



**FACUL
TAD DE
CIENCI
AS DE
LA
SALUD
“DR.
ENRIQ
UE
ORTEG
A
MOREI
RA”**

Complicaciones infecciosas postrasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Médico

Por la (os) estudiante(s):
Mónica Marcela Mahecha Guzmán

Bajo la dirección de:
Dra. Yolanda Valdés Rodríguez

**Universidad Espíritu Santo
Carrera de Medicina
Samborondón - Ecuador
Agosto 2024**

Complicaciones infecciosas postrasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple

Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

Mónica Marcela Mahecha Guzmán

mmahecha@uees.edu.ec

ORCID 00009-0006-2710-4792

Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Samborondón, Ecuador.

RESUMEN

Introducción: La tasa de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple se ha incrementado debido al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, estos pacientes pueden desarrollar infecciones graves posteriores a dicho tratamiento.

Objetivo: Describir las complicaciones infecciosas más frecuentes en pacientes con mieloma múltiple postrasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática cualitativa acorde a la guía PRISMA en PubMed desde el año 2013 hasta el año 2024.

Resultados: Las infecciones bacterianas gram negativas y gram positivas son las más frecuentes en pacientes con mieloma múltiple, ciertos factores pueden agravar la condición clínica de los pacientes pudiendo desarrollar bacteriemias e infecciones oportunistas.

Conclusiones: Es importante el manejo oportuno y preventivo de las infecciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes con mieloma múltiple.

Palabras clave: mieloma múltiple, infecciones, prevención, trasplante autólogo, células madre hematopoyéticas

ABSTRACT

Introduction: The survival rate of patients with multiple myeloma has increased due to autologous hematopoietic stem cell transplantation. However, these patients can develop serious infections after such treatment.

Objective: To describe the most frequent infectious complications in patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Methodology: A systematic review was carried out according to the PRISMA guideline in PubMed from 2013 to 2024.

Results: Gram-negative and gram-positive bacterial infections are the most frequent in patients with multiple myeloma; certain factors can aggravate the clinical condition of patients, leading to the development of bacteremia and opportunistic infections.

Conclusions: Timely and preventive management of infections is important to improve the quality of life of patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, infections, prevention, autologous transplant, hematopoietic stem cells.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM), es una neoplasia hematológica maligna que se caracteriza por una sobrepoblación de células B plasmáticas en médula ósea (MO), estas se presentan en diferentes estadios de maduración (desde plasmoblastos hasta plasmocitos). Los plasmocitos son las células productoras de inmunoglobulina monoclonal aberrante, denominada como proteína M (1-2).

La acumulación de la proteína M, está asociada a las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con MM: lesiones osteolíticas, lesión renal; anemia e hipercalcemia (3). Esta patología es más frecuente en pacientes masculinos mayores de 65 años y descendientes africanos (4).

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (AIIC), el MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, con 176,000 casos diagnosticados en el año 2020 a nivel global (5). El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (INC) afirma que en el presente año se han diagnosticado 35,780 nuevos casos de MM, a la vez que, Se estimó una tasa de mortalidad del 2,0% (6). En Latinoamérica según el Grupo de

Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (GELAMM) las prevalencias más altas se observaron en Quito (Ecuador) y en Cali (Colombia) (7-8).

La tasa de supervivencia de los pacientes con MM se ha incrementado notablemente en las últimas décadas debido a la introducción de nuevas opciones terapéuticas como: inhibidores del proteasoma (PI), inmunomoduladores (IMiD), anticuerpos monoclonales (AM) y el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH) (9-10). Sin embargo, se ha observado que los pacientes tratados con TACMH experimentan un periodo prolongado de disfunción inmunológica debido a la administración del esquema de acondicionamiento e infusión de las células madre ocasionando que el paciente trasplantado este susceptible a adquirir infecciones que constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con MM (11).

Objetivo: Describir las complicaciones infecciosas más frecuentes en pacientes con MM postrasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

MÉTODO

Protocolo y registro

La presente revisión sistemática se realizó de acuerdo a la metodología PRISMA 2020

Estrategia de búsqueda

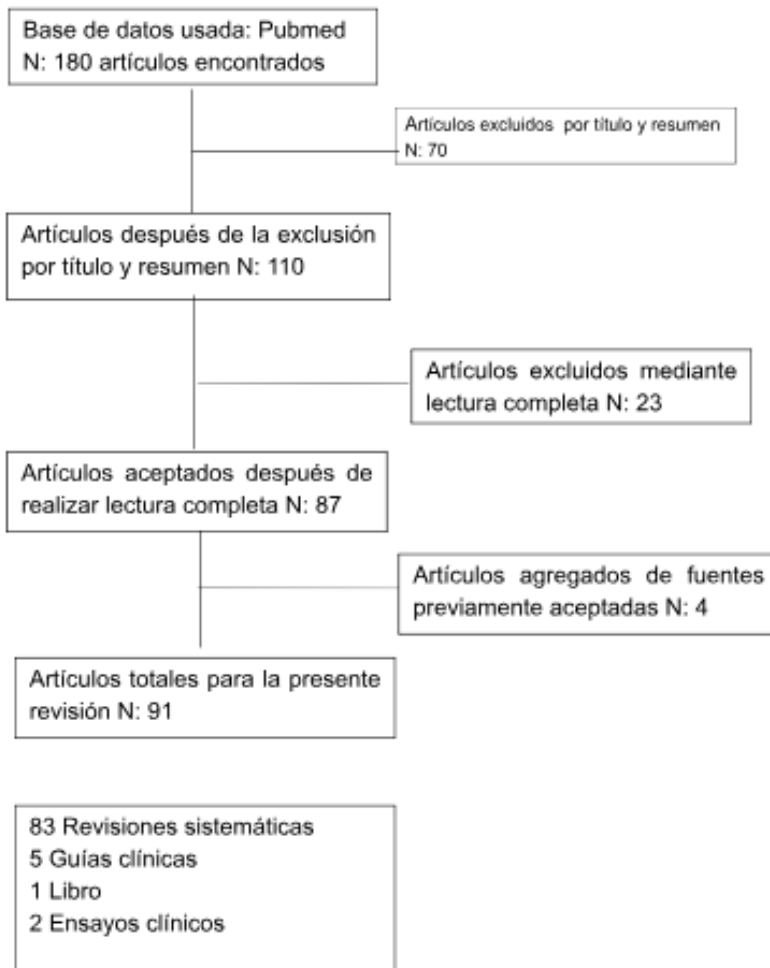
Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed donde se incluyó estudios desde el año 2013 hasta el año 2024. La búsqueda se realizó empleando las siguientes palabras clave: “mieloma múltiple”, “mieloma”, “trasplante autólogo de células madre”, “complicaciones infecciosas”.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión para esta revisión fueron los siguientes: estudios de cohortes, estudios caso control, guías de práctica clínica, libros y revisiones bibliográficas donde se informarán las complicaciones infecciosas posteriores al trasplante y/o la tasa de mortalidad por dicha complicación.

Selección de estudios

Se encontraron 180 artículos en Pubmed, se excluyeron 70 artículos por selección de título y resúmenes, y los 110 artículos restantes se evaluaron mediante textos completos, se eliminaron 23 porque no trataban directamente el tema, después se revisaron las referencias adicionales de los estudios ya identificados, y se agregaron 4 revisiones adicionales.



Extracción de datos

Se registraron los datos en una tabla que incluye los siguientes campos: tipo de estudio, número de pacientes, complicaciones infecciosas y tasa de mortalidad si así lo describen.

Evaluación de la calidad

Se aplicó el Checklist PRISMA en los estudios incluidos y se comprobó que tienen buena calidad metodológica.

Evaluación de la variabilidad, fiabilidad y validez

Se aplicó la escala GRADE

Estudio	Diseño	Limitaciones	Consistencia	Precisión	Aplicabilidad	Resultado final
Waszczuk-Gajda et al. (2020)	Retrospectivo multicéntrico	si	Alta	Alta	Moderada	Moderada
Waszczuk-Gajda et al. (2022)	Análisis post hoc	No	Alta	Alta	Alta	Alta
Gassas et al. (2021)	Cohorte correlacional	si	Alta	Alta	Moderada	Moderada
Rahman et al. (2019)	Cohorte retrospectivo	si	Moderada	Alta	Moderada	Moderada
Yemişen et al. (2016)	Retrospectivo	no	Alta	Alta	Alta	Alta
Mohan et al. (2019)	Retrospectivo	si	Moderada	Alta	Moderada	Moderada
Czyżewski et al. (2019)	Retrospectivo	No	Alta	Alta	Alta	Alta
Park et al. (2017)	Retrospectivo	si	Moderada	Alta	Moderada	Moderada
Kim et al. (2023)	Retrospectivo	No	Alta	Alta	Alta	Alta
Jandial et al. (2023)	Retrospectivo	si	Moderada	Alta	Moderada	Moderada
Amer et al. (2022)	Cohorte retrospectivo	si	Moderada	Alta	Moderada	Moderada

Moghnieh et al. (2018)	Retrospectivo	si	Moderada	Alta	Moderada	Moderada
Bello et al. (2022)	Retrospectivo	no	Alta	Alta	Alta	Alta

DESARROLLO

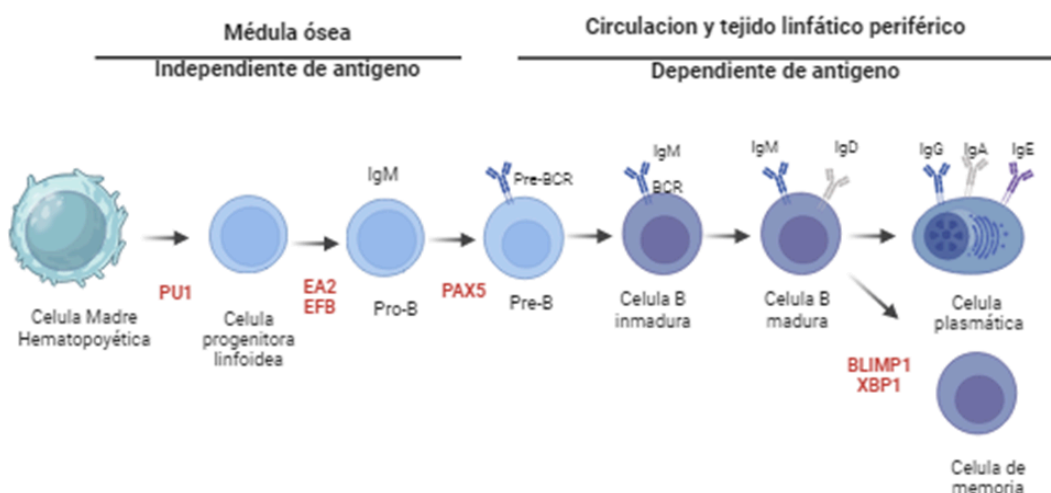
Origen de las células plasmáticas

Las células plasmáticas (CP) son el resultado final de la diferenciación de la célula madre pluripotencial en células B. Este proceso inicialmente es independiente de la exposición al antígeno y requiere de los factores de transcripción PU 1, E2A, EBF y PAX5 (12) para inducir los reordenamientos en el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgM) en las células pro-B y pre-B, siendo el receptor de células pre-B (pre-BCR), el primer punto de control de la proliferación y reordenamiento del gen de la cadena ligera de las inmunoglobulinas (IG) (13).

Para atravesar el segundo punto de control se requiere la presencia de la inmunoglobulina IgM de membrana, que permite que los linfocitos B vírgenes salgan de la MO y viajen a los ganglios linfáticos donde terminan su proceso de maduración al exponerse a un antígeno específico y gracias a la respuesta de los macrófagos y las células T, se activan y comienzan a proliferar (14).

Las células B activadas se diferencian en CP cuya función principal es la producción de IG, o en células de memoria responsables de una respuesta más potente frente a un mismo antígeno del pasado (14).

Figura 1. Origen de las células plasmáticas.



Estadios de maduración

La maduración de las CP se compone de tres fases (12):

- 1. Plasmoblasto:** Tiene un tamaño que puede ir desde los 15 μm a 25 μm , presentan un núcleo redondo u oval, excéntrico, con 2 o más nucléolos, con cromatina y paracromatina de aspecto reticuladas y bien delimitadas, su citoplasma es basófilo.
- 2. Proplasmocito:** Presenta un tamaño similar al estadio previo, su núcleo puede ser ovalado o redondo, su cromatina es condensada, su citoplasma es basófilo y debido a su aparato de Golgi prominente su zona perinuclear se ve más clara al microscopio óptico.
- 3. Plasmocito:** Su dimensión oscila entre 10 μm a 20 μm , su núcleo es redondo u oval, excéntrico, con cromatina condensada y paracromatina dispersa, sin nucléolos y su citoplasma posee las características de la etapa previa.

Alteraciones morfológicas de las CP

Las CP alteradas generalmente presentan bordes irregulares, multinucleadas citoplasma acidófilo con inclusiones citoplasmáticas producto del metabolismo anormal de las Ig (15).

-Cuerpos de Dutcher: Inclusiones invaginadas cerca del núcleo, se tiñen de color rosado en la tinción de hematoxilina/eosina.

-Cuerpos de Russell: Inclusiones citoplasmáticas esféricas de hasta 20 μm que desplazan al núcleo.

-Células de Mott: Se denominan así a las CP que contienen hasta 100 cuerpos de Russell y tienen un tamaño de 1 a 5 μm .

-Células flameadas: O también llamadas tesaurocitos adquieren una coloración rojiza con la tinción May Grünwald-Giemsa, es característico del mieloma múltiple (MM).

-Inclusiones cristalinas: Son de forma alargada similar a los Cuerpos de Auer distintivos de la leucemia mieloblástica aguda, su coloración puede variar desde rojiza hasta incoloras.

Características de las inmunoglobulinas

Las IG están constituidas por dos cadenas pesadas designadas por letras griegas que determinan su isotipo y por dos cadenas ligeras: kappa (κ) y lambda (λ) (12). Las CP secretan la molécula de IG completa y/o fracciones como las cadenas ligeras libres (CLL),

pudiéndose detectar en suero u orina, esta última es también llamada proteinuria de Bence Jones (16).

Tabla 1. Propiedades de las Inmunoglobulinas

Inmunoglobulinas	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Cadena pesada	gamma (γ)	Alfa (α)	Mu (μ)	Delta (δ)	Épsilon (ϵ)
Subclases	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2			
Cadena ligera	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ

Nota: Fuente ISBN 978-84-7989-874-8

Gammapatías monoclonales

Las gammapatías monoclonales o también conocidas como discrasias de células plasmáticas abarcan un grupo amplio y diverso de enfermedades cuya característica común es la proliferación anómala de CP. Dentro de este grupo, se incluye el MM; la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI); mieloma múltiple latente (MML), entre otros (17).

GMSI

Por lo general, el MM es precedido por una etapa premaligna asintomática denominada GMSI presente en el 3% y el 4% de la población mayor de 50 años (19). Se ha estimado un 1% anual de riesgo de progresión a MM, llama la atención, como los familiares de pacientes con GMSI muestran un riesgo de 2,9 veces de padecer MM (20).

La Clínica Mayo desarrolló un modelo que predice la progresión a 20 años basado en las siguientes variables: GMSI no IgG, proteína monoclonal ≥ 15 g/L, alteración de la relación de las CCL menos de 0,26 o más de 1,65 (21).

Tabla 2. Sistema de puntuación de progresión de GMSI

Factores de riesgo	Estratificación del riesgo	Riesgo de progresión a 20 años
ningún factor de riesgo	riesgo bajo	5%
1 factor de riesgo	riesgo bajo-intermedio	21%
2 factores de riesgo	riesgo intermedio-alto	37%
3 factores de riesgo	riesgo alto	58%

Nota: Fuente doi 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

Se han descrito 3 variantes clínicas de GMSI, cada una de estas, debe cumplir con todos los criterios diagnósticos para su correcta identificación.

Tabla 3. Variantes de GMSI	
Variantes	Criterios diagnósticos
GMSI no IgM	<ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal No IgM en suero <3 g/dL. -Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea <10% -Ausencia de hipercalcemia; insuficiencia renal; anemia y lesiones óseas.
GMSI IgM	<ul style="list-style-type: none"> -Proteína monoclonal IgM en suero <3 g/dL. -Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea <10% -Ausencia de hipercalcemia; insuficiencia renal; anemia y lesiones óseas.
GMSI CLL	<ul style="list-style-type: none"> -Relación anormal de la CLL k / λ (menos de 0,26 o más de 1,65) -Aumento de la concentración de la cadena ligera involucrada (aumento de CLL kappa cuando la relación es superior a 1,65 y CLL lambda si la relación es inferior a 0,26) -Ausencia de expresión de cadena pesada por inmunofijación -Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea <10% -Proteína monoclonal urinaria inferior a 500 mg/24 h

Nota: Fuente doi 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

El Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) recomienda realizar seguimiento a los pacientes con GMSI de bajo riesgo a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente cada 2 a 3 años si la enfermedad está estable, en el caso de los pacientes con GMSI de alto riesgo, el seguimiento debe realizarse anualmente (23).

MML

El MML es un estadio intermedio entre la GMSI y el MM, este se asocia con un mayor riesgo de progresión a mieloma sintomático, alrededor del 10% (24). El diagnóstico del MML debe cumplir con todos los criterios descritos:

- Proteína monoclonal ≥ 3 g/dL en suero y/o
- Proteína monoclonal ≥ 500 mg en orina de 24 h
- Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ a 60%
- Ausencia de hipercalcemia; insuficiencia renal; anemia y lesiones óseas (25).

En la literatura médica, existen algunas escalas que miden el riesgo de progresión de MML a MM sintomático.

Tabla 4. Sistema de puntuación de progresión de GMSI A MM		
CLÍNICA MAYO		
Factores de riesgo	Puntaje y estratificación de riesgo	Riesgo de progresión
-CP >20% -Relación de CLL>20 -Proteína monoclonal M >2 g/dl	ningún factor, riesgo bajo	10% a los 2 años 23% a los 5 años
	1 factor, riesgo intermedio	26% a los 2 años 47% a los 5 años
	≥ 2 factores, riesgo alto	47% a los 2 años 82% a los 5 años
Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)		
- ≥ 95 % de CP aberrantes en la MO mediante citometría de flujo -Presencia de inmunoparesia	ningún factor, riesgo bajo	4%
	1 factor, riesgo intermedio	46%
	2 factores, riesgo alto	72%
IMWG		

<p>-Relación CLL:</p> <p>0-10, 0 puntos</p> <p>11-25, 2 puntos</p> <p>26-40, 3 puntos</p> <p>>40, 5 puntos</p> <p>-Proteína monoclonal (g/dl)</p> <p>0-1.5, 0 puntos</p> <p>1.5-3, 3 puntos</p> <p>>3, 4 puntos</p> <p>-Células Plasmáticas en MO (%)</p> <p>0-15, 0 puntos</p> <p>16-20, 2 puntos</p> <p>21-30, 3 puntos</p> <p>31-40, 5 puntos</p> <p>>40, 6 puntos</p> <p>-Alteraciones en la Hibridación fluorescente in situ (FISH)</p> <p>No, 0 puntos Si, 2 puntos</p>	<p>0-4 puntos, riesgo bajo</p> <p>5-8 puntos, riesgo intermedio bajo</p> <p>9-12, riesgo intermedio alto</p> <p>>12 puntos, riesgo alto</p>	<p>Riesgo de progresión a 2 años:</p> <p>Bajo riesgo, 3.8%</p> <p>Riesgo intermedio bajo, 26%</p> <p>Riesgo intermedio alto, 51%</p> <p>Riesgo alto, 73%</p>
--	--	--

Nota: Fuente doi 10.5603/AHP.2021.0004

El tratamiento para el MML se centra en mantener una conducta expectante y en análisis clínicos cada 3 meses de las concentraciones séricas de: proteína M, CLL, calcio y creatinina.

En base a las escalas previamente descritas, al MML de alto riesgo se recomienda administrar lenalidomida y dexametasona durante 2 años, al igual que, al MML de bajo riesgo que adicionalmente presenten disminución de 0,5 g/dl de hemoglobina. El intervalo de seguimiento se puede reducir a una vez cada 6 meses después de los primeros 5 años (26).

MM sintomático

El mieloma sintomático, por su parte, requiere cumplir con los siguientes criterios para su diagnóstico:

Tabla 5. Criterios diagnósticos de MM sintomático

Ambos criterios deben cumplirse:

-Células plasmáticas en médula ósea > 60% o plasmocitoma óseo o extramedular comprobado por biopsia

-Uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma

a) hipercalcemia: calcio sérico >11 mg/dL

b) insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina 50 ml/min

c) anemia: hemoglobina <10g/dL

d) lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas al menos de 5 mm en radiografía, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones

e) relación de CLL en suero >100 mg/L

f) presencia de >1 lesión focal de ≥ 5 mm en resonancia magnética

Nota: Fuente doi 10.5603/AHP.2021.0004

Presentaciones poco comunes del MM

-MM no secretor (MMNS): Es una forma atípica de MM (1% de los casos), su característica principal es que no presentan pico monoclonal ni en suero ni en orina. Los pacientes cursan con hipercalcemia, daño renal, lesiones osteolíticas sugerentes del diagnóstico clínico, este se confirma mediante la biopsia de MO, estudio histocitoquímico y FISH (28).

-Plasmocitoma solitario: Puede presentarse como plasmocitoma óseo o como plasmocitoma extramedular solitario, se diagnostican demostrando la infiltración de CP en una sola lesión ósea o en una masa de tejido blando en ausencia de las manifestaciones clínicas del MM (29).

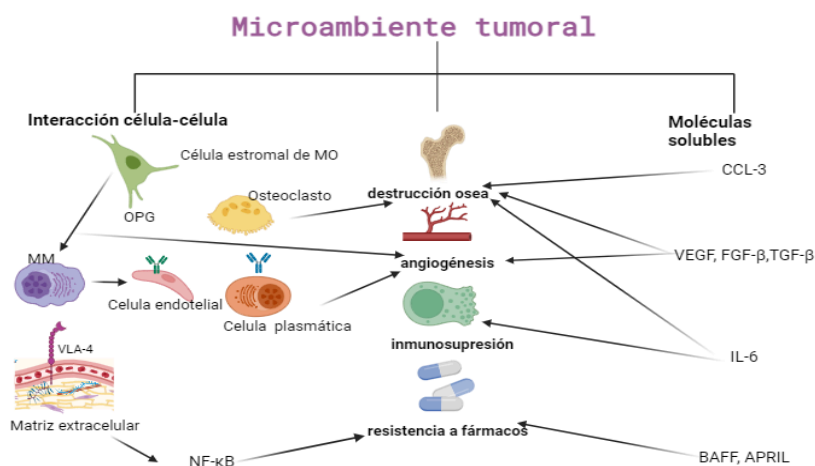
-Síndrome POEMS: Es un síndrome paraneoplásico que cursa con polineuropatía de tipo desmielinizante, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel que permiten distinguirlo de otros trastornos de CP (30).

-Leucemia de células plasmáticas: Es una forma infrecuente y muy agresiva de leucemia y discrasia de CP que puede presentarse de manera primaria o secundaria a un MM. Se caracteriza por el aumento del CP en 2000 μ l y más del 20% de CP de la totalidad de los leucocitos en sangre periférica (31)

Fisiopatología

La transformación maligna de las CP es el resultado de duplicaciones y translocaciones en los genes de la cadena pesada de la IG durante el ciclo de maduración de los linfocitos B que se ven favorecidos por el microambiente de la MO (32), pese a que la MO tiene la capacidad de reparar daños, esta se ve alterada por la concentración elevada de especies reactivas de oxígeno, citocinas, adipocinas, quimiocinas y factores de crecimiento vascular y fibroblástico (VEGF, FGF- β) causando inestabilidad genética. El microambiente de la MO estimula la transición de las etapas asintomáticas a MM estimulando la supervivencia de la clona y permitiendo que éstas desarrollen resistencia a los tratamientos (33-34).

Figura 2. Microambiente Tumoral



Fisiopatología de la enfermedad ósea en el MM

La enfermedad ósea en el MM es producto del desequilibrio en la remodelación ósea causado por el aumento de la actividad osteoclástica y supresión de la osteoblástica (35).

1. Incremento de la resorción ósea

Las lesiones osteolíticas, son provocadas por el incremento de la actividad osteoclástica, promovida principalmente por la paratohormona (PTH) y la vitamina D3. Estas inducen la expresión del ligando y del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL y RANK) y la inhibición de la osteoprotegerina (OPG), cuyo resultado es el aumento de la resorción ósea. De modo que, el eje RANK/RANKL/OPG constituye un indicador de la actividad osteolítica en pacientes con MM (35-36).

Otra proteína que se altera, es la osteopontina (OPN), una proteína de matriz, que junto con el VEGF incrementa la angiogénesis en el microambiente tumoral. Su alta concentración se asocia con una elevada carga tumoral y destrucción ósea (21).

2. Supresión de los osteoblastos

La vía de señalización Wnt/ β -catenina promueve la proliferación de células osteoblásticas al unirse con su receptor FZD y con proteínas de baja densidad, las CP malignas producen factor inhibidor Wnt (Dkk1) y esclerostina que antagonizan esta vía de señalización uniéndose a las proteínas de baja densidad de modo que no se forme el complejo Wnt/FZD y ejerciendo regulación positiva de RANKL y negativa de OPG en los osteoblastos (35).

Las CP malignas, inducen la apoptosis de osteoblastos lo que se traduce en la incapacidad para reparar las lesiones osteolíticas patognomónicas de la enfermedad ósea en pacientes con MM (21). Aunque el factor de transcripción Runx2/Cbfa1 induce la formación y diferenciación de los osteoblastos, las CP malignas lo inhiben a través de la secreción de IL-7 (36).

Alteraciones citogenéticas

El MM es una neoplasia hematológica de alta complejidad puesto que los clones de las CP desarrollarán anomalías genéticas al azar que les facilitan su supervivencia, estas alteraciones se pueden dividir en dos grupos (37-38).

El primer grupo corresponde al mieloma hiperdiploide donde existen trisomías de cromosomas impares: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 sin translocaciones de las cadenas pesadas de las Ig y son consideradas de buen pronóstico (39), el segundo grupo, el mieloma no hiperdiploide que se caracteriza por la translocación de la cadena pesada de las Ig en el gen 14q32 con los siguientes cromosomas involucrados: 4, 6, 11, 16 y 20 (40).

Las alteraciones citogenéticas se pueden presentar como alteraciones primarias; mientras que, las secundarias surgen a lo largo del curso de la enfermedad y estimulan a la inmortalización de los clones y progresión de la enfermedad (41-42). La principal consecuencia de las mutaciones hiperdiploides y no hiperdiploides es el desequilibrio en la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, mediante la sobreexpresión de los genes de ciclina D, una aberración clave en el desarrollo del mieloma (39).

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas

Alteraciones	Riesgo/características
Primarias	
t(4;14) (p16;q32)	riesgo alto de progresión, responde a inhibidores de proteasoma
t(6;14) (p21;q32)	riesgo estándar de progresión
t(11;14)(q13;q32)	riesgo estándar de progresión
t(14;16) (q32;q23)	riesgo alto de progresión
t(14;20)(q32; q12)	riesgo alto de progresión
Hipodiploides	riesgo alto de progresión
Hiperdiploides con trisomías	riesgo bajo, buena respuesta a lenalidomida
Secundarias	
Delección 13q14	riesgo alto de progresión
Monosomía del cromosoma 13	riesgo alto de progresión
Delección 17p13,	riesgo alto de progresión
Translocación del oncogén MYC	riesgo de progresión estándar/alto
Ganancia/amplificación de 1q21 y del 1p	riesgo alto de progresión
Delección 1p32	alto riesgo de progresión

Nota: Fuente doi 10.5603/AHP.2021.0004

Sistemas de estadificación

El sistema creado por Durie y Salmon en 1975 valora la carga tumoral bajo los siguientes parámetros: niveles de IG, concentración de hemoglobina, concentración de calcio sérico y número de lesiones óseas. Aunque este, inicialmente fue aceptado, quedó en desuso debido a que las radiografías tienen una sensibilidad muy baja para evaluar las lesiones óseas del MM (43).

El sistema internacional de estadificación (ISS) fue diseñado por el IMWG y evalúa el nivel albúmina sérica, este, tiene una relación inversamente proporcional con los altos niveles plasmáticos de interleucina 6 (IL-6), y se correlaciona con la etapas avanzadas del MM. Este evalúa la β -2-microglobulina, sintetizada por todas las células del organismo, e indica la carga tumoral (como resultado de una tasa alta de recambio celular) y la disminución de

función renal que produce el incremento de la concentración sérica de la β -2-microglobulina (44-45).

Tabla 7. Escala ISS
<p>Estadio I</p> <ul style="list-style-type: none"> – Beta2-microglobulina < 3,5 mg/L – Albúmina sérica \geq 3,5 g/dL
<p>Estadio II</p> <p>No cumple criterios de estadio ISS-I ni del ISS-III.</p>
<p>Estadio III</p> <p>Beta2-microglobulina \geq 5,5 mg/L.</p>

Nota: Fuente doi 10.1200/JCO.2015.61.2267

En 2015, el IMWG publicó el sistema de estadificación internacional revisado (ISS-R). Este analiza las mismas variables de la escala que le precede, pero adiciona dos factores pronósticos: el riesgo genético, evaluado por FISH y el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH), lo que evidencia la agresividad de la patología, El incremento de la proliferación y/o existencia de masa tumoral extramedular (47-45).

Tabla 8. Escala R- ISS
<p>Estadio I</p> <ul style="list-style-type: none"> – Beta2-microglobulina < 3,5 mg/L – Albúmina sérica \geq 3,5 g/dL -Sin citogenética de alto riesgo -Concentración de LDH normal
<p>Estadio II</p> <p>No cumple criterios del estadio I ni del estadio III.</p>
<p>Estadio III</p> <ul style="list-style-type: none"> -Beta2-microglobulina \geq 5,5 mg/L. -Citogenética de alto riesgo: t (4;14), t (14;16) o del(17p). -Concentración elevada de LDH

Nota: Fuente doi 10.1111/bjh.18536

La última actualización del R-ISS, R2-ISS incluye la ganancia del cromosoma 1q + catalogada de alto riesgo (47-49).

Clínica del MM

La clínica de los pacientes con MM se asocia al crecimiento no controlado de las células plasmáticas en la médula ósea que provoca la depresión en la formación de células normales, lo que se traduce en diferentes grados de citopenias, siendo la anemia normocítica normocrómica la más característica (50).

La producción excesiva de inmunoglobulinas genera un estado de “hiperviscosidad” de la sangre y, consecuentemente, diversas alteraciones serológicas. A su vez, la producción en exceso de inmunoglobulinas disfuncionales establece un estado de alteración de la inmunidad humoral que hace a estos pacientes susceptibles a la infección, especialmente por bacterias capsuladas (51)

Por otra parte, el crecimiento de las células tumorales es el responsable de las lesiones osteolíticas asociadas a la producción de citocinas y mediadores humorales que estimulan la resorción ósea y, provocan la hipercalcemia. La presencia de estas lesiones en los huesos largos y en el cráneo. También se observa un aumento en la excreción de cadenas livianas de inmunoglobulinas en orina, mecanismo que, unido a la hipercalcemia, son los principales responsables del daño renal (52).

Diagnóstico

Tabla 9. Principales análisis diagnósticos	
Análisis bioquímicos	Hemograma completo Tiempos De Coagulación Urea, creatinina, glucemia, electrolitos. β 2-microglobulina Calcio sérico Depuración de creatinina Orina completa y proteinuria de 24 hs
Estudio de la médula ósea	Medulograma y/o biopsia de MO, citología, histología, inmunohistoquímica Inmunofenotipo por citometría de flujo FISH

Estudios proteicos	Proteinograma electroforético sérico Inmunofijación de suero y orina (identificación de cadenas pesadas y livianas) Concentración y relación de CLL en suero
Estudios por imágenes	TC de baja dosis de cuerpo entero sin contraste para búsqueda de lesiones óseas. RNM en pacientes con mieloma asintomático (MMA). Evaluación para el compromiso de MO, etc. PET/TC con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) sin contraste en sospecha de lesiones extra óseas, plasmocitomas solitarios y/o si se utilizará para evaluar respuesta al tratamiento. TC de cuerpo entero sin contraste, en caso de no contar con los anteriores

Nota: Fuente doi: 10.3238/arztebl.2016.0470

Abordaje terapéutico:

A partir de la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del MM, se han incorporado nuevos medicamentos como: IP, IMID, AM, fármacos alquilantes (FA), inhibidores de histona desacetilasa (IHDAC), corticoides. El uso de estos, ha incrementado la calidad de vida de los pacientes con MM.

Tabla 10. Principales fármacos usados en MM

IP	
Nombres y dosis	Efectos adversos
- Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutáneo los días 1, 8, 15, 22 - Carfilzomib: 20 mg/m ² (días 1 y 2 del ciclo 1) y 27 mg/m ² (dosis posteriores) por vía intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 - Ixazomib: 4 mg por vía oral los días 1, 8, 15	Neuropatía periférica Trombocitopenia Toxicidad gastrointestinal Insuficiencia cardíaca Hipertensión Erupción cutánea
IMID	

<p>-Talidomida: 100-200 mg por vía oral los días 1-21</p> <p>-Lenalidomida: 25 mg por vía oral los días 1-14</p> <p>-Pomalidomida: 4 mg por vía oral los días 1-21</p>	<p>Mielosupresión</p> <p>Neuropatía periférica</p> <p>Teratogenicidad</p> <p>Erupción cutánea</p> <p>Tromboembolismo venoso</p> <p>Diarrea</p> <p>Estreñimiento</p>
AM	
<p>- Daratumumab: 16 mg/ kg por vía intravenosa semanal x 8 semanas, y luego cada 2 semanas durante 4 meses, y luego una vez al mes</p> <p>- Isatuximab: 10 mg/kg por vía intravenosa semanalmente x 4 semanas y luego cada 2 semanas</p> <p>- Elotuzumab; 10 mg/kg por vía intravenosa semanalmente durante 8 semanas, y luego 20 mg/kg cada 4 semanas</p>	<p>Interferencia en la electroforesis de proteínas y pruebas serológicas de grupo sanguíneo</p>
FA	
<p>-Melfalán: 8-10 mg oral días 1-7</p> <p>-Ciclofosfamida: 300 mg/m² por vía oral los días 1, 8, 15</p>	<p>Mielosupresión</p> <p>infecciones</p> <p>mucositis</p> <p>cistitis</p>
Corticoides	
<p>-Dexametasona: 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, 22</p> <p>-Prednisona: 2 mg/kg los días 1-4</p>	<p>Hipertensión, infecciones, diabetes inducida por esteroides, cataratas, supresión suprarrenal, necrosis avascular, miopatía, alteraciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño, úlcera gastrointestinal</p>

Nota: Fuente doi: 10.3390/cancers12020407

A pesar de la aparición de nuevos agentes activos, El TACMH sigue siendo una parte importante del tratamiento de pacientes con MM (57) y es considerado como el tratamiento estándar para pacientes menores de 70 a 75 años. La guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugiere que los pacientes elegibles para trasplante deben recibir terapia de inducción, movilización, consolidación y mantenimiento (61).

La fase de inducción generalmente es de 3 a 6 ciclos, se recomienda un esquema triple o cuádruple (añadiendo un AM). Los medicamentos más usados son bortezomib, talidomida y dexametasona o bortezomib, lenalidomida y dexametasona. con el objetivo de reducir la carga tumoral; los síntomas y el daño a los órganos. Las tasas de respuesta en esta fase suelen ser >80% (62).

Después de la terapia de inducción, se realiza la recolección de células madre hematopoyéticas, para esto, se debe lograr la movilización de dichas células mediante la administración del factor de estimulación de granulocitos y cuya concentración mínima requerida para realizar un autotrasplante de células madre, es $\geq 2 \times 10^6$ células/kg de células madre CD34+ de sangre periférica (54), si los pacientes no logran movilizar la cantidad adecuada de células se puede recurrir a la quimio movilización y usar plerixafor o ciclofosfamida a dosis intermedia (63). La combinación del factor de estimulación de granulocitos y la ciclofosfamida son considerados actualmente como el esquema estándar de movilización (62).

En la fase de acondicionamiento, el uso de melfalán a dosis de 200 mg/m² sigue siendo el esquema estándar y se administra para erradicar las células tumorales y prevenir el rechazo al injerto (64-65).

La fase de consolidación que se administra posterior al TACMH, mejora la respuesta al injerto y la supervivencia libre de progresión (SLP) definida como el intervalo de tiempo entre el trasplante y la progresión de la enfermedad o la muerte. la supervivencia global (SG) definida como el tiempo desde la fecha del tratamiento inicial hasta el momento de la muerte o el último seguimiento, que emplea los medicamentos: lenalidomida, bortezomib y dexametasona (66). Finalmente, en la fase de mantenimiento se administra lenalidomida para mantener la remisión y evitar las recaídas (62)

Para aquellos pacientes que no pueden someterse a un TACMH, la terapia estándar incluye inducción con IMiD e IP y terapia de mantenimiento en dosis bajas (62).

Indicadores de respuesta al TACMH

Tabla 11. Indicadores de respuesta al TACMH

Respuesta completa estricta (RCE)	RC + cadenas ligeras normales y ausencia de células clonales en citometría de flujo o por inmunohistoquímica en MO
Respuesta completa (RC)	Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de plasmocitomas y menos del 5% de BMPC
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	Componente monoclonal detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en la electroforesis o reducción menor del 90% en el componente sérico con componente monoclonal urinario menor de 100 mg/24 h
Respuesta parcial (RP)	Reducción del componente monoclonal sérico del 50% o <i>mayor</i> en orina del 90% o más, y/o < 200 mg/24 h, así como una reducción en el 50% o <i>más de diámetro</i> de plasmocitomas
Enfermedad estable (EE)	Pacientes que no cumplen con criterios de RC, MBRP, RP o enfermedad progresiva
Progresión	Requiere uno o más de los siguientes criterios de CRAB: - Aumento en más del 25% respecto al valor basal en: • Componente monoclonal sérico (el incremento absoluto debe ser ≥ 0.5 g/dl) y/o • Componente monoclonal urinario (el incremento absoluto debe ser \geq a 200 mg/24 h) y/o • Solo en pacientes sin proteína monoclonal sérica y/o urinaria medible: diferencia entre FLC (el incremento absoluto debe ser > 10%) - Plasmocitosis medular: el aumento debe ser > 10% - Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas, o aumento del tamaño de las lesiones óseas o plasmocitomas existentes - Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11.5 mg/dl o 2.65 mmol/l), que es atribuido al trastorno proliferativo plasmocitario por sí solo
Recaída clínica	Requiere uno o más de los siguientes indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (hallazgos CRAB). Se utiliza hasta la progresión: - Desarrollo de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas - Aumento del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas existentes. Un aumento mayor al 50% (y al menos 1 cm) por mediciones seriadas - Hipercalcemia (> 11.5 mg/dl o 2.65 mmol/l) - Disminución de la Hb > 2 g/dl, aumento de la concentración de creatinina > 2 mg/dl
Recaída desde respuesta completas	Uno o más de los siguientes: - Reparación en orina y/o suero del componente monoclonal medido por inmunofijación o electroforesis - Desarrollo de plasmocitosis medular > 5% - Aparición de otros signos de progresión: plasmocitomas nuevos, lesiones osteolíticas o hipercalcemia

Tratamiento de las recaídas

El tratamiento dependerá la situación clínica del paciente, es decir, si este se encuentra estable se prefiere administrar esquemas triples, puesto que ha demostrado mejores resultados en cuanto a supervivencia. Sin embargo, es posible que existan pacientes frágiles que únicamente puedan tolerar la terapia doble. Esta característica puede ser evaluada mediante el Índice de comorbilidad de mieloma revisado (R-MC), Evaluación Geriátrica de Hematología (GAH) y la escala de fragilidad del IMWG (67-68).

Otro enfoque recomendado es iniciar con un esquema triple y reducir gradualmente la cantidad de fármacos administrados e instaurar la terapia de mantenimiento con un solo medicamento por lo que es importante considerar la exposición y la refractariedad a los esquemas anteriores. De ser posible, se debe comenzar el tratamiento con grupo farmacológico que no se haya utilizado antes, si se reutiliza un grupo se debe elegir un medicamento diferente (68).

Tratamiento de soporte

Daño renal: Las medidas de soporte para disminuir la proteinuria incluyen hidratación abundante, se recomienda aproximadamente de 2 a 3L/m² /día) sin sobrecarga de líquidos a los pacientes, en caso de que esto ocurra, se administran diuréticos con ajuste de la dosis de acuerdo a la tasa de filtración glomerular. Se recomienda también, evitar fármacos nefrotóxicos (69).

-Hipercalcemia: Debe corregirse con hidratación y bifosfonatos como pamidronato y zoledronato con el ajuste de dosis correspondiente. El IMWG recomienda usar en estos pacientes bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona ya que no requiere ajustar la dosis (69).

-Fracturas: Se recomienda para las fracturas de huesos largos se recomienda fijación con clavos intramedulares y en vértebras, vertebroplastia o cifoplastia.

-Anemia: Se debe iniciar tratamiento con eritropoyetina en pacientes sintomáticos con Hb <10 g/dL, Suspender su uso si no responde en 8 semanas (aumento de Hb 1-2 g/dL) y administrar darbepoetina 300 µg cada 2 o 3 semanas (17).

-Síndrome de hiperviscosidad: Se caracteriza por sangrado oronasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión y falla cardíaca. El tratamiento adecuado es la plasmaféresis que debe realizarse simultáneamente con la quimioterapia (17-21).

Complicaciones infecciosas:

Los pacientes con MM tienen riesgo de desarrollar infecciones a corto y largo plazo, debido a la naturaleza inmunosupresora de la enfermedad, en particular, durante las recaídas clínicas y posterior al TACMH. La susceptibilidad a las infecciones en estos pacientes se debe a alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa producidas por la interacción de la clona y el estroma de la médula ósea (70).

Los pacientes con MM presentan alteraciones funcionales de los monocitos y las células NK, disminución del número de células B tanto en médula ósea como circulantes e hipogammaglobulinemia que se relaciona con el riesgo de adquirir infecciones por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* (SP), *Haemophilus influenzae* (HI), así como *Staphylococcus aureus* (SA), virus varicela zoster (VVZ), entre otros (70-71).

Entre otras alteraciones asociadas al incremento de infecciones postrasplante destacan: la reducción de la concentración y función de las células dendríticas, inversión de la relación CD4/CD8 y disminución del recuento total de CD4 que va empeorando a medida que la enfermedad progresa. Se han identificado numerosos factores de riesgo, entre los que destacan: estadio avanzado de la enfermedad, insuficiencia renal, ferritina sérica elevada, neutropenia (<100 μ l), mucositis, presencia de un catéter, LDH elevado, anemia, disminución del número de linfocitos o células CD56 + en sangre periférica (71).

Las infecciones más comunes en este tipo de pacientes son las bacterianas gram positivas y gram negativas causadas por SP, SA, *Escherichia coli* (EC) y *Pseudomona Aeruginosa* (PA), entre otros. También pueden desarrollar infecciones fúngicas invasivas por *Pneumocystis jirovecii* (PJ) y *Aspergillus* (A), *Cándida* (C), e infecciones virales por herpes simple (HS), citomegalovirus (CM), virus varicela zóster (VVZ) que suelen extenderse hasta el período posterior al trasplante ya que la proliferación y diferenciación de las células T ocurre paulatinamente y dependerá de la manipulación de las células madre y del régimen de acondicionamiento y mantenimiento administrado (72-73).

Tabla 12. Infecciones principales y sus agentes causales

Sitios de infección	Clínica	Patógenos
Sangre	Bacteriemia	SA, EC, PA, C.
Infecciones relacionadas con catéter	Signos inflamatorios	ECN, SA, EC, PA, C
Cavidad oral	Periodontitis, gingivitis, aftas, etc.	SV, SA, anaerobios, HZ, C
Tracto respiratorio superior	Sinusitis	SP, SA EC, PA, anaerobios, hongos filamentosos
Tracto respiratorio inferior	Neumonía (tos, disnea, etc.)	SP, SA, A, SV, HI. otros hongos filamentosos
Intestino delgado, colon	diarrea, desbalance hidroelectrolítico, etc.	aerobios y anaerobios,
Lesiones cutáneas perirectales	Celulitis (dolor, eritema, etc.)	EC, PA, anaerobios
Hígado y bazo	Candidiasis hepatoesplénica (fiebre, dolor abdominal, aumento fosfatasas alcalinas)	C
Tracto urinario	Infección urinaria (disuria, hematuria, etc.)	EC, KP, PA, ENC

ECN: Staphylococcus coagulasa negativos; SV: Streptococcus viridans; ENC: Enterococcus spp.

Manifestaciones clínicas asociadas al desarrollo de infección

El estado clínico de los pacientes con MM postrasplantados puede dificultar el diagnóstico de una infección. Aunque la presencia de fiebre suele ser el síntoma más precoz y algunas veces el único indicador de infección, otros signos clínicos como el dolor, la hipotensión, la hipoperfusión tisular, la hiperventilación, la alcalosis metabólica, la leucocitosis, la proteína C reactiva elevada son también sugerentes. En la práctica diaria, ante cualquier empeoramiento de las condiciones clínicas de los pacientes se debe descartar la presencia de infección (74).

Diagnóstico:

Se deben realizar exámenes de laboratorio como hemograma completo, tiempos de coagulación, proteína C reactiva, cultivos (sangre, orina, u otros según corresponda), serología, radiografía de tórax o TC y RNM. Se pueden hacer pruebas diagnósticas adicionales como lavado broncoalveolar, endoscopias, biopsias, entre otras, según estuviera clínicamente indicado (75).

Otras pruebas diagnósticas no convencionales que se pueden emplear son las imágenes nucleares, entre ellas, las gammagrafías con leucocitos marcados con indio 111 o tecnecio 99m y las gammagrafías con galio y la PET-FDG, esta última, permite diagnosticar infecciones en menos tiempo (< 1 hora) en comparación con las demás imágenes nucleares (76).

Se recomienda, además, evaluar el estado inmunológico de los pacientes postrasplantados mediante el recuento de granulocitos, número de linfocitos totales y niveles séricos de inmunoglobulinas (21).

Medidas preventivas:

-Profilaxis antibacteriana: Se puede considerar en receptores de TACMH el uso profiláctico de fluoroquinolonas tomando en cuenta la resistencia bacteriana local y los factores de riesgo individuales (74).

-Profilaxis antimicótica: No se recomienda el uso profiláctico de antifúngicos ya que estas son complicaciones raras después del TACMH. Se debe considerar el uso de filtros de aire puesto en las salas hospitalarias puesto que disminuye la incidencia de infecciones por hongos filamentosos (75).

-Profilaxis antiviral: Después del TACMH se recomienda administrar aciclovir para prevenir y tratar la reactivación de las infecciones por HS y VVS. Sin embargo, no existen suficientes estudios que evalúen la eficacia de esta práctica (76).

Debe realizarse la inmunización con vacunas antineumocócicas y antiinfluenza. El uso profiláctico de inmunoglobulinas IV se recomienda en pacientes que cursan con infecciones graves a repetición asociadas con hipogammaglobulinemia. Los pacientes neutropénicos post quimioterapia pueden recibir G-CSF (21).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fuente	Tipo	N	Infecciones más frecuentes	Mortalidad
Czyżewski et al. (2019)	retrospectivo	494 (50 niños 444 adultos)	Bacterias gram negativas (64,6%).	237
Waszczuk-Gajda et al. (2020)	retrospectivo multicéntrico	336	Bacterianas (13.1%), fúngicas (3,6%), infecciones virales (3%).	16
Rahman et al. (2019)	cohorte retrospectivo	413	Bacterianas (17 %), virales (4%), fúngicas (1%), asociadas a vía central (3%) y colitis por CDF (6%).	8
Kim et al (2023)	retrospectivo	1834	Infecciones oportunistas más frecuentes fueron las fúngicas (16%) seguida de las virales por VZV (7,9%), CMV (7,4%) respectivamente.	
Gassas et al. (2021)	Cohorte correlacional retrospectivo	76	Bacterias gram positivas y gram negativas fueron las más frecuentes (40%).	
Park et al. (2017)	retrospectivo	324	Bacterias gram negativas (55,6%).	4
Moghnieh et al. (2018)	retrospectivo	84	Bacterias gram negativas (72%) y gram positivas (18%).	
Waszczuk-Gajda. (2022)	análisis post hoc	3.552	Bacterianas (21,7%), virales (15,4%) y fúngicas (11,2%)	
Jandial et al. (2023)	retrospectivo	95	Confirmadas mediante cultivo (37,9%), infecciones clínicamente sospechadas (5,3%).	

Mohan et al. (2019)	retrospectivo	282	Bacteriemia (13%) de todos los pacientes trasplantados. EF fue el microorganismo más frecuente (23%).	194
Yemişen et al. 2016)	retrospectivo	68	Bacterias gram positivas y gram negativas, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron ECN; STCS, AB y EC.	8
Amer et al. (2022)	cohorte retrospectivo	53	FOD (56,6%), bacteriemia (8,3%), colitis pseudomembranosa (5,5%) y neumonía (5,0%).	1
Bello et al. (2022)	retrospectivo	31	Bacteriemia (38,71%).	2

CDF: Clostridium difficile; EF: enterococcus faecium; STCS: streptococcus spp; AB: acinetobacter baumannii; FOD: Fiebre de origen desconocido.

Discusión

El TACMH actualmente se mantiene como parte del tratamiento estándar para pacientes con MM. Sin embargo, este como cualquier otro procedimiento médico no está exento de complicaciones entre ellas, las infecciosas (77). En pacientes con MM, las infecciones son una de las principales causas de morbilidad en comparación con la población general, el riesgo de desarrollar una infección aumenta siete veces, atribuible a la propia enfermedad maligna y al tratamiento administrado (78).

Los resultados previamente descritos indican que las infecciones bacterianas gram negativas son más frecuentes en pacientes con MM (79-81), la FOD, la mucositis, las diarreas y la neutropenia empeoran la condición clínica de los pacientes (82-84) haciendo que estos, puedan desarrollar bacteriemias mortales, en particular enterocócicas (85-87), Un hallazgo relevante es la frecuencia de infecciones oportunistas fúngicas y virales, esta última dada por mecanismos de reactivación (88-91).

CONCLUSIONES

En este estudio, se evidencia el impacto de las complicaciones infecciosas sobre la evolución clínica de pacientes con MM que recibieron un TACMH, respecto a las expectativas y la calidad de vida. En él, se destaca la necesidad de un correcto manejo clínico de las infecciones, particularmente en los pacientes más vulnerables.

Una de las fortalezas de la revisión sistemática realizada, es la generalización de los conceptos y resultados de las fuentes consultadas y su posibilidad de aplicación en diferentes poblaciones y contextos. Sin embargo, la falta de estudios longitudinales, no permitieron realizar el análisis de la evolución y efectos de las complicaciones infecciosas a largo plazo.

Atendiendo a esta limitación, se recomienda complementar los fundamentos teóricos planteados con datos estadísticos, de manera que, que permitan extrapolar los resultados de las fuentes internacionales consultadas al contexto nacional para constatar los aciertos y/o fallos en el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico de pacientes con MM.

REFERENCIAS

1. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Multiple Myeloma (Part 1) - Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. *Rev Bras Ortop.* 2023;58(3):361-367. doi: 10.1055/s-0043-1770149.
2. Abduh MS. An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, management, and treatment modalities. *Saudi J Biol Sci.* 2024;31(2):103920. doi: 10.1016/j.sjbs.2023.103920.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Estadísticas mundiales del cáncer 2018: Estimaciones GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh 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>.
5. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory. 2020.

6. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health. National Cancer Institute. Available from:
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/multiple-myeloma>
7. Martínez-Cordero H, Peña C, Schutz NP, et al. Patients Age 40 Years and Younger With Multiple Myeloma Have the Same Prognosis as Older Patients: An Analysis of Real-World Patients' Evidence From Latin America. *JCO Glob Oncol*. 2023. doi: 10.1200/GO.23.00182.
8. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med*. 2018;7(5):2101-2108. doi: 10.1002/cam4.1347.
9. Mikulski D, Robak P, Ryzewska W, et al. Risk Factors of Infection in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Regimen: Real-Life Results of a Large Single-Center Study. *J Clin Med*. 2022;11(19):5908. doi: 10.3390/jcm11195908.
10. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-1128. doi: 10.1038/leu.2013.313.
11. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):220-227. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.009.
12. Rincón-Vásquez NJ, Jaramillo-Arbeláez PE, Llanos-Albornoz CM. Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple. *Medicina & Laboratorio*. 2017;23:443-458.
13. Balandrán JC, Pelayo R. Ontogenia de los linfocitos B. *Rev Alerg Méx*. 2016;63(1):71-79.
14. Bianchi G, Munshi NC. Patogénesis más allá de los clones de cáncer en el mieloma múltiple. *Sangre*. 2015;125:3049-3058. doi: 10.1182/sangre-2014-11-568881.
15. Martínez H, Patiño B, Arévalo C, Valdés J. Morfología de las células plasmáticas como marcador pronóstico en el mieloma múltiple. *Rev Col Hematol Oncol [Internet]*. 2019;6(2):36-. doi: 10.51643/22562915.9.
16. Prce A, Dundžerović Ž, Mikulić I, et al. A case report of biclonal immunoglobulin D lambda/lambda multiple myeloma in patient with liver echinococcosis. *Biochem Med*. 2024;34(2):020801. doi: 10.11613/BM.2024.020801.

17. Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. Pregrado de Hematología (4.ª ed.). ISBN 978-84-7989-874-8. Depósito legal: M-3874-2017. 2017.
18. Alejo E, Puertas B, Mateos MV. Monoclonal gammopathy of uncertain significance. *Med Clin (Engl Ed)*. 2023;161(5):217-224. doi: 10.1016/j.medcli.2023.05.006.
19. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:478-487. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.478.
20. Clay-Gilmour AI, Kumar S, Rajkumar SV, et al. Risk of MGUS in relatives of multiple myeloma cases by clinical and tumor characteristics. *Leukemia*. 2019;33(2):499-507. doi: 10.1038/s41375-018-0246-2.
21. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Gammopatías monoclonales. 2023. Disponible en: https://sah.org.ar/docs/guias/2023/Gammapatias_monoclonales-Guia_2023.pdf
22. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12). doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
23. Abeykoon JP, Tawfiq RK, Kumar S, Ansell SM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: evaluation, risk assessment, management, and beyond. *Faculty Rev*. 2022;11:34. doi: 10.12703/r/11-34.
24. de Daniel A, Rodríguez-Lobato LG, Tovar N, et al. The evolving pattern of the monoclonal protein improves the IMWG 2/20/20 classification for patients with smoldering multiple myeloma. *HemaSphere*. 2024;8(5). doi: 10.1002/hem3.76.
25. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003.
26. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):129. doi: 10.1038/s41408-022-00719-0.
27. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
28. Charliński G, Jurczyszyn A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(1):95-100. doi: 10.17219/acem/141455.

29. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(2):63-69. doi: 10.1007/s11899-019-00499-8.
30. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(7):812-827. doi: 10.1002/ajh.25495.
31. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, Mikhael J, Cowan AJ. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res.* 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.
32. Wang C, Wang W, Wang M, et al. Different evasion strategies in multiple myeloma. *Front Immunol.* 2024;15:1346211. doi:10.3389/fimmu.2024.1346211.
33. Russell BM, Avigan DE. Immune dysregulation in multiple myeloma: the current and future role of cell-based immunotherapy. *Int J Hematol.* 2023 May;117(5):652-659. doi: 10.1007/s12185-023-03579-x.
34. Forster S, Radpour R, Ochsenbein AF. Molecular and immunological mechanisms of clonal evolution in multiple myeloma. *Front Immunol.* 2023 Sep 6;14:1243997. doi: 10.3389/fimmu.2023.1243997.
35. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3112. doi: 10.3390/ijms23063112.
36. Du JS, Yen CH, Hsu CM, Hsiao HH. Management of Myeloma Bone Lesions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3389. doi: 10.3390/ijms22073389.
37. Goldman-Mazur S, Vesole D, Jurczynszyn A. Clinical implications of cytogenetic and molecular aberrations in multiple myeloma. *Acta Haematol Pol.* 2021;52:18-28. doi: 10.5603/AHP.2021.0004.
38. Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol.* 2014;2014:864058. doi: 10.1155/2014/864058.
39. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23(12):2210-2221. doi: 10.1038/leu.2009.174.
40. Van Wier S, Braggio E, Baker A, et al. Hypodiploid multiple myeloma is characterized by more aggressive molecular markers than non-hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica.* 2013;98(10):1586-1592. doi: 10.3324/haematol.2012.081083.

41. Stella F, Guash LG, Pedrazzini E, Slavutsky I. Valor pronóstico de las anomalías genéticas en mieloma múltiple. *Rev Hematol.* 2021;25(3):53-63. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/400>
42. Carballo-Zarate AA, Medeiros LJ, Fang L, et al. Additional-structural-chromosomal aberrations are associated with inferior clinical outcome in patients with hyperdiploid multiple myeloma: a single-institution experience. *Mod Pathol.* 2017;30(6):843-853. doi: 10.1038/modpathol.2017.3.
43. Cerchione C, Usmani SZ, Stewart AK, et al. Gene Expression Profiling in Multiple Myeloma: Redefining the Paradigm of Risk-Adapted Treatment. *Front Oncol.* 2022;12:820768. doi: 10.3389/fonc.2022.820768.
44. Guo W, Strouse C, Mery D, et al. A Risk Stratification System in Myeloma Patients with Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancers.* 2024;16(6):1116. doi: 10.3390/cancers16061116.
45. Zhang T, Lin Z, Zheng Z, et al. Prognostic significance of β 2-microglobulin decline index in multiple myeloma. *Front Oncol.* 2024;14:1322680. doi: 10.3389/fonc.2024.1322680.
46. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):981-1114. doi: 10.1002/ajh.25117.
47. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J.* 2022;12(5):83. doi: 10.1038/s41408-022-00679-5.
48. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
49. Tan JLC, Wellard C, Moore EM, et al. The second revision of the International Staging System (R2-ISS) stratifies progression-free and overall survival in multiple myeloma: Real world data results in an Australian and New Zealand Population. *Br J Haematol.* 2023;200(2). doi: 10.1111/bjh.18536.
50. Martínez Mateu JG, Losada González GP, Munar Vila MA, et al. Mieloma múltiple, hipercalcemia severa, insuficiencia renal aguda y fallo multiorgánico por calcinosis. *Nefrología.* 2011;31(2):233-234. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10668.
51. Gerecke C, Fuhrmann S, Strifler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Jul 11;113(27-28):470-6. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470.

52. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1772-1784. doi: 10.3324/haematol.2018.189159.
53. Rafee A, van Rhee F, Al Hadidi S. Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2024;29(3):200-212. doi: 10.1093/oncolo/oyad306.
54. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):407. doi: 10.3390/cancers12020407.
55. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Tratamiento del mieloma múltiple: guía de práctica clínica conjunta de ASCO y CCO. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228-1263. doi: 10.1200/JCO.18.02096.
56. van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, Palumbo A, Gay F, Laubach JP, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(6):681-695. doi: 10.1182/blood-2015-10-646810.
57. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG. Panobinostat para el tratamiento del mieloma múltiple. *Clin Cancer Res*. 2015;21:4767-4773. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0530.
58. Hussain M, Yellapragada S, Al Hadidi S. Differential Diagnosis and Therapeutic Advances in Multiple Myeloma: A Review Article. *Blood Lymphat Cancer*. 2023;13:33-57. doi: 10.2147/BLCTT.S272703.
59. Argueta C, Kashyap T, Klebanov B, Unger TJ, Guo C, Harrington S, et al. Selinexor tiene sinergia con dexametasona para reprimir la señalización de mTORC1 e inducir la muerte de células de mieloma múltiple. *Oncotarget*. 2018;9:25529-25544. doi: 10.18632/oncotarget.25368.
60. Lasica M, Anderson MA. Revisión de Venetoclax en CLL, AML y mieloma múltiple. *J Pers Med*. 2021;11(6):463. doi: 10.3390/jpm11060463.
61. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.

62. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):44. doi: 10.1038/s41408-019-0205-9.
63. Jantunen E, Partanen A, Turunen A, Varmavuo V, Silvennoinen R. Mobilization Strategies in Myeloma Patients Intended for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2023;50(5):438-447. doi: 10.1159/000531940.
64. Poczta A, Rogalska A, Marczak A. Treatment of Multiple Myeloma and the Role of Melphalan in the Era of Modern Therapies-Current Research and Clinical Approaches. *J Clin Med.* 2021;10(9):1841. doi: 10.3390/jcm10091841.
65. Blanes M, et al. Busulfán y melfalán intravenosos como régimen de acondicionamiento para el autotrasplante de células madre en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado: una comparación con un enfoque de solo melfalán. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:69-74. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.009.
66. Roussel M, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol.* 2014;32:2712-2717. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8164.
67. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jan 1;3(1):28-35. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3160.
68. Dima D, Ullah F, Mazzoni S, Williams L, Faiman B, Kurkowski A, et al. Manejo del mieloma múltiple refractario en recaída en la era de las terapias avanzadas: recomendaciones basadas en evidencia para la práctica clínica habitual. *Cancers.* 2023;15(7):2160. doi: 10.3390/cancers15072160.
69. Geraldés C, Roque A, Sarmiento-Ribeiro AB, Neves M, Ionita A, Gerivaz R, et al. Practical management of disease-related manifestations and drug toxicities in patients with multiple myeloma. *Front Oncol.* 2024;14:1282300. doi: 10.3389/fonc.2024.1282300.
70. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple

- myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714.
71. Mikulski D, Robak P, Ryżewska W, Stańczak K, Kościelny K, Góra-Tybor J, et al. Risk Factors of Infection in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Regimen: Real-Life Results of a Large Single-Center Study. *J Clin Med*. 2022;11(19):5908. doi: 10.3390/jcm11195908.
72. Valkovic T, Marcelic L, Valkovic F. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a possible growing problem in hematology and infectious diseases. *Ther Adv Infect Dis*. 2024;11:1-11. doi: 10.1177/20499361241238518.
73. Valković T, Gačić V, Ivandić J, Petrov B, Dobrila-Dintinjana R, Dadić-Hero E, et al. Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. *Turk J Haematol*. 2015;32(3):234-42. doi: 10.4274/tjh.2013.0173.
74. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):321-336. doi: 10.1007/s00277-020-04297-8
75. Vokurka S, Bystrická E, Svoboda T, Škoda Gorican IK, Sever M, Mazur E, et al. The availability of HEPA-filtered rooms and the incidence of pneumonia in patients after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): results from a prospective, multicentre, eastern European study. *J Clin Nurs*. 2014 Jun;23(11-12):1648-52. doi: 10.1111/jocn.12286.
76. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):321-336. doi: 10.1007/s00277-020-04297-8.
77. Parrondo R, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *JCO Oncol Pract*. 2020;16:56-66. doi: 10.1200/JOP.19.00335.
78. Singh S, Sharma R, Singh J, Jain K, Paul D. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in the novel agent era: Systematic review of Indian data and

- implications for resource constrained settings. *J Cancer Res Ther.* 2023;19(Supplement) doi: 10.4103/jcrt.jcrt_503_22.
79. Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Basak GW, Piekarska A, Mensah-Glanowska P, Sadowska-Klasa A, et al. Infectious Complications in Patients With Multiple Myeloma After High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant: Nationwide Study of the Infectious Complications Study Group of the Polish Adult Leukemia Group. *Transplant Proc.* 2020;52(7):2178-2185. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.06x8 .
80. Waszczuk-Gajda A, Penack O, Sbianchi G, Koster L, Blaise D, Reményi P, et al. Complications of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results from the CALM Study. *J Clin Med.* 2022;11(12):3541. doi: 10.3390/jcm11123541.
81. Gassas RS, Absi AN, Alghamdi AA, Alsaeed AS, Alamoudi SM, Hemaidi IY, et al. Early infection in post-autologous hematopoietic stem cell transplant patients: Princess Noorah Oncology Center experience. *Saudi Med J.* 2021;42(8):847-852. doi: 10.15537/smj.2021.42.8.20210236.
82. Rahman S, Rybicki L, Ky Hamilton B, Pohlman B, Jagadeesh D, Cober E, et al. Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(4). doi: 10.1111/tid.13114.
83. Yemişen M, Balkan İİ, Salihoğlu A, Eşkazan AE, Mete B, Ar MC, et al. The Changing Epidemiology of Bloodstream Infections and Resistance in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Turk J Haematol.* 2016;33(3):216-222. doi: 10.4274/tjh.2014.0378.
84. Mohan M, Susanibar-Adaniya S, Buros A, Crescencio JCR, Burgess MJ, Lusardi K, et al. Bacteremias following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Risk factors and outcomes. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(2). doi: 10.1111/tid.13052.
85. Czyżewski K, Styczyński J, Giebel S, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Zając-Spychala O, et al. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. *Ann Hematol.* 2019;98(9):2197-2211. doi: 10.1007/s00277-019-03755-2.

86. Park H, Youk J, Kim HR, Koh Y, Kwon JH, Yoon SS, et al. Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. *Int J Hematol.* 2017;106(6):801-810. doi: 10.1007/s12185-017-2313-2.
87. Kim DJ, Jeong S, Kong SG, et al. Incidencia y factores de riesgo de infecciones oportunistas después del autotrasplante de células madre: un estudio de cohorte poblacional a nivel nacional en Corea. *Sci Rep.* 2023;13:2551. doi: 10.1038/s41598-023-27465-y.
88. Jandial A, Lad D, Jain A, Khadwal A, Singh C, Prakash G, et al. Characteristics and outcome of infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma patients. *Transpl Infect Dis.* 2023;25(5) . doi: 10.1111/tid.14123.
89. Amer R, Salameh H, Mosleh S, Abu-Taha A, Hamayel H, Enaya A, et al. Epidemiology of early infections and predictors of mortality after autologous hematopoietic stem-cell transplantation among multiple myeloma, Hodgkin, and non-Hodgkin lymphoma: the first experience from Palestine. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):725. doi: 10.1186/s12879-022-07709-4.
90. Moghnieh R, Abdallah D, Awad L, et al. Bacteremia post-trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en ausencia de profilaxis antibacteriana: una década de experiencia en el Líbano. *Infection.* 2018;46:823-835. doi: 10.1007/s15010-018-1200-y.
91. Bello JAG, Cruz AB, Virata MP, Calavera A, Abad CL. A retrospective review of infections and outcomes within 100 days of hematopoietic stem cell transplantation: insights from a new transplant program in the Philippines. *IJID Regions.* 2022;3:101-105. doi: 10.1016/j.ijregi.2022.03.01