



ASPERGILOSIS PULMONAR Y DISTRÉS RESPIRATORIO EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE DE PRESENTACIÓN ATÍPICA

Santiago Ana ¹ , Márquez Jhoan ² 

1. Médico Cirujano especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.
2. Médico Cirujano Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

EMAIL: anavirginiasantiagope@gmail.com

RESUMEN

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica de células plasmáticas monoclonales que producen paraproteína monoclonal causando anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y lesiones óseas. Tiene una incidencia: 0,2-5,1 casos por 100.000/habitantes/año, generalmente aparece en la sexta década de la vida, y se considera de diagnóstico difícil en fase temprana. Las manifestaciones clínicas más comunes están relacionadas con el daño de órgano blanco, que se presentan en forma de anemia o pancitopenia, dolor óseo como síntoma más común en el 70 % de los casos y fracturas patológicas. Tiene una sobrevida de 2,5-3 años con inmunosupresores talidomida, lenalidomida o bortezomid. En este trabajo se presenta el caso clínico de un paciente de 64 años quien inició enfermedad caracterizado por déficit neurológico, dado por pérdida de la



fuerza muscular en miembros superiores, concomitantemente malestar general, desorientación témporo-espacial, fiebre y tos seca. Posteriormente es hospitalizado por presentar neumonía lobar de 1/3 superior y medio derecho, con evolución tórpida que ameritó ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda, trasladándose a unidad de cuidados intensivos. Paciente que desarrolla una aspergilosis pulmonar invasiva y distrés, en el cual se sospecha inmunosupresión secundaria. Se realizan paraclínicos que orientan al diagnóstico de mieloma múltiple estadio III, que generalmente cursa con presentación insidiosa de años de evolución y que en este caso debuta de forma atípica como una inmunodeficiencia.

PALABRAS CLAVE: aspergilosis pulmonar; mieloma múltiple; distrés respiratorio.

PULMONARY ASPERGILLOSIS AND RESPIRATORY DISTRESS IN PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA OF ATYPICAL PRESENTATION

ABSTRACT

Multiple Myelom is the second hematologic malignancy of monoclonal plasma cells that produce paraprotein monoclonal causing anemia, renal insufficiency, hypercalcemia, bone lesions. Incidence 0,2-5,1 cases per 100.000/persons/year, appearance sixth decade, difficult diagnosis at early stage. It has a survival between 2,5 and 3 years with immunosuppressants Thalidomide, Lenalidomida or Bortezomid. In this work is presented



the clinical case of a 64-year-old patient who began an illness characterized by neurological deficit, due to loss of muscle strength in the upper limbs, concomitant general malaise, temporal-spatial disorientation, fever and dry cough. He was subsequently hospitalized due to lobar pneumonia of the right upper and middle 1/3, with a torpid evolution that required mechanical ventilation due to acute respiratory failure, and he was transferred to the Intensive Care Unit. Patient who developed invasive pulmonary aspergillosis and distress, in which secondary immunosuppression is suspected. Paraclinical tests are performed that guide the diagnosis of stage III multiple myeloma, which generally presents with an insidious presentation of years of evolution and which in this case debuts atypically as an immunodeficiency.

KEYWORDS: pulmonary aspergillosis; multiple myeloma; respiratory distress.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple se define por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una paraproteína monoconal y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas. La presencia de anomalías cromosómicas o moleculares

es una constante que ha mejorado el conocimiento de su patogenia y el método diagnóstico. Es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia tras el linfoma y la décima causa de muerte por cáncer en números absolutos (1). La incidencia reportada internacionalmente varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes por año (2). En cuanto a la



epidemiología del mieloma múltiple en Latinoamérica, la incidencia más alta de la región se encuentra en Cali (Colombia) con 14.2 casos por 100,000 habitantes; respecto a la mortalidad, Guatemala es el país con mayor proporción de muertes (12.5%), y la más baja ocurre en Brasil con el 1.4% (3).

La edad de aparición se sitúa en los 69 años y sólo un 15% de los casos se diagnostica antes de los 50 años (1). Dentro de los factores de riesgo relacionados con esta patología se encuentran la exposición a radiaciones ionizantes, el uso de sustancias químicas y exposiciones ocupacionales como ocurre en el caso de los granjeros, los trabajadores que manejan arsénico o asbesto, los trabajadores de la goma; dentro de las sustancias químicas consideradas como de riesgo están la fenitoína, la sulfpirazona, el benzotriclorido. Es posible que algunos agentes puedan actuar a través de una estimulación antigénica o a través de la supresión de la función

inmunorreguladora. También algunas literaturas describen la existencia de un gradiente socioeconómico en la mortalidad por mieloma múltiple, con las mayores tasas en las clases sociales altas. En algunos trabajos de experimentación se encontraron anormalidades cromosómicas, sobre todo del cromosoma 14, que también fueron detectadas en situaciones clínicas (4).

La presentación clínica del mieloma múltiple es diversa y va más allá de las manifestaciones clínicas clásicas de dolor lumbar crónico o dolor óseo como síntoma más común en el 70 % de los casos y fracturas patológicas, generalmente localizadas en huesos sometidos a una mayor exigencia mecánica (fémur o húmero, vértebras y costillas), anemia (<10 g/dL) o pancitopenia, enfermedad renal crónica (creatinina sérica mayor de 2 mg/dL o aclaramiento renal menor de 40 mL/min) (5).



De acuerdo con la última actualización presentada por el Grupo internacional de trabajo del mieloma múltiple (por sus siglas en inglés IMWG: "International Myeloma Working Group"), las manifestaciones clínicas del CRAB (acrónimo en inglés de los síntomas: calcium, renal, anemia, bone) ahora se encuentran englobadas en lo que se llaman eventos definitorios de mieloma múltiple.

Dentro de los diferentes biomarcadores que se han adicionado a los eventos

definitorios de mieloma múltiple se encuentran: la confirmación de la clonalidad de las células plasmáticas identificadas en el extendido de médula ósea, la presencia de cadenas ligeras libres (FLC) en suero > 100 mg/L o la presencia de una o más lesiones óseas identificadas a través de una resonancia magnética. En la Tabla 1 se presentan los criterios diagnósticos de mieloma múltiple, al igual que los eventos considerados como definitorios por el IMWG (6).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Grupo internacional de trabajo de mieloma múltiple y los trastornos relacionados con las células plasmáticas.

Trastorno	Definición de la enfermedad
Mieloma Múltiple latente	Ambos criterios deben cumplirse: - Proteína monoclonal en suero (IgG o IgA >3g/dl), o proteína monoclonal urinaria >500 mg por 24 horas y/o células plasmáticas de médula ósea clonales 10% a 60% -Ausencia de eventos definitorios de mieloma

Mieloma Múltiple

Ambos criterios deben cumplirse:

- Células plasmáticas en médula ósea >10% plasmocitoma extramedular comprobada 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 <40 ml por minuto por MDRD
 - c. Anemia: valor de hemoglobina <10 g/dl
 - d. Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas al menos de 5 mm de tamaño en la radiografía, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones.
 - e. % de células plasmáticas de médula ósea >60%
 - f. Relación de cadenas ligeras libres en suero >100 mg/L

Gammapatía monoclonal de importancia indeterminada ni IgM

Los 3 criterios deben cumplirse:

- Proteína monoclonal tipo no IgM en suero <3 g/dl.
- Infiltración linfoplasmocítica de médula ósea <10%. No hay evidencia de daño a órgano blanco

El sistema de estadificación Internacional (ISS) para mieloma múltiple, ha sido validado en más de 10.000 pacientes y utiliza 2 parámetros de laboratorio: B2 microglobulina y el nivel de albúmina sérica. Distingue 3 etapas con diferente sobrevida: Etapa I: B2M < 3.5 mg/L y albúmina sérica > 3.5 g/dl Sobrevida media 62 meses Etapa II: ni I ni III Sobrevida media 44 meses Etapa III: B2M > 5.5 mg/L Sobrevida media 29 meses (1).

El pronóstico es muy variable, con una mediana de sobrevida de 2,5 a 3 años (2). Es una enfermedad tratable y aunque incurable su pronóstico ha mejorado, hay series que superan los 5 años de supervivencia gracias a un esquema terapéutico revolucionario en el que ya hay indicios de la posibilidad de superar el trasplante autólogo, dado por la introducción de 3 nuevos fármacos de gran eficacia: talidomida, lenalidomida y bortezomid, sumado a un tratamiento de soporte que mejora la supervivencia y



calidad, la diálisis, el empleo de estimulantes del receptor de la eritropoyetina y bifosfanatos y el uso de abordajes quirúrgicos como la vetebroplastia y la cifoplastia (1). Aunque en la actualidad existen múltiples fármacos con mecanismos novedosos para el tratamiento tanto de pacientes con diagnóstico de novo como en recaída, en América Latina la mortalidad continúa siendo considerable (3).

Se presenta caso de masculino de 64 años con distrés respiratorio secundario a Aspergilosis broncopulmonar como debut de Mieloma Múltiple en la unidad de cuidados intensivos de IAHULA-Mérida, mayo de 2012.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de consulta: Disfunción neurológica.

Enfermedad actual: consulta por malestar general y desorientación temporoespacial. Concomitantemente pérdida de la fuerza

de miembros superiores, fiebre no cuantificada y tos seca, crisis de tos a predominio nocturno, disnea a pequeños esfuerzos, cianosis y signos de insuficiencia respiratoria. Gasometría: pH: 7,43 pCO₂: 46mmHg pO₂: 6046mmHg HCO₃: 29,7meq/l exceso de base 4.6meq/l, saturación de oxígeno: 92%. Se conecta a ventilación mecánica invasiva por criterios clínicos gasométricos y por presentar acidosis metabólica, motivo por el cual se traslada a la UCI del IAHULA.

Antecedentes personales. Ocupación: mecánico. Contacto con gasolina por más de 40 años. Alcohólicos muy acentuados. Sospecha de fractura patológica y compresión raquímedular lumbar de 6 meses de evolución que cede al manejo médico. Sospecha de adenocarcinoma prostático debido a antígenos prostáticos elevados (>4 ng/ml) estudiado de modo incompleto. Niega tabáquicos y chimoicos. Niega Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, asma y alergia

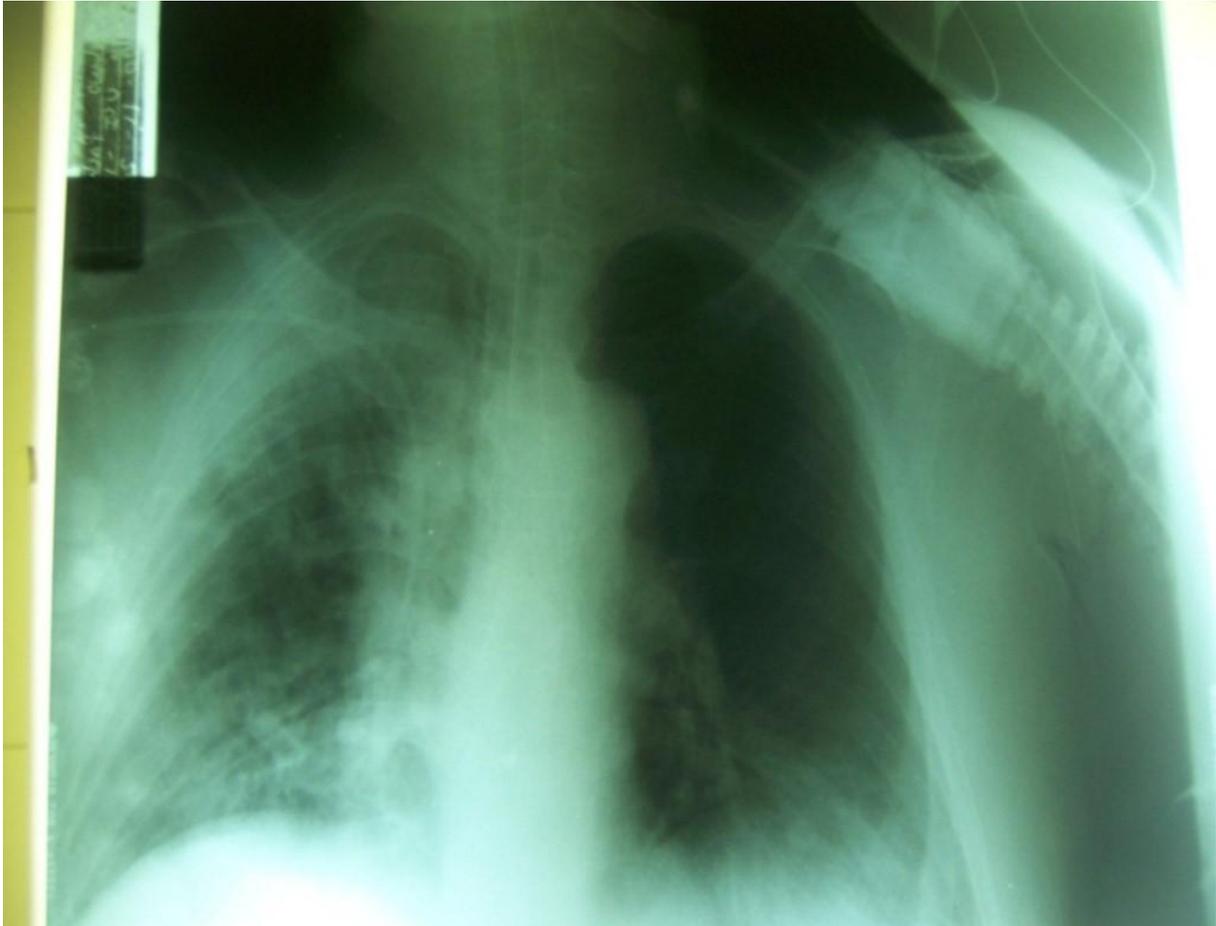
medicamentosa. Niega hospitalizaciones previas.

Examen físico: hidratado, afebril al tacto, pupilas isocóricas, normoreactivas a la luz. Fosas nasales permeables. Cavidad oral húmeda, cuello móvil sin adenomegalias o tiromealías. Tórax simétrico, normoexpansible, murmullo vesicular audible, disminuido en base derecha con crepitantes basales izquierdos, abdomen blando, depresible, genitales normoconfigurados. Extremidades simétricas, eutróficas, móviles, sin edema.

Exámenes complementarios. Diuresis efectiva: BH: -302 cc. DH: 135 cc/h.

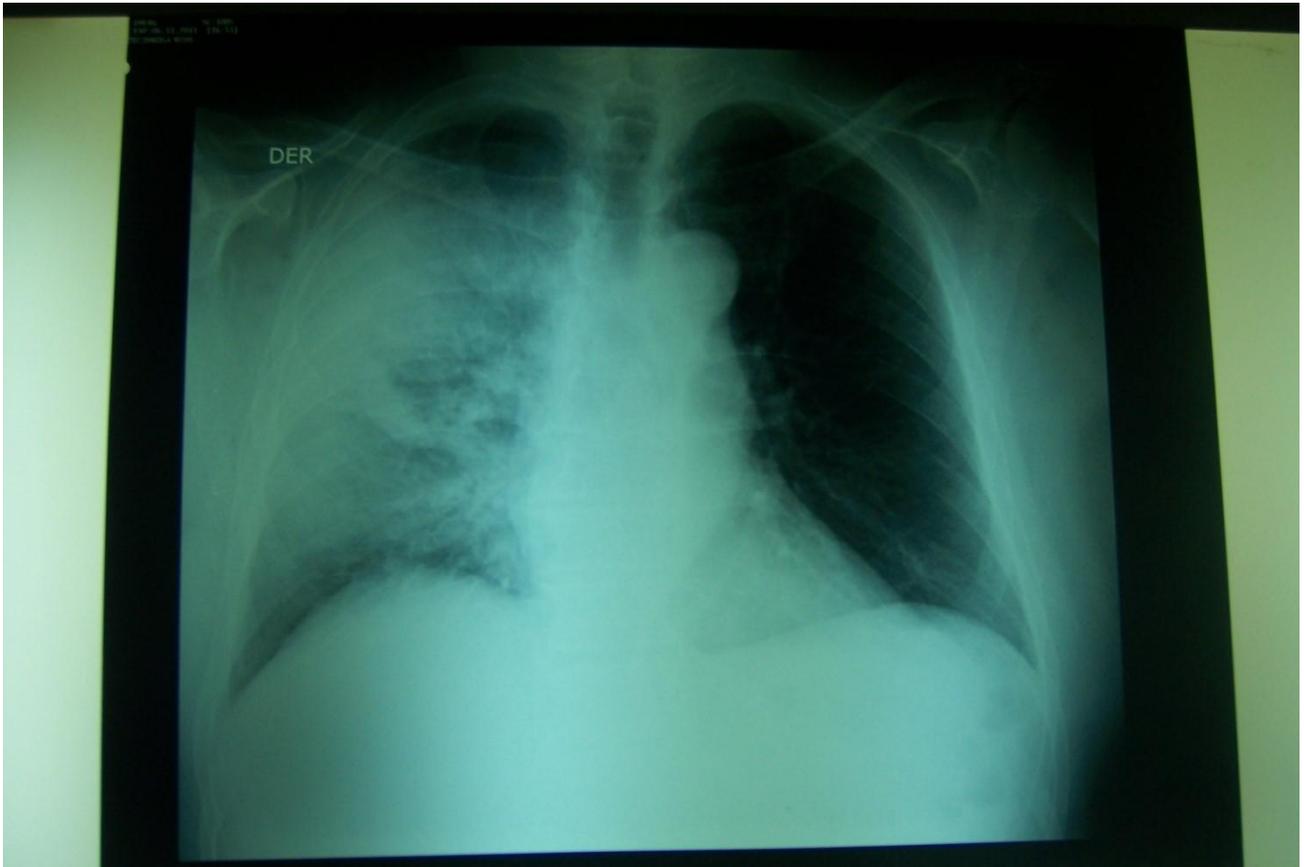
Clearance creatinina: 79 cc/min.
Laboratorio: Hb: 12,4g/dl Hto: 35%
Leucocitos: 11100mm³. Neut: 83% Plt: 228000μl, Glicemia: 92mg/dl BUN: 28
Creatinina; 1,0mg/dl TGO: 20 TGP: 76
CK: 184, Na: 143mmol/l, K: 4,1mmol/l, Calcio: 14mg/dl. Gasometria: pH: 7,43
pCO₂: 4646mmHg pO₂: 6046mmHg
HCO₃: 29,7meq/l, exceso de base 4.6meq/l. Saturación de oxígeno: 92%.
Rx de tórax: cardomegalia y signos de aortoesclerosis, campo pulmonar izquierdo con transparencia conservada sin imágenes patológicas (Figura 1 y Figura 2) Derrame pleural izquierdo en escasa cuantía, neumonía lobar derecha en evolución.

Figura 1. Rayos AP de tórax del paciente en estudio



Fuente: Registro de Historias Médicas IAHULA. Abril 2012

Figura 2. Rayos AP de tórax del paciente en estudio



Fuente: Registro de Historias Médicas IAHULA. Abril 2012

Diagnóstico de Ingreso: Neumonía adquirida en la comunidad tipo IV. Derrame pleural izquierdo. Insuficiencia respiratoria aguda. Sospecha de AH1N1.

Evolución: Signos vitales: TA: 117/75 mmHg, PAM: 86 mmHg, FC: 68 lpm, PVC: 16 cmH₂O, FR: 19. Neurológico: bajo sedación y relajación, al colocar
Recibido: 18/02/2024
Aceptado: 27/05/2024

Flumazenil, escala de Glasgow: Respuesta Ocular: 3 puntos, Respuesta Verbal: 1 punto, Respuesta Motora: 6 puntos; total: 10 puntos. Responde al llamado y localiza dolor, pupilas isocóricas, normoreactivas. Hemodinámico: estable. Sin vasoactivos. Hidratado, afebril al tacto. Malas condiciones clínicas. Ventilatorio: con



tórax simétrico, normoexpansible, murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, con crepitantes generalizados, deterioro gasométrico y radiológico, Gasometría: pH: 7.19, pO₂: 100.9mmHg, pCO₂: 57.5mmHg HCO₃: 22meq/l EB: 7.1meq/l Sodio: 140.2meq/l Potasio: 3.4meq/l por lo que se realizan cambios en la ventilación mecánica, se coloca en modo controlado con PEEP: 5 cm de H₂O, FIO₂: 45% VT: 630 FR: 12 rpm. Extremidades: simétricas, eutróficas, móviles, edema grado II.

Con el paso de los días, el paciente presenta una evolución tórpida y muy malas condiciones clínicas. Neurológico: Localiza dolor, responde al llamado ocasionalmente. Ventilación con deterioro progresivo e instalación de síndrome de distrés respiratorio con hipercapnia. Tórax hipoexpansible, murmullo vesicular con disminución progresiva en bases, secreción abundante, blanquecina y espesa a través de tubo oro traqueal. Ante deterioro gasométrico pO₂

en 55 y pafi 96, G(A-a) = 205 se ajustan parámetros, PEEP a 10 cm de H₂O, fiO₂ a 50%, vt 680 7cc/k, fr 12 R: IE 1:2. Cardiovascular: cianosis, llenado capilar, petequias. Abdomen sin alteración. Extremidades: simétricas, edema grado III. Exámenes de Laboratorio control: Hb: 12 gr/dl, Leu: 6x10³/mm³ Neut: 81,2%, Linf: 12,6%, Plt: 336.000µl, Glu: 107 mg/dl, Creat.: 1,18 mg/dl, Tp 14, C 12, Tpt 36, C 28.

Se toman muestras de secreción bronquial para cultivo y antibiograma. Se realiza serología para hongos en donde se evidencia *Aspergillus* en secreción bronquial. Ante características clínicas presentadas se decide realización de traqueostomía a los 14 días. Posteriormente la parte ventilatoria mejora con resolución del distrés respiratorio apareciendo un proceso de disfunción renal progresiva caracterizada por la elevación de creatinina: 4.91 mg/dl y de azoados tipo urea: 240 mg/dl e hipercalcemia refractaria a tratamiento. Ante la acidosis presentada y azoemia

mantenida se da apoyo dialítico, con hemodiálisis completa. Se solicitan exámenes complementarios: HIV: Negativo. VDRL: No reactivo. Blastomycosis: Negativo. Coccidioides: Negativo. Histoplasma: Negativo. Mycoplasma pneumoniae: Negativo. Clamidia: Negativo. Virus Sincitial respiratorio: IgG, IgM: Negativos. Citología exfoliativa de secreción bronquial: sin criterios citológicos de malignidad. Hb: 10,4gr/dl. PSA total: 14,29 ng/ml. PSA libre: 1,83 ng/ml. Ca 19.9: 3 ng/ml. ACE: 0,53 ng/ml. AFP: 0,50 ng/ml. PSA libre/PSA total: 12,8%

Tratamiento: antibióticoterapia: amikacina, cefepime, fluconazol, oseltamivir durante 5 días. Posteriormente el paciente recibió moxifloxacino, PPC/TZB, voriconazol. Fluconazol. Imipenem, Ciprofloxacino. Aztreonam.

DISCUSIÓN

Paciente que desarrolla una aspergilosis pulmonar invasiva y distrés respiratorio, en el cual se sospecha inmunosupresión secundaria. Se realizan estudios exhaustivos que permiten llegar al diagnóstico de mieloma múltiple estadio III, que generalmente cursa con presentación insidiosa de años de evolución y que en este caso debuta de forma atípica como una inmunodeficiencia.

El paciente inicialmente acude a centro asistencial por debilidad en miembros superiores, precedida de una disnea que evoluciona hacia una insuficiencia respiratoria a causa de una neumonía de etiología mixta bacteriana y micótica por aspergilosis. El síndrome de distrés respiratorio agudo mejora. Pero se origina IRA multifactorial y una anemia secundaria. Se realiza toma de biopsia medular y prueba de Bencen Jones que es la sobreproducción de una Ig monoclonal completa (IgG, IgA, IgD o IgE) (7), con resultado positivo: IgE 400 IU/ml lo cual orienta hacia mieloma múltiple por lo que



se solicitan pruebas complementarias y valoración por hematooncología. Ante la acidosis presentada y azoemia mantenida se decide dar apoyo dialítico, obteniendo un ultrafiltrado de 1000 cc en 3 horas. Se le realiza una fibrobroncoscopia en lo que se encuentran: úlceras en escasa cantidad, sangrantes, variables, líquido vinoso, mayor en bronquio principal izquierdo y lóbulo de la llingula. El paciente evoluciona tórpidamente con deterioro ventilatorio y fallece 7 semanas después.

Las manifestaciones clínicas comunes del mieloma múltiple son: dolor óseo 70%, neumonía, pielonefritis, insuficiencia renal, anemia de Fanconi, la tríada clásica: Plasmocitosis medular >10%, lesiones osteolíticas, y componente M en suero, orina o ambos; Si no hay lesiones óseas: Plasmocitosis más aumento del componente M, Masas extramedulares: nasofaringe, SPN (6). El paciente del caso en estudio presentó neumonía e insuficiencia renal las cuales fueron las manifestaciones clínicas con las que debutó el paciente. También existen

casos asintomáticos (mieloma quiescente o smoldering myeloma) en los que el hallazgo casual de una VSG acelerada o un componente M conducen al diagnóstico de mieloma (8). La anemia es la manifestación más frecuente de mieloma múltiple; alrededor del 60% de los pacientes muestran manifestaciones de síndrome anémico al momento del diagnóstico. La fisiopatología de la anemia en estos casos tiene múltiples vías, siendo la disminución en número de progenitores hemáticos a favor de las clonas neoplásicas en médula ósea la principal condicionante; seguida de una deficiencia de eritropoyetina secundaria a la enfermedad renal concomitante o a las pérdidas hemáticas por sangrados activos u ocultos (9), en el actual caso, la anemia apareció posterior a su ingreso hospitalario, al mismo tiempo de la insuficiencia renal crónica.

El mieloma múltiple incrementa nueve veces el riesgo de fractura, siendo los principales sitios las vértebras y las costillas, de las cuales hasta un 11% son



de tipo incidental. Teniendo así que alrededor de un 70% de los pacientes con mieloma múltiple, mostrarán lesiones esqueléticas al diagnóstico y un 85% las desarrollará posteriormente al mismo, e incluso, en el 20% de aquellos que se fracturen será motivo de muerte (10) ; aunque en este paciente no se le realizaron rayos X a nivel de columna vertebral para evidenciar posibles fracturas, se pudiera intuir que el dolor lumbar que presentó meses anteriores, así como la disminución de fuerza muscular de miembros superiores al momento de su ingreso, pudieron estar relacionadas con fracturas patológicas a este nivel. La compresión medular y/o de las raíces nerviosas es la complicación neurológica más frecuente del mieloma múltiple, la radiculopatía es la complicación más habitual y suele ser lumbosacra (11), que en este caso fue encontrada 6 meses previos, pero que cedió con medicamentos.

Durante décadas se consideró a la neuropatía como una manifestación

secundaria a la actividad del mieloma múltiple, teniendo como origen la compresión radicular o medular por las lesiones líticas, el depósito de amiloide o la presencia de crioglobulinemia (12). La mayoría de los casos presentan disestesias y parestesias en manos y pies, en menor medida hiperestesia o debilidad muscular (13), lo que se compagina con el actual caso, en donde el paciente refirió debilidad muscular en miembros superiores previo a su ingreso hospitalario. Actualmente, con el éxito de los tratamientos oportunos, la neuropatía sigue presente en el espectro clínico del mieloma múltiple, pero debido a los efectos secundarios del uso de ciertos medicamentos (talidomida y bortezomib), y cuya severidad puede complicar el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes (14). En el caso del paciente en estudio, debido al diagnóstico tardío de mieloma múltiple, no pudo recibir los tratamientos mencionados en la literatura. Se han reportado casos en el que el derrame pleural se ha encontrado como origen del



diagnóstico de mieloma múltiple (15), el cual fue uno de los primeros diagnósticos que se le realizó al paciente del actual trabajo.

De acuerdo al sistema de estadificación Internacional (ISS) es que se califica la enfermedad del paciente como Mieloma múltiple estadio III (16), debido a los valores de la B2 microglobulina obtenidos: 14,1 ug/ml.

CONCLUSIÓN

El caso clínico presentado se trata de una presentación inusual de Mieloma Múltiple, en donde la clínica neurológica (debilidad muscular) y la disfunción respiratoria no apuntaban al diagnóstico de esta patología en fases iniciales. El diagnóstico de mieloma múltiple sólo fue planteado semanas posteriores, al realizar cultivo de secreciones bronquiales, el cual reportó aspergilosis, el cual es un germen que normalmente se presenta en pacientes con inmunosupresión. Al reevaluar los antecedentes ocupacionales, hábitos

psicobiológicos, la debilidad muscular, así como la afectación renal y la anemia que aparecieron semanas más adelante luego de su hospitalización, se decide solicitar las pruebas necesarias para concluir el diagnóstico de mieloma múltiple. Debido a que estos resultados fueron obtenidos de forma tardía, no fue posible realizar estudios de imágenes adicionales que pudieran evidenciar lesiones óseas, así como tampoco pudo administrarse ningún tipo de tratamiento para dicha patología.

CONFLICTO DE INTERÉS

Este artículo no presenta ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. García-Sanz R, Mateos M, y San Miguel J. Mieloma múltiple. Medicina Clínica; 2007. 129(3), 104–115. <https://doi.org/10.1157/13107365>
2. Conté G, Figueroa G, Lois V, Cabrera M, León A, García H, y Rojas H. Mieloma múltiple en Chile:



- Características clínicas y sobrevida. Revista médica de Chile; 2007. 135(9). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872007000900003>
3. Curado M, Oliveira M, Silva D, y Souza D. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.*, 2018. 7(5), 2101-2108. <https://doi.org/10.1002/cam4.1347>.
4. Weber N. Revisión fisiopatología, clínica y diagnóstico de mieloma múltiple. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 2012. 69(603) 343-349.
5. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, y Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 2016. 113(27-28), 470-6. <https://doi:10.3238/arztebl.2016.0470>
6. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, Hotta M, Yoshimura H, Ishii K, Ito T, y Nomura S. Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. *Hematol. Rep* 2017. 9(1), 6887. <https://doi:10.4081/hr.2017.6887>
7. Porter, R. (1995). *El manual Merck*. 9° edición. Editorial Océano.
8. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo J, y Jameson L. *Harrison. Principios de medicina interna*. 2022. 21° edición. Editorial McGraw Hill.
9. Ludwig H, Pohl G. y Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin. Adv. Hematol. Oncol* 2004. 2(4):233-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163188>
10. Hansford B, y Silbermann R. *Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease*. *Front. Endocrinol* 2018. 1(9) 436. <https://doi:10.3389/fendo.2018.00436>.
11. Rozman, C. y Cardellach, F. *Medicina interna*. 2020. 19° edición. Editorial Elsevier.
12. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J, y Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma:



background and practical
recommendations. *Haematologica*
2010. 95(2), 311-9.
[https://doi:10.3324/haematol.2009.012674](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.012674).

13. Dispenzieri , y Kyle R.
Neurological aspects of multiple
myeloma and related disorders. *Best
Pract. Res. Clin. Haematol* 2005.
18(4), 673-688.
[https://doi:10.1016/j.beha.2005.01.024](https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.01.024)

14. Brioli A, Mügge LO, Hochhaus A
y Von Lilienfeld-Toal M. Safety
issues and management of toxicities
associated with new treatments for
multiple myeloma. *Expert Rev.
Hematol.* 2017. 10(3), 193-205.
[https://doi:10.1080/17474086.2017.1284584](https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1284584)

15. García R, Avisbal N, Velasco J,
Rueda C, Bujalance J y Ramírez G.
Derrame pleural como forma de
presentación del mieloma multiple.
Rev Clin Esp 2001. 201(7), 424-425.

16. International Myeloma
Foundation. Durie B. Concise Review

of the Disease and Treatment Options.
2015 Edition.