

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“FORMA DE PRESENTACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ADULTOS
MAYORES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE GERIATRÍA Y
GERONTOLOGÍA, DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2010 A ENERO DEL
2019”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriatria y
Gerontología

DRA. TATIANA VARGAS FALLAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Dedicatoria

Este trabajo es dedicado a mi colochita, mi hija Mariángel, este angelito que vino a cambiar mi vida en el momento indicado, el momento que Dios tenía previsto para enseñarme lo que es el verdadero amor, ella que soportó mi ausencia durante largas jornadas laborales u horas de estudio, ella que es mi fuerza extra cuando siento que ya no puedo más.

Gracias, mi amor por escogernos.

Agradecimientos

Primero a Dios, por nunca soltarme incluso cuando yo me solté de él.

A mi mamá por siempre creer en mí, aún cuando nadie lo hizo y permitirme llegar a cumplir muchos sueños, entre ellos el ser médico, un sueño de ambas, gracias mamita por ser mi ejemplo a seguir.

A mi compañero de vida por estar siempre a mi lado incluso en los momentos más difíciles y enseñarme que con amor todo es posible.

A mi hermana por ser mi tercer pie y estar para nosotras siempre y a mi pequeño por hacerme sonreír todos los días desde que la sostuve en mis brazos por primera vez, esos ojos me llenan de paz, además, juntas se convirtieron en mis cómplices de vida, cumpliendo mis caprichos y haciendo mis días más felices y al resto de mi familia, porque todos aportaron de una u otra manera para poder estar hoy aquí, los amo y doy gracias a Dios por ustedes.

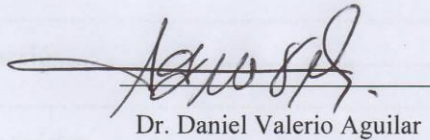
A mis amigos, que son más que eso, se convirtieron en familia.

A mis pacientes que permiten cada día poder aprender un poco de cada uno de ellos, incluso el respeto por la vida misma.


A mis profesores por todo lo enseñado, por la paciencia y dedicación con la que me han formado en todos estos años

Tabla de contenidos

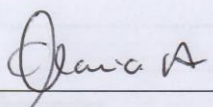
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriatria y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriatria y Gerontología”.


Dr. Daniel Valerio Aguilar

Director del Programa de Posgrado en Geriatria y Gerontología


Dr. David Francisco Ávalos Chacón

Director de tesis


Dra. María Victoria Arguedas Astúa

Asesora


Dra. Cinthya Villalobos Masís

Asesora


Tatiana Vargas Fallas

Candidata

Tabla de contenidos

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos	iii
Lista de cuadros	viii
Abreviaturas.....	xi
1. Capítulo I. Introducción.....	1
1.1 Justificación	2
2. Capítulo II. Marco teórico	6
2.2. Epidemiología.....	6
2.3. Factores de riesgo	8
2.3. Patogenia.....	9
2.4. Presentación clínica	10
2.4.1. Anemia.....	11
2.4.2. Enfermedad ósea.....	11
2.4.3. Lesión renal.....	14
2.4.4. Infecciones recurrentes	15
2.4.5. Hipercalcemia	16
2.4.6. Otras manifestaciones menos frecuentes	17
2.5. Diagnóstico y diagnóstico diferencial.....	18
2.6. Complicaciones relacionadas con el Mieloma Múltiple.....	23
2.6.1. Complicaciones hematológicas.....	23
2.6.2. Complicaciones infecciosas.....	23
2.6.3. Complicaciones óseas	24
2.6.4. Complicaciones neurológicas	25
2.7. Clasificación y estadificación del Mieloma Múltiple	25
2.8. Evaluación del paciente y valoración geriátrica en Mieloma Múltiple	27
2.9. Tratamiento.....	30
2.9.1. Terapia inicial	31
2.9.1.1. Pacientes Adultos mayores	34

2.9.1.2. Mieloma de alto riesgo	35
2.9.1.3. Insuficiencia renal aguda	35
2.9.2. Trasplante autólogo de células madre.....	35
2.9.3. Terapia de consolidación / Mantenimiento.....	39
2.9.3.1. Terapia de mantenimiento postrasplante	39
2.9.4. Tratamiento de MM recidivante	40
2.9.5. Manejo del dolor de origen óseo en el Mieloma Múltiple.....	44
2.9.6. Rehabilitación en pacientes con Mieloma Múltiple	46
2.9.7. Nutrición en pacientes con Mieloma Múltiple	48
2.10. Mieloma múltiple en octogenarios	49
2.11. Pronóstico	50
3. Capítulo III. Marco metodológico	53
3.1. Materiales y métodos	53
3.2. Tipo de estudio.....	53
3.3. Diseño del estudio.....	53
3.3.1. Criterios de inclusión de los participantes	54
3.3.2. Criterios de exclusión de los participantes.....	54
3.3.3. Descripción de variables	54
3.3.3.1. Variables cualitativas	55
3.3.3.2. Variables cuantitativas	55
3.3.4. Cálculo del tamaño muestral.....	56
3.4. Objetivos.....	57
3.4.1. Objetivo general.....	57
3.4.2. Objetivos específicos	57
4. Capítulo IV. Análisis estadístico	59
5. Capítulo V. Discusión de resultados.....	61
5.1. Resultados de datos.....	61
5.2. Discusión	83
6. Capítulo VI. Conclusiones	90
7. Capítulo VII. Recomendaciones y limitaciones	95
7.1. Recomendaciones	95

7.2 Limitaciones.....	97
Bibliografía	99

Lista de cuadros

Cuadro 1. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según características generales. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	62
Cuadro 2. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según año del diagnóstico. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	62
Cuadro 3. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según domicilio de residencia. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	63
Cuadro 4. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma según dependencia de las actividades básicas de la vida diaria y actividades instrumentales de la vida diaria. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019.....	64
Cuadro 5. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según deterioro cognitivo. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	65
Cuadro 6. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según multimorbilidad. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019	65
Cuadro 7. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de multimorbilidad y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	66
Cuadro 8. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de alteración metabólica. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	67
Cuadro 9 Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según hallazgos de laboratorio. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	68
Cuadro 10. Determinación media variables de laboratorio en pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero, 2019.....	68

Cuadro 11. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según clasificación SIS. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero, 2019	69
Cuadro 12. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de lesión renal*. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	70
Cuadro 13. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según presentación clínica. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	71
Cuadro 14. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple y presencia de lesiones líticas según SOM. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019	72
Cuadro 15. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple y localización de las lesiones líticas según reporte de SOM. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019.....	72
Cuadro 16 Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y presencia de hipercalcemia. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019....	73
Cuadro 17. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y presencia de anemia. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero, 2019	74
Cuadro 18. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y presencia de lesión renal*. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019	75
Cuadro 19 Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y sexo. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019	76
Cuadro 20 Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y grupo de edad. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019	77
Cuadro 21 Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según lesión renal y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	78

Cuadro 22 Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de pérdida de peso y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	79
Cuadro 23. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de dolor óseo y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	81
Cuadro 24. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de astenia y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019.....	82

Abreviaturas

MM: Mieloma múltiple

HNGG: Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología

MGUS: Gammapatía monoclonal de significado incierto

SMM: Mieloma múltiple latente

Ig: Inmunoglobulina

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IgD: Inmunoglobulina D

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleucina

ISS: Sistema de estadificación internacional

IMWG: Grupo de trabajo internacional de mieloma

AEC: Aclaramiento endógeno de creatinina

AMO: Aspirado de médula ósea

CRAB: Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones líticas

M: Proteína monoclonal

FISH: Técnica de hibridación molecular in situ

VGI: Valoración geriátrica integral

MO: Médula ósea

GEP: Gene expression profiling

AVD: Actividades de vida diaria

AIVD: Actividades instrumentales de vida diaria

Rd: Lenalidomida – dexametasona

VRD: Bortezomib – lenalidomida y dexametasona

VTD: Bortezomib – talidamida y dexametasona

VCD: Bortezomib – ciclofosfamida y dexametasona

KRD: Carfilzomib – lenalidomida y dexame



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Tatiana Vargas Fallas, con cédula de identidad 30428 0124, en mi condición de autor del TFG titulado Forma de presentación del Meloma Múltiple en adultos mayores atendidos en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, durante el periodo de enero 2010 a enero 2019

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

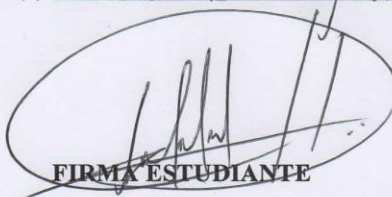
Nombre Completo: Tatiana Vargas Fallas

Número de Carné: B58 173 Número de cédula: 30428 0124

Correo Electrónico: tvargas13@hotmail.com

Fecha: 16/06/2020 Número de teléfono: 83198939

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. David Avilós Chacón


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

1. Capítulo I. Introducción

1.1 Justificación

El Mieloma Múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se acumulan en la médula ósea. Característicamente se presenta en su mayoría en adultos mayores hombres, a pesar de estar presente en todos los grupos étnicos, es mayor en población de color. Hasta un 35% de los diagnósticos se hacen en pacientes mayores de 75 años o más, la edad media de diagnóstico es de 69 años por lo que se espera que la incidencia en los próximos 15 años se duplique, solo el 15% de los casos se presentan en menores de 65 años, además representa el 15% de todas las neoplasias hematológicas en los Estados Unidos.

El Mieloma Múltiple es difícil de diagnosticar, por lo que cuando se tenga sospecha diagnóstica se deben realizar muchas intervenciones partiendo desde una anamnesis y un examen físico completo, además, debemos apoyarnos con pruebas de laboratorio y de imágenes, entre otras.

En la médula ósea de pacientes con Mieloma Múltiple, es necesaria la presencia de células plasmáticas para el diagnóstico y de ellas una característica definitoria de los trastornos de las células plasmáticas es la secreción de inmunoglobulinas monoclonales, a menudo denominada proteína M monoclonal, que puede usarse como marcador de diagnóstico, pero también para el seguimiento de la enfermedad, su componente de cadena pesada y ligera se puede identificar por inmunofijación y cuantificado adicionalmente por electroforesis de proteínas séricas. Además, se debe realizar pruebas de laboratorio adicionales, como un conteo sanguíneo completo en busca de citopenias, frotis de sangre para buscar células

plasmáticas circulantes y pruebas generales de bioquímica como pruebas de función renal, hepática, calcio, ácido úrico, albúmina, DHL, PCR y β 2-microglobulina, la cual cuando se presenta elevada se asocia a mal pronóstico, también proteinuria de 24 horas y de Bence Jones que se encuentra presente hasta en un 70% de los pacientes con Mieloma Múltiple. Específicamente con respecto al deterioro renal, se conoce que es la complicación más común y grave, además la razón principal de mal pronóstico. Estudios previos confirmaron que alrededor del 50% de pacientes de edad avanzada con el diagnóstico de Mieloma Múltiple sufrieron lesión renal, dentro de los principales hallazgos se encontraron depósitos de cadena ligera y trastornos de reabsorción en el túbulo proximal.

La aparición de lesiones renales durante el desarrollo del Mieloma Múltiple sigue siendo el principal obstáculo para la recuperación oportuna. Estudios previos sugieren que la mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple sin lesión renal fue de más de 2 años. Esto se redujo a 1 año en pacientes con daño renal.

El aspirado de médula ósea nos permite la cuantificación de células plasmáticas infiltrantes y realizar estudios citogenéticos, de manera complementaria, se debe solicitar una biopsia por la presencia de enfermedad irregular o por dilución en sangre periférica durante la aspiración, lo que puede llevar a falsos negativos.

De manera tradicional, la enfermedad ósea osteolítica se investiga mediante radiografía esquelética convencional, sin embargo, el uso de tomografía computarizada se practica cada vez más, incluso la resonancia magnética.

Desde el punto de vista clínico esta puede variar desde pacientes asintomáticos donde usualmente el diagnóstico se hace por anomalías de laboratorio, con el llamado sistema

CRAB (hipercalcemia mayor a 11.5 mg/dl, lesión renal con creatinina sérica mayor a 1.73, anemia con hemoglobina menor a 10 g/dl y B refiriéndose a enfermedad ósea como lesiones líticas, osteopenia severa o fractura patológica), hasta síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, malestar general, infecciones recurrentes o pérdida de peso, también síntomas de enfermedad ósea, neuropatía periférica o hiperviscosidad sanguínea. En estos pacientes el examen físico usualmente es normal, sin embargo, es de suma importancia con el fin de lograr un buen diagnóstico y diagnóstico diferencial.

Actualmente las mejoras en el proceso terapéutico y el uso rutinario del trasplante de células madre han llevado a mejoras sustanciales en la supervivencia, sin embargo, han sido más impresionantes en pacientes menores de 65 años, por lo que este manejo no es de primera línea en los adultos mayores, debido al hecho de que el beneficio de trasplante de células madre autólogas sobre la terapia de dosis convencional no ha sido demostrado por ensayos prospectivos aleatorizados. El uso de trasplante de células madre autólogas ha aumentado sustancialmente en pacientes mayores en los últimos años y un número creciente de informes sugieren resultados comparables para pacientes mayores y menores después de dicha intervención. Hasta la fecha ningún régimen de tratamiento ha demostrado ser sostenido y con beneficios en la supervivencia de manera consistentes en pacientes ancianos no elegibles para trasplante y recientemente diagnosticados con mieloma múltiple. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de identificar opciones de tratamiento efectivas para estos pacientes. La mayoría de los regímenes para el paciente mayor o no elegible para trasplante se han construido basándose en el uso de Melfalan y Prednisona. Se ha demostrado que agregar Talidomida, Lenalidomida o Bortezomib, puede presentar mejores resultados para el paciente

adulto mayor con MM. También se plantea la necesidad de reducir dosis según la edad, esto con el objetivo de mejorar la tolerabilidad, sin embargo, se debe recordar que solo la edad es insuficiente para predecir el riesgo de tratamiento.

Las muertes relacionadas con Mieloma Múltiple en general son más altas entre los pacientes de 75 años o más, aumentando de manera importante en pacientes que se consideran frágiles. En adultos muy ancianos y con una mayor carga de comorbilidades, con una resistencia reducida al tratamiento y toxicidad asociada, el tratamiento del Mieloma Múltiple en este grupo de edad requiere un enfoque diferente al de los pacientes más jóvenes para maximizar tanto la calidad como la duración de la vida.

Es de vital importancia tomar decisiones sobre las terapias, intensidad y la duración de estas basándose en el estado funcional del paciente, preferencias personales, las características de la enfermedad y la capacidad del individuo en tolerar la terapia.

En todos los pacientes menores de 80 años que no se consideren frágiles se les debe considerar para trasplante de células madre autólogas, sin embargo, la estratificación del tratamiento se ha basado básicamente en la edad, en la que se realizan ensayos clínicos de estrategias de trasplante versus no trasplante, donde se documenta que el trasplante se realiza con menos frecuencia en adultos entre 65 a 74 años y rara vez en aquellos de más de 75 años. Con este estudio se pretende realizar una caracterización del paciente con diagnóstico de MM en el HNGG en los últimos 10 años, tomando en cuenta puntos como incidencia, la presentación clínica y de laboratorio de estos pacientes, entre otros, con el fin de contar con los hallazgos más frecuentes en nuestra población.

2. Capítulo II. Marco teórico

2.2. Epidemiología

En los últimos años se ha visto un importante aumento en la población adulta mayor, por lo que es esperable que se vea un aumento gradual en la incidencia de pacientes con cáncer y en este caso, de MM (1), debido a que típicamente se presenta en esta población.

Esta patología representa cerca del 1.6% de todos los casos de cáncer y aproximadamente el 10% del total de las neoplasias malignas de origen hematológico en los Estados Unidos. En este mismo país, en el 2015 se estima que se realizaron 28850 nuevos diagnósticos de MM y más de 11000 muertes relacionadas con esta patología. Con respecto a la edad de presentación, la mediana es de 70 años, solo el 15% de los casos se diagnosticaron en personas menores de 65 años, con una sobrevida reportada de 24 meses (2).

Esta patología es extremadamente rara en menores de 30 años con una frecuencia reportada de 0,02% a 0,3% (3).

Alrededor del 70% de los pacientes son mayores de 65 años y aproximadamente el 40% son mayores de 75 años (4).

Si bien es cierto, en términos generales no tiene predilección por áreas geográficas, se observa una mayor incidencia en regiones de Europa y América. La incidencia en los países del norte de Europa es similar a la reportada en los Estados Unidos, mientras que es 4 veces más baja en Asia. En todas las poblaciones se ve un ligero predominio en los hombres (5).

Según el grupo étnico, es más frecuente en etnia negra con una incidencia dos veces mayor en comparación con los blancos y se presentan a una edad más temprana (2).

En las personas mayores de 80 años la incidencia de MM es de solo 40 por cada 100000 (5). Esta patología se puede presentar con una gran cantidad de características clínicas, sin embargo, hasta un 40% de los pacientes se presenta con lesión renal aguda inexplicable, fracturas o hipercalcemia, sin embargo, la lesión renal es de las complicaciones más comunes y graves, además, la razón principal de mal pronóstico en estos pacientes. Estudios previos confirman que aproximadamente el 50% de los pacientes de edad avanzada presentan lesión renal, además se sugiere que la mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes con MM sin lesión renal es de más de 2 años, esto se redujo a un año en pacientes que si presentan esta complicación. En un paciente de edad muy avanzada la clínica puede orientar a diferentes etiologías por lo que se debe realizar una evaluación detallada, además se puede ver un importante retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de alrededor de 6 meses, incluso se calcula que hasta un 50% de los pacientes con diagnóstico de MM realizaron mínimo 3 visitas a un médico para obtener una referencia a un especialista (6).

Otra manifestación es la enfermedad ósea, que ocurre en aproximadamente en dos tercios de los pacientes, en el momento del diagnóstico y casi en el 100% de los pacientes durante su enfermedad (7).

Entre el 1% y 2% de los pacientes al momento del diagnóstico, tienen enfermedad extramedular, mientras que el 8% la desarrolla más adelante en el curso de la enfermedad. Casi todos los pacientes con MM evolucionan desde una etapa premaligna asintomática denominada gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), la cual está presente en el 3% de la población mayor de 50 años y presenta una progresión a MM o malignidad relacionada de 1% por año. Algunos pacientes presentan un estadio premaligno

intermedio asintomático llamado MM latente, los cuales progresan a MM en una tasa aproximadamente de 10% por año durante los primeros 5 años, luego de 3% en los 5 años siguientes y de un 1% posteriormente, esto influenciado por el tipo de enfermedad citogenética subyacente.

Con el tratamiento estándar, la tasa de supervivencia media de 5 años es de aproximadamente 40% en pacientes mayores y de 68% en pacientes jóvenes, una supervivencia mayor a 10 años solo ocurre en el 4 o 5% de los casos (8).

Se ha informado que la mediana de supervivencia en los pacientes con MM antes de 2000 era 12 meses y luego de este año es de 24 meses, esto con el ingreso de terapias modernas, sin embargo, se observó que el beneficio es mayor en pacientes menores de 60 años, esto posiblemente por la toxicidad y posibles complicaciones (3).

2.3. Factores de riesgo

En la mayoría de estos pacientes, no se detectan factores de riesgo claros, sin embargo, se cree que la exposición a radiaciones ionizantes, agroquímicos, pesticidas o productos petroquímicos, aumentan el riesgo, también se ve una mayor incidencia de esta patología en pacientes con artritis reumatoide y obesidad. También los pacientes con MGUS desarrollan MM con un riesgo de 1% anual, en el caso de SMM la progresión es de 10% por año en los primeros 5 años, además si se documenta IgG no G, altos niveles de proteína monoclonal, cadena ligera anormal el riesgo de la progresión es mayor (9)(2).

2.3. Patogenia

El MM es una neoplasia maligna de células plasmáticas, las cuales se acumulan en la médula ósea y además con una sobreproducción de una proteína monoclonal. El proceso de la enfermedad es insidioso y se producen daños en los órganos terminales que ocurren a lo largo de los años.

La proteína monoclonal producida por estas células plasmáticas es una inmunoglobulina anormal (Ig G, M o A, raramente Ig E o D), o también proteína de cadena ligera (kappa o lambda), esto como consecuencia produce hiperviscosidad y daño a órganos terminales como lo son fracturas patológicas secundarias a daño óseo, también dolor, osteoporosis e hipercalcemia, la invasión de la médula ósea lleva a presentar anemia y cambios a nivel del sistema inmune que predispone a infecciones recurrentes (2).

La fisiopatología específica sigue siendo desconocida, sin embargo, el notable aumento del MM y MGUS en los adultos mayores sugiere un proceso fundamental relacionado con la función inmune y el envejecimiento, sin lograr encontrar nada a favor de esto (10).

Desde el punto de vista oncogénico, los eventos parecen ocurrir en el centro germinal, probablemente durante los procesos de cambio de clase de isotipo e hipermutación somática, que son propensos a la mutación. Debido a que MGUS y el MM latente, también llevan estas mutaciones iniciales sugiere que son necesarias, pero no suficientes para explicar la patogenia del MM.

Se cree que los eventos oncogénicos tardíos ocurren en la médula ósea, luego de que el clon del cáncer fundador está completamente diferenciado en una célula plasmática de larga

duración, según estudios realizados se sugiere que la célula madre del MM puede ser CD1381.

En el caso de MGUS, se lograron identificar factores predictivos de laboratorio y clínicos de evolución a MM, la base molecular de esta transformación aún no está clara, sin embargo, se pueden mencionar presencia de anomalías citogenéticas, aneuploidía del ADN, isotipo no IgG y cuantificación de proteínas monoclonales de más de 1.5 g/l. Existen factores de riesgo similares en el caso de SMM, pero en este caso en particular se debe llevar un control más estrecho por tener un porcentaje mayor de progresión a MM (11).

El papel del microambiente de la médula ósea, en la supervivencia, proliferación y resistencia a la terapia en el MM está bien establecido; y aunque es un planteamiento atractivo, su papel en el fomento de la evolución de MGUS o SMM a MM aún no se comprueba.

2.4. Presentación clínica

El MM se puede clasificar como sintomático o asintomático, esto va a depender de la ausencia o presencia de disfunción orgánica o tisular relacionada con dicha patología, los cuales pueden incluir hipercalcemia, enfermedad renal, anemia y enfermedad ósea. Es de importancia saber que hasta un 34% de los pacientes pueden estar asintomáticos y presentarse con anomalías de laboratorio de manera incidental como son alteraciones en creatinina, proteína total, calcio y hemoglobina.

Estos pacientes se pueden presentar con síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, malestar general, astenia, infecciones recurrentes o pérdida de peso, también síntomas de

enfermedad ósea (dolor por fractura, compresión de la médula espinal), neuropatía periférica o síntomas secundarios a hiperviscosidad como disnea, isquemia cerebral transitoria, hemorragia retiniana y trombosis venosa profunda (2).

Existe una amplia gama de posibles manifestaciones clínicas que puede presentar un paciente con MM, a continuación, se discutirán los hallazgos más frecuentes descritos en la literatura:

2.4.1. Anemia

Es la manifestación más frecuente, se presenta entre un 40 a un 73% de los pacientes en el momento del diagnóstico, de estos hasta un 82% presentan fatiga por lo que se debe valorar tratar en casos necesarios, generalmente el nivel de hemoglobina es fijado en 12g/dl por lo que valores menores a esto tanto en hombres como en mujeres, es diagnóstico de anemia, generalmente se relaciona con la infiltración de la médula ósea o por disfunción renal (6) (9) (12).

2.4.2. Enfermedad ósea

Se desarrollan casi en un 80% de los pacientes con diagnóstico reciente de MM, secundario a esto hasta un 58% de los pacientes manifiesta dolor óseo (9).

Aproximadamente el 60% de los pacientes con esta patología, desarrollan una fractura durante el curso de la enfermedad, las cuales son complicaciones graves de la enfermedad ósea y se relacionan con una reducción en la supervivencia (13)(14).

Con respecto al mecanismo de la enfermedad ósea, se documenta que las células plasmáticas inducen alteraciones en el microambiente de la médula ósea y establecen una retroalimentación positiva con ciclos viciosos que favorecen la supervivencia de estas, además se ha demostrado que la cantidad de osteocitos viables en estos pacientes se reduce en comparación con los controles sanos y esto se correlaciona con la extensión de la enfermedad ósea, debido a que se ha informado recientemente que la apoptosis de los osteocitos es crucial para modificar el microambiente de la médula ósea y se crea un estado que favorece el crecimiento de las células plasmáticas. También se produce un incremento en los precursores de osteoclastos que lleva a la resorción ósea local, en paralelo se inhibe la diferenciación de osteoblastos que contribuye aún más al proceso de la enfermedad ósea.

Específicamente la función de los osteoclastos en el MM se plantea que refuerzan el crecimiento y supervivencia de las células del MM, al adherirse las células del MM a los osteoclastos se ve un incremento en las concentraciones de IL-6 y de osteopontina (participa en varios episodios fisiológicos y patológicos como la adhesión, angiogénesis, apoptosis y metástasis tumoral), estos junto con promotores de crecimiento de las células de MM, contactan las células plasmáticas con los osteoclastos, lo que demuestra que las interacciones de esto aumenta el crecimiento y la supervivencia de las mismas, formando un círculo vicioso que destruye el hueso y expande el daño medular, la activación de los osteoclastos es secundario a una desregulación del sistema RANK/RANK-L/OPG. La unión de los dos primeros promueve la maduración y activación de osteoclastos, en el caso de OPG, codifica un gen único en el cromosoma 8q24, bloqueando la interacción RANK-L/RANK, por lo tanto, inhibe la diferenciación y función osteoclástica, por lo que el equilibrio entre la

expresión de RANK-L y OPG determina la actividad osteoclástica con esto la subsecuente resorción ósea.

En el caso de la función osteoblástica, Silvestris y su grupo demostraron que los osteoblastos entran en apoptosis por la invasión de células plasmáticas, lo que reduce la formación ósea, en estudios recientes se demostraron que las células del MM producen DKK1, la cual es una proteína capaz de inhibir la vía de señalización de Wnt, decisiva para la diferenciación de osteoblastos. En el MM, las lesiones óseas no muestran formación de hueso nuevo (15)(16). Si bien es cierto la radiografía convencional ha sido históricamente la técnica de imagen estándar durante muchos años, tienen varias limitaciones para que una lesión lítica sea evidente, es necesario perder el 30% del hueso trabecular, además que presenta dificultad para evaluar ciertas áreas como escápula, costillas, esternón, pelvis y columna vertebral, incapacidad para distinguir fracturas vertebrales secundarias a osteoporosis benignas de las fracturas relacionadas con malignidad, además es un estudio limitado para evaluar la respuesta al tratamiento como resultado de la baja sensibilidad. Los sitios más afectados son las vértebras en un 65%, arcos costales 45%, cráneo 40%, hombros 40%, pelvis 30%, huesos largos 25% (7) (17).

En los casos que se genere duda se puede plantear el uso de tomografía computarizada, la cual tiene mayor sensibilidad, sin embargo, tampoco puede detectar lesiones difusas y osteopenia, además no se puede utilizar para valorar respuesta al tratamiento. Otra herramienta con la que se cuenta es la resonancia magnética, la cual permite visualizar la cavidad medular y valorar directamente el grado de infiltración celular antes que la destrucción ósea sea visible en radiografías, también se puede utilizar para predecir el riesgo

de fractura como lo es en el caso de pacientes con más de 10 lesiones detectadas en columna, presentan de 6 a 10 veces más riesgo de fractura que los que presentan menos de 10 lesiones (17).

2.4.3. Lesión renal

Está presente entre un 20 a 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico de estos alrededor del 25% evidencian concentraciones plasmáticas de creatinina mayores a 2 mg/dl, el restante presenta concentraciones menores por lo que también se debe evaluar el aclaramiento endógeno de creatinina, su origen es multifactorial pero es principalmente como resultado de daño tisular directo por exceso de proteína, deshidratación, hipercalcemia o por el uso de nefrotóxicos, de estos entre un 10 a 15% de los pacientes van a necesitar diálisis, (9) (12).

El IMGW, define la enfermedad renal como un deterioro agudo de la función renal, el cual se puede medir con creatinina sérica mayor o igual a 2 mg/dl o un AEC menor o igual a 40 ml/min, sin necesidad de comprobación con histología renal. La lesión renal puede además manifestarse clínicamente con anemia, astenia, oliguria y manifestaciones de síndrome urémico, esta tiene un efecto significativo en la supervivencia general de estos pacientes, un estudio en España encontró que los pacientes con lesión renal aguda tenía una mediana de sobrevida de 8.6 meses, mientras que los pacientes que nunca desarrollaron esta complicación tenían una mediana de 34.5 meses, también se documentó que el mal pronóstico era reversible si la función renal se restauraba. Los resultados fueron similares a

un estudio de un grupo Nórdico, en pacientes con creatinina normal tuvo una mediana de supervivencia de 36 meses, frente a 18 meses en pacientes con daño renal moderado. Se debe considerar que pacientes con MM asociado a insuficiencia renal puede presentar mayores complicaciones con ciertas quimioterapias (18) (12).

2.4.4. Infecciones recurrentes

El riesgo de infecciones aumenta con la enfermedad activa, pero disminuye con la respuesta a la terapia.

La mayor susceptibilidad a las infecciones en MM es multifactorial, donde se puede mencionar las siguientes (19):

- Disminución de la síntesis de inmunoglobulinas no involucradas
- Desequilibrios de CD4 / CD8
- Oponización defectuosa
- Disminución de la adhesividad de los granulocitos.
- Deterioro de la migración de leucocitos
- Deterioro de la función renal
- Granulocitopenia inducida por quimioterapia
- Tratamiento con glucocorticoides (particularmente dosis altas de dexametasona)

La Neumonía neumocócica se considera el proceso infeccioso clásico relacionado con el MM, sin embargo, otras bacterias como estreptococos y estafilococos son muy frecuentes en esta población, otros gérmenes relacionados son haemophilus y herpes zoster (12).

Hasta un 10% de los pacientes con mieloma muere secundario a un proceso infeccioso, dentro de los 60 días posteriores al diagnóstico, esto es debido a déficit en la inmunidad celular y humoral, por lo que se trata de manera profiláctica a los pacientes en quimioterapia con fluconazol y aciclovir, en el caso de profilaxis antibacteriana en la actualidad no se cuenta con adecuada evidencia. La Claritromicina tiene algunas propiedades anti-mieloma y se ha utilizado de forma experimental en algunos regímenes, además proporciona profilaxis antibacteriana. En el caso de neutropenia se puede utilizar el factor estimulante de colonias de granulocitos (6) (20) (21).

2.4.5. Hipercalcemia

Esta se identifica entre un 18 a un 30% de los pacientes con MM, en el momento del diagnóstico, aproximadamente un 13% de los pacientes presenta concentraciones de calcio mayores a 11 mg/dl (no se especifica si este valor es con calcio corregido según hipoalbuminemia, sin embargo, se supone que si), de esto podemos traducir que las manifestaciones clínicas más frecuentes secundarias a esto son fatiga, estreñimiento, náuseas, sed, confusión, además, por precipitación de calcio en los túbulos renales el daño renal se ve exacerbado (12).

2.4.6. Otras manifestaciones menos frecuentes

Hasta un 5% de los pacientes con diagnóstico de MM, puede presentar compresión de nervios raquídeos en el transcurso de la enfermedad, las manifestaciones clínicas van a depender del sitio, extensión y velocidad de desarrollo de la compresión.

El diagnóstico y el inicio del tratamiento no debe sobrepasar 24 horas, debido a que se trata de una emergencia (12)(19).

La afectación del MM a nivel intracraneal es extremadamente raro. Los plasmacitomas intracerebrales primarios son muy raros y pueden estar asociados con sangrado intratumoral (19).

Aproximadamente un 15% de los pacientes con MM, presenta amiloidosis con las consecuencias esperables como lo son insuficiencia cardíaca, lesión renal y neuropatía. Esta entidad se considera un factor de mal pronóstico, por lo que se debe mantener la sospecha clínica (12) (22).

Aproximadamente entre un 1% y 2% de los pacientes tienen enfermedad extramedular en el momento del diagnóstico inicial, mientras que el 8% la desarrolla en el curso de la enfermedad se considera una entidad altamente agresiva con pobre respuesta a tratamiento con una sobrevida más corta al igual que las manifestaciones cutáneas que se presentan en menos del 1% (15) (20) (23).

2.5. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Para realizar el diagnóstico de MM se necesitan criterios clinicopatológicos, lo que puede retrasar y hacer difícil llegar a un diagnóstico definitivo, para este se requiere la presencia de 10% o más células plasmáticas clonales a nivel de un AMO o diagnóstico de un plasmocitoma positivo por biopsia, en el caso de MM no secretor se necesita al menos la presencia de un 30% de células plasmáticas en el AMO, asociado a uno o más eventos definitorios de MM, los cuales están establecidos por el sistema CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones líticas en hueso) (11) (25) (26) (2).

La presencia de una proteína monoclonal (M) en suero o en orina es una característica cardinal en esta patología, pero se encuentra solo en el 82% de los pacientes que se les realiza electroforesis de proteínas séricas, si se agrega inmunofijación la sensibilidad aumenta al 93% y a un 97% con la realización de detección de cadena ligera en sangre o en orina de 24 horas. Por lo que en la actualidad si se sospecha de MM se recomienda realizar una electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación sérica y un análisis de cadena ligera en sangre o en orina (26).

Hasta en un 50% de los casos la proteína M es tipo IgG, 20% IgA, inmunoglobulina de cadena ligera en un 20%, 2% en el caso de IgD y aproximadamente 0.5% con los de IgM. En el 2% a 3% de los pacientes con MM no tienen proteína M detectable, a estos se les conoce como MM no secretor (25) (26) .

Se propone que la evaluación inicial requerida para realizar el diagnóstico de MM, incluya:

- Recuento celular sanguíneo completo
- Medición de calcio sérico
- Cuantificación de inmunoglobulinas
- Niveles de creatinina
- Electroforesis de proteínas séricas y urinarias con inmunofijación
- Cadenas libres en suero
- Aspirado y biopsia de MO
- Estudios de imágenes como tomografía computarizada de cuerpo entero en bajas dosis, resonancia magnética, o mínimo una radiografía simple.

En el 2014, IMGW actualizo los criterios diagnósticos. Se agregan 3 biomarcadores altamente específicos (células plasmáticas clonales en MO de 60%, relación de cadenas ligeras en suero mayor a 100 y una lesión ósea focal por resonancia magnética), lo que representa un cambio importante, debido a que permite realizar diagnósticos e inicio de terapia antes de que se presente daño a órgano final (26).

Los criterios que presenta el IMGW para el diagnóstico de MM y trastornos relacionados son los siguientes (15) (26) (7) (27):

- MGUS no IgM: debe cumplir los 3 criterios:
 - o proteína monoclonal sérica menor a 3 gm/dl
 - o células plasmáticas clonales de médula ósea menor a 10%

- o ausencia de daño en el órgano terminal (criterios CRAB), que sean secundarias a la proliferación de células plasmática
- SMM:
 - o Se deben cumplir los siguientes:
 - o proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) mayor o igual a 3 g/dl, o proteína monoclonal urinaria mayor a 500 mg en 24 horas y /o células plasmáticas clonales de médula ósea entre 10% y 60%
 - o ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis
- MM: se deben cumplir ambos criterios:
 - o presencia de mayor o igual al 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o biopsia positiva por plasmocitoma
 - o al menos uno de los siguientes criterios definitorios de mieloma:
 - evidencia de daño a órgano terminal que se pueda atribuir al trastorno de proliferación celular, como lo son:
 - hipercalcemia: calcio sérico mayor a 0,25 mmol/L (mayor a 1 mg/dl) más alto que el límite superior o mayor a 2,75 mmol/L (mayor a 11 mg/ dl)
 - lesión renal: aclaramiento de creatinina menor a 40 ml por minuto o creatinina sérica mayor a 177 μ mol/L (mayor a 2 mg/dl)

- Anemia: valor de hemoglobina mayor 2 g/dl por debajo del límite inferior de lo normal o un valor de hemoglobina menor a 10 g/dl
 - lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía esquelética, en tomografía o tomografía por emisión de positrones
 - presencia de células en médula ósea mayor a 60%
 - relación de cadenas livianas mayor a 100 mg/l
 - mayor a una lesión focal en estudio de resonancia magnética (de al menos 5 mm de tamaño)
- MGUS de IGM: debe cumplir los 3 criterios:
 - o Proteína monoclonal IgM sérica menor a 3g/dl
 - o Infiltración linfoplasmocítica de médula ósea menor a 10%
 - o sin evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia que se puede atribuir al trastorno linfoproliferativo subyacente
- Light Chain MGUS:
 - o Se deben cumplir todos los criterios:
 - o relación anormal de cadena ligera (menor 0,26 o mayor 1,65)
 - o nivel aumentado de la cadena ligera involucrada (aumento de cadena ligera Kappa en pacientes con relación mayor 1,65 y aumento de cadena ligera en pacientes con relación menor 0,26)

- o ausencia de expresión de inmunoglobulina de cadena pesada en inmunofijación
- o ausencia de daño en el órgano terminal que se pueda atribuir a la proliferación de células plasmáticas
- o células plasmáticas clonales en la médula ósea menor a 10%
- o proteína monoclonal urinaria menor a 500 mg en 24 horas
- Plasmocitoma solitario: se deben cumplir los 4 criterios:
 - o biopsia positiva de lesión solitaria de hueso o tejido blando con evidencia de células plasmáticas clonales
 - o estudio de médula ósea normal (sin evidencia de células plasmáticas clonales)
 - o estudio esquelético con resonancia o tomografía de columna o pelvis normal (excepto la lesión solitaria primaria)
 - o ausencia de daño en el órgano terminal (CRAB), que se pueden atribuir a trastorno proliferativo de células linfo-plasmáticas

Dentro del diagnóstico diferencial podemos mencionar Gammapatía monoclonal de significado incierto, Amiloidosis primaria, Macroglobulinemia de Walderström, Enfermedad por depósito de cadenas ligeras, Hiperparatiroidismo, Enfermedad hepática, Procesos infecciosos, Enfermedades inflamatorias crónicas, Plasmocitoma solitario, otras enfermedades o síndromes linfoproliferativos, algunos tipos de carcinoma, enfermedades del tejido conectivo se debe complementar con historia clínica, examen físico y estudios de gabinete según corresponda para poder llegar al diagnóstico definitivo (12).

2.6. Complicaciones relacionadas con el Mieloma Múltiple

Podemos agrupar las complicaciones de la manera siguiente:

2.6.1. Complicaciones hematológicas

La anemia es la complicación hematológica más común en pacientes con MM. Alrededor del 10% y el 35% de los pacientes tienen un nivel de hemoglobina menor a 8 g/dl y 9 g/dL, respectivamente. Está asociada con pérdida de calidad de vida y es de causa multifactorial (19).

La granulocitopenia severa y la trombocitopenia al momento del diagnóstico son raras, se han informado que se presenta en aproximadamente un 10% en estos pacientes, con insuficiencia de MO, además otras complicaciones menos frecuentes son el síndrome de hiperviscosidad y sangrados significativos (29) (19).

2.6.2. Complicaciones infecciosas

Hasta en un 15% de los pacientes, la forma de presentación es una infección bacteriana al momento del diagnóstico de MM.

Las complicaciones infecciosas siguen siendo la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes y en pacientes con enfermedad avanzada es con frecuencia la causa de muerte. Dentro de los 2 primeros meses después de iniciar el tratamiento se presenta el mayor riesgo de infección, también en pacientes con recaída o enfermedad refractaria, esto se puede complicar cuando la quimioterapia produce granulocitopenia severa o con dosis altas de

glucocorticoides. En un estudio de más de 3000 pacientes con MM, Augustson y compañeros de trabajo observaron que el 45% de las muertes prematuras (dentro de los 6 meses) se debieron a infecciones. En el caso de pacientes que asocian lesión renal, se ve un aumento en la incidencia de complicaciones de este tipo.

Ante la sospecha de un proceso infeccioso en esta población, se debe iniciar tratamiento de manera empírica contra bacterias encapsuladas y microorganismos Gram negativos, con respecto a la profilaxis en pacientes que se van a someter a tratamiento generalmente con Trimetoprima-Sulfametoxazol y profilaxis de varicela zoster con Aciclovir durante la inducción y un año después del tratamiento, también la vacunación contra neumococo, particularmente en pacientes con mieloma IgG con niveles elevados de proteína M en suero (19) (21).

2.6.3. Complicaciones óseas

La principal complicación clínica de los pacientes con MM está relacionada con la afectación esquelética. Así, el 70% de los pacientes con MM tiene lesiones óseas líticas con o sin osteoporosis, mientras que un 20% adicional tiene osteopenia grave sin lesiones líticas.

Los sitios más frecuentes de afectación esquelética con riesgo potencial de complicaciones graves incluyen vértebras, esternón, costillas, pelvis, húmero y fémur proximales.

Debido a esto, se pueden presentar fracturas patológicas, donde se debe valorar la necesidad de intervención ortopédica, radioterapia (lesiones extensas), incluso, se debe plantear abordajes ortopédicos profilácticos, lo anterior usualmente en lesiones de huesos largos, pero

cuando se presentan en vértebras o fracturas por compresión o dolor óseo severo, se puede plantear la necesidad de vertebroplastia o cifoplastia (19).

2.6.4. Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas más comunes en pacientes con MM son compresión de la médula espinal, compresión de la raíz nerviosa, plasmacitomas intracraneales, afectación leptomeníngea, neuropatía periférica.

La compresión de la médula espinal de un plasmocitoma que surge de un cuerpo vertebral es la complicación neurológica más frecuente y grave en la MM, que ocurre en 10% a 20% de los pacientes, los sitios más afectados son la columna dorsal, seguido de región lumbar y sacra (19).

La participación del sistema nervioso central (SNC), con la detección de células plasmáticas en el líquido cefalorraquídeo, es muy inusual.

La neuropatía periférica clínicamente relevante en el momento del diagnóstico es poco frecuente, pero se puede desarrollar en el transcurso de la enfermedad (19).

2.7. Clasificación y estadificación del Mieloma Múltiple

El MM se puede clasificar según la proteína que secreta en IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, de cadenas ligeras y en no secretor.

La clasificación de Durie-Salmon se utiliza en prácticamente todo el mundo desde 1975, esta se correlaciona de manera directa con los rasgos clínicos de cada paciente de manera

individual, sin embargo, no divide realmente los grupos de riesgo, por lo que ha caído en desuso. Los pacientes en estadio I sufren de mieloma indolente o asintomático y los pacientes en estadios II y III, se clasifican como mieloma activo o sintomático.

El IMWG en el 2005 concluyeron que la combinación de β -2-microglobulina y albumina séricas representan el mejor poder de predicción, por lo que basados en su bajo costo y fácil de reproducir, el ISS es el que más se utiliza en la actualidad, el cual se detalla a continuación (28) (12) (20):

- Estadio I: β -2-microglobulina sérica $<3.5\text{mg/dl}$ y albúmina sérica $\geq 3.5\text{ g/dl}$ (sobrevivencia media en meses de 62)
- Estadio II: β -2-microglobulina sérica $<3.5\text{mg/dl}$ y albúmina sérica $< 3.5\text{ g/dl}$ o bien, β -2-microglobulina $3.5\text{-}5.5\text{ mg/dl}$ (supervivencia media de 45 meses)
- Estadio III: β -2-microglobulina $\geq 5.5\text{ mg/dl}$ (con una supervivencia media de 29 meses)

Otra manera en que se puede clasificar el MM, es de acuerdo con el riesgo genético utilizando la técnica de hibridación molecular in situ (FISH) y las características citogenéticas identificadas en las células de mieloma extraídas, lo anterior es importante para el tratamiento a seguir (12).

Recientemente se desarrolló un sistema de clasificación de riesgo, el cual se basa en el perfilamiento de expresión genética basada en microarreglos denominados GEP por sus siglas en inglés gene expression profiling, la cual se ha usado en estudios clínicos lo que logró demostrar que alrededor del 15% de los pacientes con diagnóstico de MM presentan algún rasgo de alto riesgo (12).

2.8. Evaluación del paciente y valoración geriátrica en Mieloma Múltiple

Debido a la alta heterogeneidad de los pacientes adultos mayores y la mayor incidencia del MM en esta población, este subconjunto de pacientes necesita atención particular, por lo que se necesitan herramientas adecuadas para dicho fin. Hace unos años, los pacientes con esta patología se definían comúnmente como frágiles si eran mayores de 75 años basándose solo en la edad, por lo que estos pacientes podrían ser subtratados (4). Sin embargo, la población mundial está envejeciendo rápidamente y nos vemos cada vez más expuestos a tomar decisiones que busquen el beneficio de esta población. Una VGI ofrece una mejor guía para la toma de decisiones con respecto al manejo del paciente adulto mayor, esto junto con el juicio clínico es de gran importancia, haciendo especial énfasis en sobre vida y posibles efectos adversos que el paciente pueda presentar. Un enfoque que combine edad, estado funcional y comorbilidades, se asocia con supervivencia y toxicidad lo que podría ser útil para guiar tanto la dosificación como ajustes para el tratamiento de esta población (1)(29).

Hoy en día se cuenta con herramientas valiosas para la VGI con respecto a diferentes tipos de cáncer, sin embargo, la mayoría no son específicas para MM. Podemos citar por ejemplo el índice de comorbilidad de Charlson o el índice de Kaplan-Feinstein, sin embargo, aún no se determina cuál es la mejor herramienta para esta patología. El IMWG, desarrolló una puntuación de fragilidad que incluye edad, estado funcional basal y cognitivo, además, comorbilidades, la cual demostró que su puntaje podría predecir el pronóstico en la supervivencia general, lo que permite enfocarse mejor en la viabilidad de diferentes tratamientos para esta población, según este puntaje se pueden identificar 3 grupos de

pacientes que son los pacientes Fit (puntuación =0), intermedio (puntuación =1) y pacientes frágiles (puntuación mayor o igual a 2) (4) (1) (30), según se detalla a continuación:

- Edad menor a 75 años confiere un puntaje de 0 puntos, entre 75 a 80 años un punto y mayores de 80 años 2 puntos
- Índice de Charlson menor o igual a 1, no se dan puntos, mayor o igual a 2 un punto, AVD mayor a 4 no se le da puntaje, menor o igual a 4 se le da un punto, AIVD mayor a 5 sin puntuación, menor o igual a 5 se le da un punto

Según lo anterior, se clasifican en:

- 0 puntos: FIT
- 1 punto: Intermedio
- Mayor o igual a 2: frágil

En los pacientes clasificados como frágiles, se asoció una mayor mortalidad unida a un aumento en la toxicidad, suspensión de fármacos y progresión de la enfermedad, además, el estado de fragilidad aumentó el riesgo de muerte hasta tres veces (30).

Más allá del juicio clínico de los médicos, cada día se cuenta con más herramientas útiles para el manejo de los pacientes adultos mayores, donde se obtiene información cuantificable y reproducible sobre esta población. Esto es relevante para dar el mejor tratamiento posible y tratar de evitar aplicar terapias menos efectivas en nuestra población, además los expertos en cáncer han reconocido que tratar al paciente solo basándose en la edad es insuficiente para elegir estrategias óptimas de terapia, sin embargo, aún se siguen dando límites de edad lo que lleva a que los adultos mayores a menudo estén excluidos de ensayos clínicos (1).

Un análisis donde se agruparon 869 pacientes tratados prospectivamente en tres ensayos clínicos, documentaron que las herramientas más útiles son índice de Katz, Lawton y el índice de Charlson (6).

En el caso de pacientes mayores de 80 años, existe una clara necesidad de reunir más evidencia prospectiva, además se debe desarrollar y validar nuevos sistemas de puntuación que puedan guiar la práctica en el futuro. El médico tratante debe tener en cuenta la edad, el estado de rendimiento físico, una herramienta para VGI, además, las opiniones del paciente y de su familia en el momento de planificar el tratamiento, con el objetivo de mantener o mejorar la calidad de vida de estos pacientes (31).

El paciente se debe abordar desde un punto de vista cuadrifuncional tomando en cuenta la esfera médica, cognitiva, social y basal. El estudio del deterioro cognitivo requiere una consideración especial por varias razones tanto para predecir el riesgo de desarrollo de delirio, como mal apego al tratamiento en pacientes que se autoadministran los tratamientos. La cognición puede evaluarse utilizando instrumentos tales como el Minimental, el Reloj, MOCA, entre otros, uno de los principales objetivos es la participación de los pacientes en la toma de decisiones al momento del tratamiento (32).

Diagnosticar y tratar el MM en los adultos mayores es un verdadero desafío, se debe enfocar en cuando y en qué tan agresivo debe ser el tratamiento, por lo que se considera esencial para el manejo de estos pacientes un equipo multidisciplinario para obtener el mejor beneficio. Siempre es necesario individualizar a cada paciente y buscar minimizar los efectos adversos, además es de suma importancia aumentar el reclutamiento de pacientes adultos mayores a ensayos clínicos con el objetivo de tener mejor evidencia y con esto poder tomar mejores

decisiones sobre estrategias de tratamiento tanto por el personal médico como por el propio paciente (6).

2.9. Tratamiento

La mayoría de las prácticas en oncología médica son en gran medida basadas en los resultados de estudios clínicos juiciosos, sin embargo, la mayoría de los pacientes inscritos son generalmente más jóvenes y posiblemente más saludables que el típico paciente geriátrico frágil con la misma patología neoplásica. Se estima que del total de los pacientes que reciben tratamiento para una neoplasia, el 10% son mayores a 75 años y de estos el 40% son frágiles, además, no se cuenta con evidencia de que el cáncer es más o menos resistente al tratamiento en pacientes mayores, o que este grupo poblacional presente MM de manera más agresiva, por lo que la edad como tal, teóricamente no debe excluir ningún enfoque terapéutico, sin embargo, en un estudio realizado por Mileschkin y Prince¹³, que buscaban una relación con la edad y el pronóstico en pacientes con MM se documentaron que factores como comorbilidad, estado de rendimiento, disminución de la reserva fisiológica, apoyo social y un posible subtratamiento, son causa de una menor sobrevida y mayor complicaciones en esta población (30) (33).

Ningún agente resulta efectivo en monoterapia debido a que por sí solos no son capaces de lograr la remisión o respuesta verdadera y duradera, por lo que el tratamiento en combinación de varios fármacos y terapias ha demostrado mejores resultados, debido a que se ataca las células de MM por diferentes vías, en la última década se han logrado avances significativos

en el descubrimiento de nuevos agentes. Se debe individualizar para lograr la mejor elección de tratamiento en cada paciente basándose en factores como estadio de la enfermedad, basal del paciente, red de apoyo, rasgos genéticos, función renal, comorbilidades, entre otros, además, se debe tomar en cuenta las preferencias del paciente (12)(34).

Se consideran aspectos críticos en el momento de tomar la decisión del manejo que se les va a dar a los pacientes la edad y el estado funcional de los mismos. Generalmente los pacientes menores de 65 años y con un buen estado funcional se consideran legibles para trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Algunos autores sugieren contraindicaciones relativas para dicho tratamiento como lo son edad mayor a 70 años, ECOG mayor o igual a 2, escala de comorbilidad de Charlson elevado, nivel sociocultural bajo, entre otros (12).

Las fases más importantes del tratamiento son la terapia inicial, trasplante de células madre (en el caso de ser elegible), consolidación, terapia de mantenimiento y tratamiento de recaída (2).

Cuando se considera que un paciente es elegible para trasplante, recibe aproximadamente 4 ciclos de terapia inicial, seguido de la recolección de células madre y posterior a esto el trasplante. En el caso de los pacientes no candidatos para trasplante, generalmente se tratan de 12 a 18 meses (26).

2.9.1. Terapia inicial

Esta fase del tratamiento varía de un país a otro, según la disponibilidad de las drogas en cada nación. Los regímenes más comunes utilizados en el tratamiento de MM recién

diagnosticados son lenalidomida, dexametasona (Rd), bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD), bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) y bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD).

En un estudio aleatorizado reciente, se logró extraer que la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general fueron significativamente superiores con VRD en comparación con Rd, otros estudios han informado tasas de respuesta superiores con VTD en comparación con otros regímenes de dobles, incluso se considera superior a VCD, por lo que VRD o VTD son los regímenes preferidos para terapia inicial en pacientes elegibles para trasplante (26).

El régimen de dosis bajas de dexametasona (40 mg una vez por semana) se prefiere en todos los regímenes con el objetivo de minimizar la toxicidad; en un estudio realizado por el Grupo Oncológico del este, se logró documentar una toxicidad significativamente más baja y con una mayor supervivencia general. Recientemente el bortezomib, en horario de una vez por semana SC, se prefiere en todos los regímenes, debido a que estudios han revelado que la neurotoxicidad puede disminuir de manera considerable (26).

En los pacientes no aptos para trasplante, el tratamiento de primera línea son combinaciones orales de melfalán, prednisona y se agrega algún agente nuevo. Algunos de los esquemas básicos de primera línea para estos pacientes son (12):

- Lenalidomida asociado a dosis bajas de dexametasona
- Melfalán, prednisona más Bortezomib
- Melfalán, prednisona más lenalidomida

- Melfalán, prednisona más talidomida
- Bortezomib asociado a dexametasona
- Otros regímenes menos empleados son:
- Melfalán asociado a prednisona
- Dexametasona
- Doxorrubicina liposomal, con vincristina más dexametasona
- Talidomina con dexametasona
- Vincristina, doxorrubicina con dexametasona

Antes del 2007, se consideraba de primera línea en adultos mayores el tratamiento con melfalan y prednisona, esto en los que no son elegibles para trasplante de células madre. Con la introducción de talidomida, bortezomib y lenalidomida, como parte del tratamiento de primera línea se ha observado una mejora en la tasa de respuesta sin aumentar sustancialmente la toxicidad (32).

Debido a los cambios a nivel del metabolismo de los fármacos, secundarios al envejecimiento, los pacientes mayores de 65 años generalmente no son elegibles para el tratamiento con dosis altas de melfalan (200 mg/m²), seguido de trasplante autólogo de células madre, por lo que los ensayos clínicos relacionados a esta intervención se han llevado a cabo principalmente en pacientes menores de 65 años (35).

Badros et, evaluó la toxicidad en AM de melphalan con dosis altas o intermedias donde se documentó 4 muertes de 25 pacientes de 70 años o más, relacionadas a trasplante utilizando

melfalan a dosis altas, por lo que se disminuyó la dosis a 140 mg/m², donde la mortalidad se redujo significativamente a 1 de 45 pacientes sin perder eficacia (35).

Basándonos en la clasificación del IMGW en un estudio con 869 pacientes con diagnóstico de MM, se identificaron eventos adversos en el 18% de los pacientes Fit, 22% en el grupo clasificado como pacientes con estado físico intermedio y 30% en pacientes frágiles, además, la incidencia de interrupción del tratamiento a 12 meses fue de un 16.5% en pacientes Fit, 21% en pacientes clasificados en el grupo intermedio y 31% en los pacientes frágiles (12)(30).

2.9.1.1. Pacientes Adultos mayores

En el caso específico para adultos mayores con diagnóstico reciente de MM, los tratamientos estándar utilizados incluyen nueve ciclos de seis semanas de melfalán, prednisona y talidomida, sin embargo, cabe resaltar que la mayoría de estudios que se realizan son con pacientes considerados Fit, mientras que los frágiles usualmente se excluyen de los mismos y menos del 10% de los pacientes son mayores de 75 años (12).

Usualmente pacientes frágiles o mayores de 75 años no se consideran capaces de tolerar un régimen de triplete, por lo que utilizar lenalidomida con dexametasona (Rd) es una opción razonable como terapia inicial, en especial para pacientes de riesgo estándar. En un ensayo grande aleatorizado, se encontró que Rd era superior a melfalan, prednisona y talidomida. El uso de melfalan con regímenes como melfalan, prednisona y talidomida o bortezomib, melfalan y prednisona ha disminuido considerablemente y solo se recomiendan si otros

regímenes no están disponibles. Si se elige Rd, los datos indican que debe administrarse hasta la progresión, en caso de no ser factible, la terapia con VCD puede ser razonable con una duración de 12 a 18 meses, que según opinión de expertos es mejor tolerado, que otros regímenes (26).

2.9.1.2. Mieloma de alto riesgo

El triplete de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRD) ha tenido una alta actividad en los ensayos de fase 2, con estrictas tasas de respuesta completa y enfermedad mínima residual, sin embargo, estos no son estudios de comparaciones aleatorias y existen preocupaciones sobre toxicidad cardíaca en especial con carfilzomib (26).

2.9.1.3. Insuficiencia renal aguda

Se recomienda un régimen de triplete que no requiere un ajuste importante de la dosis como VCD o VTD (26).

2.9.2. Trasplante autólogo de células madre

Esto mejora por completo las tasas de respuesta y prolonga la mediana de supervivencia general, en aproximadamente 12 meses, la elegibilidad se basa en edad, estado de rendimiento y comorbilidades. En Estados Unidos, el límite de edad superior es flexible, incluso hasta 75 años si tienen un buen estado funcional y comorbilidades mínimas (26).

Con respecto a los pacientes que se consideran aptos para someterse a trasplante, los esquemas más utilizados son:

- Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona
- Bortezomib, doxorubicina con dexametasona
- Bortezomib, lenalidomida asociado dexametasona
- Bortezomib, asociado a talidomida con dexametasona
- Lenalidomida con dexametasona

También podemos citar otros regímenes menos prescritos para este grupo de pacientes, como lo son (12):

- Carfilzomib, lenalidomida más dexametasona
- Doxorubicina liposomal, vincristina asociado a dexametasona
- Talidomida con dexametasona

El tratamiento con quimioterapia a dosis altas de melfalan seguido de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es un tratamiento activo y ampliamente utilizado para pacientes con diagnóstico reciente de MM en menores de 65 años, sin embargo, la mayoría de pacientes con MM son mayores de 65 años, no obstante en esta población los resultados son conflictivos incluso en la era de los nuevos agentes como talidomida, bortezomib y lenalidomida (35). Algunos autores en datos recientes sugieren que los pacientes de edad avanzada con un buen estado funcional y con un puntaje de fragilidad bajo, se podrían beneficiar al igual que los pacientes jóvenes de este tratamiento, incluso en mayores de 70 años, por lo que se está utilizando mucho más, sin embargo, otro estudio demostró que los

ensayos aleatorizados realizados en pacientes de edad avanzada no sugieren que los pacientes de este grupo etáreo se beneficien del trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Lo anterior sugiere la necesidad de realizar nuevas investigaciones clínicas en adultos mayores con respecto a este tema.

En un estudio realizado en 31 países europeos entre 1991 y 2010, se observó que la supervivencia mejoró más en pacientes mayores que en jóvenes en los últimos años, sin embargo, debido a que la mayoría de pacientes mayores de 65 años presentan múltiples comorbilidades y puntajes de fragilidad elevados, se debe considerar nuevos agentes como primera línea de tratamiento en esta población, además, aún no se ha demostrado en ensayos prospectivos aleatorizados un beneficio considerable del trasplante de células madre hematopoyéticas sobre la terapia convencional (32) (36).

Varios estudios retrospectivos que comparan grupos de pacientes con MM entre jóvenes y mayores han investigado el papel del trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Un centro de investigación en Little Rock comparó 49 pacientes con una edad mayor o igual a 65 años (mediana 67 años, y un rango de 65-76 años) con 49 pares emparejados más jóvenes (mediana 52, rango 37-64 años). Todos los pacientes recibieron un primer trasplante después de acondicionamiento con melfalan a 200 mg / m². La mortalidad relacionada con el trasplante después del primer trasplante fue del 2% en el grupo más joven y del 8% en el grupo de más edad, 37 pacientes (un 76%) de los más jóvenes y 32 pacientes (un 65%) de los pacientes mayores recibieron un segundo autoinjerto (después del acondicionamiento con melfalan en el 49% de los más jóvenes y el 47% de los mayores pacientes, respectivamente). El resto de los pacientes recibieron un segundo trasplante de células autólogas

hematopoyéticas después del acondicionamiento con otros regímenes. La mortalidad del segundo autoinjerto fue de 0% en mayores y en pacientes menores. La recuperación de granulocitos y plaquetas, así como la toxicidad extramedular no fueron significativamente diferentes entre los grupos, con respecto a las tasas de remisión completa posteriores al trasplante fueron menores en los pacientes mayores que en los más jóvenes (20% vs. 43%) (20).

Trasplante en tándem

Los pacientes reciben un segundo trasplante autólogo de células madre, de manera planificada luego de la recuperación del primer procedimiento. El beneficio de un segundo trasplante fue restringido a pacientes que no lograron una respuesta completa o una muy buena respuesta parcial (reducción mayor del 90% en la proteína M) con el primer trasplante (26).

Trasplante Alogénico

La alta mortalidad secundaria al trasplante alogénico y morbilidad relacionada con la enfermedad de injerto contra huésped, hace que esta posibilidad de tratamiento sea inaceptable en la mayoría de los pacientes con MM, además, dado los excelentes resultados que se obtienen en estos pacientes con trasplante autólogo, este tiene un papel limitado, por lo que se recomienda solo en pacientes jóvenes con MM de alto riesgo en primera o segunda recaída que estén dispuestos a aceptar un alto riesgo de mortalidad y morbilidad relacionada con la enfermedad injerto contra huésped (26).

2.9.3. Terapia de consolidación / Mantenimiento

Diferentes estudios se han llevado a cabo probando esta fase del tratamiento, ya sea después de ASCT o después de 12 a 18 meses de la terapia estándar, sin embargo, los agentes utilizados fueron ineficaces, tóxicos o ambos, por lo que no se ganó terreno en la práctica clínica. La talidomida demostró modestos beneficios como terapia de mantenimiento en 2 ensayos aleatorios, sin embargo, tiene inconvenientes por su toxicidad no hematológica (26).

2.9.3.1. Terapia de mantenimiento postrasplante

Esta fase con lenalidomida y bortezomib, tiene promesa mostrada. Recomendamos el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con riesgo estándar que se recuperan bien con terapia inicial que contiene lenalidomida y no logran una muy buena respuesta parcial al tratamiento después del trasplante autólogo de células madre.

En pacientes con riesgo intermedio y alto, se prefiere el mantenimiento basado en bortezomib, en un ensayo aleatorizado, pacientes que reciben bortezomib administrado en semanas alternas como terapia de mantenimiento durante 2 años, se observaron resultados superiores al comparar con talidomida en terapia de mantenimiento. Ensayos aleatorios con el nuevo inhibidor de proteasoma Ixazomib están en curso, este es administrado VO una vez por semana por lo que es ideal para la terapia de mantenimiento (26).

El papel de la terapia de mantenimiento después un tratamiento inicial de 12 a 18 meses para MM, en pacientes que no recibieron trasplante autólogo de células madre, está revolucionando. Algunos datos indican que la terapia continua con Rd es superior en

términos de supervivencia libre de progresión, sin embargo, si este beneficio continua luego de una terapia de triplete como VRD no está claro (26).

2.9.4. Tratamiento de MM recidivante

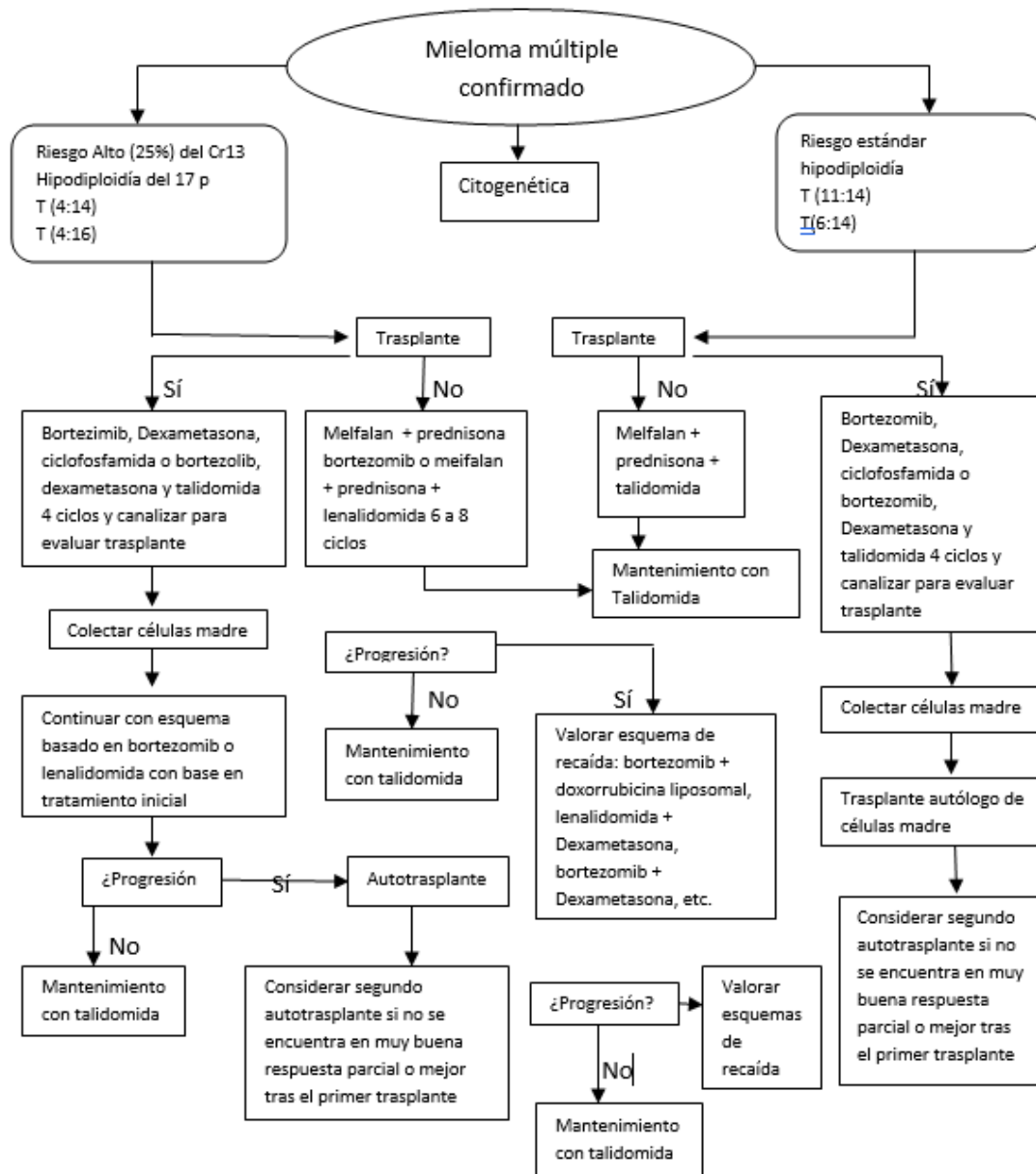
Este enfoque es complicado, debido a que se cuenta con numerosos regímenes que se consideran efectivos por lo que la elección del tratamiento depende de numerosos factores como lo son la disponibilidad de medicamentos, respuesta a la terapia previa, agresividad de la recaída, elegibilidad o no para trasplante autólogo y si la recaída ocurrió o no mientras el paciente estaba recibiendo terapia. Datos recientes apoyan el uso de la terapia de triplete para MM recidivante, pero pacientes seleccionados con la recaída indolente a menudo se puede tratar con un régimen de doblete como Rd o pomalidomida más dosis bajas de dexametasona (PD) (26).

En ausencia de toxicidad, la mayoría de los regímenes continúan hasta la progresión en el entorno de recaída. Sin embargo, en algunos regímenes, como los que emplean bortezomib, carfilzomib o alquiladores, pueden ser razonables suspender la terapia con estos medicamentos una vez que se ha alcanzado una meseta estable para minimizar los riesgos de toxicidad grave.

Nuevos agentes aprobados para el tratamiento de MM recidivante incluyen carfilzomib, pomalidomida, y panobinostat (26).

El manejo mencionado anteriormente se puede resumir en un algoritmo de la siguiente manera

(26):



Fuente: elaboración propia adaptación de Rajkumar SV., Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment.

Según lo consultado al doctor Fabián Jiménez especialista en Hematología del Hospital San Juan de Dios, lo que se hace en nuestro medio es lo siguiente:

Cuando ya se tiene el diagnóstico definitivo de MM, se definen cuáles son los pacientes candidatos a trasplante autólogo y cuáles no son candidatos a esta terapia. En los pacientes que se va a someter a TMO, se debe definir si se va a someter a uno o dos TMO, como es en el caso de pacientes jóvenes o con alteraciones citogenéticas de riesgo, estos usualmente son candidatos a plantearse de entrada la posibilidad de dos TMO, pero si no cumplen estos criterios se plantea realizar un único TMO, a estos pacientes se les inicia un esquema con Talidomida, Dexametasona, Ciclofosfamida, si con esto al cuarto ciclo alcanza muy buena respuesta parcial o remisión completa, se le realiza trasplante autólogo, se administra Melfalan con ajuste de dosis de ser necesario y se evalúan al día 100, si están en remisión completa se dejan así, sin embargo, en los pacientes que no logran la remisión completa se plantea llevar a un segundo TMO.

De los pacientes seleccionados de manera inicial para ser sometidos a TMO que no logran recolectar la cantidad suficiente de células o que no logren alcanzar buena respuesta parcial o remisión completa con el esquema inicial, mencionada previamente, se les administra otro esquema con un inhibidor de proteosomas como el Bortezomid, más dexametasona y el especialista a cargo del caso elige si lo acompaña con Talidomida o Ciclofosfamida, esta elección va a depender de tolerancia, efectos adversos que se manifestaron en el ciclo anterior, como por ejemplo neuropatía. Si posterior a esto llega al menos a una muy buena respuesta parcial el paciente se puede someter a un TMO autólogo.

En el otro grupo de pacientes que no son candidatos a TMO, se inicia con un esquema de un alquilante como el Melfalan o Ciclofosfamida, esto va a depender del estado funcional o de las citopenias que presente el paciente, además se puede o no agregar Talidomida, asociado a un esteroide como Dexametasona o Prednisona.

Lo ideal es someter a los pacientes a un esquema con Bortezomid, Melfalan más Prednisona libre de Talidomida.

Con respecto al tratamiento de segunda línea va a depender de que se le dio en la segunda línea, además, de lo que se plantea el especialista a cargo del paciente, lo ideal es administrar un inhibidor de proteosomas y cambiar la Talidomida o Lenalidomida, sin embargo, en nuestro entorno se debe plantear si es candidato o no a un retrasplante. En el caso de pacientes menores de 65-70 años, con buen estado funcional y que el trasplante previo le haya dado por lo menos un año con enfermedad indetectable, si se documenta la recaída antes del año, no se aconseja el retrasplante.

En los pacientes que son candidatos a dar manejo paliativo, se pueden tratar con Melfalan o bolos de esteroides.

La respuesta al tratamiento se evalúa después de cada ciclo con los siguientes parámetros

(37):

- electroforesis de proteínas séricas y urinarias en busca de Ig monoclonales
- determinación de cadenas ligeras de la Ig monoclonal, a nivel sérico en el caso de los MM de cadenas ligeras o paucisecretores
- hemograma, calcio y creatinina sérica

El objetivo del tratamiento en MM, es lograr la respuesta completa o por lo menos una muy buena respuesta parcial, esto según los criterios del IMWG (37):

- respuesta completa estricta:
 - respuesta completa con proporción normal de las cadenas ligeras e inmunohistoquímica o inmunofluorescencia medulares normales
- respuesta completa:
 - inmunofijación sérica y urinaria negativa con plasmocitosis medular inferior o igual al 5% y desaparición total de plasmocitomas en los tejidos blandos
- muy buena respuesta parcial:
 - inmunofijación positiva con electroforesis negativa o reducida superior o igual al 90% del componente monoclonal urinario <0,10 g/24 h
- respuesta parcial:
 - reducción mayor o igual al 50% del componente monoclonal sérico y mayor o igual al 90% del componente monoclonal urinario o inferior a 0,20 g/24 h
- enfermedad estable: ni respuesta completa estricta, ni respuesta completa, ni muy buena respuesta parcial, ni respuesta parcial

2.9.5. Manejo del dolor de origen óseo en el Mieloma Múltiple

Las complicaciones esqueléticas relacionadas con esta patología pueden ser debilitantes y graves por lo que brindarle al paciente una analgesia adecuada es vital, incluso puede ser necesario un equipo especializado en el manejo del dolor. El paracetamol es seguro, pero si

se considera usar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, deben usarse con extrema precaución por efectos adversos al igual que opiáceos que sus efectos secundarios se pueden pronunciar más en esta población.

Aines se usan en ciclos cortos de máximo 5 días siempre que el AEC sea mayor a 30 ml/min y no existan otras contraindicaciones. El Tramadol se puede usar si el dolor es leve a moderado con dosis ajustadas a la función renal y se contraindica si el AEC es menor a 15 ml/min.

Los opioides fuertes son una opción como la morfina si el AEC es mayor a 15 ml/min con dosis ajustadas a función renal, la Metadona no se recomienda en adulto mayor como primera opción por múltiples causas, buprenorfina es el fármaco ideal ya que no es lipofílico ni se ajusta a la función renal

El uso de bifosfonatos es una opción si la función renal lo permite y no hay riesgo de osteonecrosis mandibular, de existir daño renal se puede considerar el uso de denosumab.

En algunos casos se debe considerar la radioterapia y la cirugía ortopédica, la radioterapia en dosis bajas puede ser efectiva en el tratamiento de lesiones óseas dolorosas aisladas, usualmente con una dosis única se logra un adecuado control. En el caso de dolor por fracturas de compresión vertebral que no responden a analgesia se podría considerar la cifoplastia o la vertebroplastia (6) (28).

2.9.6. Rehabilitación en pacientes con Mieloma Múltiple

El aumento de la incidencia y la supervivencia ha aumentado el interés en la rehabilitación de pacientes con cáncer, esto incluye a los pacientes con MM. Específicamente en el manejo de complicaciones neuromusculares y dolor musculoesquelético, el objetivo es guiar los tratamientos contra el cáncer basados sobre el impacto anticipado en la parte funcional del paciente (38).

Dada la gran cantidad de complicaciones derivadas del MM y su tratamiento, incluida fracturas, se podría suponer que muchos pacientes requieren hospitalización y rehabilitación en algún momento durante el curso de su enfermedad. Sin embargo, la información que está disponible es limitada con respecto al papel de la rehabilitación hospitalaria en personas con MM (21).

Debido a la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento agresivo con efectos adversos importantes como lo es la neuropatía y en pacientes sometidos a trasplante donde el periodo de hospitalización se prolonga, la condición física se puede ver afectada, además si sumamos el dolor óseo o la enfermedad osteolítica podemos predecir un importante deterioro en las actividades de vida diaria y llevar a una mayor dependencia funcional. El componente cardiorrespiratorio y muscular, además de la composición corporal son factores importantes que se han evaluado en varios estudios entre pacientes que se sometieron a trasplante autólogo de células madre, donde se documentó un deterioro en el componente cardiorrespiratorio en los pacientes antes de someterse al trasplante y una asociación entre una baja aptitud cardiorrespiratoria y un periodo de hospitalización más prolongado, con una

mayor mortalidad. Se observó una disminución adicional tanto en el componente cardiorrespiratorio como muscular durante la estadía hospitalaria cuando no se realizó una intervención física como el ejercicio (40) (41).

En la literatura se ha informado que el ejercicio es seguro para pacientes con enfermedad ósea, el ejercicio de resistencia fue realizado excluyendo las áreas afectadas de hueso metastásico y minimizando fuerzas en áreas de metástasis. La actividad física regular consiste en 150 minutos a la semana de actividad física con intensidad moderada o 75 minutos a la semana de actividad física de intensidad vigorosa o una combinación equivalente, actividades de fortalecimiento muscular de intensidad moderada 2 días a la semana para cada grupo muscular principal y estiramiento de los principales grupos musculares y tendones (41) (24, 25).

En un metaanálisis se mostró que el ejercicio aeróbico mejoró la fatiga y la depresión en pacientes con MM (41).

Un estudio prospectivo realizado por Courneya et al, de 25 pacientes que se sometieron a TMO, que realizaron ejercicio durante la hospitalización se documentó una mejor calidad de vida, bienestar físico, psicológico y una estancia hospitalaria más corta. Otro estudio descriptivo encontró una asociación positiva entre ejercicio y mejor calidad de vida en 88 pacientes con MM. Estos resultados fueron consistentes con los resultados de un estudio piloto aleatorizado y controlado en un programa de ejercicio individualizado para realizar en el hogar. Para 24 pacientes con MM sometidos a quimioterapia y trasplante de células madre, el ejercicio fue efectivo para disminuir la fatiga y trastornos del estado de ánimo y mejora del sueño nocturno, con ejercicio aeróbico de resistencia y de fuerza muscular (38).

Por otro lado, factores que se identifican como predictores de mala adherencia al ejercicio son pacientes con antecedentes de enfermedades relacionadas con el esqueleto, estado civil, enfermedad renal, niveles basales de actividad física y de fatiga, además, red de apoyo, por lo que los pacientes con algunos de estos factores, se pueden ver beneficiados de educación adicional. Los pacientes que participaron incluso con mínima actividad física, aumentaron significativamente sus niveles de actividad y demostraron una disminución asociada en severidad de la fatiga durante el tratamiento y posterior a este (42).

Se debe considerar además, varios factores como lo son la edad, gravedad de los síntomas, anemia (sintomática), etapa de la enfermedad y desempeño físico previo, los cuales pueden afectar la calidad de vida y con esto la función física actuando como un importante predictor en la evolución de la enfermedad, por lo que se deben tratar de manera conjunta (43).

2.9.7. Nutrición en pacientes con Mieloma Múltiple

Hasta dos tercios de los pacientes con patología oncológica avanzada presentan pérdida de peso, de estos la mitad tienen reducción o alteraciones del apetito y como consecuencia anorexia, caquexia y desnutrición, la cual es una de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y se relaciona de manera directa con menor calidad de vida, menor nivel de actividad, efectos secundarios más severos, menor respuesta al tratamiento antineoplásico, así como menor supervivencia, costos más altos y una mayor estancia hospitalaria. La desnutrición proteico calórico, es el segundo diagnóstico más común en personas con cáncer secundario a consumo inadecuado de carbohidratos, proteínas y lípidos (37).

Varios estudios longitudinales demostraron que los pacientes que cursan con mayor pérdida de peso, tienen peor pronóstico, por lo que se debe implementar una valoración nutricional en todos los pacientes oncológicos (37).

Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica (ESPEN) recomiendan en el momento del diagnóstico, realizar un cribado diagnóstico que permita una detección precoz de pacientes en riesgo de desnutrición, con el objetivo de realizar un abordaje nutricional temprano y eficiente. En el caso de adultos mayores se puede utilizar Mini Nutritional Assessment (MNA), también el Nutriscore²⁴ que es específico para pacientes oncológicos, sin embargo no para pacientes con MM (33).

2.10. Mieloma múltiple en octogenarios

La incidencia de MM aumenta considerablemente con la edad, sin embargo, la incidencia de mieloma en octogenarios es de aproximadamente 40 por 100000 habitantes, por lo que es fundamental considerar si un paciente tiene MM, con disfunción orgánica no relacionada, además con la mayor esperanza de vida de la población, es esperable que este diagnóstico aumente en esta población y por ende tomar decisiones para el manejo adecuado de paciente mayores de 80 años, sin embargo, el hecho de que a menudo se excluya los octogenarios de los ensayos clínicos posiblemente por presentar mayor número de comorbilidades, bajo rendimiento físico, problemas socioeconómicos o dudas de los médicos, lleva a que los datos específicos de esta población con respecto a características y resultados posterior al tratamiento sean limitados (31) (6).

Hasta 40% de pacientes con diagnóstico de MM se presentan de manera aguda con insuficiencia renal inexplicada, fractura o hipercalcemia profunda, pero en el caso de los pacientes de edad muy avanzada el trabajo diagnóstico amerita una evaluación detallada, debido a que los hallazgos de anemia leve, deterioro renal o dolor óseo, se pueden atribuir a otra etiología, lo que puede retrasar el abordaje del paciente (6).

Se debe estar preparado para brindar una atención adecuada a este grupo de pacientes, tanto para el control de síntomas como para el manejo de complicaciones específicas de la enfermedad, por lo que a menudo se requiere el aporte de especialistas en medicina para el dolor, cirugía ortopédica, radiología intervencionista y cuidados paliativos.

2.11. Pronóstico

Se debe conocer que los marcadores pronósticos proporcionan información sobre el resultado de la enfermedad, mientras que los marcadores predictivos proporcionan información específicamente sobre diferentes medicamentos o regímenes y la probabilidad de una buena respuesta y el resultado con ellos. En el caso de MM, tenemos varios marcadores asociados con el pronóstico pero pocos marcadores predictivos, estos son útiles para individualizar el tratamiento, mientras que los marcadores pronósticos son útiles en la estratificación del riesgo (45).

Con respecto al pronóstico los factores los podemos dividir en propios del huésped como lo es su estado físico, factores relacionados con el tumor como el estado biológico del mismo, estadio tumoral y carga de la enfermedad, además respuesta tumoral al tratamiento.

El factor del huésped más importante es la edad, en un estudio se documentó una menor sobrevida en pacientes mayores de 75 años o pacientes algún grado de dependencia en actividades de vida diaria, incluso concluyen que en pacientes frágiles la sobrevida a 3 años es del 50%, sin embargo, no se logra determinar si es secundario a la suspensión de tratamiento o propiamente a la enfermedad.

El factor pronóstico tumoral individual más importante es la concentración de $\beta 2$ microglobulina, donde los valores altos se relacionan con una mortalidad temprana, otro estudio menciona que son las anomalías genéticas (12) (45) (46).

Un estudio donde se reclutaron 869 pacientes con el diagnóstico de MM, se documentó que la sobrevida a 3 años fue del 84% en pacientes Fit, en estado físico intermedio del 76% y en pacientes catalogados como frágiles del 57% (clasificación empleada según el IMWG), además, la supervivencia libre de progresión a 3 años fue del 48% en pacientes Fit, 41% en estado intermedio y del 33% en pacientes en estado frágil (30).

Según el riesgo genético, el MM de alto riesgo se define por la existencia de alguna de las siguientes alteraciones genéticas t(4;14), t(14;16), t(14;20), delección del 17p (mediante FISH), delección del brazo largo del cromosoma 13 (riesgo intermedio), hipodiploidia. Por otro lado, los de mejor pronóstico son ausencia de las alteraciones previas, hiperdiploidía, t(11;14), t(6;14) por FISH (12) (37).

Otros hallazgos que podemos citar, cuya elevación se traducen en mal pronóstico son la PCR, DHL, IL-6, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de fibroblasto básico, proteína inflamatoria de macrófagos, además, trombocitopenia y el hallazgo de

células plasmáticas en la MO con características de inmadurez, una tasa de proliferación elevada de las mismas y la relación elevada de cadenas ligeras libres (12).

Con respecto a la respuesta al tratamiento, la mayoría de estudios documenta que lograr una remisión completa de la enfermedad mostró que es un factor que mejora la supervivencia, sin embargo, otros estudios mostraron que no es necesaria para la supervivencia prolongada por ejemplo en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, basados en la expresión genética, en la actualidad no se sabe cuál es la mejor medida para valorar respuesta, sin embargo, pacientes que son incapaces de mantener respuesta, lograr respuesta parcial o muy buena respuesta parcial en pacientes con aparente genética favorable, se pueden considerar pacientes de alto riesgo, al igual que la recaída temprana (45).

Una de las principales razones de categorizar el riesgo en los pacientes, es informar a los mismos sobre su pronóstico, además, orienta al clínico sobre qué medidas tomar con respecto al manejo empleado (45).

3. Capítulo III. Marco metodológico

3.1. Materiales y métodos

3.2. Tipo de estudio

Se planteó realizar un estudio observacional transversal que fue desarrollado en pacientes con diagnóstico de MM atendidos en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología entre enero 2010 y enero del 2019, esto de registros médicos de los expedientes de salud, donde se analizan los pacientes con una edad mayor o igual a 60 años con el fin de conocer la forma de presentación de los pacientes con este diagnóstico donde se analizaran características sociodemográficas, presencia de multimorbilidad y estado funcional, manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más frecuentes. Se contó con la aprobación del Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de la Caja Costarricense del Seguro Social.

3.3. Diseño del estudio

Para el análisis de este estudio se recolecto información de los pacientes valorados en el servicio de hospitalización del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, en el periodo que comprende enero del 2010 a enero del 2019, donde se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.3.1. Criterios de inclusión de los participantes

- Edad:

Mayor o igual a 60 años

- Género:

Se incluirá pacientes de ambos sexos

- Etnia:

No se hace distinción por etnia

- Pruebas de laboratorio y Gabinete

No aplica

- Otros:

Ser atendidos en el servicio de hospitalización del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología

3.3.2. Criterios de exclusión de los participantes

Pacientes que no cuenten con informe de Medula Ósea, con el diagnóstico de Mieloma Múltiple realizado en el Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología

3.3.3. Descripción de variables

Los tipos de variables empleadas en este proyecto son cualitativas y cuantitativas.

3.3.3.1. Variables cualitativas

- Sexo
- Estado civil
- Etnia
- Domicilio
- Multimorbilidad
- Presentación clínica
- Presencia de enfermedad ósea caracterizada por lesiones líticas
- Diagnóstico por resultado de Médula ósea

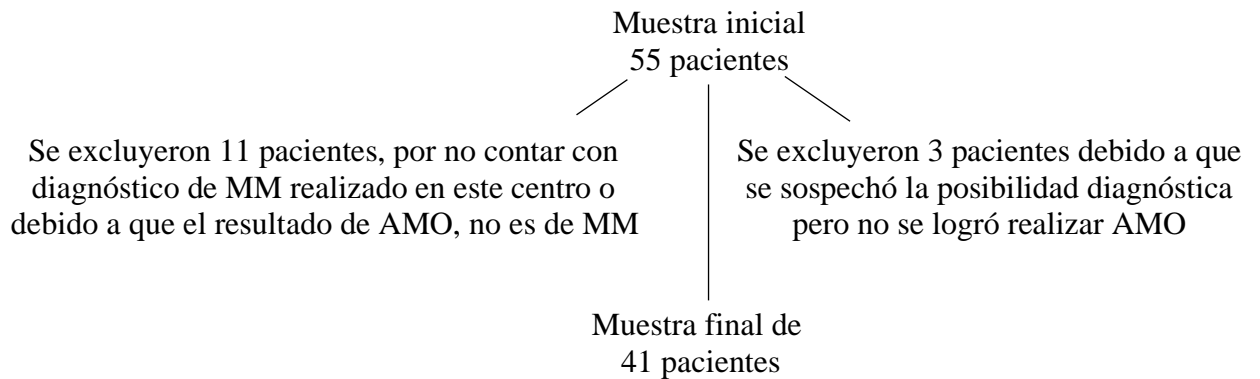
3.3.3.2. Variables cuantitativas

- Edad
- Año en el que se realizó el diagnóstico
- Dependencia en actividades diarias de la vida diaria
- Dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria
- Sospecha de deterioro cognitivo
- Hipoalbuminemia
- Anemia
- Hipercalcemia
- Trombocitopenia
- Globulinas (aumento)

- β 2 microglobulina elevada
- Presencia de proteína de Bence Jones en orina
- Presencia de lesión renal
- Medición de DHL

3.3.4. Cálculo del tamaño muestral

Se utilizará la totalidad de la población que cumpla con los criterios de inclusión.



3.4. Objetivos

3.4.1. Objetivo general

Caracterizar a la población de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple atendidos en el servicio de hospitalización del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2019.

3.4.2. Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de la población adulta mayor con diagnóstico de Mieloma Múltiple atendidas en el servicio de Hospitalización de HNGG
2. Determinar la presencia de Multimorbilidad, dependencia en actividades básicas de la vida diaria y dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple
3. Establecer las manifestaciones clínicas más frecuentes presentes en la población de estudio, relacionadas al diagnóstico de Mieloma Múltiple atendidos en nuestro hospital
4. Describir los hallazgos de laboratorio utilizados de manera más frecuente, en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

5. Determinar el porcentaje de pacientes con evidencia de enfermedad ósea caracterizada por lesiones líticas, presentes en el momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple.

4. Capítulo IV. Análisis estadístico

La población estudiada incluye a los pacientes de 60 años o más con diagnóstico de MM, dicho diagnóstico fue realizado en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, durante el periodo comprendido entre enero del 2010 a enero del 2019, de manera inicial se trataba de una muestra total de 55 pacientes, sin embargo, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se logró obtener una muestra de 41 sujetos, de los cuales se recolecto la información de los expedientes físicos en la hoja de recolección de datos. La información que se obtuvo fue ingresada al programa de Microsoft Excel, posteriormente ingresados en un formulario diseñado en Epi Info 7 versión 7.2.2.6.

Para el análisis de datos se estimó las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la determinación de la media para las variables cuantitativas con la estimación de la desviación estándar (DE) como medida de dispersión.

Dentro de las variables cualitativas analizadas correspondieron a las características sociodemográficas, año del diagnóstico, evaluación de la dependencia de las actividades de la vida diaria y de actividades instrumentales, deterioro cognitivo, alteración metabólica, hallazgos de laboratorio, clasificación SIS, presentación clínica y origen del dolor. Las variables cuantitativas analizadas corresponden a las variables de edad al momento del diagnóstico y las determinaciones de laboratorio.

Posteriormente se realizó la determinación de las asociaciones según la valoración de los grados de dependencia de las actividades de la vida diaria, características demográficas del

paciente según presencia de manifestaciones clínicas, sexo y grupo de edad por medio de la prueba de chi cuadrado de independencia.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 20019 Texas, USA) y se definió como estadísticamente significativo un valor p menor o igual a 0.05.

5. Capítulo V. Discusión de resultados

5.1. Resultados de datos

El presente análisis se realizó tomando la información de los expedientes médicos de los pacientes con diagnóstico de MM realizado en el servicio de hospitalización del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, en el periodo que comprende enero del 2010 a enero del 2019, en donde se obtuvo una muestra inicial de 55 expedientes, de los cuales se excluyeron 11 que no presentan el diagnóstico de MM o se les realizó el mismo en otro centro y 3 por no presentar el reporte de aspirado de médula ósea, por lo que se obtuvo una muestra final de 41 sujetos para el análisis.

Del total de los 41 casos, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 77,6 (DE: 8,4) años. La distribución según las características generales evidenció que la distribución por grupo de edad, en el rango que se encuentra entre los 75 a los 85 años fue el que presenta la mayor frecuencia de casos los cuales corresponden al 46,3% (19/41), seguido del grupo de edad de 60 a 74 años que son el 31,7% (13/41).

La distribución según sexo evidenció que el sexo masculino fue el que presenta con mayor frecuencia este diagnóstico y corresponde al 61,0% (25/41).

La distribución según estado civil evidenció que la condición de casado estuvo presente en el 51,2% (21/41), seguido de viudo en el 29,3% (12/41) y en menor porcentaje las otras condiciones.

La etnia más frecuente fue la blanca en el 95,1% (39/41) de los casos.

Cuadro 1. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según características generales. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

Características	Categoría	N	%
Grupo de Edad (años)	60 a 74	13	31.7
	75 a 85	19	46.3
	Mayor a 85	9	22.0
Sexo	Masculino	25	61.0
	Femenino	16	39.0
Estado civil	Casado	21	51.2
	Viudo	12	29.3
	Divorciado	2	4.9
	Soltero	3	7.3
	Unión Libre	3	7.3
Etnia	Blanca	39	95.1
	Negra	2	4.9

La distribución de pacientes estudiados según año del diagnóstico mostró que los años con mayor porcentaje de casos fue el 2012 y 2014 donde se realizó el diagnóstico a un 17,1% (7/41) de pacientes cada año, seguido del 2011 y 2017 con 12,2% (5/41) cada año. El menor porcentaje se documentó en el año 2018 con 9,8% (4/41) de los casos.

Cuadro 2. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según año del diagnóstico. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

Año de diagnóstico	N	%
2010	4	9.8
2011	5	12.2
2012	7	17.1
2013	1	2.4
2014	7	17.1
2015	4	9.8
2016	4	9.8
2017	5	12.2
2018	4	9.8

La distribución según la provincia de residencia de los pacientes en el momento del diagnóstico evidenció que la provincia con mayor frecuencia de casos fue la provincia de San José con 78,0% (32/41) de los casos, la segunda provincia con mayor porcentaje de casos fue Alajuela y Cartago con 7.3% (3/41) cada provincia.

Cuadro 3. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según domicilio de residencia. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

Domicilio	N	%
San José	32	78.0
Alajuela	3	7.3
Cartago	3	7.3
Heredia	1	2.4
Guanacaste	0	0.0
Puntarenas	0	0.0
Limón	2	4.9

La determinación de la distribución de los casos según la evaluación de la dependencia evidenció que para la DABVD la condición más frecuente fue la dependencia leve que estuvo presente en el 29,3% (12/41) de los casos, seguida de la dependencia moderada en el 17,1% (7/41). Para la evaluación de la DAIVD se evidenció que la categoría más frecuente fue la dependencia total en el 28,3% (12/41), por otra parte, el 19,5% (8/41) presentan una dependencia severa como segunda condición más frecuente. En un 14,6% (6/41) no se anotó la DABVD y en el 19,5% (8/41) para la DAIVD.

Cuadro 4. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma según dependencia de las actividades básicas de la vida diaria y actividades instrumentales de la vida diaria. Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

Dependencia	Categoría	N	%
Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD)	100 (independiente)	4	9.8
	60-99 (dependencia leve)	12	29.3
	Entre 40-55 (dependencia moderada)	7	17.1
	Entre 20-35 (dependencia grave)	5	12.2
	Menos de 20 (dependencia total)	7	17.1
	No se anota	6	14.6
Dependencia actividades instrumentales de la vida diaria (DAIVD)	8 (independiente)	4	9.8
	6-7 (dependencia leve)	4	9.8
	4-5 (dependencia moderada)	5	12.2
	2-3 (dependencia severa)	8	19.5
	menos de 1 (dependencia total)	12	28.3
	No se anota	8	19.5

La presencia de sospecha de deterioro cognitivo utilizando el test de Mini mental, evidenció que el puntaje catalogado como normal se presenta en el 29,3% (12/41) de los pacientes evaluados siendo esta la condición más frecuente, la condición de sospecha de deterioro cognitivo moderado estuvo presente en el 17,1% (7/41), siendo la segunda condición más frecuente. La evaluación de sospecha de deterioro cognitivo no fue determinada en el 39,0% (16/41) de los casos.

Cuadro 5. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según deterioro cognitivo. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

Deterioro cognitivo	N	%
0 a 10 (deterioro cognitivo grave)	2	4.9
11 a 20 (deterioro cognitivo moderado)	7	17.1
21 a 23 (deterioro cognitivo leve)	4	9.8
24 a 30 (normal)	12	29.3
Desconocido	16	39.0

La distribución de pacientes según la presencia de multimorbilidad evidenció que el 68,3% (28/41) de los casos evaluados presentan multimorbilidad.

Cuadro 6. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según multimorbilidad. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

Multimorbilidad	N	%
Presente	13	31.7
Ausente	28	68.3

Con respecto a la distribución de casos según la multimorbilidad y las características del paciente se evidenció que para el grupo con este hallazgo positivo evidenció una DABVD más frecuente en la categoría de dependencia leve la cual se presentó en un 23,1% (3/13) y para el grupo de pacientes sin multimorbilidad la categoría más frecuente también fue la dependencia leve en el 35,7% (10/28) de los casos.

La distribución según sexo evidenció que en el grupo con presencia de multimorbilidad el sexo masculino fue el más frecuente y en el grupo sin multimorbilidad ambos sexos se

distribuyeron en igual porcentaje. El grupo de edad más frecuente para el grupo con multimorbilidad presente evidenció ser el de 75 a 85 años tanto para el grupo con la presencia de multimorbilidad como sin la presencia de esta, la cual se presentó en el 61,5% (8/13) y 39,3% (11/28) respectivamente. La evaluación de las asociaciones de la multimorbilidad según las variables estudiadas evidenció contar con diferencia significativas solamente para el sexo (p=0.04).

Cuadro 7. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de multimorbilidad y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

		Multimorbilidad				Valor p
		Presente (N=13)		Ausente (N=28)		
		N	%	N	%	
DABVD	100 (independiente)	2	15.4	2	7.1	0.63*
	60-99 (dependencia leve)	2	15.4	10	35.7	
	Entre 40-55 (dependencia moderada)	3	23.1	4	14.3	
	Entre 20-35 (dependencia grave)	1	7.7	4	14.3	
	Menos de 20 (dependencia total)	2	15.4	5	17.9	
	No se anota	6	18.2	0	0.0	
Sexo	Masculino	11	84.6	14	50.0	0.04*
	Femenino	2	15.3	14	50.0	
Grupo de Edad	60-74	3	23.1	10	35.7	0.51*
	75-85	8	61.5	11	39.3	
	Mayor a 85	2	15.4	7	25.0	

*Chi Cuadrado con ajuste por test exacto de Fisher

Con respecto a la presencia de alteraciones metabólicas se evidenció que la presencia de hipoalbuminemia se presentó en el 85,4% (35/41), la hipercalcemia se presentó en el 46,3% (19/41), la anemia en el 92,7% (38/41) y la trombocitopenia 17.1% (7/41) de los pacientes.

Cuadro 8. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de alteración metabólica. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

Alteración metabólica		N	%
Hipoalbuminemia	Si	35	85.4
	No	6	14.6
Hipercalcemia	Si	19	46.3
	No	20	48.8
	No se anota	2	4.9
Anemia	Sí	38	92.7
	No	3	7.3
Trombocitopenia	Si	7	17.1
	No	33	80.5
	No se anota	1	2.4

De los 41 casos solo al 56,1% (23/41) se les solicito la tipificación de globulinas, la globulina más frecuentemente documentada fue la IgG en el 39,1% (9/23) y la IgA en el 17,4% (4/23). La beta 2 microglobulina elevada fue un hallazgo encontrado en 29.3% (12/41) y la proteína de Bence Jones en orina se encontró en el 46.3% (19/41) de los pacientes.

Cuadro 9. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según hallazgos de laboratorio. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

Hallazgo	Categoría	N	%
Globulinas	Si	23	56.1
	No	13	31.7
	No se anota	5	12.2
Tipo de globulina*	IgA	4	17.4
	IgG	9	39.1
	Desconocido	10	43.5
Beta 2	Sí	12	29.3
Microalbúmina elevada	No se anota	29	70.7
Proteína de Bence Jones en orina	Sí	19	46.3
	No	13	31.7
	No se anota	9	21.9

*Denominador: Casos con determinación de globulinas

La determinación media de las variables de laboratorio evidenció que la albúmina presentó un valor de 2,7 g/dl (DE:0.7) ; el calcio con un valor medio de 9,9 mg/dl (DE:1.9); el conteo de plaquetas de 257054.4 (DE: 131975.5) y la determinación de globulinas en el 4,6 g/dl (2.2).

Cuadro 10. Determinación media variables de laboratorio en pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero, 2019

Determinación de Laboratorio	N	Media	DE
Albúmina g/dl	40	2.7	0.7
Calcio mg/dl	39	10.3	1.8
Plaquetas (conteo)	41	251000	127051.8
Globulinas g/dl	41	1.6	0.7
Beta 2 microglobulina	41	2.4	0.9

De los pacientes evaluados no se pudo clasificar según SIS a un 70,7% (29/41) debido a que no se contó con los datos completos para poder realizar dicha clasificación, de los pacientes que se pudieron clasificar un 66,7% (8/41) se encontraron en el estadio III y un 33.3% (4/41) en el estadio II.

Cuadro 11. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según clasificación SIS. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero, 2019

Clasificación SIS	N	%
II	4	33.3
III	8	66.7
Desconocido	29	70.7

El aclaramiento endógeno de creatinina evidenció una media de 40,7 ml/min/1.73 m² (DE:31.2) la cual pudo determinarse en la totalidad de los pacientes. La presencia de lesión renal definida como un aclaramiento endógeno de creatinina igual o menor a 40 mL/min/1.73 m² se evidenció que está presente en el 61,0% (25/41) de los pacientes y el restante 39.0% de los casos presentaron una función renal conservada según el aclaramiento endógeno de creatinina.

Cuadro 12. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de lesión renal*. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

Lesión renal	N	%
Sí	25	61.0
No	16	39.0

*Lesión renal definida como AEC<40 mL/min/1.73 m²

Al analizar las manifestaciones clínicas se obtuvo que el dolor de origen óseo fue la manifestación más frecuente con un 46,34% (19/41), en un 24,4% (10/41) se hizo presente como única manifestación clínica y en el otro 21,94% se presentó en conjunto con otras manifestaciones clínicas, como lo podemos ver en el siguiente cuadro. Debemos mencionar que la queja más frecuente fue específicamente la presencia de lumbalgia la cual se presentó en un 73,68% (14/19) de los casos de dolor de origen óseo.

La pérdida de peso involuntaria se ubica como la segunda manifestación clínica reportada con un porcentaje total de 41,46%, en un 17,1% (7/41) se hizo presente como única manifestación clínica.

Otra manifestación frecuente fue la presencia de astenia que se reportó en un total de 24,39% de la población estudiada.

En un 14,06% (6/41) no se anotó ninguna manifestación clínica.

Cuadro 13. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple según presentación clínica. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

Presentación Clínica	N	%
Dolor de origen óseo	10	24.4
Pérdida anormal de peso	7	17.1
Astenia	7	17.1
Pérdida anormal de peso, dolor de origen óseo	7	17.1
Pérdida anormal de peso, astenia	2	4.9
Pérdida anormal de peso, dolor de origen óseo, astenia	1	2.4
Dolor óseo, neuropatía	1	2.4
No se anota	6	14.6

Al analizar la evidencia de lesiones líticas que se presentaron al realizar una serie ósea metastásica, se obtiene que el 60,97% (25/41) de los pacientes presentaron esta manifestación, el cráneo fue el sitio más frecuente donde se presentaron dichas lesiones con un total de 84% (21/25), en un 36% (9/25) el cráneo fue el único lugar reportado con lesiones líticas, el 64% (16/25) restante se reportó cráneo junto con otras localizaciones.

Los huesos largos son el segundo lugar más frecuente de reporte de lesiones líticas con un porcentaje total de 52% (13/25).

En un 34,14% (14/41) de la muestra no se presentaron lesiones líticas y en un 4,87% (2/41) no se solicitó SOM.

Un punto importante para tomar en cuenta es que del 60,97% (25/41) de los pacientes que presentan lesiones líticas, solo un 56% (14/25) de la muestra presenta dolor de origen óseo.

Cuadro 14. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple y presencia de lesiones líticas según SOM. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

Lesiones líticas	n	%*
Presente	25	60,97
Ausente	14	34,14
No se solicitó	2	4,87

*Denominador: Casos con lesiones líticas

Cuadro 15. Distribución de pacientes adultos mayores con diagnóstico de mieloma múltiple y localización de las lesiones líticas según reporte de SOM. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

Localización	n	%*
Cráneo	21	84
Huesos largos	13	52
Pelvis/cadera	9	36
Parrilla costal	4	16
Escápulas	2	8
Clavículas	1	4

*Denominador: Casos con dolor de origen óseo

Al realizar cruces entre variables se obtiene, que al evaluar la distribución de pacientes según la clasificación de la DABVD y la presencia de hipercalcemia, se evidenció que en los casos con hipercalcemia el 31,6% (6/16) presentaron dependencia leve, además al evaluar la dependencia total y los pacientes con la condición de independiente se obtiene un 15.8% (3/16) para cada uno.

De los casos con hipercalcemia ausente se evidenció que el 30,0% (6/20) presentó dependencia moderada y un 25,0% (5/20) dependencia leve.

De los 2 casos sin determinación de los niveles de calcio un caso presentó dependencia leve y la otra dependencia grave.

Por lo que no se demostró diferencias significativas de la distribución de DABVD según la presencia de hipercalcemia (p=0.47).

Cuadro 16. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y presencia de hipercalcemia. Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

DABVD	Hipercalcemia presente (N=16)		Hipercalcemia ausente (n=20)		No se anota (N=2)		Valor p
	N	%	N	%	N	%	
100 (independiente)	3	15.8	1	5.0	0	0.0	0.47*
60-99 (dependencia leve)	6	31.6	5	25.0	1	50.0	
Entre 40-55 (dependencia moderada)	1	5.3	6	30.0	0	0.0	
Entre 20-35 (dependencia grave)	2	10.5	2	10.0	1	50.0	
Menos de 20 (dependencia total)	3	15.8	4	20.0	0	0.0	
No se anota	4	21.0	2	10.0	0	0.0	

*Chi Cuadrado con ajuste por test exacto de Fisher

La evaluación de la distribución de pacientes según DABVD con la presencia de anemia se obtuvo que dentro del grupo que presenta anemia la condición más frecuente de DABVD fue la dependencia leve en el 31,6% (12/38) seguido de la dependencia moderada y total en el 15.8% (6/38) de casos en cada categoría. Para el grupo con anemia ausente se evidenció que de los tres casos estudiados se presentaron cada uno con dependencia moderada, grave y

total, respectivamente. No se demostraron diferencias significativas entre la distribución de las categorías de DABVD y la presencia de anemia (p=0.4).

Cuadro 17. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y presencia de anemia. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010-Enero, 2019

DABVD	Anemia Presente (N=38)		Anemia Ausente (N=3)		Valor p
	N	%	n	%	
100 (independiente)	4	10.5	0	0.0	0.4*
60-99 (dependencia leve)	12	31.6	0	0.0	
Entre 40-55 (dependencia moderada)	6	15.8	1	33.3	
Entre 20-35 (dependencia grave)	4	10.5	1	33.3	
Menos de 20 (dependencia total)	6	15.8	1	33.3	
No se anota	6	15.8	0	0.0	

*Chi Cuadrado con ajuste por test exacto de Fisher

La comparación de la distribución de las categorías de DABVD según presencia de lesión renal, referida como AEC menor a 40 mL/min/1.73 m², se evidenció que para el grupo con lesión renal la dependencia leve fue la condición más frecuente en el 32,0% (8/25), seguido por la dependencia moderada y grave en el 16,0%(4/25) cada una. El grupo con lesión renal ausente evidenció que las categorías más frecuentes según DABVD fueron la dependencia total y la dependencia leve en el 25,0%(4/16) de los casos. No se demostró diferencia significativa de la distribución de la DABVD entre los grupos (p=0.84).

Cuadro 18. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y presencia de lesión renal*. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

DABVD	Lesión Renal Presente (N=25)		Lesión Renal Ausente (N=16)		Valor p**
	N	%	N	%	
*_					
100 (independiente)	2	8.0	2	12.5	0.84**
60-99 (dependencia leve)	8	32.0	4	25.0	
Entre 40-55 (dependencia moderada)	4	16.0	3	18.8	
Entre 20-35 (dependencia grave)	4	16.0	1	6.2	
Menos de 20 (dependencia total)	3	12.0	4	25.0	
No se anota	4	16.0	2	12.5	

* Lesión renal definida como AEC<40 mL/min/1.73 m², ** Chi Cuadrado con ajuste por test exacto de Fisher

La distribución de DABVB según sexo se evidenció que para el sexo masculino la condición más frecuente fue la dependencia grave en el 20,0% (5/25) seguida de la dependencia leve y moderada en el 16,0% (4/25) y para el grupo femenino la categoría más frecuente fue la dependencia leve en la mitad de los casos (8/16), seguida de la dependencia total en el 25,0% (4/16).

La comparación de la distribución de las categorías de DABVD evidenció diferencias significativas según sexo (p=0.02).

Cuadro 19. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y sexo. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

DABVD	Masculino (N=25)		Femenino (N=16)		Valor p
	N	%	N	%	
100 (independiente)	3	12.0	1	6.2	0.02*
60-99 (dependencia leve)	4	16.0	8	50.0	
Entre 40-55 (dependencia moderada)	4	16.0	3	18.8	
Entre 20-35 (dependencia grave)	5	20.0	0	0.0	
Menos de 20 (dependencia total)	3	12.0	4	25.0	
No se anota	6	24.0	0	0.0	

*Chi Cuadrado con ajuste por test exacto de Fisher

Con respecto a la comparación de la distribución de la DABVD según los grupos de edad se evidenció que para el grupo de 60 a 74 años las condiciones más frecuentes fueron la dependencia leve presente en el 46,2% (6/13), en el caso del grupo entre 75 a los 85 años también fue la condición más frecuente en el 26,3% (5/19), con el grupo de mayor de 85 años la dependencia moderada y grave fueron las más frecuentes ambas en el 33,3%(3/9).

La comparación entre los grupos evidenció diferencias significativas en la distribución entre los grupos (p=0.14).

Cuadro 20. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según Dependencia actividades básicas de la Vida Diaria (DABVD) y grupo de edad. Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Enero 2010- Enero 2019

DABVD	Grupo de Edad						Valor p
	60 – 74 (N=13)		75 – 85 (N=19)		Mayor a 85 (N=9)		
	N	%	N	%	N	%	
100 (independiente)	2	15.4	2	10.5	0	0.0	0.14*
60-99 (dependencia leve)	6	46.2	5	26.3	1	11.1	
Entre 40-55 (dependencia moderada)	1	7.8	3	15.8	3	33.3	
Entre 20-35 (dependencia grave)	1	7.8	1	5.3	3	33.3	
Menos de 20 (dependencia total)	3	23.1	4	21.0	0	0.0	
No se anota	0	0.0	4	21.0	2	22.2	

*Chi Cuadrado con ajuste por test exacto de Fisher

La comparación de la distribución de los pacientes con MM según lesión renal y las características del paciente evidenció que para el grupo con lesión renal presente el sexo masculino fue el más frecuente en el 68,0% (17/25) de los casos y el sexo femenino en el 50,0% (8/16). Para el grupo de edad en los pacientes con lesión renal se evidenció que la distribución para la comparación según los tres grupos de edad se evidenció que la mayor frecuencia de casos para ambos grupos fue entre los 75 a 85 años donde se documentó que el 36,0% (9/25) presentan lesión renal y el 62,5% (10/16) en el grupo de la misma edad no presentan lesión renal. La hipercalcemia según presencia de lesión renal se evidenció en el 56,0% (14/25) dentro de los casos con lesión renal y en el 31,2% (5/16) de los casos sin lesión

renal. Para ninguna de las características evaluadas se evidenció diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$).

Cuadro 21. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según lesión renal y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

		Lesión Renal				Valor p
		Presente (N=25)		Ausente (N=16)		
		N	%	N	%	
Sexo	Masculino	17	68.0	8	50.0	0.20*
	Femenino	8	32.0	8	50.0	
Grupo de Edad	60-74	8	32.0	5	31.2	0.11*
	75-85	9	36.0	10	62.5	
	Mayor a 85	8	32.0	1	6.2	
Hipercalcemia	Presente	14	56.0	5	31.2	0.31*
	Ausente	10	40.0	10	62.5	
	No se anota	1	4.0	1	6.2	

*Chi Cuadrado con ajuste por test exacto de Fisher

La comparación de la distribución de los pacientes según pérdida de peso y la DABVD, se evidenció que el nivel más frecuente para el grupo con pérdida de peso fue la dependencia moderada que se presentó en el 29,4% (5/17) y para el grupo sin la presencia de pérdida de peso fue la dependencia leve en el 33,3% (8/24) de los casos.

La distribución de pérdida de peso según sexo mostró que el mayor porcentaje se presentó en el sexo masculino con un 70,6% (12/17) y para el grupo que no presentó pérdida de peso también fue el sexo masculino con un porcentaje de 52,9% (9/24), además, la mayor cantidad

de pacientes con pérdida de peso se encuentra en el grupo de edad entre 75 a 85 años con un porcentaje del 41,7% (10/17).

La anemia estuvo presente en más del 90.0% en ambos grupos de comparación (pacientes con pérdida de peso y sin esta manifestación)

Ninguna de las características evaluadas anteriormente mostro diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$).

Cuadro 22. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de pérdida de peso y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

		Pérdida de Peso				Valor p
		Presente (N=17)		Ausente (N=24)		
		N	%	N	%	
DABVD	100 (independiente)	3	17.6	1	4.2	0.32*
	60-99 (dependencia leve)	4	23.5	8	33.3	
	Entre 40-55 (dependencia moderada)	5	29.4	2	8.3	
	Entre 20-35 (dependencia grave)	1	5.9	4	16.7	
	Menos de 20 (dependencia total)	2	11.8	5	20.8	
	No se anota	2	11.8	4	16.7	
Sexo	Masculino	12	70.6	13	54.2	0.23*
	Femenino	5	29.4	11	45.8	
Grupo de Edad	60-74	9	37.5	4	23.5	0.71*
	75-85	10	41.7	9	52.9	
	Mayor a 85	5	20.8	4	23.5	
Anemia	Presente	16	94.1	22	91.7	0.63*
	Ausente	1	5.9	2	8.3	

La distribución de pacientes con presencia o no de dolor de origen óseo según DABVD, evidenció que para el grupo con presencia de dolor óseo la dependencia leve fue la condición más frecuente y que estuvo presente en el 42,1% (8/19) de los casos, por otra parte, el grupo de pacientes que no presentaban esta manifestación el nivel de dependencia más frecuente fue la dependencia moderada en el 22,7% (5/22). Esta distribución evidenció diferencias significativas entre grupos ($p=0.04$)

La distribución según sexo evidenció que el sexo masculino fue el más frecuente para el grupo con dolor de origen óseo el cual se presentó en el 57,9% (11/19), así como también en el 63,6% (14/22) de los casos con dolor de origen óseo ausente. El grupo de edad más frecuente para el grupo con dolor de origen óseo fue entre 75 a los 85 años donde se presentaron el 57,9% (11/19) de los pacientes. En el caso de estar ausente esta manifestación, tanto en los grupos de edad entre 75 a 85 años y mayores de 85 años se obtuvo un porcentaje de 36,4% (8/22) cada uno. La anemia fue una condición que se presentó en más del 90,0% de los casos en ambos grupos.

Ninguna de las distribuciones según edad, sexo o presencia de anemia demostró diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$).

Cuadro 23. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de dolor óseo y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

		Dolor de Origen Óseo				Valor p
		Presente (N=19)		Ausente (N=22)		
		N	%	N	%	
DABVD	100 (independiente)	4	21.0	0	0.0	0.04*
	60-99 (dependencia leve)	8	42.1	4	18.2	
	Entre 40-55 (dependencia moderada)	2	10.5	5	22.7	
	Entre 20-35 (dependencia grave)	1	5.3	4	18.2	
	Menos de 20 (dependencia total)	1	5.3	6	27.3	
	No se anota	3	15.8	3	13.6	
Sexo	Masculino	11	57.9	14	63.6	0.47*
	Femenino	8	36.4	8	42.1	
Grupo de Edad	60-74	7	36.8	6	27.3	0.06*
	75-85	11	57.9	8	36.4	
	Mayor a 85	1	5.3	8	36.4	
Anemia	Presente	18	94.7	20	90.9	0.56*
	Ausente	1	5.3	2	9.1	

La distribución de las características de los pacientes evaluados según la ausencia de astenia evidenció que el nivel más frecuente para DABVD fue ante la presencia en un nivel leve con un porcentaje del 36,45% (12/33) y ante la ausencia de la misma la dependencia total en el 62,5% (5/8). La distribución evidenció diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.05$).

La distribución según sexo evidenció que para el grupo con astenia presente se distribuyó en igual porcentaje para ambos sexos y al comparar con el grupo de astenia ausente se documente que el sexo masculino fue el más frecuente en el 63,6% (21/33) de los casos.

La distribución según grupos de edad evidenció que, para el rango de edad de 60 a 74 años, así como de 75 a 85 años, ambos rangos de edad se presentaron en un 37,5% (3/8) en comparación con el grupo sin presencia de astenia que se presentó en el 48,5% (16/33). Con respecto a la anemia estuvo presente en la totalidad de casos con astenia y en el 90,9% (30/33) de casos con ausencia de esta manifestación.

Cuadro 24. Comparación de la distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según presencia de astenia y características de pacientes. Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Enero 2010-Enero 2019

		Astenia				Valor p
		Presente (N=8)		Ausente (N=33)		
		N	%	N	%	
DABVD	100 (independiente)	1	12.5	3	9.1	<0.05*
	60-99 (dependencia leve)	0	0.0	12	36.4	
	Entre 40-55 (dependencia moderada)	1	12.5	6	18.2	
	Entre 20-35 (dependencia grave)	1	12.5	4	12.1	
	Menos de 20 (dependencia total)	5	62.5	2	6.1	
	No se anota	6	18.2	0	0.0	
Sexo	Masculino	4	50.0	21	63.6	0.37*
	Femenino	4	50.0	12	36.4	
Grupo de Edad	60-74	3	37.5	10	30.3	0.89*
	75-85	3	37.5	16	48.5	
	Mayor a 85	2	25.0	7	21.2	
Anemia	Presente	8	100.0	30	90.9	0.51*
	Ausente	0	0.0	3	9.1	

5.2 Discusión

Este trabajo evidencia la forma de presentación, según los hallazgos más frecuentes tanto a nivel clínico como de laboratorio en los adultos mayores con diagnóstico confirmado de Mieloma Múltiple en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, en el periodo que comprende de enero del 2010 a enero del 2019.

La media de edad de los pacientes ingresados en este estudio es de 77,6 años (DE: 8,4), según la distribución por grupos realizada en este estudio, el mayor porcentaje de pacientes se encuentran entre el rango de edad de 75 a 85 años que corresponden al 46,3%, seguido del grupo de edad entre 60 a 74 años que corresponde a un 31,7%. Según lo reportado, la media de edad es de 70 años, sin embargo, hasta el 46 % de los pacientes que presentan MM tienen 80 años o más, otros autores mencionan que el 40% de los pacientes tienen igual o más de 75 años, sin embargo, en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología se atiende solo personas mayores o iguales a 60 años, por lo que la distribución de la edad podría no ser la usual (2)(31)(4).

Del total de los pacientes que presentan Mieloma Múltiple, atendidos en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología durante el periodo de enero 2010 a enero 2019, un 39% son pacientes femeninas y el 61% restante son masculinos. En la literatura se documenta que el sexo predominante es el masculino por lo que los hallazgos de nuestro estudio concuerdan con los hallazgos descritos (5).

De la población estudiada el 95,12% son de etnia Blanca y 4,87% son etnia negra, según la literatura se ve un pequeño aumento en la etnia negra, sin embargo, esto probablemente se

deba a las características de la población que se valora en este hospital, a pesar de ser un centro nacional de referencia (2).

Con respecto al domicilio de los participantes un 78% son de San José, seguido de un 7,3% que corresponden a las provincias de Alajuela y Cartago. Este hallazgo puede estar sesgado posiblemente por la ubicación del hospital, además, se sabe que los pacientes pueden ser derivados a otros centros por área de atracción o incluso fallecer antes de ser referidos para una valoración por un médico especialista (6).

Se ha documentado que la población está envejeciendo por lo que los médicos debemos estar preparados para atender dicha población y no tomar decisiones solo basándonos en la edad por lo que una VGI se considera fundamental para la toma de decisiones con respecto al manejo de este grupo de pacientes. Un enfoque que combine edad, estado funcional y comorbilidades, se ve relacionado con supervivencia y riesgo de toxicidad (1) (46).

Si bien es cierto hoy en día se cuentan con muchas herramientas para poder realizar una VGI orientada a diferentes patologías, no existe una herramienta específica para MM, por lo que se optó por analizar el estado funcional y cognitivo con las herramientas utilizadas en nuestro hospital, según la escala de Barthel para valorar la dependencia en actividades básicas de vida diaria, se obtuvo que el 9,8% presentan un puntaje 100 (independiente), el 29,3% obtuvieron entre 60-99 (Dependencia leve), un 17,1% obtuvieron un puntaje entre 40-55 (Dependencia Moderada), 12,2% entre 20-35 (Dependencia Grave), los que obtuvieron puntaje menor a 20 (dependencia total) fue un 17,1% y un 14,6% no se anotó en el expediente médico.

Otro punto importante que se debe evaluar es la sospecha o no de deterioro cognitivo, debido a que la mayoría de líneas de tratamiento toma en cuenta la decisión del paciente (34). Según los datos obtenidos en nuestro estudio con el test del Mini Mental el 4,1% poseen puntaje para sospecha de deterioro cognitivo grave (puntaje entre 0-10), el 17,07% presentan sospecha de deterioro cognitivo moderado (puntaje entre 11 y 20), el otro 9,76% presentan sospecha de deterioro cognitivo leve (puntuación entre 21 y 23) y el restante 29,3% se clasifican con función cognitiva normal (puntuación entre 24 y 30), sin embargo, el mayor porcentaje que corresponde al 39,0% no se le realizó la prueba o no aparece. Estos datos se pueden malinterpretar, debido a que no se especifica la razón del porque no se realizó el test o si alguna causa aguda subyacente puede alterar los resultados como lo es el delirio que según la literatura es de las complicaciones más frecuentes en pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas, el cual se puede presentar entre un 15% a un 30% de los pacientes hospitalizados y hasta un 85% de los que están en estadios finales de la enfermedad, además se debe tomar en cuenta el uso de algunos fármacos que aumentan el riesgo de delirio, entre otros por lo que no se recomienda valorar al paciente si se encuentra en esta condición (47). Al evaluar a un paciente oncológico se debe valorar la presencia o no de multimorbilidad, debido a que esto asociado a la edad confiere mayor morbimortalidad en los pacientes oncológicos, en este estudio se define la presencia de multimorbilidad cuando un paciente presenta 3 o más patologías crónicas, partiendo de este echo los resultados fueron que el 31,7% tienen menos de 3 enfermedades y el restante 68,29% si presentan multimorbilidad, por lo que según la literatura se puede concluir que nuestra población en específico es la que presenta mayor riesgo de morbimortalidad como lo es el aumento del riesgo de toxicidad

relacionado con el tratamiento y como consecuencia, disminuye la capacidad de administrar eficazmente el tratamiento (4).

Las variables de dependencia, sospecha de deterioro cognitivo y multimorbilidad, además de la edad, son los puntos que toman en cuenta el IMWG para proponer una herramienta de VGI en el caso de los adultos mayores con MM, por lo que con los puntos anteriores podemos tener una idea del pronóstico de la población en este estudio (4).

Dentro de las alteraciones metabólicas más frecuentes tenemos la presencia de anemia, según Chowdhury MRK., se puede presentar entre un 40 a un 73% de los pacientes en el momento del diagnóstico, según nuestros resultados se obtiene que el 92,7% presentan anemia como un hallazgo positivo, lo que concuerda con la literatura donde se confirma que es uno de los hallazgos más frecuentes, además el porcentaje de nuestro estudio puede estar aumentado debido a que no se realizó estudios para confirmar si la anemia es causada por otras patologías tomando en cuenta el alto porcentaje de multimorbilidad o si es secundaria al MM como tal (9).

Otra de las alteraciones metabólicas es la presencia de hipercalcemia, la cual se identifica según la literatura entre un 18% a un 30% de los pacientes con MM, en el momento del diagnóstico. En nuestro estudio se obtuvo que el 46,3% presentó hipercalcemia, esto se podría explicar debido a que usualmente los pacientes con MM pueden tolerar mejor la sintomatología secundaria a esto, por lo que pueden consultar más tardíamente (13) (48).

Otra variable analizada fue el valor de la albúmina la cual es necesaria para la clasificación de ISS, junto con la β_2 microglobulina, nuestro estudio documentó que el 85,4% presentan hipoalbuminemia, el 12,19% presentan valores normales y al restante 2,43 % no se le anotó

o no se solicitó dicho estudio, esta variable junto con la de β_2 microglobulina son necesarias para poder clasificar a los pacientes según ISS, sin embargo, solo a un 29,3% de la muestra total se le solicitó dicho estudio, al restante 70,7% no se le solicitó, de los pacientes que se pudieron clasificar un 66,7% se pudieron clasificar en el estadio III y un 33,3% en el estadio II, según la literatura estos dos estadios son los más frecuentes en el momento del diagnóstico con un aumento en el estadio III, con lo que se puede extrapolar que nuestros pacientes van a presentar una menor supervivencia (12)(50).

Lo que respecta a la trombocitopenia es un hallazgo poco frecuente en nuestra investigación en un 17,1% está presente y en un 80,4% restante no posee este hallazgo, al restante 2,4% no se le anotó. El porcentaje reportado en otros estudios es similar al nuestro (48).

En un 56,1% (23/41) de la muestra evaluada se presenta elevación de inmunoglobulinas, de estos se obtuvo que el 39,1% (9/23) son de tipo IgG y el 17,4% (4/23) son de tipo IgA. Según Peña et al., estas dos inmunoglobulinas son las de aparición más frecuente, pero con porcentajes mayormente reportados (60% y 27 % respectivamente), sin embargo, los porcentajes de nuestro estudio pueden estar subestimados debido a que el estudio se le solicitó solo a una pequeña muestra de la población total (50).

Lo que respecta a la presencia de la lesión renal si se define según los criterios CRAB con creatinina mayor o igual a 2 mg/dl, se obtiene que un 46,3% de la muestra total cumple con este criterio, sin embargo, si se utiliza el AEC según CKD-EPI se obtiene que un 61,0% presenta lesión renal, por lo que queda en evidencia que en el caso específico de nuestra población meta se debe preferir utilizar el AEC antes que la creatinina como único parámetro por el riesgo de sub diagnóstico de esta condición, lo que se reporta en la literatura es que se

presenta alrededor de un 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico, lo que concuerda con el porcentaje obtenido al utilizar solo la creatinina como punto de referencia (9).

Con respecto a las manifestaciones clínicas nuestro estudio evidencia que la presencia de dolor de origen óseo (específicamente lumbalgia) y pérdida de peso no intencional son las manifestaciones más frecuentes en nuestra población de estudio.

En el caso de la lumbalgia y otros dolores óseos en la literatura se documenta que hasta en un 58% de los pacientes se presenta esta manifestación en el momento del diagnóstico o en el transcurso de la enfermedad, en nuestro estudio el porcentaje es de 46,34%, sin embargo, puede estar con un subregistro debido a que los dolores óseos en nuestra población es un hallazgo inespecífico y puede ser atribuido a otras causas (9).

Específicamente la pérdida de peso se hizo presente en un 41,46% de la población, sin embargo, en la literatura es una variable que no se documenta en la mayoría de los estudios específicos para MM posiblemente por ser un hallazgo inespecífico, no obstante, es un hallazgo reportado como poco frecuente, lo que no concuerda con nuestros porcentajes, sin embargo, otros autores han descrito que en pacientes de 65 años y más esto es una manifestación muy frecuente en pacientes oncológicos, por lo que esto podría explicar que en nuestra población específica se vea un aumento de este hallazgo (5) (51).

Otra manifestación frecuente en nuestra población es la presencia de astenia en un 24,39%, sin embargo, según Ramón R. ed al., se documentó que la presencia de esta manifestación es de hasta el 60%. Esto se podría atribuir a que al igual que la variable de dolor de origen óseo

puede ser inespecífico y frecuentemente puede ser secundario a múltiples causas por lo que se puede prestar para un subregistro (5).

Con respecto a la presencia de neuropatía periférica en la literatura se considera que es un hallazgo poco frecuente, en nuestro estudio se hizo presente solo en un 2.4%, lo que concuerda con la literatura (19).

Otro de los criterios para realizar el diagnóstico de MM es la presencia de lesiones líticas que en la actualidad se pueden evidenciar de manera más precoz gracias a los diferentes métodos diagnósticos, sin embargo, en nuestro estudio se analizó la presencia de estas documentadas con SOM, donde se obtuvo que del total de los pacientes un 60,97% (25/41) tienen presente este hallazgo. El lugar con más frecuencia de aparición es el cráneo que se presentó en un 84%, seguido de huesos largos que corresponde a un 52%. Según lo reportado en la literatura estas lesiones se pueden hacer presentes hasta en un 80% de los pacientes, afectando principalmente vertebras en un 65%, arcos costales en un 45%, cráneo hasta en un 40%, huesos largos hasta en un 25%, sin embargo, este análisis se realizó con otro método diagnóstico que hace posible observar lesiones de manera más exacta, además, debido a que para poder observar lesiones líticas en una SOM es necesario perder hasta el 30% de hueso trabecular, además, este estudio presenta sensibilidad limitada para zonas como lo son las vértebras, parrillas costales, pelvis y escápulas, por lo que los porcentajes pueden variar en nuestro estudio y estar subdiagnosticado (7) (17).

6. Capítulo VI. Conclusiones

1. La población adulta mayor a quienes se les realizó el diagnóstico de MM en el HNGG durante el periodo de enero del 2010 a enero de 2019 en su mayoría son hombres, con edades principalmente entre 75 y 85 años, con un promedio de edad de 77,6 años, la mayoría son de San José, se encuentran casados y son de etnia blanca.
2. Según el estudio realizado la mayor cantidad de diagnósticos se llevaron a cabo en el año 2012 y 2014, con un total de 17,1% para cada año.
3. La mayoría de los pacientes que se les realizó el diagnóstico de MM en el HNGG en el periodo antes mencionado presentan dependencia en algún grado según las actividades básicas de la vida diaria, el mayor porcentaje de pacientes presentan dependencia leve que corresponde a un 29,3% seguido de la dependencia en grado moderado que corresponde a un 17,1% de la población total.
4. Basándonos desde el punto de vista de dependencia de actividades instrumentales de la vida diaria, se obtiene que el mayor porcentaje se encuentra en el grado de dependencia total con un porcentaje del 28,3%.
5. Al analizar el cruce de variables como lo son hipercalcemia y DABVD, se determinó que no se demostró diferencia significativa entre estas variables.
6. De igual manera que el punto anterior al realizar un cruce de variables entre BAVD y la presencia de anemia, no se logró determinar diferencias significativas entre esta distribución de categorías.

7. Al comparar la distribución de las categorías de DABVD con la presencia de lesión renal, se determina que no presenta diferencia significativa de la distribución de ambas variables.
8. El sexo masculino fue el que se presentó en un mayor porcentaje con dependencia total en ABVD, en el caso del sexo femenino la mayoría presentaron dependencia en rango de leve. Al realizar esta comparación de la distribución de las categorías, se evidencio diferencias significativas según sexo.
9. Los rangos de edad que presentaron mayor porcentaje de dependencia leve en actividades básicas de la vida diaria son los que se encuentran entre 60 a 74 años y los que se encuentran entre 75 a 85 años con porcentajes de 46,2% y 26,3% respectivamente. En el caso de pacientes mayores de 85 años la dependencia moderada y grave son las más frecuentes con un porcentaje de 33,3% para cada grado de dependencia. Al realizar la comparación entre los grupos evidenció diferencias significativas.
10. Al evaluar la DAIVD, se obtuvo que la condición más frecuente en la población estudiada es la dependencia total en el 28,3%, seguida de dependencia severa con un porcentaje de 19,5%.
11. Con respecto a la sospecha de deterioro cognitivo a la mayoría de los pacientes no se les realizo la prueba y de los que se les aplico la puntuación en rango normal fue el que predomino en un 29,3%.
12. La presencia de multimorbilidad se encuentra positiva en la mayoría de los pacientes ingresados al estudio con un porcentaje del 68,29% lo que confiere mayor comorbilidad en estos pacientes.

13. Con respecto a las alteraciones metabólicas evaluadas se obtiene que la hipoalbuminemia y la anemia son los dos hallazgos de laboratorio más frecuentes encontrados como positivos en nuestro estudio con un porcentaje del 85,4% y 92,7% respectivamente, sin embargo, no se puede despreciar la presencia de lesión renal que se encontró en un 61,0% de la población total
14. Al definir la existencia o no de lesión renal en nuestra población, se debe utilizar el AEC debido a que las personas AM, la medición de creatinina como parámetro único puede llevar a un subregistro.
15. En el caso de la lesión renal como hallazgo positivo, el sexo masculino fue el que presento mayor porcentaje de frecuencia, el rango de edad más comprometido fue el que se encuentra entre los 75 y 85 años, además, la presencia de hipercalcemia se presento solo en el 31,2% de los pacientes con lesión renal, por lo que se concluye que para ninguna de las características evaluadas se evidenció diferencias significativas entre los grupos.
16. Solo a un 56,1% de los pacientes se les solicito la tipificación de globulinas de lo que se obtuvo que el tipo más frecuente es la IgG en el 39,1%, seguido de IgA en un 17,4%.
17. De la muestra total se pudo clasificar a un 70,7% de la población según SIS, de los cuales se determina que la mayoría se encuentra en el estadio III en un porcentaje de 66,7%.
18. Dentro de las manifestaciones clínicas presentadas por la población en estudio se encuentran que el dolor de origen óseo y pérdida de peso anormal son las más frecuentes y si hablamos específicamente de la primera manifestación mencionada, la lumbalgia fue la más frecuente.

19. El sexo masculino fue el que presentó en un porcentaje mayor la presencia de pérdida de peso y el rango de edad donde se presentó este hallazgo de manera más frecuente para ambos sexos es el que se encuentra entre los 75 y 85 años, sin embargo, no se demostró diferencias significativas entre los grupos de estudio.
20. Al analizar la distribución de dolor de origen óseo y la DABVD, se obtiene que la dependencia en rango leve fue el hallazgo más frecuente, al compararlo con el grupo que no presenta dolor de origen óseo se observó que en este caso el rango de dependencia más frecuente es el de dependencia moderada. Esta distribución se evidenció diferencias significativas entre grupos.
21. Según la distribución de sexo con dolor de origen óseo, los hombres son los que presentan este hallazgo de manera más frecuente y el rango de edad para ambos sexos con más casos positivos, es el que se encuentra entre los 75 y 85 años. Esto sin diferencias significativas entre los grupos.
22. Según nuestro estudio se obtiene que los pacientes sin dolor de origen óseo pueden presentar lesiones líticas, por lo que se debe realizar estudios de imágenes a todo paciente con sospecha de MM.
23. Como médicos geriatras debemos cuantificar el dolor mediante escalas, con el objetivo de poder realizar un manejo adecuado del mismo.
24. Otra manifestación clínica frecuente fue el reporte de astenia que al cruzarlo con DABVD, se obtiene que el nivel más frecuente de dependencia es la dependencia leve, al realizarlo con sexo, se documenta que se encuentra en porcentaje igual para ambos

sexos y según el rango de edad, la mayor cantidad de casos se presentó entre los rangos de edad de 60 a 74 años y 75 a 85 años por igual.

25. Con respecto a las lesiones líticas identificadas con SOM, la mayoría de la población estudiada presentan este hallazgo como positivo en diferentes localizaciones, sin embargo, la localización más frecuente es a nivel de cráneo, seguido de huesos largos.

7. Capítulo VII. Recomendaciones y limitaciones

7.1. Recomendaciones

1. Se debe realizar una VGI completa a todo paciente al momento del ingreso al HNGG, en el caso de que el paciente no pueda brindar la información, se debe tratar de contactar a los familiares del mismo para realizar una historia clínica completa, dando énfasis en el estado basal funcional y cognitivo, esto con el objetivo de contar con material de peso en el momento de tomar decisiones terapéuticas en nuestra población, además, si no se puede realizar se recomienda aclarar el motivo.
2. En pacientes adultos mayores con pérdida de peso no intencional se debe descartar como primera posibilidad causa neoplásica, además, se debe descartar la posibilidad de presencia de MM, aunque se trate de un hallazgo inespecífico.
3. Ante la evidencia de dolores óseos inespecíficos, se debe realizar una historia clínica y examen físico completo, además, en casos sospechosos se debe completar estudios por sospecha de MM.
4. Se debe abordar estos pacientes junto con personal especializado en Hematología, fisiatría, nutrición y especialistas en manejo del dolor, además derivar a los pacientes que ameriten valoración por ortopedista u otros especialistas, de manera oportuna.
5. Establecer una consulta de choque para los pacientes oncológicos y sus familias para un abordaje multidisciplinario.

6. Valorar programas de rehabilitación que inicien desde el diagnóstico y se mantengan durante el tratamiento y posterior a esto.
7. Valorar al paciente de manera individualizada para establecer las metas terapéuticas, sin olvidar tomar la opinión del paciente.
8. En los pacientes considerados frágiles se recomienda limitar los estudios diagnósticos y educar tanto al paciente como a los familiares.
9. Se recomienda iniciar con medidas de soporte como el tratamiento de la hipercalcemia sintomática ante las sospechas del diagnóstico de MM antes de iniciar el tratamiento definitivo de parte del personal especializado en hematología.
10. Al momento del egreso, el paciente adulto mayor debe continuar con seguimiento estrecho en busca de complicaciones del tratamiento instaurado o complicaciones propias de la enfermedad con el fin de poder dar soporte lo más pronto posible.
11. Se debe tomar en cuenta el envejecimiento renal de nuestra población y reajustar dosis de fármacos en casos necesarios con el objetivo de no causar más daño al paciente.
12. Ante la sospecha diagnóstica de MM donde no se logra observar lesiones líticas en SOM, se debe valorar la posibilidad de utilizar otras técnicas diagnósticas como lo es el TAC o resonancia magnética con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz.

13. Se deben realizar más estudios de este tipo con la idea de ver la forma de presentación de MM en los otros hospitales de nuestro país, para poder comparar los hallazgos y unificar los mismos.
14. Debido a la alta heterogeneidad presente en el adulto mayor, además de que es dinámico en el tiempo, el geriatra debe ser el que marca las pautas en cuanto a cambios en los objetivos y terapias propuestas, por lo que se debe realizar valoraciones periódicas para dicho fin.
15. Ante el hallazgo de anemia se deben completar estudios de extensión para poder llegar a una causa y no asumir que la misma es secundaria a enfermedad crónica o déficit de hierro, por ejemplo, esto se debe aplicar de igual manera cuando se presenta lesión renal. Si se pone en práctica esta costumbre se podría realizar una detección más temprana de estos pacientes.

7.2 Limitaciones

1. El tamaño de la muestra es pequeño.
2. No todos los pacientes cuentan con una VGI completa para el análisis y no anota la causa.
3. Debido a que el hospital solo acepta pacientes mayores o iguales a 60 años, los datos pueden estar sesgados con respecto a media de edad u otros.
4. Por no contar con un médico especialista en hematología en nuestro centro, la mayoría de los pacientes pierden el seguimiento con el geriatra, debido a que

continúan su control en el hospital de atracción, esta es la razón por lo que desconocemos en la gran mayoría de nuestros pacientes datos de importancia como lo son la presencia de complicaciones y el manejo final establecido.

5. En la mayoría de los pacientes no se solicitó estudios de importancia como lo son β 2 microglobulina, por lo que no se pudo clasificar a estos pacientes según el ISS y por ende no podemos darnos una idea de la sobrevida de nuestra población.

Bibliografía

1. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: Validation of the international Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 2016;101(9):1110–9.
2. Michels TC, Do KEP. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019;95(6):373–83, 383A. Available from: <http://dx.doi.org/>
3. Kazandjian D, Branch LM. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. 2017;43(6):676–81.
4. Gay F, Larocca A. European Journal of Internal Medicine Special problems in the management of elderly patients with multiple myeloma. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;58(May):64–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.027>
5. Ramón Rodríguez LG, Rivera-Keeling C, Arencibia-Núñez A, Avila-Cabrera OM, Izquierdo-Cano L, Espinosa-Estrada E, et al. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2013;29(4):382–97.
6. Willan J, Eyre TA, Sharpley F, Watson C, King AJ, Ramasamy K. Multiple myeloma in the very elderly patient : challenges and solutions. Dove Press. 2016;423–35.
7. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? Vol. 133, The American Society of Hematology. 2019.

8. Article CME. CME ARTICLE CME Information: Multiple Myeloma: 2016 update on. *AJH*. 2016;91(7):719–34.
9. Chowdhury MRK. A Clinical and Laboratory Profile of Multiple Myeloma. *J Enam Med Coll*. 2018;8(3):159–64.
10. Cohen HJ. Multiple myeloma in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1985;1(4):827–55.
11. Goldstone J. Review seriesfile: pathogenesis-beyond-the-cancer-clone(s)-in-multiple-myeloma.ris. *Thorax*. 2016;125(20):1–11.
12. Mex RH. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE First National Consensus of Multiple Myeloma by Hematologists from ISSSTE , Mexico. 2015;306–32.
13. Lytic S, Lesions B. ARTICLE IN PRESS. 2019;2–3.
14. Terpos E, Ntanasis-stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma : from bench to bedside. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-017-0037-4>
15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091–110.
16. Jim H, Mart E. Enfermedad ósea en mieloma múltiple: biología y tratamiento. 2007;126–33.
17. Fernando D, Gracia I, David M, Guzmán T, Mejía AT, Vallejo JM. Multiple Myeloma , What a Radiologist Should Know. 2016;27(2):4441–50.

18. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2014;21(1):36–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.009>
19. Rosin L. HEMATOLOGY / ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA Complications of Multiple Myeloma. 2019;21(2007):1231–46.
20. Terpos E, Society IM. Multiple Myeloma : Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2018;18(5):321–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.02.015>
21. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Plasma Cell Disorders Articles Multiple myeloma and infections : a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. 2015;100(1):107–13.
22. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. 2015;6736(15):1–14.
23. Besse L, Sedlarikova L, Greslikova H, Kupska R, Almasi M, Penka M, et al. Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease. 2015;97:93–100.
24. Malysz J, Talamo G, Zhu J, Clarke LE, Bayerl MG, Ali L, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): A case series with clinicopathologic correlation. *J Am Dermatology* [Internet]. 2016;(Mm). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.028>
25. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple

- myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(12):e538–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
26. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma : Diagnosis and Treatment. *JMCP* [Internet]. 2016;91(1):101–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.11.007>
27. Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, et al. Multiple myeloma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up †
Clinical Practice Guidelines. 2018;28(February):52–61.
28. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Multiple Myeloma. 2019;
29. Zhong YP, Zhang YZ, Liao AJ, Li SX, Tian C, Lu J. Geriatric assessment to predict survival and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A multicenter study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(2):130–4.
30. Diamond E, Lahoud OB, Landau H. Managing multiple myeloma in elderly patients
Managing multiple myeloma in elderly patients. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017;0(0):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1365859>
31. Dimopoulos MA, Kastritis E, Delimpasi S, Katodritou E, Kyrtsolis M, Repousis P, et al. Multiple myeloma in octogenarians : Clinical features and outcome in the novel agent era. 2012;89(1):10–5.
32. Wildes TM, Campagnaro E. Management of Multiple Myeloma in Older Adults: Gaining Ground with Geriatric Assessment. *HHS Public Access*. 2018;8(1):1–7.
33. Klepin HD, Hurd DD. Autologous transplantation in elderly patients with multiple myeloma: Are we asking the right questions? *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(9):585–92.

34. Burwick N. Glucocorticoids in multiple myeloma : past , present , and future. 2018;
35. Ozaki S, Shimizu K. Autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: Past, present, and future. *Biomed Res Int*. 2014;2014(Table 1).
36. Auner HW, Garderet L, Kröger N. Autologous haematopoietic cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2015;171(4):453–62.
37. Salmon J, Brochot P, Eschard J. Mieloma múltiple. 2012;(12):1–13.
38. Cheng DS, Dell MWO. Inpatient Rehabilitation in Persons With Multiple Myeloma-Associated Fractures : An Analysis of 8 Consecutive Inpatient Admissions. *PMRJ* [Internet]. 2019;3(1):78–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.09.001>
39. Gan JH, Sim CYL, Santorelli LA. Critical Reviews in Oncology / Hematology The effectiveness of exercise programmes in patients with multiple myeloma : A literature review. *Crit Rev Oncol / Hematol* [Internet]. 2019;98(2016):275–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.005>
40. Persoon S, José M, Buffart LM, Vander G, Baars JW, Visser O, et al. Journal of Science and Medicine in Sport Health-related physical fitness in patients with multiple myeloma or lymphoma recently treated with autologous stem cell transplantation. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2019;20(2):116–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2016.01.006>
41. Keilani M, Kainberger F, Patarraia A, Hasenöhr T, Wagner B, Palma S, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;

42. Shallwani S, Dalzell M, Sateren W, Brien SO. Exercise compliance among patients with multiple myeloma undergoing chemotherapy : a retrospective study. 2015;3081–8.
43. Kim SH, Kim I, Koh Y, Shin D, Hong J, Seo KS. The importance of physical function in patients with multiple myeloma for improving quality of life. 2019;
44. Taylor P, Matsue K, Matsue Y, Fujisawa M, Fukumoto K, Suehara Y. Leukemia & Lymphoma Clinical features and treatment outcome of very elderly patients over 80 years old with multiple myeloma : comparison with patients in different age groups in the era of novel agents Clinical features and treatment outcome of very elde. 2015;(August).
45. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. REVIEW IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia [Internet]. 2013;28(2):269–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.247>
46. Zhong YP, Zhang YZ, Liao AJ, Li SX, Tian C, Lu J. Geriatric assessment to predict survival and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A multicenter study in China. Chin Med J (Engl). 2017;130(2):130–4.
47. Rojano X, Ferrin PS, Salvà A, Trabajo G De, De DC. Complicaciones de la hospitalización en personas mayores. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.015>
48. Conte L G, Figueroa M G, Lois V V, Cabrera C ME, León R A, García L H, et al. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. Rev Med Chil. 2007;135(9):1111–7.
49. Ling W, Yu W, Sun H, Lv M. Analysis of related risk factors and reversal value of renal injury in elderly patients with multiple myeloma. J BUON. 2017;22(3):735–40.

50. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chil.* 2018;146(7):869–75.
51. Vargas-arce Y. Original Prevalencia de la caquexia oncológica en pacientes a nivel de atención primaria: un enfoque paliativo. 2016;171–7.
52. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O’dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European myeloma network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: What to use and when. *Haematologica.* 2018;103(11):1772–84.