

Resultados del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple

Outcome of autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

Wilfredo Roque García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

Yanisleidy Valladares Urquiza¹ <https://orcid.org/0000-0003-4488-2407>

Julio Dámaso Fernández Águila² <https://orcid.org/0000-0002-1949-443x>

Juan Carlos Jaime Fagundo¹ <https://orcid.org/0000-0003-3665-9424>

Sandra Sarduy Sáez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9842-5207>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rhematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple es una neoplasia caracterizada por la proliferación de un clon de células plasmáticas monoclonales. Representa el 1 % de todos los cánceres y el 10 % de las neoplasias hematológicas. Las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos constituyen una opción terapéutica segura para un grupo seleccionado de pacientes.

Objetivo: Analizar los resultados del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo. El universo estuvo conformado por 14 pacientes (de los cuales se incluyeron 13) con diagnóstico de mieloma múltiple tratados con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica como tratamiento de consolidación, en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, desde enero de 2014 hasta diciembre de 2019.

Resultados: La edad media fue de 53,9±5,6 años, predominó el sexo femenino. Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas y la mucositis. La supervivencia global al

año fue del 100 % y del 80 % a los cinco años. La supervivencia libre de progresión al año fue de 83 % y 73 % a los cinco años.

Conclusiones: El trasplante hematopoyético autólogo de sangre periférica en pacientes con mieloma múltiple es un tratamiento que eleva las tasas de respuestas, la supervivencia global y libre de progresión y generalmente presenta pocas complicaciones.

Palabras clave: mieloma múltiple; trasplante autólogo; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Multiple myeloma is a neoplasm characterized by the presence of a plasmatic cells clone; accounts for 1 % of cancers, and approximately 10 % of hematologic malignancies. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation remains a safe option in selected patients.

Objective: To analyze the results of autologous stem cell transplantation from peripheral blood in patients with multiple myeloma.

Methods: A descriptive, longitudinal, ambispective study. The universe was by 14 patients (13 of them were finally included), with diagnosis of multiple myeloma treated with autologous stem cell transplantation from peripheral blood at Institute of Hematology and Immunology of Havana from January 2014 to December 2019.

Results: The median age of the patient was 53.9 ± 5.6 years, with predominance of female sex. More frequents complications were infections and mucositis. A year overall survival was 100 % and 80 % at five years. Progression free survival at one and five years was 83% and 73%, respectively.

Conclusions: The autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients increase complete responses, overall survival and progression free survival and is well accepted without severe complications.

Keyword: multiple myeloma; autologous transplant; survival.

Recibido: 27/05/2022

Aceptado: 23/09/2022

Introducción

Las gammopatías monoclonales incluyen un grupo de desórdenes que engloba desde la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés), una condición relativamente benigna, el mieloma asintomático, el mieloma múltiple (MM) como trastorno maligno sintomático, y la leucemia de células plasmáticas que representa la forma más agresiva del espectro.⁽¹⁾

El mieloma múltiple constituye el 1 % de todas las neoplasias y aproximadamente el 10 % de las hemopatías malignas. El diagnóstico se basa en la presencia de 10 % o más de células plasmáticas clonales en la medula ósea o plasmocitoma demostrado por biopsia más los eventos que definen mieloma: hipercalcemia, anemia, lesiones líticas óseas e insuficiencia renal.⁽²⁾

Según la Agencia Internacional para las Investigaciones del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), en el año 2018, la incidencia mundial de MM se estimaba en 160 000 casos (2,1 por 100 000) y la mortalidad global en 106 000 pacientes (1,39 por 100 000).⁽³⁾

La prevalencia anual en pacientes entre 65 y 74 años de edad es de 31 casos por cada 100 000 personas y se incrementa a 46 casos por 100 000 personas en pacientes mayores de 75 años de edad.⁽⁴⁾ El inicio de la enfermedad es a los 71 años para los hombres y 74 años para las mujeres. La aparición antes de los 45 años se presenta en aproximadamente el 2 % de los casos y menos del 5 % son diagnosticados antes de los 40 años.^(5,6)

Los pacientes deben comenzar el tratamiento cuando la enfermedad progresa a MM sintomático. La enfermedad tiene una baja masa tumoral pero presenta disfunción de varios órganos secundaria a la paraproteína, la aparición de inmunodeficiencia secundario a depósito de la inmunoglobulina monoclonal o amiloidosis de un órgano, la neuropatía periférica progresiva y dos o más infecciones graves (neumonía, bacteriemia).

El enfoque terapéutico depende de la condición física asociada a la edad, para determinar si el paciente es candidato a recibir altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto TPH). Tras un tratamiento de inducción adecuado, el empleo de melfalán en dosis entre 140 y 200 mg/m² seguido de un auto-TPH incrementa significativamente las tasas de respuestas completas y la supervivencia, con una toxicidad aceptable (< 2 % de mortalidad).^(7,8)

Este trabajo analizó los resultados del auto-TPH en pacientes con MM en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), así como las características clínico-epidemiológicas, las complicaciones del proceder y determinamos la supervivencia global y libre de progresión de los pacientes después del trasplante.

Métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo en pacientes con diagnóstico de MM, a los que se les realizó auto-TPH de sangre periférica como tratamiento de consolidación en el IHI desde enero del 2014 hasta diciembre del 2019.

El universo estuvo conformado por 14 pacientes. Se excluyó uno porque falleció antes de lograr el implante por causa no relacionada con la enfermedad ni con el trasplante (infarto agudo de miocardio).

Los 13 pacientes que finalmente se incluyeron se encontraban en remisión, 12 en remisión completa y uno en remisión parcial.

Se realizó la movilización de células hematopoyéticas de sangre periférica, con el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas (FEC-G), bulbos de 300 ($\mu\text{g}/\text{mL}$). Se administraron cinco dosis a partir del día -7, calculadas a 10 μg por kilogramo (kg) de peso corporal dividido en dos subdosis. La quimioterapia utilizada para el régimen de acondicionamiento fue el melfalán en dosis de 200 mg/m^2 en los pacientes menores de 65 años, y de 140 mg/m^2 para los de 65 años y más.

Se realizaron dos aféresis los días -3 y -2, con máquina Fresenius Kabi.

Los progenitores hematopoyéticos fueron conservados a -4°C sin criopreservación, cada bolsa en un refrigerador diferente. Al producto de la aféresis se les realizó el recuento global y diferencial de leucocitos y se calculó el número de células mononucleares (CMN). Se respetaron 30 h entre el final de la administración de la última dosis de melfalán y la infusión de los progenitores hematopoyéticos obtenidos en las aféresis. Se consideró el día de la infusión como día 0.

Para acortar el período de neutropenia, a todos los pacientes se les administró FEC-G a partir del día +3 hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (CAN) fue igual o mayor que 1 000 células (cél)/ μL durante tres días consecutivos.

Se consideró como día del implante el primero de tres días consecutivos con CAN mayor o igual a 500 $\text{cél}/\mu\text{L}$. Se indicó tratamiento de mantenimiento (talidomida), a todos los pacientes.

Posterior al trasplante se realizaron evaluaciones periódicas para evaluar el estado de la enfermedad (remisión completa, recaída) y la supervivencia (libre de progresión y global) después del proceder. En el caso de los pacientes extranjeros el seguimiento se realizó en coordinación con el médico de asistencia en los países de origen, quienes enviaron los resultados de los estudios realizados y actualizaban del estado clínico de los pacientes.

Los datos se registraron en un cuaderno de recolección. La información se obtuvo de las historias clínicas.

Se elaboró una base de datos en Microsoft Excel 2010 y se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15,0 para el procesamiento de la información.

Como medida de resumen para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas. Para las cuantitativas, la media y la desviación estándar.

La supervivencia libre de progresión se calculó desde la fecha del trasplante hasta la recaída o la muerte. La supervivencia global se consideró el tiempo transcurrido entre el trasplante y la muerte o última consulta recibida por el paciente. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método estadístico de Kaplan Meier.

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida durante el estudio, la cual solo se utilizó con propósitos docentes e investigativos.

Resultados

La muestra estudiada se caracterizó de acuerdo con la edad, sexo, color de piel y el país de procedencia de los 13 pacientes con diagnóstico de MM que recibieron tratamiento con auto-TPH (Tabla 1).

Tabla 1 - Caracterización demográfica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que recibieron tratamiento con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (n=13)

Variables	No.	%
<i>Grupos de edad (años)</i>		
40 - 49	4	30,8
50 - 59	7	53,8
60 - 69	2	15,4
<i>Sexo</i>		
Masculino	3	23,1
Femenino	10	76,9
<i>Color de la piel</i>		
Blanca	6	46,2
Negra	7	53,8
<i>País de procedencia</i>		
Cuba	5	38,5
Jamaica	7	53,8
Venezuela	1	7,7

La edad media de los pacientes fue de 53,9±5,6 años con un rango de 48-67 (20 años). El grupo de 50 a 59 años representó aproximadamente la mitad de los enfermos, y la menor cantidad fue del grupo de 60 a 69 años.

En relación al sexo predominó el femenino con 76,9 %.

El color de la piel no arrojó diferencias, con un ligero predominio del color de piel negro.

El 69,2 % de los pacientes se encontraba en primera remisión al momento del trasplante. Un paciente se trasplantó en tercera remisión. Casi la totalidad de los pacientes (n=12) se encontraba en remisión completa, a excepción de uno que estaba en remisión parcial.

El 92,3 % de los pacientes recibieron como régimen de acondicionamiento melfalán a 200mg/m², y en uno la dosis fue 140mg/m² por tener más de 65 años.

El mínimo de CMN infundidas fue de 3,0 x 10⁸/kg con una media de 5,5 x 10⁸/kg.

El promedio de unidades de concentrado de eritrocitos y plaquetas que requirieron los pacientes durante el período de aplasia fue de 4,3 y 7,2, respectivamente.

La recuperación de las cifras de neutrófilos (día del implante) y de las plaquetas ocurrió en una media de 11,9±3,4 y 13,6±4,0 días, respectivamente.

Entre las complicaciones desarrolladas predominaron las infecciosas, seguidas de las relacionadas con la toxicidad del tratamiento que representaron aproximadamente una cuarta parte del total. En menor frecuencia se presentaron las hemorrágicas (en su mayoría gingivorragia y otras localizaciones como vaginales, sitio de inserción de catéter y hematoma del muslo).

Entre las complicaciones relacionadas con la toxicidad del tratamiento, la mucositis fue la más frecuente. Un paciente presentó insuficiencia renal aguda (Tabla 2).

Tabla 2 - Complicaciones infecciosas desarrolladas por pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que recibieron tratamiento con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos

Complicaciones infecciosas (neutropenia febril)	No.	%
Sin aislamiento microbiológico	14	45,2
Con aislamiento microbiológico	17	54,8
<i>Escherichia coli</i>	5	29,4
<i>Estafilococo coagulasa positivo</i>	2	11,8
<i>Acinetobacter baumani</i>	1	5,9
<i>Enterobacter spp.</i>	1	5,9
<i>Pseudomona spp.</i>	1	5,9
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2	11,8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	11,8
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	5,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	11,8
Total	31	100

Entre las neutropenias febriles, se logró aislamiento microbiológico en más de la mitad del total. La *Echerichia coli* fue el germen más frecuente con un tercio de los cultivos positivos.

Tabla 3 - Estado actual de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que recibieron tratamiento con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos

Estado	No.	%
Vivos	11	84,6
remisión completa	10	90,9
recaída	1	9,1
Fallecidos (causas)	2	15,4
recaída-progresión	2	100
Total	13	100

El 84,6 % de los pacientes (n=11) se encontraban vivos, de ellos 10 en remisión completa de la enfermedad. Fallecieron dos pacientes, ambos en recaída-progresión de la enfermedad (Tabla 3).

La supervivencia global en los pacientes con diagnóstico de MM receptores de auto-TPH fue del 100 % al año y 80 % a los cinco años (Fig. 1).

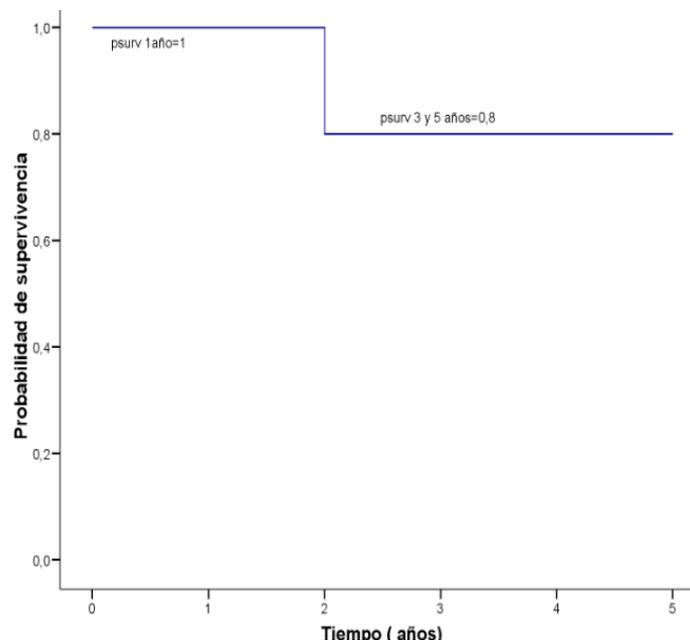


Fig. 1 - Supervivencia global (SG) en los pacientes con mieloma múltiple receptores de auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La supervivencia libre de progresión en los pacientes con diagnóstico de MM, receptores de auto-TPH fue 83 % al año y 73 % a los cinco años (Fig. 2).

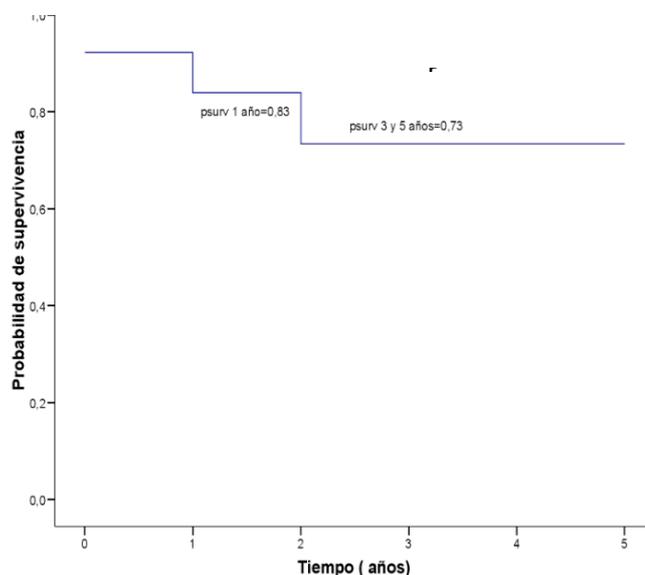


Fig. 2 - Supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con mieloma múltiple receptores de auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Discusión

La introducción del auto-TPH como tratamiento de consolidación en el MM se relaciona con buenos resultados en la evolución de la enfermedad, ésta es una estrategia que se asocia con mejores tasas de respuestas, de supervivencia global y libre de progresión comparada con el uso solo de quimioterapia.^(8,9,10)

En esta investigación la edad media de los pacientes al momento del diagnóstico fue menor que la que reporta la literatura como promedio que es aproximadamente de 68-72 años;^(1,3,5) aunque se encuentra en el rango que se recoge en otras series revisadas y esto se debe al rol que juega la edad en la indicación del trasplante como tratamiento.^(7,9) El número de trasplantes autólogos y alogénicos en el tratamiento de las enfermedades malignas en pacientes mayores continúa en aumento, beneficiado por la extensión de los trasplantes con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida principalmente en los pacientes de 50 años y más.⁽¹¹⁾

La edad por sí misma no debe ser una contraindicación para el trasplante en un paciente que se puede beneficiar de este proceder. Pacientes seleccionados de edad avanzada con comorbilidades limitadas y un buen estado funcional pueden recibir el TPH con seguridad con un riesgo de mortalidad relativamente bajo y aceptable.⁽¹²⁾ La indicación más común de auto-TPH en los

Estados Unidos es el MM, de los 13 376 realizados en el año 2018, el 67 % (8 924) correspondió a MM.⁽¹³⁾

El sexo femenino predominó entre los casos trasplantados, lo que difiere de la gran mayoría de los investigadores que plantean que la enfermedad es más frecuente en hombres.^(7,9) Este resultado podría estar en relación con el pequeño tamaño de la muestra; sin embargo, en relación al color de piel los resultados son similares a los planteados en la bibliografía revisada.^(1,4,6)

Al mayor porcentaje de los pacientes se les realizó el auto-TPH en la primera remisión y casi la totalidad de estos se encontraban en remisión completa, factor que contribuye en la buena respuesta y evolución favorable, según se recoge en la literatura revisada.⁽⁹⁾

En estudio realizado en 2018 en Colombia, *Jaramillo* y otros, plantearon que los pacientes con respuesta completa antes del trasplante tuvieron mejor supervivencia global y libre de progresión comparado con el grupo que se encontraba en respuesta parcial, pero no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. En la literatura se ha encontrado que la presencia de respuesta completa pre-trasplante es un factor pronóstico para una mejor supervivencia libre de eventos, sin impactar en la supervivencia global.⁽⁹⁾

En ninguno de los pacientes se presentó fallo del injerto, por lo que podemos tener la certeza de que la cantidad de CMN infundidas (el mínimo fue de $3,0 \times 10^8/\text{kg}$), en todos los casos fue suficiente para lograr el implante. Estos niveles de CMN infundidas, se encuentran en correspondencia con lo reportado por *Malhotra* y otros, que administraron a los pacientes una media de CMN/kg de $5,67 \times 10^8/\text{kg}$ (rango 1,42–28,32).⁽¹⁴⁾ *Hernández* y otros, infundieron un mínimo de $2,3 \text{ CMN} \times 10^8/\text{kg}$ (promedio 5,36 y rango entre 2,3 y 12,03).⁽¹⁵⁾

El promedio de unidades de eritrocitos y plaquetas transfundidas fue admisible. Estos datos hablan a favor de que es un proceder que a pesar de que lleva al paciente a una aplasia severa, generalmente no requiere de una disponibilidad de grandes cantidades de hemocomponentes.

Respecto a la recuperación hematológica, los recuentos de neutrófilos y plaquetas se alcanzaron en un tiempo que no difiere a los mostrados por otros autores.^(7, 9,15)

Durante este período de tiempo el paciente se encuentra en aplasia y se producen la mayoría de las complicaciones infecciosas y hemorrágicas, por lo que la recuperación temprana de los parámetros hematológicos reduce la incidencia de estas, y con esto la morbimortalidad de los pacientes; además de reducir las estancias hospitalarias.

En una serie de casos publicada por *Jaramillo* y otros, todos los pacientes lograron la recuperación hematológica y la mediana de injerto para neutrófilos y plaquetas fue de 12 días.⁽⁹⁾ *Hernández* y otros alcanzaron en su estudio una recuperación promedio de las cifras de neutrófilos y plaquetas a los 11,4 y 12 días, respectivamente.⁽¹⁵⁾

Huang y otros, consiguieron una recuperación de los recuentos neutrófilos en una media de 11 días; y de plaquetas $> 20 \times 10^9/L$ y $> 50 \times 10^9/L$ en una media de 20 y 21 días, respectivamente.⁽⁷⁾ Malhotra y otros, obtuvieron una recuperación de las cifras de neutrófilos en un promedio de $11,09 \pm 1,82$ días (rango 9–18 días); y lograron recuentos de plaquetas $> 20 \times 10^9/L$ y $> 50 \times 10^9/L$ en un promedio de $12,69 \pm 4,55$ días (rango 7–39 días) y $19,05 \pm 5,08$ días (rango 9–días), respectivamente.⁽¹⁴⁾

Durante el período de aplasia los pacientes presentaron un grupo de complicaciones; de las cuales las más frecuentes fueron las infecciosas (neutropenia febril). A pesar de las medidas de profilaxis que se tienen en cuenta durante el proceder, la aplasia producida durante el tratamiento es un factor clave en el desarrollo de estas. Se presentaron en casi la totalidad de los pacientes, solo un paciente no tuvo infección, en los hemocultivos positivos el germen más frecuentemente aislado fue la *Echerichia coli* (*E. coli*), este se encuentra entre los más frecuentes en otros estudios,⁽¹⁶⁾ y es causa frecuente de neutropenia febril junto a otros microorganismos gramnegativos y grampositivos que también fueron aislados (*Enterobacter spp.*, *Pseudomona spp.*).⁽¹⁷⁾ Otros estudios recogen también las complicaciones infecciosas entre las más comunes en los pacientes trasplantados.⁽⁷⁾

Huang y otros, plantean que las infecciones de etiología bacteriana (50,1 %) fueron las más comunes, seguidas de las virales (42,8 %). El *Clostridium spp.* y el *Mycobacterium tuberculosis* fueron bacterias aisladas en esta serie de pacientes, y el citomegalovirus fue el virus más usualmente detectado.⁽⁷⁾

Malhotra y otros, reportaron entre los gérmenes más frecuentemente aislados los bacilos gram negativos (*E. Coli*, *Klebsiella spp.*) y gram positivos como *Staphylococcus aureus*.⁽¹⁴⁾ Sánchez y otros, en New Jersey, reportaron el *Clostridium difficile* en un alto porcentaje de los casos.⁽¹⁷⁾ Varios mecanismos contribuyen al desarrollo de infección en pacientes con MM tratados con altas dosis de quimioterapia y auto-TPH, entre ellos la neutropenia prolongada y la mucositis causada por el melfalán del tratamiento acondicionante.^(7,16,18,19)

La inflamación de la mucosa es una complicación frecuente, limitada al tratamiento con altas dosis de quimioterapia y radioterapia. Puede afectar a la mucosa del tracto gastrointestinal en su totalidad, desde la cavidad oral hasta el recto. La mucositis oral afecta al 40-70 % de los pacientes tratados con regímenes acondicionantes mieloablativos para el TPH u otros esquemas de quimioterapia a altas dosis.⁽¹⁸⁾

Auner y otros, plantean que la dosis de melfalán a 200 mg/m^2 es un eslabón que influye en el incremento de algunos efectos tóxicos como la mucositis en ciertos pacientes y señalan que la dosis de 140 mg/m^2 puede evitarlos.⁽²⁰⁾ Sin embargo, los datos en relación a mejores resultados

y supervivencia, son respaldados por *Sánchez* y otros, que en estudio realizado en 2017 en New Jersey reportaron que la mucositis grado III/IV ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes jóvenes con MM que fueron sometidos a altas dosis de quimioterapia y auto-TPH.⁽¹⁷⁾

En la serie de pacientes estudiada la probabilidad de supervivencia global al año y a los cinco años es elevada, porcentajes comparables con los mostrados por otros investigadores a nivel mundial. En 2018, *Jaramillo* y otros, tuvieron una supervivencia global a los cinco años del 71,5 %⁽⁹⁾ *Malhotra* y otros, obtuvieron 76,7 % a los seis años y medio⁽¹⁴⁾. En un estudio del 2019, *Hernández* y otros, presentaron una supervivencia global del 90 % y 68 % a los dos y cinco años respectivamente.⁽¹⁵⁾

La probabilidad de supervivencia libre de progresión al año y a los cinco años, comparada con otros estudios es más alta. *Jaramillo* y otros, tuvieron un 40 % a los cinco años.⁽⁹⁾

Este trabajo presentó los resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos como tratamiento de consolidación en pacientes con MM. A pesar de que se estudió una muestra con pocos pacientes, se obtuvieron resultados que demuestran que el auto-TPH en MM es un tratamiento que eleva las tasas de respuestas completas, la supervivencia global y libre de progresión y que generalmente presenta pocas complicaciones, los requerimientos transfusionales no son extremadamente elevados y el tiempo de recuperación es relativamente breve.

Referencias bibliográficas

1. Munshi NC, Jagannath S. Plasma cell neoplasms. In: Hoffman R, Weitz JI, Benz EJ, Anastasi J, Silberstein LE, Salama ME, *et al.* eds. Hematology, Basic Principles and Practice, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1381 -418.
2. Rajkumar VS. Multiple Myeloma: every year a new standard? Hematol Oncol. 2019;37 (Suppl 1):62-5. DOI: <https://10.1002/hon.2586>
3. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. Oncologist. 2020. 25(9):e1406-13. DOI: <https://10.1634/theoncologist.2020-0141>
4. Da Silva-Ferreira K, Rafael-Maciel JF, De Souza Rego Pinto Carvalho DP, Campos de Azevedo I, Fortes-Vitor A, Ferreira-Júnior MA. Clinical characterization and survival of

patients with multiple myeloma in a state of northeast brazilian. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2017; 33(2)

5. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(27-28):470-6. DOI: <https://10.3238/arztebl.2016.0470>

6. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2017;15;95(6):373-83.

7. Huang TC, Huang SY, Yao M, Lin CY, Hwang WL, Gau JP, *et al.* Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Posttransplant outcomes of Taiwan Blood and Marrow Transplantation Registry. J Formos Med Assoc. 2019;118:471-80. DOI: <https://10.1016/j.jfma.2018.07.020>

8. Rajkumar, SV, Kumar, S. Multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J. 2020 Sep 28;10(9):94. DOI: <https://10.1038/s41408-020-00359-2>

9. Jaramillo F, Useche E, García J, Rosales M, Manzi E, Estacio M, *et al.* Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, experiencia en 9 años. Rev Colomb Cancerol. 2018;22(4):138-42 DOI: <https://10.1016/j.rccan.2018.10.001>

10. Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017;10(4):267-71. DOI: <https://10.1016/j.hemonc.2017.05.005>

11. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current use and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(9):1417–21. DOI: <https://10.1016/j.bbmt.2020.04.013>

12. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, *et al.* Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(11):1863–9. DOI: <https://10.1016/j.bbmt.2015.07.032>

13. D Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, *et al.* Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(8):e177-82. DOI: <https://10.1016/j.bbmt.2020.04.013>

14. Malhotra P, Yanamandra U, Khadwal A, Prakash G, Lad D, Law AD, *et al.* Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Single center experience from North India. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018; 34(2):261-7. DOI: <https://10.1007/s12288-017-0876-y>

15. Hernández-Cruz C, Carnot-Uria J, Diego-de la Campa J, Muñío Perurena J, Pardo-Ramírez IK, García-García A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en gammapatías

monoclonales: primeros resultados del Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2019;35(4):a_1092.

16. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. Hematol Oncol Clin North Am. 2017;31(6):981-93. DOI: https://10.1007/978-3-030-21859-1_8

17. Sánchez L, Sylvester M, Parrondo R, Mariotti V, Anderson Eloy J, Chang VT. In-hospital mortality and post-transplantation complications in elderly multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: A population-based study. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Jul;23(7):1203-7. DOI: <https://10.1016/j.bbmt.2017.03.012>

18. Laheij AMGA, Raber-Durlacher JE, Koppelmans RGA, Huysmans MCDNJM, Potting C, van Leeuwen SJM, *et al.* Microbial changes in relation to oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. Sci Rep. 2019;9:16929. DOI: <https://10.1038/s41598-019-53073-w>

19. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Bugarin-Estrada E, Yáñez-Reyes JM, Gutiérrez-Aguirre, CH. Complicaciones infecciosas posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hematol Méx. 2018;19(4):215-30.

20. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, Knol-Bout C, Blaise D, Russell NH, *et al.* Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Haematologica. 2018;.103(3): 514-21. DOI: <https://10.3324/haematol.2017.181339>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Wilfredo Roque García.

Curación de datos: Wilfredo Roque García; Yanisleidy Valladares Urquiza, Julio Dámaso Fernández Águila.

Análisis formal: Wilfredo Roque García, Yanisleidy Valladares Urquiza, Sandra Sarduy Sáez, Julio Dámaso Fernández Águila.

Investigación: Wilfredo Roque García, Juan Carlos Jaime Fagundo.

Metodología: Wilfredo Roque García, Juan Carlos Jaime Fagundo.

Redacción – borrador original: Wilfredo Roque García, Yanisleidy Valladares Urquiza.

Redacción – revisión y edición: Wilfredo Roque García, Juan Carlos Jaime Fagundo, Sandra Sarduy Sáez, Julio Dámaso Fernández Águila.