









ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

## Infecciones en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple: estudio descriptivo unicéntrico de Colombia

Infections in patients with recent diagnosis of multiple myeloma: a single-center descriptive study in Colombia

Jose C. Álvarez-Payares<sup>1</sup> , Santiago Álvarez-López<sup>2</sup> , Daniel Ribero-Vargas<sup>2</sup> , Juan Camilo Jaramillo-Álvarez<sup>2</sup> , Alejandra Ramírez-Roldán<sup>3</sup> , Juan C. Hernández-Rodríguez<sup>4</sup> , Roberto M. Cárdenas-Ramos<sup>4</sup> , Sigifredo Ospina-Ospina<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Fellow de Hematología, Hospital Alma Máter de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Medicina Interna, Hospital Alma Máter de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médica General, Hospital Alma Máter de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Estudiante, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Médico, Microbiología, Epidemiología clínica. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**Forma de citar:** Álvarez-Payares JC, Álvarez-López S, Ribero-Vargas D, Jaramillo-Álvarez JC, Ramírez-Roldán A, Hernández-Rodríguez JC, et al. Infecciones en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple: estudio descriptivo unicéntrico en Colombia. *Rev CES Med.* 2023; 37(2): 3-12. <https://dx.doi.org/10.21615/cesder.7323>

### Resumen

**Introducción:** Aunque el tratamiento del mieloma múltiple ha avanzado en los últimos años con el subsecuente aumento en la supervivencia a largo plazo, la mortalidad temprana sigue siendo un fenómeno trascendental, donde las infecciones pueden tener un papel fundamental, por lo que el entendimiento de la epidemiología local puede ayudar a dirigir las medidas de profilaxis antimicrobiana e impactar en desenlaces en la evolución temprana de la enfermedad. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo donde se incluyeron 169 pacientes mayores de 18 años hospitalizados en un centro de alta complejidad en Medellín, Colombia, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2012 y junio de 2021, con máximo 3 meses de diagnóstico confirmado de mieloma múltiple. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes, y se describió la presencia de infecciones, los aislamientos microbiológicos y antimicrobianos utilizados. **Resultados:** De 169 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, 95 (56.2%) de los pacientes presentaron alguna infección. De los cuales, las infecciones respiratorias y urinarias fueron las más comunes (ambas 15.4%). Los gérmenes más aislados fueron los bacilos gram negativos (33.7%) y los cocos gram positivos (21.1%). Con respecto al uso de profilaxis, la mayoría de los pacientes recibió antiviral 107 (63.3%), azoles 98 (58%), y pocos antibióticos 29 (17.2%). En cuanto al tiempo de aparición de infecciones, los pacientes tuvieron un promedio de 24 días desde el momento del ingreso hospitalario, y de 8 días desde el momento del inicio de la quimioterapia. Con relación a la mortalidad por cualquier causa en los primeros 3 meses, se presentó en el 24% y de estos, 2 tercios estuvieron relacionados con procesos infecciosos. **Conclusión:** Las infecciones en los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico son una causa importante de mortalidad, a pesar de los esfuerzos preventivos y terapéuticos de las últimas décadas. Se documenta un cambio en la epidemiología de los gérmenes que afectan a estos pacientes. Por esto, es menester reconocer las infecciones en el ámbito hospitalario en mieloma múltiple para establecer guías de manejo locales.

**Palabras claves:** mieloma múltiple; infección; mortalidad.

## Abstract

**Introduction:** Although the treatment of multiple myeloma has advanced in recent years with a subsequent increase in long-term survival, early mortality remains a transcendental event, where infections may play a key role, understanding the local epidemiology may help to direct antimicrobial prophylaxis measures and impact on outcomes in the early evolution of the disease. **Methods:** We conducted a descriptive study including 169 patients older than 18 years hospitalized in a high-complexity health center in Medellín, Colombia, in the period between January 2012 and June 2021, with a maximum of 3 months of confirmed diagnosis of multiple myeloma. Baseline sociodemographic and clinical variables of the patients were collected, and the presence of infections, microbiological and antimicrobial isolates used were described. **Results:** Out of 169 patients with newly diagnosed multiple myeloma, 95 (56.2%) of the patients had some infection. Of these, respiratory and urinary tract infections were the most common (both 15.4%). The most isolated germs were gram-negative bacilli (33.7%) and gram-positive cocci (21.1%). Regarding the use of prophylaxis, most patients received antiviral 107 (63.3%), azoles 98 (58%), and few antibiotics 29 (17.2%). Regarding the time of onset of infections, patients had an average of 24 days from the time of hospital admission, and 8 days from the time of initiation of chemotherapy. In relation to all-cause mortality in the first 3 months, 24% were present and of these, 2 thirds were related to infectious processes. **Conclusion:** Infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma are an important cause of mortality, despite preventive and therapeutic efforts in recent decades. A change in the epidemiology of the germs affecting these patients has been documented. Therefore, it is necessary to recognize infections in the hospital setting in multiple myeloma in order to establish local management guidelines.

**Keywords:** multiple myeloma; infection; mortality.

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una discrasia plasmática caracterizada por la presencia de una proliferación clonal de las mismas, generando en la mayoría de las veces la producción monoclonal de anticuerpos y citoquinas con potencial afectación multiorgánica <sup>(1-3)</sup>.

Aunque en las últimas décadas, se ha logrado impactar positivamente el desenlace de supervivencia gracias a los avances en el tratamiento de esta neoplasia <sup>(4)</sup>, la aparición de complicaciones tempranas dentro de los primeros 60 días después del diagnóstico alcanza el 10%, siendo en casi la mitad de los casos por infecciones y de estas, dos tercios son por neumonía <sup>(5, 6)</sup>. En el primer año del diagnóstico se aumenta 11 veces el riesgo de contraer infecciones bacterianas <sup>(7)</sup>. Las principales infecciones asociadas al MM son meningitis, bacteriemia, neumonía, osteomielitis, celulitis y pielonefritis <sup>(7)</sup>.

Cabe resaltar que las infecciones que se han descrito en los pacientes con MM no solo han sido bacterianas (cocos gram positivos y bacilos gram negativos, principalmente), sino también virales, parasitarias y fúngicas. Antes o inmediatamente posterior al inicio de la quimioterapia, son prevalentes las infecciones por encapsulados, específicamente *S. pneumoniae* y *H. influenzae* <sup>(8)</sup>. En un estudio de población sueca realizado previo a la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica, se evidenció que la población con MM presentó una incidencia 149 veces mayor de infecciones invasoras por neumococo, con una tasa de incidencia anual de 2238 casos por 100.000 habitantes, comparado con 15 casos por 100.000 habitantes en la población general <sup>(8-11)</sup>.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones tempranas, independiente del tipo de microorganismo, han sido principalmente el tener una pobre clase funcional, medida por la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), una etapa avanzada de la enfermedad, medida por el International Staging System (ISS), linfopenia menor de 500/uL, elevación de la creatinina igual o mayor de 2 mg/dL y niveles de glucemia de al menos 200 mg/dL <sup>(12, 23)</sup>. En ese mismo orden de ideas, se desarrolló un puntaje clínico para predecir infección en pacientes recientemente diagnosticados con MM (primeros 3 meses) no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas, las variables incluidas fueron: B2 microglobulina, ECOG, niveles de hemoglobina y lactato deshidrogenasa (LDH). La tasa de incidencia anual de infección en el grupo de alto riesgo fue de 24%, comparado con un 7% en el grupo de bajo riesgo <sup>(13)</sup>.

Dado que las infecciones bacterianas representan la mayoría de los procesos infecciosos en estos pacientes, globalmente se recomienda prescribir antibióticos profilácticos durante los primeros 3 meses desde el diagnóstico<sup>(14, 15)</sup>. Esta recomendación está sustentada por el estudio TEAMM<sup>(16)</sup>, el cual demostró una disminución en el desenlace combinado de muerte y primer episodio febril con el uso de levofloxacina comparado con placebo durante los 3 primeros meses de diagnóstico de MM.

En Colombia no se cuenta con un estudio de infecciones en pacientes con MMRD. Es por esto, que nuestro estudio se propone caracterizar el perfil infeccioso de los pacientes con MMRD, así como la implementación de profilaxis y las complicaciones presentadas en un centro de referencia en hematología en Medellín, Colombia.

## Materiales y Métodos

### Diseño de estudio y población

Es un estudio observacional descriptivo y retrospectivo. Pacientes quienes fueron tratados en el Hospital Alma Máter de Antioquia (HAMA), entre enero de 2012 y 30 de junio del 2021 fueron reclutados.

### Pacientes

Fueron incluidos los individuos hospitalizados en la institución en el periodo comprendido entre el 2012 y el 2021, con diagnóstico de MM mayores de 18 años que cumplieran los criterios de 2014 del *International Myeloma Working Group*, siempre y cuando hubiesen sido diagnosticados en los últimos 3 meses y presentaran alguna infección. Fueron excluidos los pacientes sin información suficiente consignada en la historia clínica del sistema institucional y pacientes con infección por SARS-CoV-2.

### Variables

En este estudio se tuvieron en cuenta 2 grupos de variables: las clínicas y las microbiológicas. Las variables clínicas incluyeron las sociodemográficas como la edad y género, parámetros como albúmina sérica, hemoglobina, LDH, creatinina, calcio sérico, niveles de Inmunoglobulinas, cadenas ligeras y pesadas, porcentaje de plasmocitos en biopsia/aspirado de médula ósea y citometría de flujo, lesiones líticas, estadio de la enfermedad por el Sistema de Estadificación Internacional o su versión Revisada (ISS o R-ISS) y esquemas de quimioterapias empleados.

En cuanto a las variables infecciosas, estas fueron: lugar de adquisición de infección, fuente de infección, microorganismo aislado, sitio de la infección, tiempo desde el diagnóstico de mieloma múltiple hasta la infección, temporalidad de la infección con respecto al inicio de la quimioterapia, antimicrobianos utilizados y la presencia o no de profilaxis antimicrobiana. Así mismo, los desenlaces de estancia hospitalaria, estancia en UCI y muerte por cualquier causa durante la hospitalización fueron igualmente recolectados y analizados.

### Fuente

La información se recolectó tras la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes con el código diagnóstico del CIE-10 para MM (C900).

### Control de sesgos

Para evitar sesgos de información se entrenó al personal de apoyo encargado de la recolección de los datos previo a la ejecución del estudio y se hicieron verificaciones aleatorias del 10% de los datos extraídos.

### Cálculo de la muestra

Se calculó la muestra asumiendo una prevalencia de infecciones del 10% basado en estudios previos<sup>(13-16)</sup>, con un error absoluto del 5% y un error tipo I del 5%, para un total de 138 pacientes según la fórmula propuesta por Naing<sup>(17)</sup>.

### Análisis estadístico

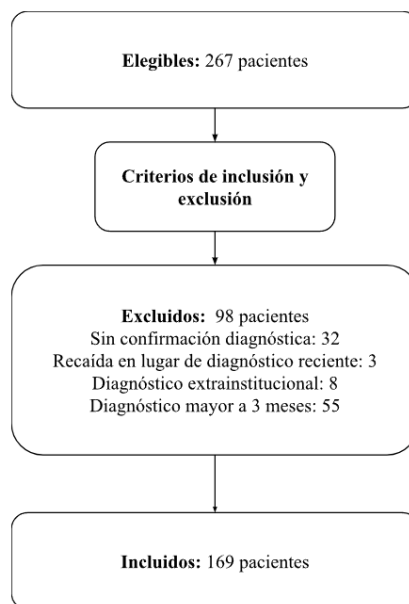
Las variables se analizaron con estadísticos descriptivos de resumen según el tipo de variables, así: distribuciones de frecuencias relativas y absolutas en las categóricas y mediana con rango intercuartil para las continuas. Los datos se analizaron en los programas estadísticos Jamovi y R 4.3.0.

### Aspectos bioéticos

Este trabajo está adherido a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por los comités de ética de las instituciones de salud involucradas y la Universidad de Antioquia. No se requirió del uso de consentimiento informado.

### Resultados

De un total de 267 pacientes elegibles, se seleccionaron 169 después de aplicar los criterios de exclusión ([Figura 1](#)).



**Figura 1.** Flujograma de reclutamiento.

De ellos, 87 (51.5%) fueron mujeres. El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 67 años. La comorbilidad más común fue la enfermedad renal crónica afectando a 35 (20.7%) de los pacientes, seguida por diabetes mellitus y neumopatía crónica en 15.4% y 14.2% respectivamente. Las características sociodemográficas son descritas en la ([Tabla 1](#)).

**Tabla 1.** Características de los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple.

Característica	Total (N= 169). n (%)	Sin infecciones (N= 74). n (%)	Con infecciones (N= 95). n (%)
Edad en años, <b>media (rango)</b>	67.34 (42-92)	65.50 (43-90)	68.77 (42-92)
<b>Sexo</b>			
Hombre	82 (48.5)	35 (47.3)	47 (49.5)
Mujer	87 (51.5)	39 (52.7)	48 (50.5)

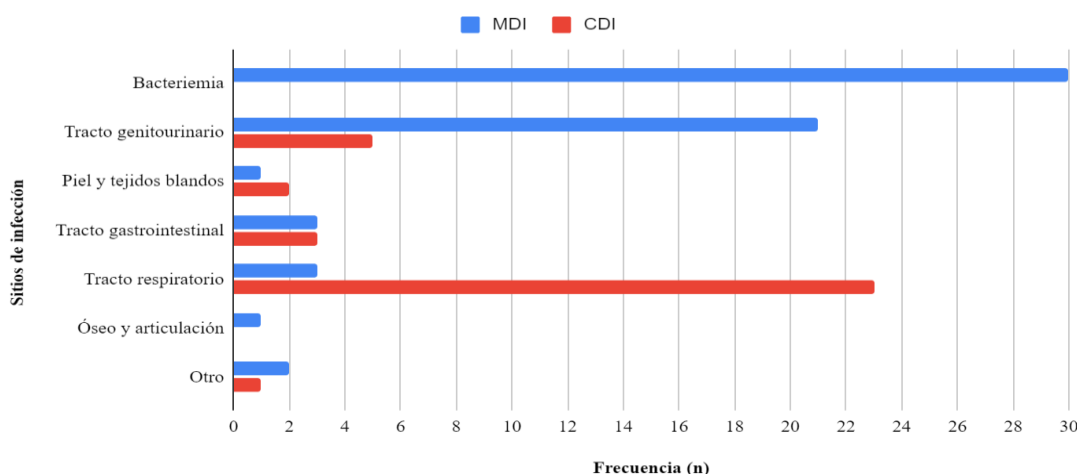
<b>Comorbilidades</b>			
Enfermedad renal crónica	35 (20.7)	17 (23.0)	18 (18.9)
Diabetes	26 (15.4)	6 (8.1)	20 (21.1)
Neumopatía crónica	24 (14.2)	10 (13.5)	14 (14.7)
Falla cardiaca/enfermedad coronaria	5 (3.0)	2 (2.7)	3 (3.2)
Enfermedad autoinmune	4 (2.4)	1 (1.4)	3 (3.2)
Otra inmunosupresión	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Otra malignidad	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.1)
ECOG $\geq$ 2	79 (46.7)	30 (40.5)	49 (51.6)
<b>Cadena pesada, No. (%)</b>			
IgG	91 (54.5)	36 (49.3)	55 (58.5)
IgA	34 (20.4)	15 (20.5)	19 (20.2)
IgM	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
IgD	2 (1.2)	2 (2.7)	0 (0.0)
No secretor	39 (23.4)	20 (27.4)	19 (20.2)
<b>Cadena liviana</b>			
Kappa	81 (54.0)	36 (54.5)	45 (53.6)
Lambda	54 (36.0)	21 (31.8)	33 (39.3)
No secretor	15 (10.0)	9 (13.6)	6 (7.1)
<b>Estadio R-ISS</b>			
1	12 (7.3)	8 (11.3)	4 (4.3)
2	30 (18.2)	16 (22.5)	14 (14.9)
3	123 (74.5)	47 (66.2)	76 (80.9)
<b>Características clínicas, media (rango)</b>			
Hemoglobina	9.34 (5.30-16.60)	9.49 (5.50-15.80)	9.22 (5.30-16.60)
Linfocitos	1732 (130-6790)	1881.8 (420-4550)	1615.3 (130-6790)
Plaquetas	221011.8 (27000-594000)	238689.2 (56000-594000)	207242.1 (27000-555000)
Creatinina	2.95 (0.330-24.73)	2.47 (0.480-12.17)	3.32 (0.330-24.73)
Calcio	9.36 (1.21-17.57)	9.32 (1.21-14.86)	9.40 (6.01-17.57)
Albúmina	3.11 (1.40-5.16)	3.33 (1.40-5.16)	2.95 (1.43-4.79)
B2 microglobulina	14.98 (1.49-71.85)	13.42 (1.49-69.01)	16.15 (2.30-71.85)
LDH	244.35 (71-1483.3)	218.52 (71-598)	265.39 (71-1483.3)
Ferritina	639.94 (23.10-3786.1)	605.06 (23.10-2061.7)	670.03 (84.90-3786.1)
Lesiones osteolíticas	106 (62.7)	44 (59.5)	62 (65.3)
<b>Tipo de quimioterapia</b>			
IMiDs	35 (20,7)	16 (21.2)	19 (20)
PIs	123 (72,8)	50 (67.6)	73 (76.8)
IMiDs + PIs	3 (1.8)	2 (2.7)	1 (1.05)
Sin quimioterapia	8 (4.7)	6 (8.1)	2 (2.1)

**Profilaxis antimicrobiana**

Antiviral	107 (63.3)	48 (64.9)	59 (62.1)
Antifúngico	98 (58.0)	45 (60.8)	53 (55.8)
Antibiótico	29 (17.2)	12 (16.2)	17 (17.9)
Otra profilaxis	19 (11.2)	9 (12.2)	10 (10.5)
Sin profilaxis	15 (8.9)	8 (10.8)	7 (7.4)

**IgA:** Inmunoglobulina A, **IgM:** Inmunoglobulina M, **IgG:** Inmunoglobulina G, **IgD:** Inmunoglobulina D, **IMiDs:** fármacos inmunomoduladores, **PIs:** inhibidores del proteasoma, **LDH:** Lactato deshidrogenasa, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group, **R-ISS:** Revised international staging system for myeloma.

En los primeros 3 meses después del diagnóstico, 95 (56.2%) de los pacientes presentaron alguna infección. De los cuales, las infecciones respiratorias y urinarias fueron las más comunes ([Figura 2](#)).



**Figura 2.** Distribución de los sitios de infección.

**MDI:** infección documentada microbiológicamente.  
**CDI:** infección clínicamente documentada sin evidencia microbiológica.

Se obtuvo aislamiento en el 56.2% de las infecciones, de las cuales las bacterias fueron la primera causa en un 55.9% y 40% de los pacientes no se logró aislamiento. Los gérmenes más aislados fueron los bacilos gram negativos (33.7%) y los cocos gram positivos (21.1%). Con respecto al uso de profilaxis, la mayoría de los pacientes recibió antiviral 107 (63.3%), azoles 98 (58%), y pocos antibióticos 29 (17.2%). La bacteriemia se encontró en alrededor del 20%, siendo *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* los gérmenes más identificados ([Tabla 2](#)).

**Tabla 2.** Frecuencia de microorganismos aislados.

Microorganismo aislado	Casos de infección (N=95). n (%)
<b>Bacterias</b>	55 (57,89)
<b>Gram negativos</b>	32 (33,68)
Escherichia coli	12 (12,63)
Klebsiella pneumoniae	14 (14,74)
Klebsiella oxytoca	1 (1,05)

Pseudomonas aeruginosa	2 (2,11)
Proteus mirabilis	2 (2,11)
Citrobacter freundii	1 (1,05)
<b>Gram positivos</b>	<b>20 (21,05)</b>
Staphylococcus aureus	11 (11,58)
Staphylococcus epidermidis	1 (1,05)
Staphylococcus sciuri	1 (1,05)
Enterococcus spp	5 (5,26)
Clostridium difficile	2 (2,11)
<b>Mycobacterium tuberculosis</b>	<b>1 (1,05)</b>
<b>Sin identificación</b>	<b>2 (2,11)</b>
<b>Hongos</b>	<b>4 (4,21)</b>
Candida spp	2 (2,11)
Aspergillus spp	2 (2,11)
<b>Sin aislamiento</b>	<b>38 (40,00)</b>

En cuanto al tiempo de aparición de infecciones, los pacientes tuvieron un promedio de 24 días desde el momento del ingreso hospitalario, y de 8 días desde el momento del inicio de la quimioterapia. Con relación a la mortalidad por cualquier causa en los primeros 3 meses, se presentó en el 24% y de estos, 2 tercios estuvieron relacionados con procesos infecciosos. Las tasas de infecciones y de mortalidad en asociación con manejo recibido para el MM se describen en la (Tabla 3).

**Tabla 3.** Tasa de infecciones y mortalidad relacionada con la infección según tratamiento recibido.

Características	Casos de infección (N=95). n (%)	PIs (N= 123). n (%)	IMiDs (N= 35). n (%)	PIs + IMiDs (N= 3). n (%)	Sin quimioterapia (N= 8). n (%)
Tracto respiratorio	28 (29,5)	17 (13,8)	9 (25,7)	0 (0,0)	2,0
Tracto urinario	27 (28,4)	20 (16,3)	7 (20)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tejidos blandos	3 (3,2)	2 (1,6)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tracto gastrointestinal	5 (5,3)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bacteriemia	26 (27,4)	24 (19,5)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otras	6 (6,3)	5 (4,1)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
Antiviral	62 (65,3)	58 (79,5)	3 (15,8)	0 (0,0)	1 (50)
Antifúngico	11 (11,6)	4 (5,5)	5 (26,3)	1 (100)	1 (50)
Antibiótico	7 (7,4)	7 (9,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otra profilaxis	8 (8,4)	2 (2,7)	6 (31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sin profilaxis	7 (7,4)	2 (2,7)	5 (26,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Admisión a UCI	19 (20)	18 (24,7)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mortalidad relacionada con la infección	28 (29,5)	21 (28,8)	6 (31,6)	0 (0,0)	1 (50)

IMiDs: fármacos inmunomoduladores, PIs: inhibidores del proteasoma, UCI: unidad de cuidados intensivos.

## Discusión

Nuestro estudio unicéntrico, evaluando pacientes con diagnóstico temprano de MM, es el primero que ha procurado identificar, caracterizar el perfil infeccioso y los desenlaces de los individuos con esta enfermedad en Colombia.

Está documentado en los pacientes con MM que el riesgo de contraer infecciones durante el primer año después del diagnóstico es superior que el de la población general <sup>(7)</sup> y, aunque diferentes fuentes internacionales han establecido la importancia del uso rutinario de la profilaxis antibiótica <sup>(14,15)</sup>, su implementación en nuestro medio no parece estar completamente homogeneizada entre los médicos tratantes de esta condición, como lo sugiere la prescripción profiláctica antibiótica en solo 29 (17.2%) de nuestros 169 pacientes. Un estudio latinoamericano, en el que participaron centros de atención de 7 países, entre los que no estuvo incluido Colombia, reportó el uso de profilaxis antibiótica en 128 (51.6%) de sus 248 pacientes, pero en solo 23 (25.9%) de los pacientes que desarrollaron alguna infección; lo que sugiere que esta tendencia es común en la práctica latina <sup>(17)</sup>.

Desde el punto de vista funcional y mórbido, los pacientes con ECOG mayor o igual a 2 eran más frecuentes en el grupo de infectados (51 vs 40%), similar a lo encontrado por los modelos predictivos de Shang Y, et. al <sup>(18)</sup> y Encinas C, et.al <sup>(19)</sup>, en los que, un ECOG mayor o igual a 2, representó un aumento significativo en el riesgo de desarrollar infecciones, mientras que el estudio de Bove V, et. al. <sup>(17)</sup> no reportó diferencias. Así mismo, la presencia de diabetes mellitus difirió en pacientes con y sin infección, reportándose en 21.1% y 8.1% de los pacientes respectivamente; de forma similar a lo descrito en el estudio de Bove V, et. al <sup>(17)</sup> en el que la diabetes representó un OR de 2.7 (IC 1.37-5.5, p 0.005) para la aparición de infecciones. Estos resultados sugieren la necesidad de estar atentos a los pacientes con funcionalidad comprometida y que sufren de diabetes mellitus al momento del diagnóstico de MM.

La mayoría de los aislamientos microbiológicos en nuestro estudio fueron bacterianos, de los cuales el 33.6% fueron por Bacilos Gram Negativos (BGN), en su mayoría por *K. pneumoniae* y *E. coli*; y el 21% fueron por Cocos Gram Positivos (CGP), principalmente por *S. aureus*. En registros de hace más de 2 décadas, el germen mayormente responsable de las infecciones en los pacientes con MM era el *S. pneumoniae*, lo que explica el riesgo descrito de infecciones por encapsulados en este grupo de pacientes <sup>(20, 21)</sup>. Datos reportados recientemente, hablan de un cambio epidemiológico, en el que las infecciones por gérmenes como el *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son poco comunes con los esquemas de tratamiento actuales <sup>(10, 22, 24)</sup>, y los aislamientos de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. aureus*, se han convertido en la amenaza principal para los pacientes que reciben esquemas con inmunomoduladores e inhibidores de proteasoma, de forma similar a lo descrito en los datos del presente estudio ([Tabla 3](#)). Aunque los datos han sido contradictorios, algunos estudios han reportado desenlaces favorables ante el uso de profilaxis antibiótica en los pacientes con MM <sup>(16, 17)</sup>.

Las infecciones por hongos y virus en nuestro estudio fueron infrecuentes y parecen obedecer a una mayor tasa de profilaxis rutinaria contra estos gérmenes en los pacientes con MM, en concordancia con los hallazgos de estudios con población latina y no latina <sup>(10, 17)</sup>.

En cuanto a la mortalidad, no hubo diferencias en frecuencia al comparar inmunomoduladores versus inhibidores de proteasoma, ni en los diferentes esquemas de tratamiento. Esto concuerda con lo encontrado en un metaanálisis por Balmaceda, et al <sup>(25)</sup> en el que evaluó estudios aleatorizados entre el 2015 y el 2019 comparando diferentes esquemas de tratamiento, no encontrando diferencias entre ellos en cuanto a la aparición de infecciones.

Existen limitaciones del estudio, entre ellas se encuentra su naturaleza retrospectiva y los sesgos inherentes a la recolección de datos, la falta de aislamiento microbiológico en ciertas infecciones y el perfil de resistencia de los gérmenes aislados, la heterogeneidad en la estadificación con la escala ISS o R-ISS dado la disponibilidad variable de citogenética en el centro.



En conclusión, este es el primer estudio en nuestro medio que caracteriza las infecciones en los pacientes con reciente diagnóstico de MM. Encontrando que sigue siendo una causa importante de mortalidad, a pesar de los esfuerzos preventivos y terapéuticos de las últimas décadas. Los esquemas de tratamiento con inmunomoduladores e inhibidores de proteosoma, así como el uso rutinario de profilaxis, han modificado sustancialmente la epidemiología de los gérmenes que afectan a estos pacientes. Por otra parte, la implementación de la profilaxis antimicrobiana en los pacientes con MM obliga a tener presente la resistencia de los gérmenes como problema de salud pública.

### Financiación

No se contó con financiación para la elaboración de este estudio.

### Conflictos de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses relevante que comunicar en relación con este trabajo.

### Referencias

- Jurczyszyn, A.; Suska, A. Multiple Myeloma. *Encycl. Biomed. Gerontol.* 2019, 2, 461–478. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11412-6>
- Kumar, S., Rajkumar, V., Kyle, R. et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17046 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
- Kyle RA, Therneau TM, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer.* 2004; 101(11):2667. <https://doi.org/10.1002/cncr.20652>
- Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.313>
- Augustson BM, Begum G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9219. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2086
- Huang CT, Liu CJ, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2155-1>
- Blimark C, Holmberg E, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2014;100(1), 107–113. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>
- Backhaus E, Berg S, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:367. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1648-2>
- Teh BW, Harrison SJ, Slavin MA, Worth LJ. Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy. *Eu J Haematol.* 2017;98(2):149. <https://doi.org/10.1111/ejh.12813>
- Valkovic T, Gacic V, et al. Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. *Turkish Journal of Hematology*, 2015: 32(3), 234–242. DOI: 10.4274/tjh.2013.0173
- Jung SH, Cho MS, et al. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma who were treated upfront with a novel agents containing regimen. *VCM Cancer.* 2016; 16:613. DOI: 10.1186/s12885-016-2645-y
- Jung SH, Jang HC, et al. The impact of hyperglycemia on risk of severe infections during early period of induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:413149. <https://doi.org/10.1155/2014/413149>
- Dumontet C, Hulin C, et al. A predictive model for risk of early grade >3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia.* 2018;32(6):1404. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0133-x>
- Kumar SK, Callander NS, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw.* 2018(12); 1685-1717. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0057>
- Vesole DH, Oken MM, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia.* 2012;26(12):2517. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.124>
- Drayson, M. T., Bowcock, S., Planche, T., Iqbal, G., Pratt, G., Yong, K., Dunn, J. A. (2019). Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind,

- placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1760-1772. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30506-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30506-6)
17. Bove, V., Riva, E., Vásquez, J., Peña, C., Seehaus, C., Samanez, C., Bustos, J., Hernández, M., Fernández, J., Ríos, O., Rodríguez, Y., Figueredo, I., Fantl, D., Malpica, L. Epidemiology and Risk Factors for the Development of Infectious Complications in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter Prospective Cohort Study in Latin America. *JCO Global Oncology* 2022 :8. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00068>
  18. Shang Y, Wang W, Liang Y, Kaweme NM, Wang Q, Liu M, Chen X, Xia Z and Zhou F (2022) Development of a Risk Assessment Model for Early Grade  $\geq 3$  Infection During the First 3 Months in Patients Newly Diagnosed With Multiple Myeloma Based on a Multicenter, Real-World Analysis in China. *Front. Oncol.* 12:772015. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.772015>
  19. Encinas, C., Hernandez-Rivas, JÁ., Oriol, A. et al. A simple score to predict early severe infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 12, 68 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00652-2>
  20. Twomey JJ. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med.* 1973 Oct;132(4):562-5. DOI: 10.1001/archinte.1973.03650100076014
  21. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, Bunch C, Lee M, Chapel HM. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol.* 1995 Mar;48(3):260-6. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.48.3.260>
  22. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, et al: Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: A longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol* 171:100-108, 2015. <https://doi.org/10.1111/bjh.13532>
  23. Terebelo H, Srinivasan S, Narang M, Abonour R, Gasparetto C, Toomey K, Hardin JW, Larkins G, Kitali A, Rifkin RM, Shah JJ. Recognition of early mortality in multiple myeloma by a prediction matrix. *Am J Hematol.* 2017 Sep;92(9):915-923. doi: 10.1002/ajh.24796. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28543165; PMCID: PMC5601204.
  24. Zahid MF, Ali N, Nasir M, Baig MH, Iftikhar M, Bin Mahmood SU, Malik A, Atif S, Beg MA. Infections in patients with multiple myeloma treated with conventional chemotherapy: a single-center, 10-year experience in Pakistan. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Oct-Dec;41(4):292-297. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.02.005>
  25. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, Abdallah AO, Anwer F, Majeed A, Qazilbash M, Ganguly S, McQuirk J, Mohyuddin GR. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer.* 2021 Jun 26;21(1):730. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08451-x>