

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Autor: Matías Rozental

Revisado por: Dr. Humberto Del Favero

Las gammapatías monoclonales son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas (forma diferenciada de linfocitos B).

Este clono mutado genera una inmunoglobulina homogénea (con igual peso molecular y carga eléctrica), por lo que al realizar una electroforesis, estas proteínas mutadas migran hacia a la región de las gammaglobulinas, generando el peak o componente monoclonal (CM).

Las inmunoglobulinas están compuestas por dos cadenas polipeptídicas ligeras (pueden ser Kappa o Lambda) y dos cadenas polipeptídicas pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE). La conformación molecular de las inmunoglobulinas puede ser monomérica (IgG, IgD, IgE) o estar conformada por polímeros (dímero IgA o pentámero IgM).

Las IgG son el 80% de las inmunoglobulinas y son el principal efector de la respuesta inmune humoral contra virus y bacterias. La IgA constituye el 13% de las inmunoglobulinas y son el principal anticuerpo de las secreciones exocrinas, en tanto que las IgM están encargadas de la respuesta inmune primaria y la IgE, por su parte, actúa en reacciones de hipersensibilidad inmediata e infecciones parasitarias.

Los subtipos de gammapatías monoclonales son; el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis primaria y las enfermedades de cadena pesada.

MIELOMA MÚLTIPLE

INTRODUCCIÓN

Definición

El Mieloma Múltiple (MM), antiguamente llamado enfermedad de Kahler, es una neoplasia caracterizada por la proliferación de un clono de células plasmáticas, que infiltra la médula ósea y ocasionalmente a otros tejidos. Esta patología es más frecuente en personas mayores de 50 años.

La mayoría de mielomas son secretores de IgG (60%) y de IgA (20%). En un 15% de los casos se secretan exclusivamente cadenas ligeras motivo por el que se denomina como MM de cadenas livianas o de Bence Jones. Los mielomas con gammapatías monoclonales de M, D y E tienen características clínicas similares, pero son extremadamente infrecuentes.

Etiopatogenia

La etiología del MM es mayoritariamente desconocida, pero existen factores genéticos y ambientales (radiación ionizante) que generan mutaciones oncogénicas.

Las mutaciones alteran la apoptosis celular, generando un ambiente propicio para la supervivencia de la célula neoplásica. Estas a su vez, generan alteraciones serológicas y secreción de citoquinas, que permiten la activación de osteoclastos, responsables de las lesiones osteolíticas de estos pacientes.

Las células mielomatosas generan una inmunoglobulina monoclonal o componente monoclonal (CM), que se manifiesta en el perfil bioquímico como un aumento de las gammaglobulinas.

Además de la inmunoglobulina anormal, estos plasmoblastos producen un exceso de cadenas ligeras, que por su bajo peso molecular son filtradas a nivel glomerular. Cuando se supera la capacidad de reabsorción renal de estas proteínas se produce proteinuria y daño renal. La presencia de cadenas ligeras en la orina se denomina proteinuria de Bence-Jones.

Otra complicación del exceso de cadenas ligeras es el depósito de estas en diferentes tejidos en forma de amiloide.

La producción de una inmunoglobulina anormal en exceso, se acompaña de una disminución de todas las otras inmunoglobulinas, proceso que se denomina como inmunoparesia. Esto genera un aumento del riesgo de infección, que suele ser la causa de muerte de estos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Formas de presentación

La forma de presentación del MM, es muy variada y revisaremos en este capítulo las formas más comunes de manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Una presentación habitual es la de un paciente asintomático que consulta por presencia de alteraciones en sus exámenes de laboratorio. Lo más común es encontrar un hemograma con anemia normocrómica-normocítica, una VHS alta (es una de las causas de VHS > 100 mm/h) y un frotis con fenómeno de rouleaux, que se pueden acompañar con un aumento de la creatinina, hipercalcemia, aumento de la concentración de proteínas séricas y la presencia de proteínas monoclonales en la sangre u orina.

Es importante considerar que encontrar otras citopenias al momento del diagnóstico es inhabitual, por lo que el clínico debe tomar conductas en búsqueda de otros diagnósticos para estas alteraciones.

Otras formas de presentación son el dolor óseo, generalmente relacionado con el movimiento y preferentemente localizado en el esqueleto axial.

El hallazgo de fracturas patológicas, por traumas de baja energía, debe hacer sospechar MM.

Complicaciones

Enfermedad Renal

Se presenta en el 50% de los pacientes, ya sea al momento del diagnóstico o en su evolución, se considera como un factor de mal pronóstico.

La etiología es multifactorial, su principal causa es la filtración y depósito de cadenas livianas en los túbulos renales, pero también tienen un rol contribuyente la hipercalcemia y la hiperuricemia.

Compromiso Óseo

Al momento del diagnóstico el 70% de los pacientes presentan lesiones líticas, osteoporosis difusa y dolor óseo. Las lesiones líticas se detectan más frecuentemente en huesos planos como la calota y la pelvis, pero también se pueden presentar en huesos axiales, complicándose con fracturas patológicas.

Las fracturas patológicas ocurren por traumas de baja energía, en zonas adyacentes a grandes lesiones osteolíticas. Su resolución es complicada, ya que los huesos de estos pacientes tienen poca capacidad de consolidación, requiriéndose en muchas ocasiones intervenciones quirúrgicas y tratamiento médico con fijadores de calcio, para lograr un buen resultado terapéutico.

Infecciones a repetición

Es la principal causa de mortalidad de pacientes con mieloma. Se da por una inmunosupresión tanto celular como humoral. Las infecciones más frecuentes son las neumonías (50%), seguidas por las infecciones del tracto urinario y las bacteremias.

Hipercalcemia

Se produce principalmente por un aumento de la resorción ósea.

Una hipercalcemia se puede manifestar clínicamente con náuseas, vómitos, deshidratación, constipación, diabetes insípida nefritogénica y compromiso de conciencia.

Complicaciones neurológicas

La más frecuente es la radiculopatía secundaria a compresión por presencia de un plasmocitoma o de un aplastamiento vertebral.

Una emergencia médica es la compresión de la médula espinal, presentándose como un dolor lumbar que aumenta en reposo y evoluciona con déficit motor, sensitivo y de incontinencia esfinteriana, requiriendo un tratamiento oportuno para evitar una paraplejía irreversible. (Véase más en capítulo de Emergencias Oncológicas)

Una forma excepcional de presentación del MM es el síndrome POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, CM y trastornos de la piel).

Amiloidosis AL

Ocurre en el 10% de los pacientes producto de un depósito de cadenas livianas, principalmente en mielomas IgA con cadenas ligeras lambda.

Los pacientes pueden presentar con fatiga, pérdida de peso, síndrome nefrótico, miocardiopatía restrictiva, visceromegalia, macroglosia, distrofias ungueales y equimosis periorbitarias.

Síndrome de hiperviscosidad

Se genera principalmente en los mielomas IgA por su tendencia a generar polímeros (también en los IgM, pero son muy poco frecuentes). Este síndrome genera alteraciones del sistema nervioso central, congestión vascular pulmonar, insuficiencia cardíaca y daño renal.

EXÁMENES

Laboratorio

Hemograma

El hallazgo más frecuente es una anemia normocítica-normocrómica que tiene un origen multifactorial (infiltración medular, déficit de eritropoyetina, insuficiencia renal, inflamación crónica). Además el aumento de la presión osmótica producto de las paraproteínas genera un aumento del volumen plasmático que contribuye al descenso de la hemoglobina.

En el frotis se observa la presencia de hematíes aglutinados, lo que se denomina en “pilas de monedas” o fenómeno de Rouleaux.

En estadios más avanzados se puede encontrar pancitopenia.

Como se mencionó anteriormente la VHS está elevada con frecuencia sobre los 100 mm/h. Este parámetro aumenta con la progresión de la enfermedad.

Medula ósea

Una infiltración mayor del 10% de plasmoblastos es un requisito esencial para el diagnóstico de MM. La citometría de flujo puede aportar información pronóstica y diferenciar infiltraciones por plasmoblastos de infiltraciones reactivas de plasmocitos. Las células mielomatosas son CD56 positivas y CD19 negativas a diferencia de las células plasmáticas normales.

Los marcadores CD28 o CD45 han demostrado una evolución desfavorable, mientras el marcador CD117 a una evolución favorable.

El estudio citogenético también permite aportar factores pronósticos. Las translocaciones que comprometen el cromosoma 14 y la delección 17p, suelen presentar evoluciones clínicas más agresivas.

Proteínas totales

Por lo general se encuentran valores de proteínas séricas elevadas, en un rango entre los 7 y 12 g/dl.

Cuando la albumina se encuentra descendida de su valor normal, expresa un estadio más avanzado del mieloma múltiple.

Espectro electroforético y técnicas inmunológicas

La electroforesis de plasma o de orina permiten detectar en la mayoría de los pacientes una banda con un pico de base estrecha característico en la región de las γ -globulinas, que corresponde al componente monoclonal, mientras que las otras inmunoglobulinas suelen estar disminuidas.

La inmunofijación sérica, es una técnica electroforética similar, que permite identificar el tipo de inmunoglobulina producido por las células mielomatosas y la cadena liviana correspondiente. Es más sensible que la anterior y tiene como ventaja adicional, la capacidad de detectar a los pacientes con MM de cadena livianas puras.

La nefelometría permite la cuantificación de inmunoglobulinas.

Además recientemente se han introducido métodos sensibles que permite detectar cadenas livianas libres en el suero y para determinar el cociente kappa/lambda sérico que discrimina el exceso de producción de la cadena liviana monoclonal y es útil para el seguimiento en el tratamiento de MM de cadena ligera y MM no secretor.

Orina

En la orina completa se puede observar proteinuria de Bence Jones, que en ocasiones puede llegar a proteinuria en rango nefrótico.

Otros datos bioquímicos

Otras alteraciones que se pueden observar es elevación de urea, creatinina, ácido úrico y calcio, proteína C reactiva, LDH y de la β_2 -microglobulina. Esta última es importante para definir la etapa clínica del MM al momento de su presentación

Imagenología

El MM produce lesiones osteolíticas que pueden ser únicas o múltiples, con aspecto de sacabocados y sin reacción osteosclerótica. Los huesos más afectados son el cráneo, vertebras, costillas, pelvis y huesos largos en su región proximal.

Es frecuente encontrar fracturas patológicas y osteoporosis generalizada.

La radiografía simple permite detectar cerca del 75% de las lesiones, por lo que se prefiere el uso de imágenes transversales como TC de dosis baja, PET-TC o la RM.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de MM sintomático requiere la presencia de tres criterios:

- $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales en la medula ósea o la confirmación por biopsia de un plasmocitoma.
- Presencia de un CM de cualquier cuantía en la orina o en el suero.
- Daño a órgano blanco; existe el acrónimo CRAB (del inglés *Calcium, Renal failure, Anemia y Bone*), se considera daño a órgano blanco la presencia de hipercalcemia ($>11\text{mg/dl}$), insuficiencia renal no atribuible a otra causa (creatinina $>2\text{ mg/dl}$ o VFG $<40\text{ ml/min}$), anemia (Hb $<10\text{ g/dL}$), lesiones osteolíticas u osteopenia generalizada. También se considera daño a órgano blanco la presencia de dos o más episodios de infección bacteriana en un año y el síndrome de hiperviscosidad.

Para pacientes diagnosticados con amiloidosis AL, además de los criterios anteriores deben presentar plasmocitosis medular o lesiones líticas.

Existen un grupo de pacientes que tienen un CM $<3\text{g/dL}$ en el suero, $< 10\%$ de células plasmáticas en la medula ósea y ausencia de manifestaciones clínicas, siendo diagnosticados como portadores de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), condición que está presente en el 3,2% de las personas mayores de 50 años y su prevalencia

se va incrementando con la edad. La mayoría de estos sujetos permanecen asintomáticos, pero otros desarrollan un MM (riesgo de progresión estimado de 1% anual, algunos estudios han demostrado que el 100% de los pacientes con MM han padecido previamente de GMSI).

El diagnóstico diferencial del MM se debe hacer con otras gammopatías monoclonales, síndrome linfoproliferativo, carcinomas (colon, mama, próstata) y enfermedades autoinmunes (aglutininas frías, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren).

Para la estadificación se puede utilizar la clasificación de Durie y Salmon (Tabla 1) o el International Staging System (Tabla 2).

Tabla1. Clasificación Durie y Salmon

<p>Estadio I. Se deben cumplir todos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina > 10g/dL - Proteína monoclonal <5 g/dl IgG o <3g/dl IgA - Proteinuria de Bence Jones < 4 g/día. - Radiografía ósea normal u osteoporosis - Calcio sérico normal <p>Estadio II. No clasificados en I ni III</p> <p>Estadio III. Por lo menos uno:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina < 8,5g/dL - Proteína monoclonal >7 g/dl IgG o <5g/dl IgA - Proteinuria de Bence Jones >12 g/día. - Lesiones osteolíticas avanzadas (>3 lesiones en radiografía convencional) - Calcio sérico > 12mg/dL <p>Subestadio A: creatinina < 2 mg/dL Subestadio B: creatinina ≥ 2 mg/dL</p>

También se puede generar una estratificación del pronóstico basada en alteraciones citogenéticas. Se considera un MM de alto riesgo cuando presentan alteraciones citogenéticas anteriormente descritas.

Otros indicadores de mal pronóstico son índice elevado de proliferación de células plasmáticas, niveles elevados de PCR e IL-6 y morfología plasmablástica.

Estadio	Criterio
I	β_2 -microglobulina <3,5 mg/L y albumina >3,5 g/dL. MS 62 meses
II	Distinto a I o III MS 44 meses
III	β_2 -microglobulina > 5,5 mg/dL. MS 29 meses
MS (mediana de supervivencia)	

Tabla 2. International Staging System of MM

El MM en la mayoría de los casos es incurable, a comienzo de los años 2000 la sobrevida media de la enfermedad era de 2-3 años. En los últimos años por la aparición de nuevos agentes terapéuticos y el uso de trasplante autólogo la supervivencia se sitúa entorno a los 7 a 8 años, en donde el 20% de los casos hay supervivencia mayor a 10 años.

Las principales causas de muerte son mieloma progresivo, insuficiencia renal, sepsis, leucemia aguda o mielodisplasia por el tratamiento. El 25% de las muertes son por causas por comorbilidades de la edad (infarto agudo al miocardio, neumonía).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado según edad, estadio, situación clínica, factores pronóstico y costo-beneficio de la terapia que se pretenda usar.

Soporte General

Las medidas de soporte general son analgesia escalonada para el dolor, buena hidratación, evitar nefrotóxicos, promover actividad física suave y uso de bifosfonatos para la prevención de la osteoporosis (Véase con más detalle en capítulo de Osteoporosis). La eritropoyetina junto a hematínicos como hierro, ácido fólico y cobalamina, está indicada en caso de anemia y se pueden usar transfusiones de glóbulos rojos si cumple una indicación general para esta.

Tratamiento de base

El tratamiento base corresponde al médico especialista, pero es importante conocer algunos de los principios generales.

En pacientes con MM sintomático es importante evaluar si el paciente puede ser candidato a quimioterapia en altas dosis con un autotrasplante de células madres.

En pacientes que no son candidatos al trasplante se prefiere la talidomida, bortezomib o lenalidomida en diferentes combinaciones.

Los pacientes que si son elegibles para el trasplante es importante hacer una inducción con corticoides asociado a talidomida, bortezomib o lenalidomida que han demostrado tener una alta respuesta sin afectar la cosecha de células madres para el trasplante.

En todos los pacientes se debe evaluar si la remisión fue completa o incompleta para evaluar la terapia de mantenimiento.

Tratamiento de las complicaciones

Para la insuficiencia renal se recomienda hidratación, corrección de electrolitos, diuréticos de asa o hemodiálisis según necesidad.

La hipercalcemia se debe tratar de manera inicial con suero fisiológico, esteroides y furosemida, en caso de resistencia al tratamiento usar bifosfonatos intravenosos.

La hiperuricemia se trata con inhibidores de la xantina oxidasa.

Las infecciones se deben tratar con antibióticos de amplio espectro vía oral o intravenosa. En presencia de hiperviscosidad indicar plasmaferesis. En casos de infecciones graves repetitivas se podría administrar gammaglobulina endovenosa profiláctica.

En presencia de hiperviscosidad indicar plasmaferesis.

FORMAS VARIANTES DEL MIELOMA

Mieloma quiescente

En estos casos el CM es mayor a 3 g/dl y/o la infiltración plasmática medular es superior al 10%, pero no hay criterios clínicos de daño a órgano diana.

En estos casos los pacientes pueden estar asintomático mucho tiempo y no requieren recibir tratamiento hasta que tengan signos de progresión.

Los pacientes van a requerir un seguimiento estrecho cada 3 a 6 meses, ya que el riesgo de progresión es de 10% cada año.

Plasmocitoma solitario

Esta variedad de neoplasia de células plasmáticas se presenta como un tumor único de células plasmáticas clonales. El aspirado medular es normal, no existen otras lesiones tumorales ni lesiones a órganos diana.

Pueden o no tener CM detectable en suero u orina.

La mayoría de los plasmocitomas solitarios son óseos (50% progresan a MM en 3 años), pero también se pueden presentar en el tracto respiratorio y digestivo. Los plasmocitomas extraóseos tienen mejor pronóstico y menor tasa de progresión a MM.

El tratamiento es con radioterapia local y se puede asociar quimioterapia en algunos casos seleccionados. Luego del tratamiento el CM debiese desaparecer, su persistencia es un signo de alarma a progresión a MM.

Mieloma no secretor

En estos mielomas no se detecta una proteína monoclonal en el suero o en la orina. Esta variedad de mieloma se comporta de manera similar al MM, excepto que tienen menor incidencia de insuficiencia renal.

Leucemia de células plasmáticas

En estos casos el porcentaje de células plasmáticas en sangre periférica es mayor al 20% del recuento leucocitario o la cifra absoluta es mayor a 2.000 células/ μ l.

Este cuadro se asocia a anemia severa y visceromegalia. Tiene mal pronóstico.

Esta variedad puede aparecer durante la evolución de un mieloma avanzado o en el momento del diagnóstico.

RESUMEN

El MM es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por infiltración medular, presentar un componente monoclonal y compromiso sistémico (alteración metabolismo del calcio, enfermedad renal crónica, anemia, infecciones a repetición y lesiones osteolíticas).

CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino, de 65 años de edad, con antecedente de tabaquismo crónico con un IPA 40 e hipertensión arterial en tratamiento con losartán 50 mg cada 12 horas y sin antecedentes familiares de relevancia.

Acude a consultar a policlínico de medicina interna donde relata historia de adinamia y astenia de 3 meses de evolución. A la anamnesis dirigida el paciente negó cefalea, baja de peso, sensación febril, sudoración nocturna, tos crónica, hemoptisis, disnea de esfuerzos, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema de extremidades inferiores y síntomas urinarios.

Al examen físico no se encontraron hallazgos de relevancia.

Por lo que se le indica algunos exámenes de laboratorio general que y un TC de tórax. Se agenda control con exámenes en 1 semana.

En los exámenes destacan:

Hemograma: Hematocrito 35%, Hb 11,4 g/dL, VCM 89 fl, HCM 28,5, Leucocitos 6.700 cel/mm³, PQT 195.000 VHS 104 mm/h.

Perfil Bioquímico: la única alteración que se destaca es una hipergammaglobulinemia.

Pruebas tiroideas sin alteraciones

Creatinina 2,5 mg/dL. VFGe 35 mL/min electrolitos plasmáticos sin alteraciones.

En el TC de tórax impresiona un parénquima pulmonar con enfisema acinar en lóbulos superiores sin masas ni nódulos pulmonares. En

la vértebra T5 se observa una lesión osteolítica sospechosa de MM.

AUTOEVALUACIÓN

1. Defina con sus palabras mieloma múltiple.
2. Mencione 2 formas de presentación del mieloma múltiple.
3. ¿Cuál es la causa de muerte más frecuente en pacientes con mieloma múltiple?
4. ¿Cómo se realiza un diagnóstico de un MM sintomático?
5. ¿Qué es la GMSI?
6. Según la Clasificación International Staging System. Un paciente con β_2 -microglobulina de 3 mg/L y una albumina de 3 mg/dl. ¿En qué estadio está de la enfermedad?
7. Mencione 3 medidas de soporte general para el tratamiento del MM.
8. ¿Cómo continuaría el estudio en el caso clínico?

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Es una neoplasia linfoproliferativa clonal caracterizada por la infiltración monoclonal por células linfoplasmocíticas (estadio previo a célula plasmática) productoras de inmunoglobulina IgM monoclonal.

Constituye un 2% de las gammopatías monoclonales y la mediana de edad de aparición es a los 71 años.

La mayoría de estos pacientes son oligosintomáticos al momento del diagnóstico y el estudio comienza cuando se encuentra el hallazgo de una VHS elevada. Otras formas de presentación menos frecuentes son hemorragias (existe interferencia con factores de la coagulación), adenopatías y en el estudio de un paciente con un proteínograma con un componente monoclonal electroforético.

Estos pacientes pueden presentar un síndrome de hiperviscosidad con síntomas neurológicos como mareos, ataxia, convulsiones, hipoacusia, compromiso de conciencia, neuropatía periférica, sumado a hemorragias en mucosas

(principalmente epistaxis y gingivorragia a repetición), trastornos visuales (importante hacer siempre un fondo de ojo) y alteraciones cardiovasculares.

Al examen físico suele destacar palidez, visceromegalia y adenopatías periféricas de pequeño tamaño.

En algunos casos la IgM monoclonal se puede expresar como una crioglobulina pudiendo aparecer fenómenos de Raynaud, necrosis acral, livedo reticularis, proteinuria y artralgias.

En el hemograma muestran una anemia normocítica normocrómica con leucocitos en rangos normales pero en algunos pacientes en la fórmula diferencial aparece una linfocitosis. Al frotis también pueden presentar el fenómeno de rouleaux.

ENFERMEDADES DE CADENAS PESADAS (ECP)

Son síndromes linfoproliferativos B que se caracterizan por la capacidad de liberar al plasma grandes cantidades de moléculas incompletas de cadenas pesadas de inmunoglobulinas.

Son menos del 1% de las discrasias de células plasmáticas y la mayoría de las veces la cadena afectada es la α .

Existen 4 tipos de enfermedades de cadena pesada; ECP gamma (enfermedad de Franklin), ECP alfa (enfermedad de Seligman), ECP mu (enfermedad de Forte) y la ECP delta.

CRIOGLOBULINEMIA

Las crioglobulinas son proteínas séricas que precipitan con el frío. Según su composición son clasificadas en:

- Tipo 1: compuestas por inmunoglobulina monoclonal de manera exclusiva. Estas se asocian al mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y síndrome linfoproliferativos. Se manifiestan como fenómeno de Raynaud, purpura, urticaria, úlceras, neuropatía y gangrena.

- Tipo 2: compuestas por inmunocomplejos formados por inmunoglobulinas que pueden ser monoclonales o policlonales. Estas se asocian a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y hepatitis crónicas. Al precipitar los inmunocomplejos en el endotelio vascular causan artralgias, purpuras y daño glomerular con hematuria.

Es importante para su manejo la protección contra el frío y el manejo de la enfermedad de base. En casos severos se puede indicar plasmaferesis, esteroides y agentes alquilantes.

REFERENCIAS

1. Harrison, T., Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. Harrison principios de medicina interna. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, pag.
2. Moraleda J. Pregrado de Hematología. 4^{ta} edición. Madrid 2017: Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. pag 417-456.
3. Rajkumar V. Clinical features, laboratory manifestations and diagnosis of multiple myeloma. Uptodate. 2018 [citado el 15 de Mayo 2018]
4. Rajkumar V. Overview of the management of multiple myeloma. Uptodate. 2018 [citado el 15 de Mayo 2018]
5. Rajkumar V. Treatment of the complications of multiple myeloma. Uptodate. 2018 [citado el 15 de Mayo 2018]