado negativo en las pruebas frente a los positivos.

Asumiendo que las intervenciones clínicas posteriores a un resultado positivo, y las atenciones recibidas en caso de obtener un resultado negativo fueron equivalentes entre los grupos, las determinaciones post-inducción indican que la negatividad en EM MALDI-TOF EXENT® se asocia con un 27% más de pacientes en SLP a 5 años, y con IFE se asocia con un 25% más de pacientes en SLP a 5 años. Por tanto, en base a determinaciones indirectas, la técnica EM MALDI-TOF EXENT® ofrecería un 2% más de pacientes SLP para la misma población, lo cual podría atribuirse al mayor volumen de pacientes EM MALDI-TOF EXENT® positivo cuando IFE ha dado un resultado negativo (27/183 pacientes).

Los estudios sugieren el rol pronóstico de EM MALDI-TOF EXENT® en SLP. Sin embargo, y siguiendo las directrices de la herramienta TRI-POD⁶¹, para poder utilizar estos resultados como verdaderos predictores pronósticos sería necesario construir un modelo que integre otras variables, como el tiempo de seguimiento o el sexo de los pacientes y que además sea validado sobre una muestra de pacientes.

Otro de los objetivos del informe era conocer la efectividad de la técnica EM MALDI-TOF en la monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con gammapatías monoclonales malignas que específicamente estaban bajo tratamiento **con anticuerpos monoclonales**. Cabe señalar que ninguno de los trabajos incluidos ofreció datos desagregados para este sub-

grupo. No es posible determinar si estos pacientes presentan una mayor discordancia de EM MALDI-TOF respecto a IFE, o si para esta población la proporción de resultados negativos IFE es superior en este subgrupo que en otros. Tal y como se puede comprobar, todos los participantes de los estudios incluidos han recibido o reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales durante el estudio.

Si bien los resultados obtenidos en el análisis de la evidencia sugieren una elevada concordancia de EM MALDI-TOF respecto a las pruebas electroforéticas convencionales, y un elevado potencial de la técnica en la detección de la EMR, como se ha comentado antes, esta revisión también pone de manifiesto importantes limitaciones en términos de calidad de los estudios. De acuerdo al sistema GRADE, la certeza de la evidencia es de moderada a baja para los resultados analizados. Los dominios más afectados lo constituyen el riesgo de sesgo, debido principalmente a la falta de descripción de la población de estudio, criterios de selección, aspectos relacionados con la validez externa y su elevada heterogeneidad clínica. La inclusión de participantes de ensayos clínicos, con tratamientos que varían en esquema y en la aplicación de anticuerpos monoclonales, entre otros, limita la comparabilidad directa de los datos y, por consiguiente, la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa uniforme.

Por otro lado, ninguno de los trabajos incluidos aportó datos directos sobre estimadores vinculados con el rendimiento diagnóstico de la técnica en relación con la sensibilidad o especificidad de la técnica EM MALDI-TOF EXENT® vs. EPS/IFE que permita conocer la capacidad de ésta para clasificar adecuadamente a los sujetos “enfermos” y “sanos”. Tampoco se ofrecen datos sobre la aplicación de esta tecnología en el contexto de la AL, ya que todos los trabajos están realizados sobre pacientes con MM. A esto se añade la necesidad de confirmar que aquellos pacientes negativos por IFE y positivos por EM MALDI-TOF EXENT® se corresponden con verdaderos positivos mediante otro tipo de técnicas, ya sean de base molecular o celular. Esto podría contribuir a una toma de decisiones terapéuticas más precisa, temprana, personalizada y, en consecuencia, a mejores resultados a largo plazo en pacientes con MM, con la consiguiente reducción de procedimientos invasivos y de recursos en los servicios de cirugía. Además de la gran ventaja para el paciente por ser el aspirado de MO una técnica dolorosa e invasiva.

En lo que respecta a las posibles complicaciones o **eventos adversos** relacionados con la técnica, ninguno de los estudios incluidos fueron informativos. Sin embargo, dado que se trata de una técnica basada en el análisis de muestras a partir de suero, se considera una técnica segura, sin riesgos

para los pacientes más allá que los asociados a la propia extracción de la muestra y su posterior manipulación.

Asimismo, cabe señalar que existe un interés creciente en el uso de esta tecnología como herramienta de monitorización no invasiva de la enfermedad residual, especialmente en fases tempranas como las gammapatías monoclonales premalignas o el mieloma múltiple indolente de alto riesgo de progresión, aunque estos pacientes no son parte de la población objetivo de este informe. Un estudio identificado en la literatura⁶² mostró una mayor sensibilidad de EM MALDI-TOF EXENT® que la IFE y NGF, y su negatividad se asociaría con una mayor supervivencia de progresión, lo que sugiere su utilidad como marcador pronóstico. Sin embargo, la evidencia es limitada y preliminar, con una muestra poblacional pequeña. Será necesario explorar su desempeño en cohortes más amplias y su uso combinado con NGF, así como su rendimiento en pacientes tratados con terapias emergentes, donde las características de las proteínas circulantes podrían modificar su rendimiento diagnóstico y pronóstico.

• Evaluación de los aspectos económicos

No se ha encontrado evidencia relevante para nuestro contexto acerca de la coste-efectividad de la técnica para el diagnóstico o monitorización de pacientes con gammapatías monoclonales malignas. Por tanto, no es posible determinar si los beneficios que se puedan derivar de su utilización, en comparación con las pruebas electroforéticas convencionales, estaría justificado desde el punto de vista de mejoras en la eficiencia del SNS. Además de este tipo de evidencia, la adopción de EM MALDI-TOF en los escenarios descritos requeriría de evidencia sobre el posible impacto económico. En Francia, un estudio reciente encontró que la utilización de la técnica EXENT frente a EPS/IFE como prueba preliminar antes de evaluar la EMR en pacientes con MM podría suponer un ahorro de costes para el sistema⁶³. Estimaciones sobre el impacto presupuestario permitirían abordar cuestiones relacionadas no solo con aspectos relacionados con la gestión eficiente de los recursos, sino también con la viabilidad económica de implementar una intervención como ésta dentro de un sistema de salud con presupuesto limitado.

• Evaluación de los aspectos ELOSA

Este informe no ha identificado evidencia referida a los aspectos ELOSA relacionados con la tecnología evaluada, tales como las implicaciones que se desprenden de la adopción de la técnica de EM MALDI-TOF, en la organi-

zación de los servicios de salud involucrados en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammapatías monoclonales. La previsible reducción en el número de pacientes a los que se le realizaría un aspirado de MO, sugiere un beneficio en cuanto a los recursos de servicios de cirugía, además de la gran ventaja para el paciente, teniendo en cuenta que ésta es una técnica dolorosa y molesta⁶⁰. Sin embargo, no se ha identificado evidencia que pueda responder a estas cuestiones relacionadas con la experiencia del paciente ni con su aceptabilidad, factibilidad y equidad.

Debido a que dichas consideraciones constituyen aspectos importantes que aportarían valor para su posible inclusión en la Cartera de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud, se realizaron contactos oportunos con distintas entidades que representan a los pacientes (federaciones de asociaciones de pacientes, AECC y PERA) para identificar a personas afectadas con MM que pudieran informar su experiencia con la enfermedad, su impacto en la calidad de vida y el itinerario asistencial. A la fecha solo se ha conseguido identificar a un paciente con intención de participar en una entrevista exploratoria. Sin embargo, al no cumplir con los mínimos requerimientos metodológicos cualitativos para la conformación de una muestra significativa, se decidió no realizar la entrevista.

El cuestionario ECO2 enviado a la industria no logró recuperar la información solicitada sobre la utilización de recursos organizativos y ambientales, que habría permitido hacer una aproximación al impacto económico y ambiental de la técnica EM MALDI-TOF EXENT®.

Conclusiones

No se ha identificado evidencia científica que permita evaluar la efectividad de la espectrometría de masas de tipo MALDI-TOF en el contexto de diagnóstico inicial de las gammapatías monoclonales malignas. La técnica EM MALDI-TOF se ha estudiado únicamente en pacientes ya diagnosticados de MM.

Los cuatro estudios incluidos en el análisis de la evidencia presentan heterogeneidad metodológica, lo que limita la comparabilidad.

Los estudios tuvieron como objetivo evaluar la utilidad del dispositivo EM MALDI-TOF EXENT®, el único ensayo con marcado CE en la actualidad, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y/o evaluación de la EMR de pacientes con MM.

Los estudios identificados sugieren un potencial de la EM MALDI-TOF a través de la plataforma EM MALDI-TOF EXENT® como una herramienta innovadora para el seguimiento de la respuesta terapéutica en el MM y capacidad para la detección de la EMR respecto a las técnicas tradicionales EPS/IFE, con indicios de mayor sensibilidad y posible valor pronóstico en la monitorización de la respuesta medida como SLP. Sin embargo, la certeza de la evidencia es de baja a moderada, debido a la variabilidad metodológica y clínica.

Se subraya la necesidad de investigaciones adicionales para valorar la posible adopción de la técnica. Es necesario un mayor volumen de estudios comparativos con un diseño adecuado, incluyendo estimadores de precisión diagnóstica que permitan conocer el potencial de la técnica para clasificar sujetos “enfermos” o “sanos” como verdaderos positivos o negativos, respectivamente.

Es preciso confirmar que aquellos pacientes negativos por IFE y positivos por EM MALDI-TOF EXENT® se corresponden con verdaderos positivos mediante otro tipo de técnicas, ya sean de base molecular o celular.

No se identificaron estudios que evaluaran la utilidad clínica de la técnica en la práctica clínica, es decir, su capacidad para guiar decisiones como iniciar, suspender o cambiar un tratamiento.

La técnica, en principio, es segura al tratarse de un análisis sobre muestras séricas. No se reportaron complicaciones clínicas.

No se ha encontrado evidencia sobre la coste-efectividad de la técnica para diagnosticar o hacer seguimiento de gammapatías monoclonales

maligñas, por lo que no se puede determinar su eficiencia en comparación con métodos convencionales.

Aunque su adopción podría reducir la necesidad de aspirados de MO, beneficiando tanto a los recursos sanitarios como a los pacientes, en este informe no se ha podido responder la pregunta referida a los aspectos ELO-SA relacionados con la tecnología de estudio, ya que no se ha identificado evidencia científica ni se ha podido realizar un proceso de consulta exitoso.

Futuras líneas de investigación

Se sugiere abordar las siguientes cuestiones pendientes:

- Realización de estudios con EM MALDI-TOF EXENT® que cuenten con un mayor tamaño muestral y con menor heterogeneidad clínica que permitan llevar a cabo un metaanálisis con el objetivo de aumentar la calidad de la evidencia obtenida. Además, se requieren estudios que incluyan poblaciones más representativas para confirmar la aplicabilidad de los resultados obtenidos en ensayos clínicos.
- Realización de estudios con un diseño adecuado donde la población de partida consista en pacientes con sospecha de padecer una gammapatía monoclonal (sin diagnóstico confirmado) y que recopile estimadores que informen sobre el rendimiento diagnóstico de la prueba EM MALDI-TOF EXENT® (especificidad, sensibilidad, cocientes de probabilidad negativo y positivo).
- Realización de estudios comparativos y combinados entre la técnica EM MALDI-TOF EXENT® y otros métodos moleculares y celulares (secuenciación y citometría) para el estudio de la EMR.
- Explorar la posibilidad de integración con otras técnicas, como la CLL-EM, la cual podría mejorar la precisión diagnóstica, o el uso de las técnicas combinadas moleculares y celulares a partir de MO para la caracterización de la EMR. La evaluación comparativa y combinada de estas tecnologías puede abrir nuevas vías para la monitorización integral del MM.
- Investigaciones de tipo prospectivo que exploren cuál es el momento óptimo de ejecución de la técnica EM MALDI-TOF EXENT®, con el objetivo de guiar en la toma de decisiones terapéuticas.
- Examinar el beneficio que podría ofrecer la técnica en otras situaciones clínicas. Por ejemplo, en aquellos pacientes con MM

de tipo “no secretor” con las técnicas convencionales o aquellos diagnosticados de GMSI donde la presencia de modificaciones post traduccionales de la proteína M, detectables por EM MALDI-TOF, ha demostrado que son un factor de riesgo para su progresión a MM o amiloidosis.

- Análisis de la coste-efectividad e impacto presupuestario para el SNS. Es especialmente relevante explorar el impacto de la detección temprana en los resultados clínicos a largo plazo y en la calidad de vida de los pacientes.
- Realización de estudios cualitativos que analicen la experiencia del paciente con MM, los impactos en la calidad de vida de pacientes bajo seguimiento a los que se realice la prueba tipo MALDI-TOF, así como sus percepciones acerca de esta prueba.
- Realización de estudios relacionados con la factibilidad, equidad y los impactos ambientales de la tecnología evaluada.

Bibliografía

1. Puig N, Contreras MT, Agulló C, Martínez-López J, Oriol A, Blanchard MJ, et al. Mass spectrometry vs immunofixation for treatment monitoring in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2022;6(11):3234-9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006762>.
2. Mai EK, Huhn S, Miah K, Poos AM, Scheid C, Weisel KC, et al. Implications and prognostic impact of mass spectrometry in patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00772-9>.
3. Ortiz de Landazuri I, Oliver-Caldés A, Español-Rego M, Agulló C, Contreras MT, Zabaleta A, et al. Serum mass spectrometry for treatment monitoring in patients with multiple myeloma receiving ARI0002h CAR T-cells. *Br J Haematol.* 2024;205(4):1346-55. <https://doi.org/10.1111/bjh.19589>.
4. Kubicki T, Dytfeld D, Barnidge D, Sakrikar D, Przybyłowicz-Chalecka A, Jamroziak K, et al. Mass spectrometry-based assessment of M protein in peripheral blood during maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood.* 2024;144(9):955-63. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024041>.
5. Moser K, Muehlinghaus G, Manz R, Mei H, Voigt C, Yoshida T, et al. Long-lived plasma cells in immunity and immunopathology. *Immunol Lett.* 2006;103(2):83-5. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.09.009>.
6. Agulló Roca C. Aplicación de la espectrometría de masas cuantitativa tipo malditof para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con mieloma múltiple. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2024.
7. Hidalgo C. De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica. *Patología.* 2011;49(2):120-31.
8. Alexanian R, Weber D, Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(2):108-13. <https://doi.org/10.5858/1999-123-0108-ddomg>.
9. García-de la Rosa G, de las Heras-Flórez S, Carretero-Pérez M, Nuevo-García J. Gammopatías monoclonales y otros trastornos de células plasmáticas: el rol emergente de la espectrometría de masas. *Revista de Medicina de Laboratorio.* 2024. <https://doi.org/10.20960/revmed-lab.00222>.

10. Guan L, Su W, Zhong J, Qiu L. M-protein detection by mass spectrometry for minimal residual disease in multiple myeloma. *Clin Chim Acta*. 2024;552:117623. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117623>.
11. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221-7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>.
12. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00529-7>.
13. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(2):100-13. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.122>.
14. Akhtar S, Ali TA, Faiyaz A, Khan OS, Raza SS, Kulinski M, et al. Cytokine-Mediated Dysregulation of Signaling Pathways in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14). <https://doi.org/10.3390/ijms21145002>.
15. Lu Q, Yang D, Li H, Niu T, Tong A. Multiple myeloma: signaling pathways and targeted therapy. *Mol Biomed*. 2024;5(1):25. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00188-w>.
16. Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(10):563-77.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.06.003>.
17. Marques-Mourlet C, Di Iorio R, Fairfield H, Reagan MR. Obesity and myeloma: Clinical and mechanistic contributions to disease progression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1118691. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118691>.
18. Aguilar Franco C, Barez García A, Blum Domínguez A, Dávila Valls J, Escalante Barrigón F, García de Coca A, et al. Hematoguía MiELOMA [Internet]. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2024 [citado noviembre 2025]. Disponible en: https://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/guia%20mieloma%202024_version%20digital.pdf.
19. Guía práctica sobre mieloma múltiple para pacientes y cuidadores. Fundación Internacional Josep Carreras contra la Leucemia, 2024.

20. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-81. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>.
21. Mafra A, Laversanne M, Marcos-Gragera R, Chaves HVS, McShane C, Bray F, et al. The global multiple myeloma incidence and mortality burden in 2022 and predictions for 2045. *J Natl Cancer Inst*. 2024. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae321>.
22. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadzadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014;28(7):1537-42. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.34>.
23. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa01133202>.
24. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. [Multiple myeloma]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(3):104-15. <https://doi.org/10.1157/13107365>.
25. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Cancer Today. Population factsheets: Spain [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2022 [citado noviembre 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/724-spain-fact-sheet.pdf>.
26. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. AECC; 2025 [citado noviembre 2025]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple/epidemiolog%C3%ADa>.
27. Hernández-Rivas J, Gironella Mesa M. Healthcare reality of the treatment of the high-risk multiple myeloma in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(8):315-9. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.10.006>.
28. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras de Cáncer en España 2023 [Internet]. SEOM; 2024 [citado noviembre 2025]. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf.
29. Mateos MV, Nooka AK, Larson SM. Moving Toward a Cure for Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-12. https://doi.org/10.1200/edbk_349603.

30. Manapuram S, Hashmi H. Treatment of Multiple Myeloma in Elderly Patients: A Review of Literature and Practice Guidelines. *Cureus*. 2018;10(12):e3669. <https://doi.org/10.7759/cureus.3669>.
31. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia*. 2017;31(9):1915-21. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.380>.
32. Situación actual y retos del mieloma múltiple en España. Ernst & Young, S.L., 2018.
33. Pruthi S. Amiloidosis [Internet]. Clínica Mayo; 2025 [citado noviembre 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/amyloidosis/symptoms-causes/syc-20353178>.
34. Asociación Española de Amiloidosis (AMILO). Amiloidosis AL [Internet]. Asociación Española de Amiloidosis; 2021 [citado noviembre 2025]. Disponible en: https://www.amilo.es/wp-content/uploads/2021/11/Folleto-Amilo_FINAL-3.pdf.
35. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*. 2003;4(6):379-98.
36. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):269-77. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.247>.
37. Aguado B, Alegre A, Blanchard MJ, Cedena MT, Cejalvo MJ, de Arriba F, et al. Guía de Mieloma Múltiple. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2021.
38. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1802-24. <https://doi.org/10.1002/ajh.27422>.
39. Cárdenas MC, García-Sanz R, Puig N, Pérez-Surribas D, Flores-Montero J, Ortiz-Espejo M, et al. Recommendations for the study of monoclonal gammopathies in the clinical laboratory. A consensus of the Spanish Society of Laboratory Medicine and the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy. Part I: Update on laboratory tests for the study of monoclonal gammopathies. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(12):2115-30. <https://doi.org/10.1515/ccml-2023-0326>.
40. Giles HV, Karunanithi K. Performance Characteristics and Limitations of the Available Assays for the Detection and Quantitation of

Monoclonal Free Light Chains and New Emerging Methodologies. *Antibodies (Basel)*. 2024;13(1). <https://doi.org/10.3390/antib13010019>.

41. Agulló C, Puig N, Contreras T, Castro S, Puertas B, González-Calle V, et al. Mass Spectrometry as Alternative Method to Identify and Monitor Non-Secretory Progressive Disease in Patients with Multiple Myeloma. *Biomedicines*. 2024;12(6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061153>.
42. Mugueta C, González A, Deza S, Agulló Roca C, Contreras T, Puig N, et al. Espectrometría de masas en los laboratorios clínicos de proteínas. *Adv Lab Med*. 2024;5(2):100-2. <https://doi.org/10.1515/almed-2024-0071>.
43. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, Usmani SZ, Dispenzieri A, Bianchi G, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood Cancer J*. 2021;11(2):24. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00408-4>.
44. Universidad de Navarra, Unidad de espectrometría de masas. Análisis ultrasensible de proteína monoclonal en sangre por espectrometría de masas [Internet]. Pamplona: Universidad de Navarra; 2024 [citado noviembre 2025]. Disponible en: <https://www.unav.edu/documents/5626711/114837313/Informacio%CC%81n+de+la+prueba+EMR+por+Espectrometri%CC%81a+de+Masas.pdf>.
45. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.313>.
46. Giles HV, Wechalekar A, Pratt G. The potential role of mass spectrometry for the identification and monitoring of patients with plasma cell disorders: Where are we now and which questions remain unanswered? *Br J Haematol*. 2022;198(4):641-53. <https://doi.org/10.1111/bjh.18226>.
47. Giles HV, Cook MA, Drayson MT, Cook G, Wright NJ, North SJ, et al. Redefining nonmeasurable multiple myeloma using mass spectrometry. *Blood*. 2022;139(6):946-50. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013794>.
48. Muccio S, Hirtz C, Descloux S, Fedeli O, Macé S, Lehmann S, et al. A sensitive high-resolution mass spectrometry method for quantifying

- intact M-protein light chains in patients with multiple myeloma. *Clin Chim Acta*. 2024;552:117634. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117634>.
49. Mills JR, Barnidge DR, Murray DL. Detecting monoclonal immunoglobulins in human serum using mass spectrometry. *Methods*. 2015;81:56-65. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.04.020>.
 50. López de Argumedo M RE, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para revisiones sistemáticas de la evidencia científica y lectura crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. OSTEBA. [Internet]. 2017 [citado Febrero 2025]. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>.
 51. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
 52. Foroutan F, Guyatt G, Zuk V, Vandvik PO, Alba AC, Mustafa R, et al. GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol*. 2020;121:62-70. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.12.023>.
 53. Leeflang MM SK, Scholten RJ, Davenport C. Drawing conclusions. En: Deeks JJ BP, Leeflang MM, Takwoingi Y., editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 2.0 (updated July 2023): The Cochrane; 2023.
 54. GRADEpro. GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. 2020 [citado Febrero 2025]. Disponible en: www.grade.org.
 55. Tierney C, Bazou D, Lê G, Dowling P, O’Gorman P. Saliva-omics in plasma cell disorders- Proof of concept and potential as a non-invasive tool for monitoring disease burden. *Journal of Proteomics*. 2021;231. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.104015>.
 56. Campbell L, Simpson D, Ramasamy K, Sadler R. Using quantitative immunoprecipitation mass spectrometry (QIP-MS) to identify low level monoclonal proteins. *Clin Biochem*. 2021;95:81-3. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.05.012>.
 57. El-Khoury H, Lee DJ, Alberge JB, Redd R, Cea-Curry CJ, Perry J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies and clinical outcomes in

a high-risk US population screened by mass spectrometry: a multicentre cohort study. *Lancet Haematol.* 2022;9(5):e340-e9. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(22\)00069-2](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00069-2).

58. Alerta de vigilancia de productos sanitarios. Analizador EXENT. Número de catálogo: IE800. Número de alerta: 2024-194 [Internet]. 2024 [citado septiembre de 2025].
59. The Binding Site Group limited. Field Safety Corrective Action: Medical Devices Vigilance System, (MEDDEV 2.12/1 rev 7). 2024.
60. Gendron N, Zia Chahabi S, Poenou G, Rivet N, Belleville-Rolland T, Lemaire P, et al. Pain assessment and factors influencing pain during bone marrow aspiration: A prospective study. *PLoS ONE.* 2019;14(8):e0221534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221534>.
61. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Bmj.* 2015;350:g7594. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7594>.
62. Puig N, Agulló C, Contreras T, Pérez JJ, Aires I, Calasanz MJ, et al. Single-point and kinetics of peripheral residual disease by mass spectrometry to predict outcome in patients with high-risk smoldering multiple myeloma included in the GEM-CESAR trial. *Haematologica.* 2024;109(12):4056-66. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285742>.
63. Siegfried C, Amarapala M, Leleu X, Fusfeld L. Using QIP-MS to Guide the Timing of MRD Testing in Patients With Multiple Myeloma: A Budget Impact Analysis From the French Payer Perspective. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2025;17:107-14. <https://doi.org/10.2147/ceor.S498848>.
64. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1228-63. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02096>.
65. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.242>.
66. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):547-603. <https://doi.org/10.1128/cmr.00072-12>.

67. Barnidge DR, Krick TP, Griffin TJ, Murray DL. Using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry to detect monoclonal immunoglobulin light chains in serum and urine. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2015;29(21):2057-60. <https://doi.org/10.1002/rcm.7314>.
68. Eveillard M, Rustad E, Roshal M, Zhang Y, Ciardiello A, Korde N, et al. Comparison of MALDI-TOF mass spectrometry analysis of peripheral blood and bone marrow-based flow cytometry for tracking measurable residual disease in patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology.* 2020;189(5):904-7. <https://doi.org/10.1111/bjh.16443>.
69. Lee J, Choi JH, Kim EH, Im J, Hwang H, Yang S, et al. Detecting M-Protein via Mass Spectrometry and Affinity Beads: Enrichment With Mixed Kappa-Lambda Beads Enables Prompt Application in Clinical Laboratories. *Ann Lab Med.* 2024;44(6):518-28. <https://doi.org/10.3343/alm.2024.0039>.
70. Mehra N, Gopisetty G, Subramani J, Dhanasekar S, Rajamanickam A, Perumal Kalaiyarasi J, et al. Detection of serum M-protein in acetonitrile precipitates by MALDI-TOF mass spectrometry: A novel, low-cost methodology. *Ann Clin Biochem.* 2023;60(5):339-48. <https://doi.org/10.1177/00045632231174144>.
71. Moore LM, Cho S, Thoren KL. MALDI-TOF mass spectrometry distinguishes daratumumab from M-proteins. *Clin Chim Acta.* 2019;492:91-4. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.017>.
72. Giles HV, Drayson MT, Kishore B, Pawlyn C, Kaiser M, Cook G, et al. Progression free survival of myeloma patients who become IFE-negative correlates with the detection of residual monoclonal free light chain (FLC) by mass spectrometry. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):50. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-00995-y>.
73. Dispenzieri A, Arendt B, Dasari S, Kohlhagen M, Kourelis T, Kumar SK, et al. Blood mass spectrometry detects residual disease better than standard techniques in light-chain amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2020;10(2):20. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0291-8>.
74. Eveillard M, Korde N, Ciardiello A, Diamond B, Lesokhin A, Maitland S, et al. Using MALDI-TOF mass spectrometry in peripheral blood for the follow up of newly diagnosed multiple myeloma patients treated with daratumumab-based combination therapy. *Clin Chim Acta.* 2021;516:136-41. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.01.021>.

75. Sepiashvili L, Kohlhagen MC, Snyder MR, Willrich MAV, Mills JR, Dispenzieri A, et al. Direct Detection of Monoclonal Free Light Chains in Serum by Use of Immunoenrichment-Coupled MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Clin Chem.* 2019;65(8):1015-22. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.299461>.
76. Li J, Xu A, Xie W, Li B, Yan C, Xia Y, et al. MALDI-TOF-MS for rapid screening analysis of M-protein in serum. *Frontiers in Oncology.* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1073479>.
77. Ma TZ, Piao Z, Jin SY, Kwak YG. Differential expression of serum proteins in multiple myeloma. *Exp Ther Med.* 2019;17(1):649-56. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7010>.
78. Deighan WI, Winton VJ, Melani RD, Anderson LC, McGee JP, Schachner LF, et al. Development of novel methods for non-canonical myeloma protein analysis with an innovative adaptation of immunofixation electrophoresis, native top-down mass spectrometry, and middle-down de novo sequencing. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(4):653-61. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1072>.
79. Luo HL, Ye P, Wang Y, Ding H, Cao B, Wu S, et al. Direct screening and quantification of monoclonal immunoglobulins in serum using MALDI-TOF mass spectrometry without antibody enrichment. *Clin Chem Lab Med.* 2025;63(9):1773-85. <https://doi.org/10.1515/cclm-2025-0203>.
80. Slade MJ, Fortier J, Khaled A, Fiala M, McDonald Z, Zaydman MA, et al. Blood-Based Measurable Residual Disease by Clonotypic Mass Spectrometry is Prognostic in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplant. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2025;25(9):e628-e37.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2025.04.017>.
81. Putschen DD, Puthiyaveetil AK, Ammalli P, Adinarayana C, Ramaprasad S. Mass Spectrometric Exploration of Biclonal Gammopathy: Insights from a Diagnostic Laboratory. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry.* 2025. <https://doi.org/10.1021/jasms.5c00215>.
82. Langerhorst P, Noori S, Zajec M, De Rijke YB, Gloerich J, van Gool AJ, et al. Multiple Myeloma Minimal Residual Disease Detection: Targeted Mass Spectrometry in Blood vs Next-Generation Sequencing in Bone Marrow. *Clinical Chemistry.* 2021;67(12):1689-98. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab187>.
83. Noori S, Zajec M, Russcher H, Tintu AN, Broijl A, Jacobs JFM, et al. Retrospective Longitudinal Monitoring of Multiple Myeloma Patients

by Mass Spectrometry Using Archived Serum Protein Electrophoresis Gels and De Novo Sequence Analysis. *Hemasphere*. 2022;6(8):e758. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000758>.

84. Burande A, Fine N, Miller RJ, Hahn C, Mahe E, Bosley D, et al. Role of a Multidisciplinary Program (Amyloidosis Program of Calgary) on Recognition and Intervention for AL and ATTR Amyloidosis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2025;25(9):e619-e27. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2025.04.009>.
85. Mills JR, Kohlhagen MC, Willrich MAV, Kourelis T, Dispenzieri A, Murray DL. A universal solution for eliminating false positives in myeloma due to therapeutic monoclonal antibody interference. *Blood*. 2018;132(6):670-2. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-848986>.
86. Singh G, Saldaña EJ, Spencer J, Bollag RJ. Automated detection of free monoclonal light chains by enhanced-sensitivity modified immunofixation electrophoresis with antisera against free light chains. *Lab Med*. 2025;56(5):536-40. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaf014>.
87. Thoren KL, Eveillard M, Chan P, Doddi S, Cho S, Murata K. Identification of gamma heavy chain disease using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2020;77:57-61. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.12.010>.
88. Wu X, Toskic D, Zhou P, Scalia S, Ma X, Bhatt P, et al. Case Report: Avoiding misdiagnosis in amyloidosis—navigating transthyretin genopositivity and monoclonal gammopathy in a patient with advanced heart failure and spinal stenosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1479676>.
89. Chong YP, Lim SM, Loh TP, Mollee P, Wijeratne N, Choy KW. Screening for and diagnosis of monoclonal gammopathy. *Journal of Clinical Pathology*. 2023;76(11):727-33. <https://doi.org/10.1136/jcp-2023-208774>.
90. Derman BA, Yee AJ. Clinical applications of mass spectrometry in multiple myeloma. *Blood Adv*. 2025. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024015685>.
91. García de la Rosa G, de Las Heras Flórez S, Carretero Pérez M, Nuevo García J. The Transformative Role of Mass Spectrometry in Diagnosing and Monitoring Monoclonal Gammopathies and Plasma Cell Disorders. *J Appl Lab Med*. 2025. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaf133>.
92. Kratka K, Sistik P, Olivkova I, Kusnierova P, Svagera Z, Stejskal D. Mass Spectrometry–Based Proteomics in Clinical Diagnosis of Amyloi-

- dosis and Multiple Myeloma: A Review (2012–2024). *Journal of Mass Spectrometry*. 2025;60(3). <https://doi.org/10.1002/jms.5116>.
93. Tzasta A, Wijnands C, Baalman K, van Gool AJ, Zweegman S, Jacobs JFM. Advances in multiple myeloma blood-based monitoring and its clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2025;1-19. <https://doi.org/10.1080/10408363.2025.2512466>.
 94. Murray DL. Bringing mass spectrometry into the care of patients with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2022;115(6):790-8. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03364-2>.
 95. Sarto C, Intra J, Fania C, Brivio R, Brambilla P, Leoni V. Monoclonal free light chain detection and quantification: Performances and limits of available laboratory assays. *Clin Biochem*. 2021;95:28-33. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.05.006>.
 96. Singh G. Serum and Urine Protein Electrophoresis and Serum-Free Light Chain Assays in the Diagnosis and Monitoring of Monoclonal Gammopathies. *J Appl Lab Med*. 2020;5(6):1358-71. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa153>.
 97. Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem*. 2018;51:38-47. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001>.

Anexos

Anexo 1. Clasificación del mieloma múltiple en estadios

El Sistema Internacional de Estadificación (ISS; del inglés *International Staging System*) utiliza los niveles de albúmina sérica y β 2-microglobulina para clasificar la enfermedad en tres estadios^{64,65}. La versión revisada del ISS (R-ISS) incluye los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y los resultados de la hibridación fluorescente *in situ* (FISH; del inglés *Fluorescence in situ hybridization*) en la médula ósea para una evaluación más precisa⁶⁴:

- Estadio I: β 2-microglobulina $<3,5$ mg/L y albúmina $\geq 3,5$ g/dL, niveles LDH normales, y sin anormalidades cromosómicas de alto riesgo (del(17p), t(4;14), t(14;16)).
- Estadio II: No cumple con los criterios de los estadios I o III.
- Estadio III: β 2-microglobulina $\geq 5,5$ mg/L, niveles elevados de LDH y/o la presencia de anormalidades cromosómicas de alto riesgo: delección del cromosoma 17p [del(17p)], translocación t(4;14), translocación t(14;16), translocación t(14;20), ganancia o amplificación de 1q (+1q, amp1q).

Anexo 2. Enfoques Analíticos en Espectrometría de Masas para la Detección de la Proteína M

La base de los métodos de EM para la detección de la proteína M es la región determinante de complementariedad (CDR) de la Ig. Cada célula plasmática produce una Ig única con un CDR específico. La secuencia CDR es única y cada clon de células plasmáticas tiene una secuencia peptídica y una masa global diferentes⁴³.

Se han descrito dos metodologías de EM para evaluar la concentración de proteína M en sangre periférica que difieren en el analito usado^{40,43,48}.

Enfoque del péptido clonotípico

Es una metodología muy sensible, con un límite de detección de 0,001g/L, tanto para Ig intactas como para proteínas monoclonales compuestas únicamente por CLL.

Utiliza un péptido clonotípico marcado con isótopos estables como estándar interno para la cuantificación. Esta técnica requiere la secuenciación de la región variable de los aminoácidos de la proteína M en cada paciente, lo que aumenta su complejidad y coste.

El enfoque del péptido clonotípico se ha empleado para monitorizar a pacientes con MM y evaluar la ERM en pacientes con respuesta. Sin embargo, también tiene limitaciones, por ejemplo, el éxito de la identificación de un péptido clonotípico sigue requiriendo información genética de la secuencia del CDR de las células plasmáticas malignas. Una vez que se determina un péptido clonotípico potencial, es necesario realizar una búsqueda en el proteoma humano para asegurar su singularidad.

El número de estudios que evalúan la respuesta a los tratamientos mediante ensayos clonotípicos y su relación con la supervivencia de los pacientes sigue siendo limitado. No obstante, se ha comprobado que estos ensayos son significativamente más sensibles que los métodos electroforéticos⁴⁰.

Enfoque de cadenas ligeras intactas

Se trata de un enfoque más sencillo, basado en el análisis de la distribución de la masa global de las cadenas ligeras de Ig intactas desnaturalizadas. A

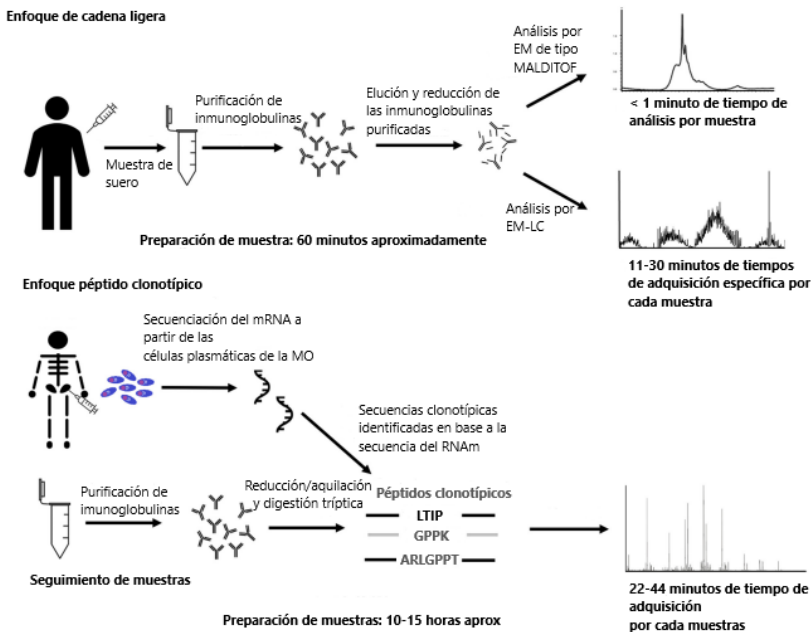
diferencia de otros enfoques, no es necesario identificar la secuencia de aminoácidos de la proteína M, pues cada proteína M del paciente posee un isotipo y masa específicos, lo que permite su trazabilidad a lo largo del tratamiento.

La distribución de masa de cadenas ligeras de Ig policlonal da lugar a dos distribuciones normales, una para las cadenas ligeras κ y λ .

La primera versión de este método se realizó con EM ESI-Q-TOF (espectrometría concromatografía líquida acoplada). Se denominó *monoclonal immunoglobulin Rapid Accurate Molecular Mass* (miRAMM) y se estableció su límite de detección de proteína M en 0,01 g/L).

Más tarde, este método se adaptó a la EM de desorción/ionización por láser asistida por una matriz (MALDI-TOF), lo que eliminó el paso de cromatografía y redujo el tiempo de análisis de 20 minutos a 10 segundos. Finalmente, el método MALDI-TOF se modificó para incluir enriquecimientos inmunológicos para identificar de manera concluyente el isotipo de la proteína M de manera similar a la IFE.

Figura 6. Flujo de trabajo para el uso del enfoque de cadenas ligeras intactas y el enfoque del péptido clonotípico



Fuente: Traducido a partir de Giles 2022⁴⁶.

Anexo 3. Sistema EM MALDI-TOF EXENT®

La compañía comercial *ThermoFisher Scientific* (Waltham, US; <https://www.thermoFisher.com/>), como matriz de *The Binding Site* (Birmingham, UK), es la fabricante del sistema EM MALDI-TOF EXENT®.

En agosto del año 2023, anunció el lanzamiento de EM MALDI-TOF EXENT® al mercado con certificación CE para dispositivos de diagnóstico in vitro (CE-IVD). Se esperaba su aprobación por la FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) durante el año 2024. Sin embargo, en la página web de la FDA no figura que haya sido aprobado, tampoco como dispositivo innovador.

El sistema EM MALDI-TOF EXENT® consta de los siguientes productos con marcado CE: Analizador EXENT®, IE800 (IVDR Clase A, no estéril); isotipos de inmunoglobulina (GAM) para el analizador EXENT® – MSR801.M (IVDR Clase C); paquete de control de isotipos de inmunoglobulina (GAM) EXENT® – MSQ801.M (IVDR Clase C) (ThermoFisher 2023).

El proceso de análisis incluye tres pasos: la preparación de la muestra, el análisis en el dispositivo MALDI-TOF y la interpretación de los datos. Cuenta con tres módulos integrados que consisten en:

- EXENT-iP 500: Dispensador líquido automático para la preparación de muestras. Inmunoenriquecimiento de las Ig y purificación mediante perlas paramagnéticas recubiertas con anticuerpos policlonales de oveja específicos que permite liberar las cadenas ligeras de las pesadas (anti-IgG, IgA, IgM, K total y λ total).
- EXENT-iX 500: Espectrómetro de masas de ionización por desorción láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF) para caracterizar y trazar la proteína M, haciendo uso del isotipo y la masa específica obtenida a partir de la cadena ligera. Se realiza a partir del eluido obtenido en la etapa anterior.
- EXENT-iQ: Software que incluye la revisión de datos del EM. Identifica la relación de masa y carga de la proteína M para cada paciente con el objetivo de ser usado como biomarcador específico de su progresión. El software del ensayo EXENT® interpreta automáticamente los espectros de masas y proporciona resultados cuantitativos (en relación a las Ig monoclonales intactas).

Tipo de muestra y preparación:

La muestra requerida por EM MALDI-TOF EXENT® es 2 mL de suero que debe enviarse refrigerado a 4° C, máximo 7 días. Se recomienda enviar una muestra de suero obtenida en el momento del diagnóstico, con el fin de determinar la relación masa-carga del pico original y facilitar la monitorización⁴⁴. Es preferible que el paciente mantenga ayuno de 8 h previo a la extracción.

La muestra se prepara de manera automática con el manipulador EXENT-iP y consta de los siguientes pasos: 1) inmunoenriquecimiento de las Ig; 2) lavados; 3) elución; 4) separación de las cadenas ligeras y pesadas; 5) aplicación en placa y 6) secado⁶.

Análisis MALDI-TOF

Tras el secado, la placa se introduce en el analizador EM MALDI-TOF EXENT-iX, donde tiene lugar la ionización (MALDI) y el análisis de tiempo de vuelo (TOF)^{6,66}.

Análisis de datos e interpretación de los espectros

La señal detectada se transforma en cinco espectros (IgG, IgA, IgM, K total y λ total) utilizando el EXENT-iQ. En cada uno de los espectros se observa la distribución de masa de las cadenas pesadas y ligeras. Se observa la distribución masa-carga de las cadenas ligeras correspondientes a cada tipo de anticuerpo específico añadido en el procesamiento de la muestra. Si se observara un pico que sobresale sobre el fondo policlonal, hay sospecha de proteína M. El siguiente paso es proceder a su identificación, cuantificación e isotipado⁶.

Limitaciones:

Si no existe muestra disponible en el momento del diagnóstico, pueden aparecer picos oligoclonales de compleja interpretación. En ese caso, se recomienda repetir la determinación pasados de 1 a 3 meses para observar la evolución de estos picos⁴⁴.

Anexo 4: Estrategia de búsqueda bibliográfica

PUBMED

#1 “Paraproteinemias”[Mesh] OR “monoclonal gammopathy”[tiab] OR “monoclonal immunoglobulinemia”[tiab] OR “multiple myeloma”[MeSH Terms] OR “multiple myeloma”[tiab]

#2 “spectrometry, mass, matrix assisted laser desorption ionization”[MeSH Terms] OR “MALDI-TOF”[tiab] OR EXENT[tiab] OR “mass spectrometry”[MeSH Terms] OR “mass spectrometry”[tiab]

#3 “immunofixation electrophoresis”[tiab] OR “immunofixation”[Title/Abstract] OR “immunofixations”[Title/Abstract] OR “electrophoresis”[MeSH Terms] OR “electrophoresis”[Title/Abstract] OR “electrophoresis”[Title/Abstract] OR “electrophoreses”[Title/Abstract]

#4 #1 AND #2 AND #3

Filters applied: English, French, Spanish, from 2015 - 3000/12/12. Clear all

74 referencias

EMBASE

#1 ‘paraproteinemia’/exp OR ‘paraproteinemia’:ab,ti OR ‘monoclonal immunoglobulinemia’/exp OR ‘monoclonal immunoglobulinemia’:ab,ti OR ‘monoclonal gammopathy’:ab,ti OR ‘multiple myeloma’/exp OR ‘multiple myeloma’:ab,ti

#2 ‘maldi tof’/exp OR ‘maldi tof’:ab,ti OR ‘matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry’/exp OR ‘matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry’:ab,ti OR exent:ab,ti OR ‘mass spectrometry’/exp OR ‘mass spectrometry’:ab,ti

#3 ‘immunofixation electrophoresis’/exp OR ‘immunofixation electrophoresis’:ab,ti OR ‘immunofixation’/exp OR ‘immunofixation’:ab,ti OR ‘electrophoresis’/exp OR ‘electrophoresis’:ab,ti

#4 #1 AND #2 AND #3

#5 #1 AND #2 AND #3 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [2015-2024]/py

#6 #5 AND (,article‘/it OR ,article in press‘/it OR ,review‘/it)

231 referencias

COCHRANE

#1 (paraproteinemia OR “monoclonal immunoglobulinemia” OR “monoclonal gammopathy” OR “multiple myeloma”):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)

#2 (“maldi tof” OR “matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry” OR exent OR “mass spectrometry”):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)

#3 (“immunofixation electrophoresis” OR immunofixation OR electrophoresis):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)

#4 #1 AND #2 AND #3

año de publicación de 2015 hasta 2024

9 referencias

HTA DATABASE (2015 to 2024)

#1 (“maldi tof” OR “matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry” OR exent OR “mass spectrometry”) 23 RESULTS

#2 (“immunofixation electrophoresis” OR immunofixation OR electrophoresis) 1 RESULTS

#3 paraproteinemia OR “monoclonal immunoglobulinemia” OR “monoclonal gammopathy” OR “multiple myeloma” 126 RESULTS

#4 #3 AND #2 1 RESULTS

#5 #3 AND #1 0 RESULTS

1 referencia

ClinicalTrials.gov (2015 to 2024)

#1 („maldi tof“ OR „matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry“ OR exent OR „mass spectrometry“)

#2 (paraproteinemia OR “monoclonal immunoglobulinemia” OR “monoclonal gammopathy” OR “multiple myeloma”)

#3 #1 AND #2

6 referencias

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (2015 to 2024)

#1 (“maldi tof” OR “matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry” OR exent OR “mass spectrometry”)

#2 (paraproteinemia OR “monoclonal immunoglobulinemia” OR “monoclonal gammopathy” OR “multiple myeloma”)

#3 #1 AND #2

Recruiting- Prospective Registration: No NCT05718401

The Diagnostic Pattern and Prognosis of Multiple Myeloma Patients With Myocardial Amyloidosis Were Evaluated by NMR Based Metabolomics

Recruiting- Prospective Registration: No NCT05536700

Using Mass Spectrometry (EasyM) Detecting Minimal Residual Disease (MRD) in Multiple Myeloma

4 referencias

CINAHL (2015 to 2024)

((paraproteinemia OR “monoclonal immunoglobulinemia” OR “monoclonal gammopathy” OR “multiple myeloma”)) AND ((“maldi tof” OR “matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry” OR exent OR “mass spectrometry”)) AND ((“immunofixation electrophoresis” OR immunofixation OR electrophoresis))

5 referencias

PSYCINFO (2015 to 2024)

((paraproteinemia OR “monoclonal immunoglobulinemia” OR “monoclonal gammopathy” OR “multiple myeloma”)) AND ((“maldi tof” OR “matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry” OR exent OR “mass spectrometry”)) AND ((“immunofixation electrophoresis” OR immunofixation OR electrophoresis))

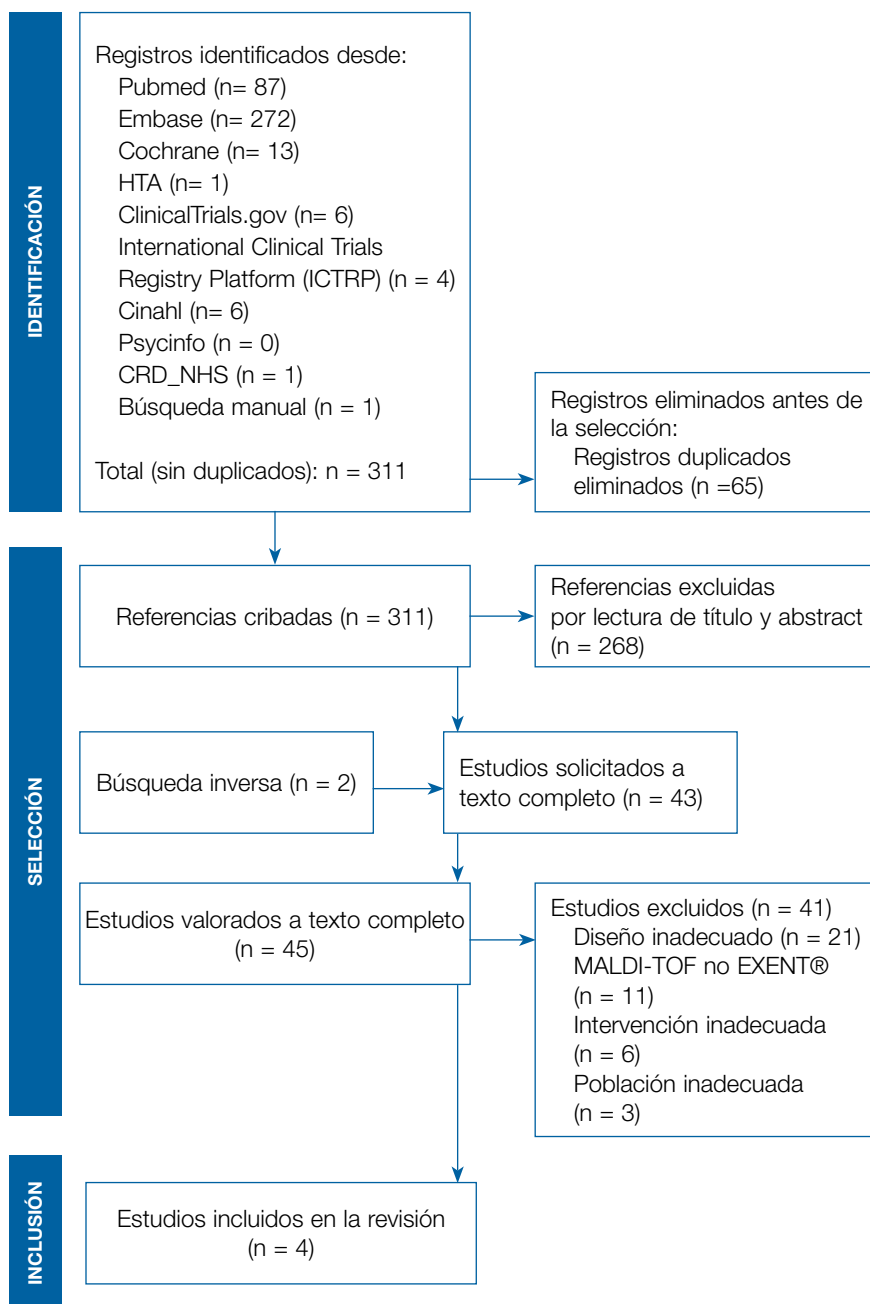
0 referencias

CRD_NHS (2015 to 2024)

(maldi OR “maldi tof” OR “matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry” OR exent)

1 referencia

Anexo 5: Diagrama de flujo de referencias



Anexo 6: Estudios excluidos y motivo de exclusión

| ESTUDIO | MOTIVO DE EXCLUSIÓN |
|--------------------------------------|--|
| Campbell 2021 ⁵⁶ | Población no elegible |
| El-Khoury 2022 ⁵⁷ | Población no elegible |
| Puig 2024 ⁶² | Población no elegible |
| Barnidge 2015 ^{67,68} | EM MALDI-TOF no EXENT® (Bruker) |
| Eveillard 2020 ⁶⁸ | EM MALDI-TOF no EXENT® (Bruker) |
| Lee 2024 ⁶⁹ | EM MALDI-TOF no EXENT® (Bruker) |
| Mehra 2023 ⁷⁰ | EM MALDI-TOF no EXENT® (Bruker) |
| Moore 2019 ^{71,72} | EM MALDI-TOF no EXENT® (Bruker) |
| Giles 2024 ⁷² | EM MALDI-TOF no EXENT® (CLL-EM, Bruker) |
| Dispenzieri 2020 ⁷³ | EM MALDI-TOF no EXENT® (MASS-FIX) |
| Eveillard 2021 ⁷⁴ | EM MALDI-TOF no EXENT® (MASS-FIX) |
| Sepiashvili 2019 ⁷⁵ | EM MALDI-TOF no EXENT® (MASS-FIX) |
| Li 2022 ⁷⁶ | EM MALDI-TOF no EXENT® (MDT-MALDI) |
| Ma 2019 ⁷⁷ | EM MALDI-TOF no EXENT® (Voyager-DE PRO) |
| Deighan 2021 ⁷⁸ | Intervención no elegible |
| Luo 2025 ⁷⁹ | Intervención no elegible |
| Slade 2025 ⁸⁰ | Intervención no elegible (EM clonotípico) |
| Putchen 2025 ⁸¹ | Intervención no elegible (LC-TQMS) |
| Langerhorst 2021 ⁸² | Intervención no elegible (MS-MRD) |
| Noori 2022 ⁸³ | Intervención no elegible (MS-MRD) |
| Agulló 2024 ⁴¹ | Diseño de estudio no elegible |
| Burande 2025 ⁸⁴ | Diseño de estudio no elegible |
| Mills 2018 ⁸⁵ | Diseño de estudio no elegible |
| Siegfried 2025 ⁶³ | Diseño de estudio no elegible |
| Singh 2025 ⁸⁶ | Diseño de estudio no elegible |
| Thoren 2020 ⁸⁷ | Diseño de estudio no elegible |
| Wu 2024 ⁸⁸ | Diseño de estudio no elegible |
| Cárdenas 2023 ³⁹ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| Chong 2023 ⁸⁹ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| Derman 2025 ⁹⁰ | Diseño de estudio no elegible (revisión narrativa) |
| García de la Rosa 2025 ⁹¹ | Diseño de estudio no elegible (revisión narrativa) |
| Giles 2022 ⁴⁶ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| Giles 2024 ⁴⁰ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |

| ESTUDIO | MOTIVO DE EXCLUSIÓN |
|-----------------------------|---|
| Kratka 2025 ⁹² | Diseño de estudio no elegible (revisión narrativa) |
| Tzasta 2025 ⁹³ | Diseño de estudio no elegible (revisión narrativa) |
| Murray 2021 ⁴³ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| Murray 2022 ⁹⁴ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| Sarto 2021 ⁹⁵ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| Singh 2020 ⁹⁶ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| Willrich 2018 ⁹⁷ | Diseño de estudio no elegible (revisión sistemática) |
| NA | Diseño de estudio no elegible, (estudio en curso, registro NCT05686447) |

Anexo 7: Tablas de síntesis de los artículos incluidos en el análisis de la evidencia

Tabla de extracción de datos de Kubicki et al. 2024

| ESTUDIO | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | MÉTODO | RESULTADOS | CONCLUSIONES Y CALIDAD DEL ESTUDIO |
|---|--|---|---|--|
| <p>Kubicki et al. 2024⁴</p> <p>Objetivos:</p> <p>Evaluar la utilidad de la espectrometría de masas en sangre periférica como herramienta pronóstica para detectar enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple post-trasplante.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>Localización: Polonia y Estados Unidos.</p> <p>Periodo de realización: 2016-actualidad.</p> <p>Participantes del ensayo ATLAS (NCT02659293).</p> | <p>Población:</p> <p>138 de los 180 pacientes del ensayo ATLAS.</p> <p>Criterios de inclusión del ensayo ATLAS: pacientes >18 años que hayan completado un trasplante autólogo de células madre tras un máximo de dos regímenes de inducción en el último año, con enfermedad estable o mejor dentro de los primeros 100 días post-trasplante. Deben tener función hepática, renal y hematológica adecuada, además de aportar una muestra de médula ósea y ADN para el análisis de EMR mediante secuenciación genética.</p> <p>Tratamientos recibidos en el ensayo: mantenimiento con lenalidomida, o terapia dirigida con lenalidomida+carfilmozib+dexametasona, por 36 ciclos. A continuación, mantenimiento con lenalidomida para todos.</p> <p>Prueba a estudio:</p> <p>EM MALDI-TOF EXENT® (EXENT® Solution).</p> <p>Prueba de comparación:</p> <p>MFC o NGS como referencia. En un análisis secundario presentado en suplementos, se compara la EM con IFE.</p> <p>Resultados analizados: S, E, VPP, VPN.</p> | <p>Participantes:</p> <p>Características: edad media 57 años (rango intercuartil 47-63 años), 53% de sexo masculino, diagnosticados de mieloma múltiple de estadio I (35%), II (48%), III (17%), y 25% con alto riesgo citogenético. Todos recibieron TAPH, y 47% recibe lenalidomida como mantenimiento, y 53% recibe lenalidomida+carfilmozib+dexa-metasona. Tratamientos previos desconocidos, aunque un 82,2% de participantes recibieron anticuerpos monoclonales en la inducción.</p> <p>Criterios prueba diagnóstica positiva:</p> <p>Una muestra se consideraba positiva por EM MALDI-TOF EXENT® cuando generaba un pico con una concentración superior al límite inferior de detección y coincidía con el isotipo conocido de la proteína M. Si se detectaban múltiples picos con el mismo isotipo que la proteína M en el punto de referencia, se asumía que el pico con la concentración más alta representaba la proteína M basal. No se disponía de muestras séricas basales de calibración.</p> <p>Criterios prueba de comparación positiva:</p> <p>IFE: no se detalla la prueba en detalle.</p> | <p>Capacidad diagnóstica:</p> <p>% de resultados positivos de EM en participantes con IFE (-), (material suplementario): EM (+) / IFE (-) = 21%- EM (-) / IFE (-) = 79% Porcentaje de resultados positivos de EM en participantes con IFE (-) y ratio normal de cadenas ligeras libres en suero (material suplementario): EM (+) / IFE (-) = 24%; EM (-) / IFE (-) = 76%</p> <p>Capacidad pronóstica:</p> <p>OS (material suplementario):</p> <ul style="list-style-type: none"> - En IFE (-), mejor SLP en EM (-) que en EM (+): HR = 0,33 (IC95% 0,11-0,98), p-valor = 0,003 - En IFE (-) y ratio normal de cadenas ligeras libres en suero, mejor SLP en EM (-) que en EM (+): HR = 0,23 (IC95% 0,07-0,80), p-valor < 0,001 <p>SLP (material suplementario):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cribado: HR=0,52 (IC 95%: 0,26 a 1,05; p-valor = 0,06) - Ciclo 6: HR=1,2 (IC 95%: 0,6 a 2,39; p-valor = 0,6) - Ciclo 12: HR=0,61 (IC 95%: 0,30 a 1,25; p-valor = 0,18) - Ciclo 18: HR = 0,39 (IC 95%: 0,17 a 0,91; p-valor = 0,025) | <p>Conclusiones de los autores:</p> <p>Corresponden al análisis de la EM vs MFC o NGS: el ciclo 18 posterior al trasplante pareció ser un momento óptimo para la evaluación pronóstica mediante la EM. La determinación de enfermedad residual determinada por EM MALDI-TOF EXENT® se alinea a las determinaciones por NGS o MFC al nivel de sensibilidad de 0.00001. La EM fue capaz de identificar la presencia de proteína M en una proporción significativa de muestras negativas por IFE.</p> <p>Calidad: MEDIA</p> |

ADN: ácido dextrirribonucleico; EMR: enfermedad mínima residual; E: especificidad; EM: espectrometría de masas; EM (-): resultado negativo de EM; EM (+): resultado positivo de EM; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IFE: electroforesis de inmunofijación; IFE (-): resultado negativo de IFE; IFE (+): resultado positivo de IFE; MFC: citometría de flujo multiparamétrica; NGS: secuenciación de nueva generación; OS: supervivencia global; S: sensibilidad; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de células madre; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo; %: porcentaje.

Tabla de extracción de datos de Mai et al. 2023

| ESTUDIO | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | MÉTODO | RESULTADOS | CONCLUSIONES Y CALIDAD DEL ESTUDIO |
|---|--|---|---|--|
| <p>Mai et al. 2023²</p> <p>Objetivos: Comparar el impacto pronóstico de la EM sobre la supervivencia en pacientes con MM en remisión completa con o sin mantenimiento con lenalidomida.</p> <p>Localización y periodo de realización: Localización: Alemania. Periodo del estudio: No especificado. Los participantes en el ensayo "German-speaking Myeloma Multicenter Group" (GMMG-MM5) fueron reclutados entre julio 2010 y octubre 2012.</p> | <p>Población: No se especifica claramente la selección de la muestra para este estudio. Criterios de inclusión del trial GMMG-MM5: pacientes de 18 a 70 años de edad con MM recién diagnosticado que requieren quimioterapia sistémica según los criterios CRAB; ECOG <2 (o 3, si está relacionado con MM); enfermedad MM medible (IgG). Tratamientos recibidos (trial GMMG-MM5): 3 ciclos de Bortezomib / Adriamycin / Dexamethasone o Bortezomib / Cyclophosphamide / Dexamethasone, seguidos de dosis altas de melfaban, TAPH y 2 ciclos de lenalidomida, y posteriormente mantenimiento por 2 años con lenalidomida.</p> <p>Prueba a estudio: EM MALDI-TOF EXENT® (EXENT® Solution).</p> <p>Prueba de comparación: IFE en suero u orina.</p> <p>Resultados analizados: Desenlaces: OS y SLP, respuesta completa y detección de proteína M en suero u orina.</p> | <p>Participantes: 480 muestras. No se especifica claramente la selección de la muestra para este estudio. Características de los participantes: edad media 59 años (rango 32-70 años), 59,2% hombres, 43,3% con IgG κ, en estadio I (26,7%), II (54,4%), y III (13,5%), y 46,3% con alto riesgo citogenético. Todos los participantes recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales y TAPH.</p> <p>Criterios prueba diagnóstica positiva: Una puntuación positiva por EM en las muestras de seguimiento se basó en la presencia de una proteína monoclonal con la misma m/z (+/- 10 para la cadena ligera de doble carga) que la determinada al inicio del estudio.</p> <p>Criterios prueba de comparación negativa: Ausencia de la proteína monoclonal en suero y orina según IFE.</p> | <p>Capacidad diagnóstica: Concordancia de EM e IFE en el tratamiento TAPH. Se realizaron tres mediciones: post-inducción, pre-mantenimiento/observación, 1 año post-mantenimiento/observación. - Post-inducción (n (%)): 285 (79,2) - Previo a mantenimiento/ observación (n (%)): 176 (65,7) - Un año post-mantenimiento/observación (n (%)): 138 (70,8) Porcentaje de EM (+) e IFE (-): - Post-inducción (n (%)): 69 (77,5) - Previo a mantenimiento/ observación (n (%)): 78 (50,0) - Un año post-mantenimiento/ observación (n (%)): 49 (36,8)</p> <p>Capacidad pronóstica: Supervivencia libre de enfermedad en EM (+) respecto EM (-) - Post-inducción: HR = 0,41, IC95% = 0,22 - 0,74 p-valor = 0,003 - Previo a mantenimiento/ observación: HR = 0,66, IC95% = 0,47 - 0,92, p-valor = 0,01 - Un año post-mantenimiento/observación: HR = 0,37, IC95% = 0,25 - 0,57, p-valor = < 0,001 Supervivencia libre de enfermedad en EM (+) respecto EM (-), valor pronóstico independiente - Previo a mantenimiento/ observación: HR = 0,6, IC95% = 0,40 - 0,90, p-valor = 0,01 - Un año post-mantenimiento/ observación: HR = 0,28, IC95% = 0,17 - 0,45, p-valor = < 0,001 Supervivencia global en EM (+) respecto EM (-) - Post-inducción: HR = 0,41, IC95% = 0,15 - 1,12, p-valor = 0,08 - Previo a mantenimiento/ observación: HR = 0,9, IC95% = 0,53 - 1,52, p-valor = 0,7 - 1 año post-mantenimiento/ observación: HR = 0,35, IC95% = 0,13 - 0,94, p-valor = 0,04</p> | <p>Conclusiones de los autores: La EM es una herramienta prometedora para monitorear la respuesta al tratamiento. La EM podría reemplazar la IFE para la definición de CR y debería considerarse para los criterios de respuesta del IMWG. Aunque la prueba de EM única no debería usarse para evaluar la enfermedad residual o el pronóstico, la combinación con las características basales de la enfermedad y la enfermedad residual mínima en médula ósea, así como la prueba de EM secuencial, mejoran la predicción de los resultados.</p> <p>Calidad: MEDIA</p> |
| <p>CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, EM: espectrometría de masas; EM (-): resultado negativo de EM; EM (+): resultado positivo de EM; GMMG-MM5: <i>German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IFE: electroforesis de inmunofijación; IFE (-): resultado negativo de IFE; IFE (+): resultado positivo de IFE; m/Z: masa/carga; n: número; OS: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de células madre; %: porcentaje.</p> | | | | |

Tabla de extracción de datos de Evidencia Ortiz de Landazuri et al. 2024

| ESTUDIO | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | MÉTODO | RESULTADOS | CONCLUSIONES Y CALIDAD DEL ESTUDIO |
|--|--|---|---|--|
| <p>Ortiz de Landazuri et al. 2024³</p> <p>Objetivos:</p> <p>Investigar la inmunoprecipitación cuantitativa EM como un método complementario para identificar la proteína M sérica en pacientes con MM refractario después de la terapia con células CAR-T ARI0002h.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>Localización: España</p> <p>Periodo de realización: junio 2020 a enero 2021.</p> <p>La población objeto de estudio son los participantes del ensayo CARTBCMA-HCB-01 (NCT04309981) y 3 pacientes adicionales seleccionados por uso compasivo.</p> | <p>Población:</p> <p>Criterios de inclusión del ensayo CARTBCMA-HCB-01: pacientes entre 18 y 75 años de edad, que se habían sometido a al menos dos líneas de tratamiento previas (incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38) y tenían una enfermedad medible (definida como niveles de proteína M en suero y/o orina superiores a 10 g/L o 200 mg/24 h o niveles de cadena ligera libre superiores a 100 mg/L) según los criterios de IMWG. Tratamiento recibido: ARI0002h - primera administración a lo largo de una semana, con administración <i>booster</i> a los 3 meses.</p> <p>Prueba a estudio:</p> <p>EM MALDI-TOF EXENT® (EXENT® Solution).</p> <p>Prueba de comparación:</p> <p>IFE en suero u orina en la plataforma Hydrasys 2 con el kit Hydragel 4 IF (Sebia Inc., Lisses, Francia).</p> <p>Resultados analizados:</p> <p>Presencia de proteína M en suero y orina, SLP y OS.</p> | <p>Participantes:</p> <p>33 participantes con MM refractario.</p> <p>Características: edad media 60 años (rango 52-65 años), 57,6% sexo masculino, estadio I (24,1%), II (34,5%) y III (41,4%), y 30,3% de alto riesgo citogenético. Todos los participantes habían recibido tratamiento previo con anticuerpos monoclonales (bortezomib 100%, daratumumab 96,7%), y un 90,9% con trasplante autólogo previo de células madre hematopoyéticas. En promedio, los participantes habían recibido 3 líneas de tratamiento previo al inicio del estudio.</p> <p>Criterios prueba diagnóstica positiva:</p> <p>Para la interpretación se utilizó el estado de carga +2.</p> <p>Criterios prueba de comparación positiva:</p> <p>IFE.</p> | <p>Capacidad diagnóstica:</p> <p>Concordancia de EM con IFE en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mes 1, n (%): 23 (74,2) - Mes 3, n (%): 23 (74,2) - Mes 6, n (%): 23 (95,8) - Mes 9, n (%): 19 (79,2) - Mes 12, n (%): 16 (72,7) <p>Concordancia de MS con IFE urinaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mes 1, n (%): 19 (63,3) - Mes 3, n (%): 15 (57,7) - Mes 6, n (%): 12 (63,2) - Mes 9, n (%): 10 (50,0) - Mes 12, n (%): 16 (80,0) <p>EM (+) en IFE (-) en suero (% total de pacientes con IFE (-) en suero)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mes 1, n (%): 6 (46,1) - Mes 3, n (%): 7 (35,0) - Mes 6, n (%): 1 (6,7) - Mes 9, n (%): 2 (15,4) - Mes 12, n (%): 4 (23,5) <p>Capacidad pronóstica:</p> <p>SLP: EM (-) respecto EM (+)</p> <p>Mes 1: mediana SLP en EM (-) = 19,15 meses; mediana SLP en EM (+) = 12,91; HR = 1,31; 95% CI: 0,55 a 3,14; p-valor = 0,56</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mes 3, después de terapia CAR-T: mediana SLP en MS- = 16,59 meses; mediana SLP en MS+ = 10,55; HR = 1,48; 95% CI: 0,64 a 3,21; p-valor= 0,377 | <p>Conclusiones de los autores:</p> <p>La EM es una técnica factible, no invasiva y basada en suero, útil en el seguimiento de pacientes con MM después de la terapia CAR-T dirigida por BCMA, especialmente cuando se consideran las posibles interferencias de t-mAb o la identificación de picos adicionales glicosilados o menores.</p> <p>Calidad: ALTA</p> |
| <p>BCMA: Antígeno de maduración de células B; CAR-T: receptor de antígeno quimérico de células T; EM: espectrometría de masas; EM (-): resultado negativo de EM; EM (+): resultado positivo de EM; g: gramo; h: hora; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IFE: electroforesis de inmunofijación; IFE (-): resultado negativo de IFE; IFE (+): resultado positivo de IFE; IMWG: Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma; L: litro; mg: miligramo; MM: mieloma múltiple; OS: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión, del inglés <i>progression free survival</i>; t-mAb: anticuerpos monoclonales terapéuticos.</p> | | | | |

Tabla de extracción de datos de Puig et al. 2022

| ESTUDIO | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | MÉTODO | RESULTADOS | CONCLUSIONES Y CALIDAD DEL ESTUDIO |
|---|--|--|---|--|
| <p>Puig et al. 2022¹</p> <p>Objetivos:</p> <p>Comparar la espectrometría de masas (EM) como método alternativo a la inmunofijación (IFE) para detectar la proteína M en suero en pacientes con mieloma múltiple.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>Localización: España</p> <p>Periodo de realización del estudio no especificado. Reclutamiento en PETHEMA/ GEM2012 (NCT01916252) entre septiembre de 2013 y noviembre de 2015.</p> | <p>Población:</p> <p>Los primeros 223 de los 458 pacientes con MM recientemente diagnosticados y elegibles para trasplante incluidos en el ensayo PETHEMA/GEM2012MENOS65.</p> <p>Características de los participantes: Adultos de 18 a 65 años, con diagnóstico reciente de mieloma múltiple sintomático y sin haber recibido quimioterapia previa, candidato a trasplante autólogo de células madre, con ECOG >2 (o 3 si es debido al mieloma), expectativa de vida >3 meses, valores de laboratorio 21 días pre-tratamiento (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos absolutos $\geq 1.0 \times 10^9/L$, calcio sérico $<14 \text{ mg/dL}$, AST y ALT 5 g/L en suero y/o excreción de cadenas ligeras en orina)</p> <p>Tratamientos recibidos en el ensayo clínico: inducción: 6 ciclos de bortezomib / lenalidomida / dexametasona, seguido de TAPH / busulfan / melfalan, y consolidación con 2 ciclos de bortezomib / lenalidomida / dexametasona</p> <p>Prueba a estudio:</p> <p>EM MALDI-TOF EXENT@.</p> <p>Prueba de comparación:</p> <p>IFE en el instrumento Hydrasys 2 utilizando el kit Hydragel 9 (Sebia Inc.).</p> <p>Resultados analizados:</p> <p>Presencia de proteína M en suero y SLP.</p> | <p>Número de participantes:</p> <p>Primeros 223 de 458 participantes del ensayo clínico PETHEMA/ GEM2012MENOS65 (#NCT01916252).</p> <p>Características de los participantes: edad media 58 años (rango 33-66 años), 52% hombres, en estadio I (38,6%), II (37,7%), y III (22,4%), y 22% de alto riesgo citogenético. Todos los participantes recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales y TAPH dentro del cuadro del ensayo clínico PETHEMA/ GEM2012MENOS65.</p> <p>Criterios prueba diagnóstica positiva:</p> <p>Para la interpretación se utilizó el estado de carga +2.</p> <p>Criterios prueba de comparación positiva:</p> <p>IFE en suero.</p> | <p>Capacidad diagnóstica:</p> <p>Concordancia de EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM con IFE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción n (%): 151 (82,5) - Post-TAPH n (%): 148 (85,5) - Post-consolidación n (%): 145 (83,8) <p>Concordancia de EM MALDI-TOF EXENT@ con IFE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción n (%): 157 (85,8) - Post-TAPH n (%): 148 (85,5) - Post-consolidación n (%): 145 (83,8) <p>Concordancia de EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM (+) en IFE (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción n (%): 27 (30,0) - Post-TAPH n (%): 21 (18,9) - Post-consolidación n (%): 21 (16,5) <p>Concordancia de EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM (+) en IFE (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción n (%): 21 (23,3) - Post-TAPH n (%): 18 (16,2) - Post-consolidación n (%): 20 (15,7) <p>Capacidad pronóstica:</p> <p>SLP IFE (+) respecto IFE (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción: SLP a 5 años en IFE (+) = 54,6%; SLP a 5 años en IFE (-) = 79,7%; HR = 0,45, IC95% = 0,28 - 0,73, p = 0,016 - Post-TAPH: SLP a 5 años en IFE (+) = 47,4%; SLP a 5 años en IFE (-) = 68%; HR = 0,57, IC95% = 0,35 - 0,96, p = 0,0228 - Post-consolidación: SLP a 5 años en IFE (+) = 53,5%; SLP a 5 años en IFE (-) = 65,4%; HR = 0,7, IC95% = 0,40 - 1,23, p = 0,183 <p>SLP EM (+) vs. EM (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción: SLP a 5 años en IFE (+) = 56,7%; SLP a 5 años en IFE (-) = 83,7%; HR = 0,4, IC95% = 0,25 - 0,66, p = 0,0013 - Post-TAPH: SLP a 5 años en IFE (+) = 49,9%; SLP a 5 años en IFE (-) = 69,3%; HR = 0,56, IC95% = 0,35 - 0,91, p = 0,017 - Post-consolidación: SLP a 5 años en IFE (+) = 46,3%; SLP a 5 años en IFE (-) = 68,4%; HR = 0,44, IC95% = 0,26 - 0,75, p = 0,0007 <p>SLP EM (+) vs. EM (-):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción: HR = 0,45; IC95%: 0,28 a 0,73; p-valor = 0,016; % SLP a 5 años en IFE (+) 54,6%; % SLP a 5 años en IFE (-) 79,7% - Post-TAPH: HR = 0,57; IC95%: 0,35 a 0,96; p- valor = 0,0228; %SLP a 5 años en IFE (+) = 47,4%; %SLP a 5 años en IFE (-) = 68% - Post-consolidación: HR = 0,7; IC95%: 0,40 a 1,23; p- valor = 0,183; %SLP a 5 años en IFE (+) = 53,5%; %SLP a 5 años en IFE (-) = 65,4% <p>SLP según combinación de IFE y EM MALDI-TOF EXENT & CLL-EM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-consolidación: IFE (-) / EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM (-) (n=106) vs IFE (+) / EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM (+) (n=39): p-valor 0,193; IFE (-) / EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM (-) (n=106) vs IFE (-) / EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM (+) (n=21): p-valor 0,008 | <p>Conclusiones de los autores:</p> <p>En comparación con la IFE, EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM puede identificar y caracterizar mejor la proteína M de pacientes con MM en muestras basales y detecta enfermedad residual en una mayor proporción de casos durante el seguimiento del tratamiento.</p> <p>Calidad: ALTA</p> |

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferase; CLL-EM: Espectrometría de masas de cadenas ligeras libres; dL: decilitro; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EM: espectrometría de masas; EM (-): resultado negativo de EM; EM (+): resultado positivo de EM; g: gramo; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IFE: electroforesis de inmunofijación; IFE (-): resultado negativo de IFE; IFE (+): resultado positivo de IFE; L: litro; mg: miligramo; SLP: Supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de células madre

Tabla resumen de las características de los estudios incluidos

| | | PUIG 2022 | MAI 2023 | ORTIZ DE LANDAZURI 2024 | KUBICKI 2024 |
|--|---|--------------|---|---|-----------------|
| Diseño | Análisis secundario ensayo aleatorizado | x | x | x | x |
| Participantes | Nuevo diagnóstico MM | x | x | No | x |
| | MM Refractario | No | No | x | No |
| Técnica MS | EXENT-MS | x | x (con detección de cadenas libres) | x | x |
| | EXENT&FLC-MS | x | No | No | No |
| Tratamiento con anticuerpos monoclonales | | No | No | x (100% previo con diferentes agentes) | No |
| Calidad | | Alta | Media | Alta | Media |

Anexo 8: Tablas de síntesis de resultados

Tabla 6. Concordancia diagnóstica en la detección de proteína M respecto IFE

| PUIG ET AL. 2022 ¹ | MAI ET AL. 2023 ² | ORTIZ DE LANDAZURI ET AL. 2024 ³ |
|--|--|---|
| <p>EM MALDI-TOF EXENT@&CLL-EM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción, n (%): 151 (82,5) - Post-TAPH, n (%): 148 (85,5) - Post-consolidación, n (%): 145 (83,8) <p>EM MALDI-TOF EXENT@</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción, n (%): 157 (85,8) - Post-TAPH, n (%): 148 (85,5) - Post-consolidación, n (%): 145 (83,8) | <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción, n (%): 285 (79,2) - Previo a mantenimiento / observación, n (%): 176 (65,7) - Un año post-mantenimiento / observación, n (%): 138 (70,8) | <ul style="list-style-type: none"> - Mes 1, n (%): urinaria IFE 19 (63,3), sérica IFE 23 (74,2) - Mes 3, n (%): urinaria IFE 15 (57,7), sérica IFE 23 (74,2) - Mes 6, n (%): urinaria IFE 12 (63,2), sérica IFE 23 (95,8) - Mes 9, n (%): urinaria IFE 10 (50), sérica IFE 19 (79,2) - Mes 12, n (%): urinaria IFE 16 (80), sérica IFE 16 (72,7) |
| <p>IFE: electroforesis de inmunofijación; n: número; TAPH: trasplante autólogo de células madre; %: porcentaje.</p> | | |

Tabla 7. Pacientes considerados negativos por IFE en los que se detectó proteína M por EM MALDI-TOF EXENT®

| PUIG ET AL. 2022 ¹ | MAI ET AL. 2023 ² | KUBICKI ET AL. 2024 ⁴ | ORTIZ DE LANDAZURI ET AL. 2024 ³ |
|---|--|----------------------------------|--|
| % sobre el total de pacientes negativos por IFE | | | |
| EM MALDI-TOF EXENT® & CLL-EM - Post-inducción, n (%): 27 (30,0) - Post-TAPH, n (%): 21 (18,9) - Post-consolidación, n (%): 21 (16,5) EM MALDI-TOF EXENT® - Post-inducción, n (%): 21 (23,3) - Post-TAPH, n (%): 18 (16,2) - Post-consolidación, n (%): 20 (15,7) | Post-inducción, n (%): 69 (77,5) Previo a mantenimiento /observación, n (%): 78 (50,0) 1 año post-mantenimiento / observación, n (%): 49 (36,8) | n (%): 60 (21%) | Mes 1, n (%): 6 (46,1) Mes 3, n (%): 7 (35,0) Mes 6, n (%): 1 (6,7) Mes 9, n (%): 2 (15,4) Mes 12, n (%): 4 (23,5) |
| % sobre el total de pacientes | | | |
| EM MALDI-TOF EXENT® & CLL-EM - Post-inducción, n (%): 27 (14,7) - Post-TAPH, n (%): 21 (12,2) - Post-consolidación, n (%): 21 (12,2) EM MALDI-TOF EXENT® - Post-inducción, n (%): 21 (11,5) - Post-TAPH, n (%): 18 (10,4) - Post-consolidación, n (%): 20 (11,6) | Post-inducción, n (%): 69 (19,2) Previo a mantenimiento / observación, n (%): 78 (29,1) 1 año post-mantenimiento / observación, n (%): 49 (25,1) | | Mes 1, n (%): 6 (19,3) Mes 3, n (%): 7 (22,6) Mes 6, n (%): 1 (4,2) Mes 9, n (%): 2 (8,3) Mes 12, n (%): 4 (18,2) |
| IFE: electroforesis de inmunofijación; n: número; TAPH: trasplante autólogo de células madre; %: porcentaje. | | | |

Tabla 8. Valor de supervivencia libre de progresión (SLP) identificado reportado por diferentes técnicas de acuerdo a diferentes etapas del tratamiento en los estudios incluidos

| PUIG ET AL. 2022 ¹ | MAI ET AL. 2023 ² | KUBICKI ET AL. 2024 ⁴ | ORTIZ DE LANDAZURI ET AL. 2024 ³ |
|---|--|--|---|
| <p>Supervivencia libre de enfermedad en EM MALDI-TOF EXENT&CLL-EM (+):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción: HR = 0,42; IC95% = 0,26 a 0,68; p-valor = 0.0013; % SLP a 5 años en EM (+) = 56,72%, % SLP a 5 años en EM (-) = 82,3% - Post-TAPH: HR = 0,59; IC95% = 0,36 a 0,97; p-valor = 0,0170; % SLP a 5 años en EM (+) = 52,1%, % SLP a 5 años en EM (-) = 68,0% - Post-consolidación: HR = SLP 0,48; IC95% = 0,28 a 0,82; p-valor = 0,007; % SLP a 5 años en EM (+) = 48,1%, % SLP a 5 años en EM (-) = 67,0% <p>Supervivencia libre de enfermedad en IFE (+):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción: HR = 0,45; IC95% = 0,28 a 0,73; p-valor = 0,016 % SLP a 5 años en IFE (+) = 54,6%; % SLP a 5 años en IFE (-) = 79,7% - Post-TAPH: HR = 0,57; IC95%: 0,35 a 0,96; p- valor = 0,0228 % SLP a 5 años en IFE (+) = 47,4%; % SLP a 5 años en IFE (-) = 68% - Post-consolidación: HR = 0,7; IC95%: 0,40 a 1,23; p- valor = 0,183 % SLP a 5 años en IFE (+) = 53,5%; % SLP a 5 años en IFE (-) = 65,4% | <p>Supervivencia libre de enfermedad en EM (+) (análisis univariado):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-inducción: HR = 0,41; IC95%: 0,22 a 0,74; p-valor = 0,003 - Previo a mantenimiento / observación: HR = 0,66; IC95%: 0,47 a 0,92; p-valor = 0,01 - 1 año post-mantenimiento / observación: HR = 0,37; IC95%: 0,25 a 0,57; p-valor= <0.001 <p>Supervivencia libre de enfermedad en EM (+) (análisis multivariante):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Previo a mantenimiento/observación: HR = 0,6; IC95%: 0,40 a 0,90; p-valor = 0,01 - 1 año post-mantenimiento/observación: HR = 0,28; IC95%: 0,17 a 0,45; p-valor <0,001 | <p>Supervivencia libre de enfermedad en EM (+):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cribado: HR=0,52; IC 95%: 0,26 a 1,05; p-valor = 0,06 - Ciclo 6: HR = 1,20; IC 95%: 0,6 a 2,39; p-valor = 0,6 - Ciclo 12: HR = 0,61; IC 95%: 0,30 a 1,25; p-valor = 0,18 - Ciclo 18: HR = 0,39; IC 95%: 0,17 a 0,91; p-valor = 0,025 <p>Supervivencia libre de enfermedad en IFE (-):</p> <p>HR = 0,33; IC95% 0,11-0,98; p = 0,003</p> <p>En IFE (-) y ratio normal de CLL en suero: HR = 0,23; IC95% 0,07 a 0,80; p-valor < 0,001</p> | <p>Supervivencia libre de enfermedad en EM (-)*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mes 1: HR * = 1,31; 95% CI: 0,55 a 3,14; p-valor = 0,56 mediana SLP en EM- = 19,15 meses; mediana SLP en EM+ = 12,91 meses - Mes 3, después de terapia CART: HR * = 1,48; 95% CI: 0,64 a 3,21; p-valor= 0,377 mediana SLP en EM- = 16,59 meses; mediana SLP en EM+ = 10,55 meses |
| <p>CLL: cadenas libres ligeras; EM: espectrometría de masas; IFE: electroforesis de inmunofijación; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; n: número; SLP: Supervivencia libre de progresión; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de células madre; %: porcentaje.</p> | | | |
| <p>* El HR se expresa en relación a los pacientes con enfermedad detectable en Mai et al. 2023, Puig 2022 y Kubicki 2024, y en relación a los pacientes sin enfermedad detectable en Ortiz de Landazuri 2024.</p> | | | |

Anexo 9: Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica

| VALORACIÓN DE LA CERTEZA | | | | | | | RESUMEN DE LOS RESULTADOS | CERTEZA |
|---|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| N.º DE ESTUDIOS | DISEÑO | RIESGO DE SESGO | INCONSISTENCIA | EVIDENCIA INDIRECTA | IMPRECISIÓN | OTRAS CONSIDERACIONES | | |
| Respuesta al tratamiento (medido con: concordancia con EPS/IFE) | | | | | | | | |
| 3 estudios ¹⁻³ | Estudios no aleatorizados | Limitación seria ^a | Limitación seria ^b | Sin limitación | Sin limitación ^c | Ninguna | La concordancia en detección de proteína M presenta un rango de 65,7% a 95,8%, evaluada en distintas fases del tratamiento y en poblaciones con MM recién diagnosticadas y refractarias. | ⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c} |
| Detección precoz de la progresión (medido con: porcentaje de detección de proteína M en pacientes negativos por IFE) | | | | | | | | |
| 4 estudios ¹⁻⁴ | Estudios no aleatorizados | Limitación seria ^a | Limitación seria ^b | Sin limitación | Sin limitación ^c | Ninguna | La detección precoz de progresión en pacientes con IFE (-) se consigue en un rango de 15,7% a 77,5% de los pacientes con IFE (-) (que representa del 11,6% a 19,2% del total de pacientes), evaluada en distintas fases del tratamiento y en poblaciones con MM recién diagnosticadas y refractarias. | ⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c} |
| SLP (medido con: porcentaje de pacientes en SLP a los 5 años) | | | | | | | | |
| 1 estudio ¹ | Estudios no aleatorizados | Limitación seria ^a | No aplicable | Sin limitación | Limitación seria ^d | Ninguna | La diferencia en % de SLP a los 5 años en función del resultados positivo o negativo para EM MALDI-TOF EXENT y para IFE es de 27,0% y 25,1% post-inducción; 19,4% y 20,6% post-trasplante, y 22% y 11,9% post-consolidación. Diferencias evaluadas para cada prueba en distintas fases del tratamiento en poblaciones con MM recién diagnosticada. | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,d} |

a. Disminución de la certeza en un nivel debido a las limitaciones metodológicas de los estudios.

b. Disminución de la certeza en un nivel debido a heterogeneidad clínica relevante, que desaconseja la síntesis de resultados cuantitativa.

c. No se disminuye la certeza por imprecisión, por ser la consecuencia de insuficiente tamaño muestral y falta de potencia estadística debida a no integrar los datos de los estudios, y este factor ya se a considerado en el dominio de inconsistencia.

d. Disminución de la certeza en un nivel debido a insuficiente tamaño muestral.

EPS: electroforesis de proteínas séricas; IFE: electroforesis de inmunofijación; MM: mieloma múltiple; SLP: Supervivencia libre de progresión; %: porcentaje.

