

Mieloma múltiple, un recordatorio

José Alfonso Sánchez Díaz¹, Agustín Martínez Mora¹, Santiago Óscar Pazarán Zanella²,
Minerva Dávila Bastida³

¹ Consejo Mexicano de Geriátría

² Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Medicina Familiar No. 6

³ Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Medicina Familiar No. 66

Resumen

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia, de carácter progresivo; la cual afecta principalmente a los adultos mayores, cuya principal característica es su repercusión directa en la calidad de vida de aquellos quienes la sufren.

El MM es de etiología multifactorial, con predominio por el sexo masculino; con diferentes presentaciones clínicas, cada una con una esperanza de vida variable. Dentro de las principales complicaciones del MM es el daño a órgano blanco, denominado CRAB, el cual puede generar actividad tumoral y establecer el pronóstico de supervivencia de cada paciente.

Es importante recalcar que el MM es una enfermedad incurable a pesar de los tratamientos más avanzados y que la tasa de recaídas es mayor al 87%, por lo cual tanto el profesional de la salud como el paciente debe ser consciente de del mal pronóstico de esta enfermedad y de los diversos impactos que tiene en la vida actual.

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is a neoplasm of a progressive nature; which mainly affects the elderly, whose main characteristic is its direct impact on the quality of life of those who suffer from it.

MM is of multifactorial etiology, with a predominance of males; with different clinical presentations, each with a variable life expectancy. One of the main complications of MM is target organ damage, called CRAB, which can generate tumor activity and establish the survival prognosis for each patient.

It is important to emphasize that MM is an incurable disease despite the most advanced treatments and that the relapse rate is greater than 87%, therefore both the health professional and the patient should be aware of the poor prognosis of this condition. disease and the various impacts it has on current life.

Palabras Clave: Mieloma Múltiple, neoplasia, pronóstico

Keywords: Multiple myeloma, neoplasia, prognosis

1. INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia, de carácter progresivo; la cual afecta principalmente a los adultos mayores, cuya principal característica es su repercusión directa en la calidad de vida de aquellos quienes la sufren (Peña, 2020).

Actualmente, la prevalencia de esta enfermedad ha aumentado debido al desarrollo de mejores técnicas diagnósticas, así como la concientización sobre el tema entre el personal de salud para su reconocimiento oportuno; sin embargo, sigue siendo para muchos una enfermedad poco conocida debido a los factores que la rodean.

El MM es de etiología multifactorial, con predominio por el sexo masculino; con diferentes presentaciones clínicas, cada una con una esperanza de vida variable. Dentro de las principales complicaciones del MM es el daño a órgano blanco, el cual a pesar de contar con un con tratamiento establecido, puede generar actividad tumoral y establecer el pronóstico de supervivencia de cada paciente (Martínez, 2020).

Por lo cual es importante concientizar no solo sobre el reconocimiento del MM, sino de todos los factores que puede involucrar la enfermedad, desde su detección y tratamiento oportuno, hasta las complicaciones que puede enfrentar el paciente con este diagnóstico; el presente trabajo dará a conocer los pormenores esenciales sobre Mieloma Múltiple.

2. DEFINICIÓN

El Mieloma Múltiple es una neoplasia hematológica, se caracteriza por una producción e infiltración de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea y otros tejidos con capacidad para producir una paraproteína monoclonal (Lugo, 2022).

Dicha producción excesiva de proteínas monoclonales (proteína M) permite la síntesis de inmunoglobulinas excesiva de IgG, IgA, IgM, IgD e IgE con sus respectivas cadenas ligeras kappa (κ) y lambda (λ) o proteínas de Bence-Jones, con alteraciones caracterizadas por la presencia de CRAB (Cuervo, 2021):

- Hipercalcemia (Calcio >11 mg/dl)
- Insuficiencia renal (Tasa Filtración Glomerular <40 ml/min y Creatinina >2 mg/dl)
- Anemia (Hemoglobina <10 g/dl)
- Lesiones líticas óseas (detectadas por radiografía, tomografía o tomografía por emisión de positrones computarizada).

Con base a la presencia de proteínas Bence-Jonce o al tipo de cadena se distinguen distintos tipos de MM, siendo el Mieloma IgG el más frecuente (Tabla 1) (Stella, 2021).

Tabla 1. Tipo de mielomas con base a presencia Inmunoglobulinas

Tipo	Frecuencia
Mieloma IgG	52%
Mieloma IgA	21%
Mieloma Bence-Jones	16%
Mieloma IgD	2%
Mieloma biclonal	2%
Mieloma IgM	0.5%
Mieloma IgE	0.01%

3. EPIDEMIOLOGÍA

La OMS reporta que a nivel mundial el MM corresponde al 1% de todas las neoplasias malignas y del 10 a 15% de las neoplasias hematológicas. Mientras que en México se ha reportado el MM corresponde entre el 4 al 8% de las enfermedades oncohematológicas, considerando que pudiera en gran parte de la población estar subdiagnosticado (Lugo, 2022).

El 90% de los casos se presenta en pacientes mayores de 50 años. Con base a un estudio de la Clínica Mayo, se estableció una edad media de 63 años; similar a lo reportado por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) quienes establecen una edad promedio en mujeres de 61 años y en hombres de 62 años (Jaramillo, 2018).

Existe un predominio hacia el sexo masculino en una relación 1.4:1; además, se ha descrito una predisposición 3.7 veces mayor en familiares de primer grado de pacientes diagnosticados (Martínez, 2020).

La supervivencia de los pacientes con MM se sitúa entre 2 a 5 años desde el diagnóstico. Sin embargo, la sobrevida varía en relación a la limitación económica para financiar esquemas de tratamiento completo, actividad de la enfermedad con afectación a órgano blanco (insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca por depósito de amiloides) e infecciones sobreagregadas (Dumontet, 2018).

4. FACTORES DE RIESGO

A pesar de que se ha establecido que el MM es una enfermedad idiopática, se ha relacionado con determinados factores de riesgo, como: edad avanzada (mayor de 50 años), predisposición genética (Rincón, 2017); así como, exposición a cancerígenos (radiación, benceno, herbicidas e insecticidas), antecedente de infecciones (Virus de Inmunodeficiencia Humana y Virus de Hepatitis C), antecedente de artritis reumatoide (Monroy, 2022).

5. FISIOPATOLOGÍA

El mieloma múltiple suele ser precedida por una condición premaligna denominada gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS); es un trastorno linfoproliferativo clonal plasmocítico premaligno. Se identifica por la presencia de la proteína monoclonal sérica (proteína M) a una concentración <3 g/dL, una médula ósea con $<10\%$ de células plasmáticas monoclonales (Mateos, 2020).

Dicha gammapatía es el resultado de anomalías citogenéticas, producto de una respuesta aberrante de las células plasmáticas a la estimulación antigénica; ya sean translocaciones hasta en el 50% de los casos de locus de cromosomas t(11q13), t(6q21), t(4q16), t(14; 16), (16q23) y (20q11), hiperdiploidias en el 40% de los casos o deleciones en menor frecuencia; las cuales ante una estimulación antigénica secundaria a una infección o una enfermedad crónica generan un cambio del microambiente medular que desencadenan en la producción de clones de células plasmáticas que produce inmunoglobulinas monoclonales con errores genéticos (Amodio, 2021).

Algunas anomalías citogenéticas son:

- **Mutación del protooncogén RAS:** los genes N y K-ras interactúan en la señalización tisular y regulación de la proliferación normal pero cuando mutan actúan como oncogenes, estas se asocian a la supervivencia celular mayor a aquellas que no presentan mutación, esta mutación está presente en el 10 a 40% de enfermedad avanzada (Amodio, 2021).
- **Traslocación secundaria de IgH:** se ha observado una traslocación secundaria del oncogén MYC 8-24, frecuente en la mayoría de los mielomas avanzados. Otras traslocaciones secundarias que se han reportado son 6-25, 20-11 y 1-21 pero con menor frecuencia (Amodio, 2021).
- **Deleciones cromosómicas:** la pérdida de material cromosómico son eventos de suma importancia debido a que su presencia implica progreso rápido de la enfermedad y peor pronóstico de todas las alteraciones genéticas reportadas, se han descrito 3 deleciones importantes como deleción de los cromosomas 1,13 y 17 (Rajkumar, 2020).

- **Delección del cromosoma 17:** específico en locus p53, el cual se ha encontrado del 5-10% de pacientes con MM, considerado un factor de peor pronóstico, pues se asocia a MM en sistema nervioso central (Rajkumar, 2020).
- **Delección del cromosoma 13:** esta reportada en el 50% de los pacientes con MM, también relacionada con mal pronóstico por una corta sobrevida, por mayor resistencia a quimioterapia (Ziogas, 2018).
- **Delección del cromosoma 1:** esta delección se ha reportado en un 30% de los pacientes con MM y es de mal pronóstico, el cromosoma 1q12 contiene el gen FAM46C el cual es un gen de supresión tumoral, su presencia pronóstica deterioro rápido de la enfermedad (Ziogas, 2018).

La activación oncogénica o desregularización de un supresor de tumor, que resulta en una expresión descontrolada de células plasmáticas; depende de la expresión anormal de receptores tipo Toll (TLR) y sobreexpresión de los receptores de Interleucina 6 (IL-6) en células plasmáticas, presente en infecciones o enfermedades crónicas (Amodio, 2021).

La presencia de MGUS es asintomática, hasta el daño a órgano blanco llamado CRAB, dando lugar al Mieloma Múltiple. En algunos pacientes, se puede reconocer una etapa premaligna asintomática intermedia conocida como Mieloma Múltiple Smoldering (SMM), donde existe daño a algún órgano blanco, pero no se presentan todos los trastornos que caracterizan al CRAB, un paciente en esta etapa puede permanecer hasta 2 años en el 80% de los casos antes de evolucionar a MM (Ziogas, 2018).

6. CUADRO CLÍNICO

Como se ha mencionado en el inicio de los cambios fisiopatológicos, el MGUS es asintomático, sin embargo, ante la presencia de CRAB se desencadenan manifestaciones, las cuales muchas veces son inespecíficas, pero cuya progresión permite llegar al diagnóstico de MM (Mateos, 2018).

Los patrones clínicos de mieloma múltiple son inespecíficos debido a que sus síntomas se presentan en otros trastornos de células plasmáticas o en su defecto otras enfermedades más comunes como Diabetes, Síndrome Metabólico, enfermedades autoinmunes, metástasis de algunas neoplasias malignas, como el cáncer de riñón, cáncer de pulmón o cáncer de mama (Isaacs, 2020).

Dentro de las manifestaciones clínicas encontramos:

- **Anemia:** secundaria al reemplazo del tejido hematopoyético normal por uno tumoral en el microambiente medular, denominado mielofisis. La anemia (hemoglobina de ≤ 10 g/dl) es la manifestación clínica más frecuente hasta en el 93% de los pacientes, tiene como característica ser normocítica y normocrómica. Clínicamente se manifiesta por la presencia de malestar general, cefalea, fatiga y palidez de tegumentos. (García, 2021).
- **Lesiones líticas con dolor óseo:** están mediadas por un desequilibrio de actividad osteoblástica y osteoclástica debido a la invasión de células plasmáticas patológicas, con un incremento de IL-3 e IL-6. El paciente con MM manifiesta dolor óseo, hasta en el 60% de los pacientes, generalmente en el esqueleto axial, relacionado con el movimiento y cambios de posición, de predominio matutino. Además, se ha reportado reducción de estatura secundario al colapso de los cuerpos vertebrales afectados (García, 2021).

- **Hipercalcemia:** producto de la acción de los osteoclastos y la liberación del calcio; la hipercalcemia se diagnostica con un nivel de calcio sérico ≥ 11 mg/dL; en la mayoría de los casos cursa asintomático, pero pueden presentar diversos síntomas como anorexia, náuseas, vomito, poliuria, polidipsia, estreñimiento, confusión, estupor y fatiga (Lee, 2018).
- **Insuficiencia renal:** presente en el 50% de los pacientes, es causada un síndrome nefrótico secundaria al depósito de cadenas ligeras intactas en el glomérulo o exceso de producción de cadenas ligeras monoclonales en el glomérulo. Los datos clínicos que presenta el paciente son: edema, fatiga, anorexia, orina espumosa (Lee, 2018).
- **Amiloidosis:** es la deposición de fibrillas en el tejido compuesto por proteínas derivadas de fragmentos de cadenas ligeras, que se acumulan en tubulos renales, hígado, corazón; puede presentarse una variedad de signos y síntomas como una proteinuria monoclonal (proteínas de Bence-Jones) detectable en orina y/o suero, hepatoesplenomegalia e insuficiencia cardíaca (Peña, 2020).

Existen una serie de signos y síntomas que son complicaciones del MM, secundarias a diversos estados relacionados con la enfermedad. Entre ellas encontramos la hiperviscosidad, (Tabla 2) (Rodríguez, 2018).

Tabla 2. Complicaciones de Mieloma Múltiple

Complicación	Fisiopatología	Manifestación clínica
Hiperviscosidad	Gran carga de inmunoglobulinas en la sangre y alteraciones moleculares de las mismas	Se manifiesta con epistaxis y sangrado prolongado de encías, visión borrosa, cefalea, mareos, vértigo, pérdida de la audición y en casos graves ataxia, estupor coma y hemorragias cerebrales (18).
Plasmocitomas extramedulares	Amiloidosis cutánea, se relaciona mal pronóstico.	Dermatitis en placas color violáceo no son dolorosas al tacto (7).
Radiculopatía	compresión de un nervio por un plasmocitoma paravertebral o por una vértebra colapsada	Dolor acompañado de parestesias que irradia habitualmente desde región lumbosacra hasta extremidades inferiores (17).
Infecciones	Debido a una disfunción inmune por una alteración del conteo linfocitario y neutropenia inducida por fármacos y quimioterapia	Neumonías causadas frecuentemente por <i>Streptococcus Pneumoniae</i> , <i>Staphilococcus Aureus</i> , <i>Haemophilus Influenzae</i> y <i>Escherichia Coli</i> (3,8)

7. DIAGNÓSTICO

La historia clínica es fundamental para el diagnóstico sugestivo de cualquier enfermedad; en el caso de MM no es la excepción, el conocer los antecedentes heredofamiliares, así como los factores de riesgo es parte clave para poder establecer el diagnóstico (Lugo, 2022).

Debido a que el MM es una enfermedad de difícil diagnóstico los diferentes institutos y guías en México sugieren una serie de estudios dentro del protocolo la confirmación diagnóstica, estadificación y pronóstico (Martínez, 2018).

Dentro de estos estudios encontramos el aspirado de medula ósea que debe reportar más del 10% de células plasmáticas anormales o pico monoclonal positivo y el frotis de sangre periférico que debe reportar formación de Rouleaux, leucopenia y trombocitopenia (Stella, 2021).

Además, de realizar los estudios pertinentes que permitan distinguir el CRAB, como lo son Biometría hemática, Electroólitos séricos, Pruebas de función renal, Rayos X de tórax, lumbar, pelvis, Resonancia magnética de columna. O bien, en caso de encontrar datos sugestivos de la enfermedad, realizar estudios específicos como perfil viral para VIH y Hepatitis C, ensayo de cadenas ligeras libres (FLC) Kappa y Lambda (Navarro, 2020).

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido al desconocimiento del MM se suele confundir con otras enfermedades que cursen con algunos o varios de los síntomas del CRAB como enfermedades inflamatorias crónicas, amiloidosis primaria, plasmocitoma solitario, hiperparatiroidismo, enfermedades hepáticas, procesos infecciosos, enfermedades linfoproliferativas, algunos tipos de carcinomas, enfermedades reumáticas como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y fibromialgia (Bird, 2019).

9. ESTADIFICACIÓN

Con base a la agresividad y supervivencia existen 2 tipos de estadificaciones para MM la Slasificación de Durie-Salmon (Tabla 3) (Martínez, 2018) y el Sistema Internacional o International Staging System (Tabla 4) (Bird, 2019).

Tabla 3. Sistema de Durie-Salmon para estadificación de Mieloma Múltiple

Estadio	Criterios
I	Hemoglobina normal Calcio sérico normal En la radiografía: estructura ósea normal o plasmocitoma solitario Baja producción de componente M con valor de inmunoglobulina IgG <5 g/dl y de IgA < 3g, Proteínas de Bence Jones <4g/ 24 hrs.
II	No se adecua a los criterios de estadio I ni de estadio III
III	Hemoglobina < 8.5 g / dl Calcio sérico > 12 mg/dl Lesiones Oseas líticas múltiples Alta producción de componente M con valor de IgG> 7 g/dl y de IgA > 5 g / dl, Proteínas de Bence Jones > 12g/ 24 hrs.
A	Creatina sérica menor de 2 mg/dl
B	Creatinina sérica mayor de 2 mg/dL

Tabla 4. Sistema internacional para la estadificación de Mieloma Múltiple

Estadio	Criterios	Supervivencia Global
I	Microglobulina Beta-2 sérica <3.5mg/l Albumina sérica >3.5g/ dl Hallazgos citogenéticos no son de alto riesgo LDH en niveles normales	62 meses
II	No etapa I o III	44 meses
III	Microglobulina Beta-2 sérica >5.5mg/l Albumina sérica <3.5g/ dl Hallazgos citogenéticos son de alto riesgo LDH en niveles elevados	29 meses

10. TRATAMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico y estadificación de riesgos de la enfermedad se inicia el tratamiento, en el caso de pacientes que tengan diagnóstico de MGUS no se requiere tratamiento debido a citotoxicidad del mismo y una posible nula evolución de estas condiciones premalignas (Abello, 2022).

Sin embargo, ante la confirmación de MM se recomienda iniciar los protocolos para un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH) y tratamiento para candidatos o no candidatos; el cual es el mejor tratamiento para una mejor supervivencia y limitación progresiva de órgano blanco en comparación con quimioterapia sola (Martínez, 2018).

Actualmente, los pacientes mayores de 77 años, con cirrosis hepática, estado de rendimiento 3 o 4 o un estado funcional de la New York Heart Association Clase III o IV, no se consideran candidatos para trasplante de células hematopoyéticas (Rodríguez, 2018).

La quimioterapia que se otorga al paciente se clasifica con base a función en inducción, mantenimiento o salvamento (Tabla 5) (Bird, 2019).

Tabla 5. Tipo de quimioterapia utilizada en tratamiento de Mieloma Múltiple

Quimioterapia	Finalidad	Esquemas
Inducción	En pacientes que sí son candidatos a TCH se usa generalmente un esquema en triplete durante 3 o 4 meses con el fin de reducir el número de células tumorales para evitar la reinoculación de estas en el procedimiento (Bird, 2019).	<i>Bortezomib + dexametasona.</i> <i>Bortezomib + doxorubicina + dexametasona</i> <i>Dexametasona</i> <i>Doxorrubicina liposomal + vincristina + dexametasona</i> <i>Lenalidomida + dexametasona</i>
Mantenimiento	En trasplantados: posterior al trasplante se usan esquemas de quimioterapia y otros medicamentos para liquidar una posible persistencia de algunas células plasmáticas patológicas que reactiven la enfermedad a corto plazo (Peña, 2019).	Inmunomoduladores como lenalidomida + inhibidores de proteosoma como ixozamib o bortezomib.
	En no trasplantados: en paciente no candidatos con mal pronóstico, se utilizan dobles o tripletes (Peña, 2019).	Corticoesteroides (dexametasona, metilprednisolona) + inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) + pomalidomida así como inhibidores de proteosoma (bortezomib, carfilzomib)
Salvamento	Administración extra en dosis o aumento de otro medicamento anti-mieloma al esquema ya puesto desde el inicio debido al desarrollo de resistencia o progresión de la enfermedad (Bird, 2019)	<i>Dosis altas de Ciclofosfamida</i> <i>Lenalidomida + dexametasona</i> <i>Lenalidomida</i> <i>Talidomida</i> <i>Talidomida + Dexametasona</i> <i>Pomalidomida + Dexametasona</i>

Junto con la quimioterapia se requiere tratamiento adjunto para el manejo de CRAB: antitrombótico (ASA o heparina de bajo peso molecular), hemodiálisis, plasmaféresis, uso de Bifosfonatos (Ácido zoledrónico), vertebroplastías o discoplastía, eritropoyetina, transfusiones de hemoderivados, etc. (Peña, 2019).

11. PRONÓSTICO

El pronóstico del MM depende de varias características específicas expresadas por el paciente como la velocidad de producción de células plasmáticas patológicas y proteína monoclonal, presencia de daño a órgano blanco como insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca y si existiera una alteración citogenética de relevancia (traslocaciones, hiperdiploidías y deleciones) (Rincón, 2017).

El ISS nos permite de forma objetiva establecer la supervivencia de un paciente con base a parámetros establecidos. Sin embargo, es importante recalcar que el MM es una enfermedad incurable a pesar de los tratamientos más avanzados y que la tasa de recaídas es mayor al 87%, por lo cual tanto el profesional de la salud como el paciente debe ser consciente de del mal pronóstico de esta enfermedad (García, 2021).

REFERENCIAS

- [1] Dumontet, C., Hulin, C., Dimopoulos, M., Belch, A., Dispenzieri, A., Ludwig H., et al. (2018). A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia*, 32(1), 1404-1413.
- [2] Jaramillo F, Useche E, García J, Rosales M, Manzi E, Estacio M, et al. (2018). Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, experiencia en 9 años. *Revista Colombiana de Cancerología*, 22(4), 138-142.
- [3] Abello V., Sossa, C., Herrera J., Quintero, G., Mantilla, W., Munévar I., et al. (2022). Mieloma múltiple recaído refractario en Colombia: reporte de los investigadores del RENEHOC- ACHO. *Revista Colombiana De Hematología Y Oncología*, 8(1), 33-34.
- [4] Amodio, N. (2021). Recent Advances on the Pathobiology and Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers*, 13(13), 3112.
- [5] Bird S, Boyd K. (2019). Multiple myeloma: an overview of management. *Palliative Care & Social Practice*, 13(1), 1-13.
- [6] Cuervo J, Jaramillo P, Gálvez K. (2021). Factores pronósticos que afectan la supervivencia en el paciente con mieloma múltiple. *CES Med*, 35(3), 284-295.
- [7] García JL. (2021). Información con base en evidencias, cuadros didácticos y marcadores clínicos en mieloma múltiple. *Gac. Méd. Méx*, 157(2), 223.
- [8] Isaacs A, Fiala M, Tuchman S, Wilde T. (2020). A comparison of three different approaches to defining frailty in older patients with multiple myeloma. *Journal of Geriatric Oncology*. 11(2), 311-315.
- [9] Lee, D.H., Fradley, M.G. (2018). Cardiovascular Complications of Multiple Myeloma Treatment: Evaluation, Management, and Prevention. *Curr Treat Options. Cardio Med*, 20(19), 43-62.
- [10] Lugo, K; Díaz, E; Rodríguez, F. (2022). Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo. *Medicina Interna de Mexico*, 38(3), 560-570.
- [11] Martínez S, Álvarez H, Ruiz M, Villegas Á. (2018). Utilidad del cariotipo y la citometría de flujo en el mieloma múltiple. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 34(3), 1-16.
- [12] Martínez TL, Nájera J, Torres CG, Hernández AI, García C, Campos Á, et al. (2020) Prevalence of multiple myeloma in a national hospital of reference of Mexico City from 2011 to 2016. *Rev Hematol Mex*, 21(1), 32-40.
- [13] Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, et al. (2018). Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. *Hemasphere*. 27;3(1), e163.
- [14] Mateos, MV., Kumar, S., Dimopoulos, M.A., González V., Kastiris E., Hajek R., et al. (2020). International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*. 10(102), 102-114.
- [15] Monroy MF., Saracay H, Domínguez E, Huang J. (2022). Diagnóstico de mieloma múltiple. *RECIMUNDO*, 6(2), 133-142.
- [16] Navarro B, Cabañas B, Moreno M. (2020). Mielo múltiple. *Medicine*. 13(20), 1142-1148.
- [17] Peña, C., Rojas, J., Espinoza, M., Donoso, J. Soto, P, et al. (2019). Mieloma múltiple en Chile: Respuesta a tratamiento en pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. *Revista médica de Chile*, 147(12), 1561-1568.
- [18] Peña, J., de la Aguilar, J., Alcivar, L., Álvarez, JL., Anaya, I., Añorve, E., et al. (2020). Consenso Mexicano de Mieloma Múltiple. *Gaceta médica de México*, 156(2), 1-49.
- [19] Rajkumar V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal Hematology*, 95(5), 548-567.
- [20] Rincón NJ, Jaramillo PE, Llanos CM. (2017). Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple. *Medicina & Laboratorio*. 23(09-10):443-458.

- [21] Rodríguez, F. Andrea, J., Calviño, M., Capell, N. (2018). Multiple myeloma associated with a secondary amyloidosis. Report of one case. Revista médica de Chile, 146(11), 1351-1355.
- [22] Stella, F., Guash, L. G., Pedrazzini, E., Slavutsky, I. (2021). Valor pronóstico de las anomalías genéticas en mieloma múltiple. Revista Hematología, 25(3), 53-63.
- [23] Ziogas D, Dimopoulos M & Kastritis E (2018) Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel therapies. Expert Review of Hematology, 11(11), 863-879.

Correo de autor de correspondencia: minervadb@hotmail.com