

Abordaje adecuado de anemia crónica en mieloma múltiple: reporte de caso

Appropriate management of Chronic Anemia in Multiple Myeloma: case report

Bermeo Cabrera Marcia Janneth¹, Ordóñez Chacha Pablo Roberto², Reibán Espinoza Esteban Adrián³.

VOLUMEN 41 | N°3 | DICIEMBRE 2023

FECHA DE RECEPCIÓN: 07/09/2023

FECHA DE APROBACIÓN: 04/10/2023

FECHA PUBLICACIÓN: 01/12/2023

1. Médico. Endocrinóloga. Medicina Interna/Endocrinología. Hospital Municipal de Cuenca. Cuenca-Ecuador
2. Médico. Medicina interna. Hospital Municipal de Cuenca. Cuenca-Ecuador.
3. Médico. Hematólogo. Medicina Interna/Hematología. Hospital Municipal de Cuenca. Cuenca-Ecuador.

Caso Clínico | Clinical Case

<https://orcid.org/0000-0003-0483-1592>

Correspondencia:
jbendocrino@hotmail.com

Dirección:
Avenida Cumandá y Ben-Hur

Código Postal:
010101

Celular:
0961681203

Cuenca-Ecuador

RESUMEN

Introducción: el mieloma múltiple es la neoplasia hematológica más frecuente, dada por la proliferación de clones anormales de células plasmáticas. El cuadro clínico está caracterizado por anemia, lesiones óseas, insuficiencia renal e hipercalcemia. Tiene gran relevancia porque afecta de forma negativa la calidad de vida de las personas que la padecen; el diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento condicionan el pronóstico.

Caso clínico: mujer de 59 años, enfermera, con anemia severa, tratada inicialmente con hierro parenteral sin un abordaje adecuado de la misma; persiste con astenia y un cuadro de afectación sistémica por neumonía; se presenta con falla renal severa, motivando su ingreso hospitalario; se suman otros datos bioquímicos como hipercalcemia e hiperproteinemia a expensas de globulinas. El abordaje de la anemia se relacionó con estos datos, por lo que, se solicitó aspirado de médula ósea, encontrándose hallazgos compatibles con neoplasia de células plasmáticas con infiltración del 66%. En electroforesis de proteínas séricas se observó patrón de Gammapatía monoclonal con componente IgG-Lambda. Se estableció esquema THACYDEX, se obtuvo muy buena respuesta parcial; la paciente fue referida para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Conclusiones: el abordaje de pacientes con anemia debe ser integral, sobretodo en adultos mayores con otros datos clínicos y bioquímicos, que orienten a neoplasias malignas. La anemia es la manifestación inicial de algunas enfermedades graves como en este caso, su correcto estudio permite brindar tratamientos adecuados y mejorar la calidad de vida y pronóstico.

Palabras clave: anemia, mieloma múltiple, insuficiencia renal, hipercalcemia, neoplasias hematológicas.

ABSTRACT

Introduction: multiple myeloma is the most common hematologic neoplasm, due to the proliferation of abnormal clones of plasma cells. Clinical manifestations are characterized by anemia, bone lesions, renal failure and hypercalcemia. It has great relevance because it negatively affects the quality of life; Early diagnosis and adequate treatment condition the prognosis.

Clinical case: a 59-years-old woman, nurse, with severe anemia, initially treated with parenteral iron without an adequate approach to it; persists with asthenia and systemic involvement due to pneumonia; the patient presents with severe renal failure, which led to hospital admission; Other biochemical data such as hypercalcemia and hyperproteinemia are added at the expense of globulins. The approach to anemia was related to these data, so bone marrow aspiration was requested, identifying findings compatible with plasma cell neoplasia with 66% infiltration. Serum protein electrophoresis showed a pattern of monoclonal gammopathy with IgG-Lambda component. THACYDEX scheme was established, a very good partial response was obtained; The patient was referred for autologous hematopoietic progenitor cell transplantation.

Conclusions: in all patients, anemia should be studied comprehensively, but greater emphasis should be placed on older adult patients with other clinical and biochemical data, which may guide malignancies. Anemia can be the initial manifestation of serious diseases as in this case, the timely diagnosis allows to establish the best treatment, improving the quality of life and prognosis.

Keywords: anemia, multiple myeloma, renal insufficiency, hypercalcemia, hematologic neoplasms.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es un tumor hematológico maligno causado por la proliferación de un clon de células plasmáticas, productor de una proteína monoclonal, más frecuente en personas mayores de 60 años. El cuadro clínico se caracteriza por alteraciones como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (CRAB); sin embargo, existe también daño a otros órganos. El diagnóstico se realiza mediante historia clínica completa, hemograma, proteinograma, electroforesis, entre otros, así como punción o biopsia de médula ósea, citometría de flujo, citogenética y biología molecular para determinar el pronóstico individual¹. En este artículo se describe el caso clínico de una paciente que ingresó con diagnóstico de anemia severa, y además con datos de un daño renal grave; un adecuado enfoque de la anemia es fundamental para no prolongar el tratamiento y mejorar las condiciones de quienes padecen esta enfermedad.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 59 años, enfermera, procedente y residente en Cuenca, con antecedente de hospitalización un año atrás por insuficiencia respiratoria severa secundaria a infección por SARS-CoV-2; indica que desde aproximadamente cuatro meses presenta fatiga marcada, dolor lumbar y pérdida involuntaria de peso de aproximadamente 5 kg; se realizó exámenes complementarios en los que se evidencia anemia moderada (7.5 gr/dl), normocítica normocrómica, no se realizó abordaje de la anemia y recibió 2 g intravenosos de hierro carboximaltosa; tras ello presenta discreta mejoría de los síntomas. Para el dolor lumbar se administraron neuromoduladores (pregabalina) y AINEs, con lo cual alivia la sintomatología.

La paciente permanece realizando sus actividades habituales, con incremento de la fatiga. Acude a emergencia indicando que, desde hace 24 horas presenta astenia, disuria y polaquiuria; realizando la micción por más de 20 ocasiones en 16 horas. Presenta; además, disnea grado II, fiebre, dolor pélvico con irradiación lumbar, los síntomas no mejoran con la administración de medicamentos. La paciente se encontró hipotensa (70/40), taquicárdica (128/minuto), taquipneica (34/minuto), febril (39 °C), con llenado capilar de 5 segundos, con piel pálida y seca, con signos de insuficiencia

respiratoria por tiraje supraclavicular, intercostal y subcostal, crepitantes en bases pulmonares con predominio derecho, abdomen doloroso a la palpación de forma difusa, pero con mayor predominio en hipogastrio, puño percusión dolorosa bilateral. Los exámenes complementarios, (Tabla N°1) destacan anemia severa con hierro sérico disminuido, ferritina alta, lesión renal aguda AKIN III, hiperproteinemia a expensas de globulinas, hipercalcemia.

Por anemia severa e inestabilidad hemodinámica, luego de reanimación con líquidos, recibió transfusión de 2 CGR, con lo que persistía la insuficiencia respiratoria; se realiza TC de tórax en la que se evidencia consolidación basal derecha, compatible con proceso neumónico. Recibió tratamiento antibiótico a base de Piperacilina/Tazobactam. Por los hallazgos clínicos y de laboratorio, ante la sospecha de enfermedad onco hematológica, se realiza:

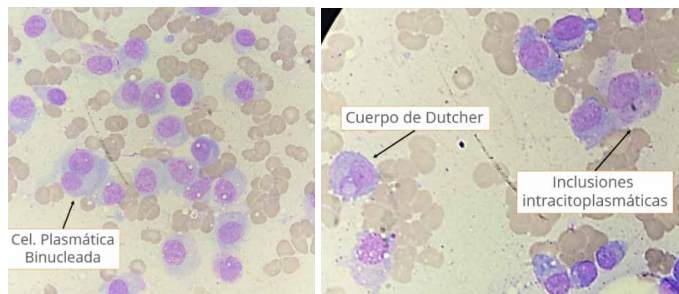
Aspirado de médula ósea: (imagen 1), en el que se evidencian hallazgos compatibles con neoplasia de células plasmáticas con infiltración del 66%.

Biopsia de médula ósea: Hipercelular, infiltrada por neoplasia de células plasmáticas.

Cariotipo: 46, XX sin otras alteraciones

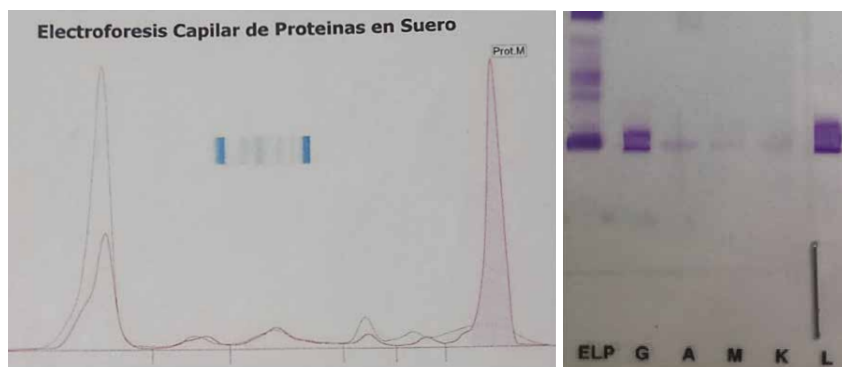
Se concluye el diagnóstico de mieloma múltiple, estadiado como Durie Salmon IIIB, ISS2. Electroforesis de proteínas en orina con presencia de proteína monoclonal en región GAMMA; suero con presencia de patrón de Gammapatía monoclonal con componente IgG-Lambda de 44,4 g/L (imagen 2). El esquema de tratamiento usado con la paciente fue con talidomida, ciclofosfamida y beta-metasona (THACYDEX), luego del primer ciclo se consiguió mejorar la función renal (creatinina 1.6) con mejoría en los niveles de hemoglobina a 9 g/dL. En relación a la respuesta obtenida la terapia luego del segundo ciclo, existió reducción del 64% del pico monoclonal catalogándose como respuesta parcial; continuó con 2 ciclos adicionales y tras el 4to ciclo alcanzó una reducción del pico monoclonal del 92%, se consideró en muy buena respuesta parcial y la paciente fue referida para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Imagen N°1



AMO, infiltración de células plasmáticas en médula ósea 66%

Imagen N°2



Electroforesis de proteínas en suero, presencia de patrón de Gammapatía

Monoclonal con componente IgG-Lambda

Tabla N° 1

Exámenes complementarios

	06/06	16/06	Rangos de referencia
Hemoglobina	5.4	9.1	11.5-15.5 gr/dL
Hematocrito	17	28.9	37-46 %
Leucocitos	4 300	5 680	5.0-10.0x10 ³ /mL
Neutrófilos	60	72	45-74 %
Linfocitos	20	23.1	16-45 %
Plaquetas	165 000	224 000	150-450x10 ³ /mL
Reticulocitos	1		2%
Hierro sérico	30.18		59-158 ug/dL
Ferritina	934.11		12-150 ng/mL
Transferrina	148		215-360 ug/dL
Saturación de transferrina	20.39		20-50%
Vitamina B12	333.7		210-950 pg/mL
Ácido fólico	11.5		2.7-17 ng/mL
LDH	407.75		105-333 U/L
Urea	194.9	116	15-45 mg/dL
Creatinina	7.25	1.61	0.6-1.1 mg/dL
Ácido úrico	7.99		3.5-7.2 mg/dL
Glucosa	98.2		70-100 mg/dL
Sodio	143		135-145 mEq/L
Potasio	3.52		3.5-5.5 mEq/L
Cloro	102.9		96-106 mEq/L
AST	36.73	24	5-34 U/L
ALT	33.78	55	0-55 U/L
Bilirrubinas	0.13		<1 mg/dL
GGT	73		5-40 U/L
Calcio	11.85	8.13	8.8-10.5 mg/dL
Calcio corregido	12.56		
Fósforo	5.92		2.8-4.5 mg/dL
PTH	54		10-55 pg/mL
25-hidroxi vitamina D	5.01		20-40 ng/mL
PCR	6.27	2.88	<0.6 mg/dL
Procalcitonina	1.4	0.75	<0.04 ng/dL
Proteínas totales	9.21	9.54	6.4-8.3 gr/dL
Albúmina	3.11	2.49	3.5-5.2 gr/dL
Globulina	6.1	7.05	1.9-3.7 gr/dL
IGA	6.0		40-350 mg/dL

IGM	15.0	54-300 mg/dL
IGG	4647.1	600-1600 mg/dL
B2 microglobulina	2.83	<3 ug/mL
Proteína de Bence Jones	Positivo	

DISCUSIÓN

Con este artículo se pretende señalar la importancia de un análisis integral de la anemia, de forma organizada y minuciosa, enfatizando, en lo más relevante que es investigar su causa, y no solo tratarla, con administración de hierro o hemoderivados, como sucedió inicialmente con la paciente porque esto implica retraso en el diagnóstico y empeoramiento del pronóstico.

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de todos los tumores malignos y más del 10% de las neoplasias hematológicas. Es de gran relevancia por el impacto en la calidad de vida, costos a los sistemas de salud y mortalidad. Se estima que, anualmente se diagnostican alrededor de 588 161 casos nuevos de MM alrededor del mundo².

La enfermedad tiene una forma de presentación bastante heterogénea que varía ampliamente entre los pacientes. Para su diagnóstico es necesaria la presencia de $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales de médula ósea, asociadas hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas líticas; o la presencia de biomarcadores como $\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales de médula ósea (BMPC), proporción de cadenas ligeras libres involucrada respecto a la no involucrada ≥ 100 , o la presencia de al menos 1 lesión ósea $> 5\text{mm}$ en resonancia magnética^{3,4}. Afecta de una manera importante la calidad de vida con tasas de supervivencia a los 10 años de alrededor del 17%⁵.

Con frecuencia, el mieloma múltiple no causa síntomas hasta que alcanza una etapa avanzada. A veces, puede producir vagos indicios que, al principio parecen ser causados por otras enfermedades, tales como, fracturas, dolor óseo, o compromiso de las tres series sanguíneas⁶.

La principal forma de presentación del mieloma múltiple es la anemia, que se presenta en más del 50% de casos al momento del diagnóstico según las diferentes series publicadas; el grado de anemia se correlaciona positivamente con el grado de

infiltración de células plasmáticas en médula ósea y con un peor pronóstico. El mecanismo principal de la reducción de la eritropoyesis está relacionado con la producción defectuosa de eritropoyetina o la alteración de la respuesta de la médula eritroide a la misma⁷.

En el presente, la manifestación inicial fue anemia severa normocítica normocrómica; pero con tendencia a la cronicidad; por ello, es importante analizar y estudiar esta manifestación, sobre todo en pacientes de edad avanzada, debido a su impacto sobre la calidad de vida, salud cardiovascular, y empeoran el pronóstico de la patología de base⁸.

La anemia se encuentra hasta en dos tercios de los casos al momento del diagnóstico, siendo más frecuente en pacientes con enfermedad recurrente o progresiva. Se pueden alcanzar cifras de hemoglobina entre 7 y 10 gr/dl y son normocíticas normocrómicas con recuento de reticulocitos bajo⁸. Las células plasmáticas malignas pueden suplantar a las células plasmáticas normales en la médula ósea (MO). Esta infiltración puede conducir a la falla medular y anemia.

Otra causa para la producción de anemia en el mieloma, es la supervivencia reducida de los glóbulos rojos, característica de enfermedades crónicas. Otro factor es la sobreproducción de citocinas proinflamatorias; factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL)-1, el interferón γ , y el factor de crecimiento transformante- β , que son producidos por el tumor y células huésped normales. Estas citoquinas están involucradas en la retención de hierro en el sistema reticuloendotelial, gastrointestinal y hepatocitos; e interfieren con la producción de EPO por el riñón, inhibiendo la eritropoyesis⁹.

En la revisión realizada por Liu y colaboradores⁷, en un universo de 1 363 pacientes con mieloma, se reportó anemia moderada y grave en el 50% como forma de debut de la enfermedad. El mecanismo por el cual se presenta la anemia no solo es debido a la infiltración en la médula de células plasmáticas; sino, el factor asociado con el

gen que codifica la quimiocina CCL3, el cual está regulado al alta en esta patología y su inhibición con un antagonista restaura de manera eficiente la expresión de GATA 1 que son moléculas implicadas en una eritropoyesis eficaz por parte de las células madres progenitoras eritroides⁷.

En Reino Unido⁹ investigadores identificaron la forma de presentación más frecuente en atención primaria de mieloma múltiple, revisando registro de datos de aproximadamente 17 millones de pacientes (2006–2016) en una muestra de 2 646 individuos con diagnóstico de mieloma; 47.5% de los pacientes refirió dolor óseo 2 años previos al diagnóstico de mieloma, sobre todo a nivel de espalda, 65.6% debutó con anemia que se presentó entre 2 o 3 meses antes de la detección de la enfermedad, 36.4% tuvo hipercalcemia como hallazgo en laboratorio más frecuente, 74.1% de los pacientes presentó insuficiencia renal aguda. Se destaca que la presentación de anemia es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes.

Las proteínas monoclonales y proteínas de Bence-Jones pueden acumularse, para luego precipitar en la orina, ocasionando daño renal (generalmente acidosis tubular renal tipo 2) e insuficiencia renal, y puede verse en dos tercios de los casos de MM¹⁰. La lesión renal se produce en forma directa por el efecto tóxico de las cadenas ligeras de inmunoglobulina en los túbulos (mieloma renal), deshidratación e hipercalcemia¹¹.

En el MM, existe un marcado desequilibrio entre la resorción ósea y su reabsorción, manifestándose la enfermedad ósea osteolítica. El aumento de la proliferación y actividad de los osteoclastos, acompañado de la inhibición de los osteoblastos formadores de hueso, conduce a una pérdida ósea progresiva y a lesiones líticas características¹². La hipercalcemia puede causar un incremento de la sed, dolor óseo característico, dolor abdominal, náuseas o vómitos y alteración del estado de conciencia⁶.

Durante los últimos años, ha existido una tendencia creciente con respecto a la incidencia del MM. Se relaciona con un mayor índice de desarrollo humano y raza caucásica; que puede explicarse por cuestiones genéticas y acceso a mejores herramientas diagnósticas. Otros factores de riesgo involucrados en el desarrollo de esta patología incluyen estados inflamatorios crónicos, obesidad,

diabetes, sedentarismo, exposición a pesticidas y solventes orgánicos¹³. El MM resulta de complejas interacciones y alteraciones genéticas; su desarrollo y progresión son producidos por múltiples eventos centinela que pueden incluir trisomías cromosómicas, deleciones o translocaciones¹⁴.

Para la realización del diagnóstico de mieloma tenemos los datos clínicos: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas; las pruebas iniciales que deben solicitarse son electroforesis en sangre y orina para buscar la cadena ligera monoclonal secretada por la neoplasia; la albúmina sérica y la microglobulina beta-2 son importantes para estadificar la enfermedad¹⁰. La biopsia de médula ósea es necesaria para el estudio citogenético, la estandarización del tratamiento y para establecer el pronóstico⁶.

Aparte de fundamentar nuestro diagnóstico con las manifestaciones clínicas, hay que tener presente algunos resultados de laboratorio que apoyan nuestro diagnóstico de mieloma, estos son, la presencia de anemia, afección renal en donde se constató incremento de urea, creatinina alteración de electrolitos sobre todo el calcio, niveles bajos de albúmina, deshidrogenasa láctica elevada entre otros. En el caso presentado se realizó biopsia de médula en donde se reportó infiltración en un 66% de células plasmáticas y en la electroforesis de proteínas en orina se detectó la proteína monoclonal en región GAMMA, así como en el suero presentaba un patrón de gammapatía monoclonal con componente IgG-Lambda.

El tratamiento de esta patología consiste en estadificar según los datos clínicos y bioquímicos cual es el pronóstico del paciente a largo plazo y si hay o no compromiso de órganos blanco en los siguientes 2 años, se clasifican inicialmente en dos grupos aquellos que son candidatos a terapia de trasplante de médula y pacientes no elegibles para trasplante. Generalmente se usan dos tipos de enfoque al iniciar el tratamiento uno agresivo y otro más leve, el primero con el objetivo de curar, ya que los clones de células pueden ser más susceptibles de erradicarse y el otro que solo tiene por objetivo retrasar la progresión y mejorar la sintomatología clínica¹⁵.

El tratamiento del mieloma múltiple recién diagnosticado debe consistir en terapias realizadas en forma secuencial que comprendan, inducción,

consolidación y mantenimiento, estas se seleccionan de acuerdo con el estado clínico del paciente y si es elegible o no para trasplante, así, como el llamado riesgo citogenético para el paciente. La terapia de inducción consiste en un régimen que incluye al menos 3 agentes: un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un corticosteroide últimos estudios señalan que se puede agregar a estos fármacos inmunomoduladores como anticuerpos monoclonales anti-CD38 daratumumab (Darzalex, Janssen Biotech) en la etapa de consolidación se usan 3 fármacos estos son bortezomib (Velcade, Millennium/Takeda Oncology), talidomida y dexametasona¹⁶.

En Japón¹⁷, se evaluó el patrón de tratamiento y los resultados en personas con mieloma múltiple, utilizando la base de datos Medical Data Visión; se incluyeron 6 000 participantes diagnosticados de mieloma, con un promedio de edad de 72 años, se identificó que el régimen a base de bortezomib/dexametasona fue el más común para la terapia de inducción en quienes requirieron trasplante de células madre. La lenalidomida/dexametasona fue la terapia postrasplante más utilizada; en el grupo de trasplante de células no madre, bortezomib/dexametasona se utilizó principalmente en ambos períodos. La Sociedad Japonesa de Hematología¹⁷ recomienda que los candidatos para trasplante deben ser menores de 65 años que han mantenido la función de órganos importantes. Los pacientes de mayores de esta edad, que padecen disfunción orgánica o cualquier otro factor de riesgo asociado con el sistema inmunológico se consideran no aptos para trasplante. En el país se ha aprobado el uso de los siguientes fármacos daratumumab en 2017, isatuxiba en 2020 entre otros, mejorando la calidad de vida y pronóstico de los pacientes.

Durante los últimos años han existido novedosos avances en el tratamiento farmacológico; con nuevos mecanismos de acción, lo cual ha permitido incrementar la supervivencia en los pacientes que adolecen mieloma¹⁸. Dentro de los fármacos usados están: inmunomoduladores como la talidomida, lenalidomida y la pomalidomida estos activan a la ligasa E3 de cereblon, lo que da como resultado la rápida ubiquitinación y degradación de dos factores de transcripción de células B específicos, las proteínas de zinc de la familia Ikaros y otras proteínas derivadas de estas últimas. Un segundo grupo

de fármacos son los anticuerpos contra CD38, tales como: elotuzumab, daratumumab e isatuximab. Belantamab mafodotin es un anticuerpo humanizado que se dirige al agente de maduración de células B (BCMA) que se conjuga con monometil auristatina-F, un agente disruptor de microtúbulos. Finalmente se encuentran los productos CART-T dirigidos contra el agente de maduración de células B, que son activos en el mieloma refractario como Idecabtagene y ciltacabtagene⁴.

El régimen usado en este caso estuvo compuesto por las siguientes moléculas: talidomida, ciclofosfamida y dexametasona, que reporta respuestas globales del 83% (respuestas completas del 10%), con supervivencia global del 66% y supervivencia libre de enfermedad a 2 años del 57%; tras su primer ciclo hubo mejora de la anemia y la función renal, con el segundo ciclo se redujo en un 64% el pico monoclonal tras el 4to ciclo alcanzó una reducción del pico monoclonal del 92%, se consideró en muy buena respuesta parcial y la paciente fue referida para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas¹⁹.

CONCLUSIONES

En un adulto mayor, la presencia de una anemia severa crónica más la coexistencia de datos clínicos compatibles con un síndrome constitucional, deben llevar a pensar en entidades tumorales malignas. Entre ellas, considerar a las neoplasias hematológicas como diagnósticos diferenciales, pues su diagnóstico oportuno, permitirá que los pacientes tengan un adecuado tratamiento y una mejor calidad de vida.

ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente caso clínico se presentó bajo el consentimiento informado libre y voluntario de la paciente, respetando en todo momento la confidencialidad de sus datos personales.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Bermeo Cabrera Marcia Janneth. Médica. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Medicina Endocrinología. Alta especialidad en Medicina Obesidad. Alta especialidad en Medicina Enfermedades Tiroideas. Hospital Municipal de Cuenca. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas.

Carrera de Medicina. Cuenca-Azuay-Ecuador.
e-mail: jbandocrino@hotmail.com. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0483-1592>.

Ordoñez Chacha Pablo Roberto. Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital Municipal de Cuenca. Cuenca-Azuay-Ecuador. **e-mail:** pablo.ordonezc@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0247-0028>.

Reibán Espinoza Esteban Adrián. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Medicina Hematología. Hospital Municipal de Cuenca. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina. Cuenca-Azuay-Ecuador. **e-mail:** adrian.reiban@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9927-755X>.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores declaran haber participado en el diseño, elaboración y revisión final del presente manuscrito, desde su concepción hasta su aprobación final, siendo responsables de la información publicada.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van de Donk N, Pawlyn C, Yong K. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2021;397(10272):410-27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5
2. Cowan A, Green D, Kwok M, Lee S, Coffey D, Holmberg L, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464-77. doi: 10.1001/jama.2022.0003
3. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for

the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

4. Rajkumar S. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-107. doi: 10.1002/ajh.26590
5. Wallington-Beddoe C, Mynott R. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2021;14:151. doi: 10.1186/s13045-021-01162-7
6. Albagoush S, Shumway C, Azevedo A. Multiple Myeloma. Update enero 2023. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>
7. Liu L, Yu Z, Cheng H, Mao X, Sui W, Deng S, et al. Multiple myeloma hinders erythropoiesis and causes anaemia owing to high levels of CCL3 in the bone marrow microenvironment. *Sci Rep*. 2020;10:20508. doi: 10.1038/s41598-020-77450-y
8. Mittelman M. The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma*. 2003;4:S23-9. doi: 10.3816/clm.2003.s.005
9. Seesaghur A, Petruski-Ivleva N, Banks V, Wang J, Abbasi A, Neasham D, et al. Clinical features and diagnosis of multiple myeloma: a population-based cohort study in primary care. *BMJ Open*. 2021;11(10):e052759. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052759
10. Padala S, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003
11. Hutchison C, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168
12. Panaroni C, Yee A, Raje N. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(5):483-98. doi: 10.1007/s11914-017-0397-5

13. Huang J, Chan S, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno D, Xu W, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e670-7. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00165-X
14. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood.* 2021;137(1):16-9. doi: 10.1182/blood.2019004309
15. Quach H, Prince H, Harrison S. Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma. Myeloma Australia's Medical and Scientific Advisory Group (MSAG); 2022. Disponible en: https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/09/MSAG_Myeloma-Clinical-Practice-Guideline-2022_Final-1.pdf
16. Maples K, Scott S, Lonial S. Novel approaches to the treatment of multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* 2023;21(5):247-56.
17. Handa H, Ishida T, Ozaki S, Mori A, Kato K, Iida S. Treatment pattern and clinical outcomes in multiple myeloma patients in Japan using the Medical Data Vision claims database. *PLOS ONE.* 2023;18(4):e0283931. doi: 10.1371/journal.pone.0283931
18. Lei M, Kim E, Branagan A, Lou U, Zemel M, Raje N. Current management and emerging treatment strategies for multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki.* 2019;60(9):1243-56. doi: 10.11406/rinketsu.60.1243
19. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras J, Hernandez J. et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2004;18(4):856-863. doi: 10.1038/sj.leu.2403322