

LAS FRACTURAS COMO MARCADOR PREDICTIVO ADVERSO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Presentado por:

Germán Andrés Velásquez Quintero
Médico Internista Hematólogo

Asesor:

José Bareño Silva

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA, POSGRADOS EN SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

MEDELLÍN, 2020

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	4
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	7
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
2. MARCO TEORICO	9
2.1. GENERALIDADES DEL MIELOMA MÚLTIPLE	9
2.2. DIAGNÓSTICO	9
2.3. PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE.....	10
2.3.1. Características del paciente	11
2.3.2. Características biológicas y carga tumoral	11
2.4. TRATAMIENTO	12
2.5. MIELOMA Y COMPROMISO ÓSEO.....	12
3. HIPÓTESIS.....	15
3.1. HIPÓTESIS NULA:.....	15
3.2. HIPÓTESIS ALTERNA:.....	15
4. OBJETIVOS	16
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	16
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
5. METODOLOGÍA.....	17
5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO	17
5.2. DISEÑO	17
5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	17
5.4. POBLACIÓN OBJETIVO.....	17
5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	17
5.5.1. Criterios de inclusión	17
5.5.2. Criterios de exclusión	18
5.6. DISEÑO MUESTRAL.....	18
5.7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	18
5.7.1. Variable de desenlace	18
5.7.2. Variable de exposición.....	19
5.7.3. Seguimiento.....	19
5.7.4. Variables de interacción.....	19
5.7.5. Cuadro de variables	20
5.8. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	22
5.8.1. Fuentes de la información	22
5.8.2. Técnicas de recolección de la información	22
5.8.3. Instrumento de recolección de la información.....	23
5.8.4. Proceso de obtención de la información	23
5.9. CONTROL DE SESGOS.....	23
5.9.1. Sesgo de selección:	23
5.9.2. Sesgo de Información:	24
5.10. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	25
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
7. RESULTADOS	28

7.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	31
7.2.	ANÁLISIS BIVARIADO	34
7.3.	ANÁLISIS MULTIVARIADO	36
7.3.1.	Regresión Logística	36
7.3.2.	Análisis de Supervivencia.....	38
7.3.3.	Regresión de Cox	44
8.	DISCUSIÓN.....	47
9.	CONCLUSIONES	53
10.	BIBLIOGRAFÍA	54
11.	ANEXO	59
11.1.	Anexo 1.....	59
11.2.	Anexo 2: Formulario para la recolección de la información.	61

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple es una neoplasia de las células plasmáticas que representa aproximadamente en el 15 % de las neoplasias hematológicas, siendo las fracturas una complicación frecuente con alta morbilidad. Se desconoce si la presencia de fracturas se asocian a un peor pronóstico, por lo cual, se desea saber el impacto de las fracturas sobre desenlaces adversos como la muerte.

Metodología: se realizó un estudio observacional analítico de cohortes, se seleccionaron historias de pacientes con mieloma múltiple atendidos entre el Primero de Enero 2009 y el 31 de Julio 2019 en el Hospital Universitario San Vicente Fundación Medellín y en Centros Especializados San Vicente Fundación Rionegro

Resultados: se tomaron 214 pacientes de los cuales 128 (59,2%) presentaban fracturas y 86 (40,8 %) no lo presentaron. Fallecieron 131 pacientes de los cuales hubo 73 56 ,6%) presentaban fractura mientras 56 (43,4 %) no las presentaban. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la mortalidad según la presencia o ausencia de fracturas (RR: 0,87 IC: 0,71-1,1, p: 0,23); la supervivencia no fue estadísticamente significativa: mediana 29,8 meses en las fracturas vs 32,3 meses sin fracturas, Log Rank: 0,702. Otros factores como el uso de esquemas de triples de quimioterapia que incluyeron bortezomib se asociaron a menor muerte al igual que el trasplante de médula ósea, mientras que la falla renal se asoció de manera significativa a una mayor mortalidad en la regresión logística. En la regresión de Cox se asoció a mayor supervivencia el uso de esquemas triples con bortezomib y con menor supervivencia la presencia de falla renal.

Discusión: en esta cohorte de pacientes colombianos con mieloma múltiple no se encontró que la presencia de fracturas se asociase a mayor muerte el uso de esquemas de quimioterapia triples con bortezomib, el trasplante autólogo de médula ósea y el uso de bifosfonatos se asociaron de manera significativa a una menor mortalidad.

PALABRAS CLAVES: Mieloma múltiple, fracturas, pronóstico, mortalidad.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y representa entre el 1 – 2 % de todas las neoplasias, en Estados Unidos la incidencia anual es de 4 a 5 por 100.000 habitantes (1,2). En el mundo hay alrededor de 154.000 casos y 101.000 muertes por año atribuidos al mieloma múltiple (3,4).

No hay muchos datos en Colombia acerca del mieloma múltiple, no se sabe cuáles son las características de la enfermedad en nuestro medio y si difieren en algo de lo usualmente reportado en la literatura. Ocurre en todas las razas y en todas las localizaciones geográficas (3), siendo más común en pacientes de raza negra (5,6). Entre las manifestaciones clínicas más importantes del mieloma múltiple están la anemia, los dolores óseos, la falla renal, la hipercalcemia y la pérdida de peso (5).

Los dolores óseos se presentan en aproximadamente el 60 % de los casos, frecuentemente el dolor es grave, incapacitante y de difícil control. Se encuentran lesiones líticas, osteopenia o fracturas en aproximadamente el 80 % de los pacientes al momento del diagnóstico evidenciado por radiografías convencionales. Las lesiones líticas ocurren en un 60 % de los casos mientras que la osteoporosis, las fracturas patológicas y las fracturas por compresión ocurren cada una en el 20 % de los casos (5,7,8). Las fracturas patológicas, tienen una alta morbilidad, un alto costo en cuanto al requerimiento de cirugía, radioterapia paliativa para el control del dolor y estancia hospitalaria prolongada. Entre mayor sea el tiempo de evolución del mieloma mayor será el riesgo de presentar una fractura. No se ha establecido claramente que las fracturas se presenten en un grupo particular de los pacientes con mieloma múltiple; sin embargo, con frecuencia se observa que los pacientes con una o más fracturas tienen mayor compromiso de su estado funcional y frecuentemente más manifestaciones clínicas de la enfermedad. No se sabe con

certeza si las fracturas se asocian a un comportamiento más agresivo de la enfermedad, a otros factores de pronóstico adverso, a alteraciones genéticas de alto riesgo, a menor respuesta al tratamiento o a una supervivencia más corta.

En nuestro medio no se conoce la frecuencia del compromiso óseo en los pacientes con mieloma múltiple y tampoco se conoce acerca del impacto de los eventos óseos, especialmente fracturas en el pronóstico de la enfermedad. En un estudio realizado en Bogotá se encontró que el 46 % de los pacientes presentaban dolor óseo y el 44 % dolor lumbar, pero no mencionaban la presencia de fracturas (9).

El pronóstico del mieloma múltiple depende de una compleja interacción entre las características biológicas del clon de células plasmáticas y factores específicos del paciente, entre los que se incluye la edad, la clase funcional y las comorbilidades. La mayor parte de la investigación se ha enfocado en las características biológicas del clon maligno, sin embargo en grandes series se ha encontrado numerosos factores pronósticos algunos de los cuales dependen del paciente. La presencia de una clase funcional 3 o 4 se asocia con un factor pronóstico adverso para supervivencia siendo su RR de 1,9 (5). La presencia de fracturas no se ha establecido claramente como un factor pronóstico. Un estudio realizado en Inglaterra en el que se obtuvieron datos de 66.079 pacientes admitidos a hospitales con diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas (mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas o plasmocitomas) los cuales presentaron 27,141 admisiones con fracturas, encontró que el riesgo de fracturas era 17,8 veces más alto que en la población general durante el primer año de la admisión hospitalaria y que permanecía elevado por 10 años. La presencia de fractura se asociaba con una menor supervivencia con un *Hazard Ratio* para muerte de 1,2(10). En dicho estudio sin embargo no mencionan si la presencia de fracturas se asociaba con otras características biológicas o clínicas de la enfermedad que pudiesen explicar lo anterior.

En conclusión, las fracturas son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple y se desea saber si están asociadas a muerte.

1.2. JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio no se conoce la frecuencia del compromiso óseo en los pacientes con mieloma múltiple; tampoco se conoce acerca de las fracturas y su asociación con muerte. No es claro y hay poca información al respecto en la literatura acerca de si la presencia de fracturas se asocia a menor supervivencia

Conocer si la presencia de fracturas se asocia a muerte sería útil ya que junto a las características biológicas de la enfermedad podría ayudar a seleccionar algunos pacientes que se benefician de intervenciones específicas tal como ir rápidamente a trasplante de médula ósea para limitar el impacto negativo en la calidad de vida y reducir la probabilidad de muerte.

En recomendaciones actuales del manejo del mieloma múltiple el esquema de quimioterapia escogido se basa en el riesgo de la enfermedad; si se encontrase que las fracturas son un factor de alto riesgo el administrar un manejo más adecuado a estos pacientes podría aumentar las tasas de respuesta, la supervivencia libre de progresión y reducir las recaídas disminuyendo el impacto negativo en el individuo, su familia y en la sociedad así como los costos a mediano y largo plazo. Los resultados de este trabajo podrían servir para incentivar más investigación acerca del mieloma múltiple y el compromiso óseo, lo cual podría mejorar las intervenciones disponibles actualmente, como el uso rutinario de bifosfonatos, que aunque ha reducido la frecuencia de eventos óseos, no ha eliminado la ocurrencia de las fracturas (11).

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la presencia de fracturas y el desenlace de muerte en pacientes con mieloma múltiple atendidos entre los años 2009 y 2019, en el Hospital San Vicente Fundación Medellín y en Centros Especializados San Vicente Fundación Rionegro?

2. MARCO TEORICO

2.1. GENERALIDADES DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es una neoplasia de las células plasmáticas que representa el 1 % de las neoplasias y el 10 % de las neoplasias hematológicas. (12,13). La edad media al momento del diagnóstico es 65 años (2). Cada año en los Estados Unidos se diagnostican más de 32.000 casos nuevos de mieloma múltiple y casi 13.000 personas fallecen de la enfermedad (1).

Entre las manifestaciones de la enfermedad está el compromiso óseo el cual es la principal causa de morbilidad y puede detectarse por múltiples técnicas de imágenes. Entre las otras manifestaciones están la anemia, la hipercalcemia, la falla renal y la mayor susceptibilidad a infecciones. Aproximadamente el 1 % a 2 % de los pacientes presentan compromiso extramedular al momento del diagnóstico, mientras que un 8 % lo desarrollará posteriormente durante el curso de la enfermedad (14). La leucemia de células plasmáticas es rara siendo el 0,6 %, se puede considerar como una variante del mieloma múltiple, puede ser primaria que es cuando se presenta inicialmente o secundaria cuando ocurre en un paciente ya con diagnóstico previo de mieloma múltiple, es una enfermedad agresiva con un pronóstico pobre y una supervivencia corta (14). La amiloidosis de cadenas livianas es también una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas en forma de fibrillas lo cual puede llevar a falla renal, falla cardíaca entre otras manifestaciones, las dos enfermedades suelen diagnosticarse simultáneamente aunque también pueden ocurrir una después de la otra.

Casi todos los pacientes con mieloma múltiple tienen su origen en un estado premaligno asintomático llamado gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS). Este está presente en hasta el 3 % de la población mayor de 50 años siendo la prevalencia 2 veces mayor entre afroamericanos con respecto a caucásicos (15, 16). La MGUS progresa a mieloma múltiple a una velocidad de 1 % por año (17). Ya que la MGUS es asintomática, el 50 % de los pacientes han tenido esta condición hasta por 10 años antes del diagnóstico clínico (18). En algunos pacientes se reconoce un estado asintomático intermedio premaligno más avanzado llamado mieloma múltiple asintomático (*smoldering multiple myeloma – SMM*) (19, 20).

2.2. DIAGNÓSTICO

Los criterios revisados para el diagnóstico de mieloma múltiple son los del *International Myeloma Working Group* (12). El diagnóstico requiere la presencia de

uno o más eventos definitorios de mieloma (EDM) más la evidencia de 10 % o más de células plasmáticas monoclonales en médula ósea o la evidencia de un plasmocitoma demostrado por biopsia. Los EDM consisten en el CRAB (hipercalcemia, falla renal, anemia o lesiones óseas líticas) y 3 biomarcadores específicos: mayor o igual a 60 % de células plasmáticas monoclonales en médula ósea, la relación de cadenas livianas libres (FLC) mayor o igual a 100 y más de una lesión lítica focal en resonancia magnética.

Cuando se sospecha presencia de mieloma múltiple se debe buscar la presencia de una proteína M (proteína monoclonal) la cual está compuesta por cadenas livianas y pesadas de inmunoglobulina o solamente por cadenas livianas usando una combinación de pruebas que incluye la electroforesis de proteínas, la inmunofijación y la determinación de cadenas livianas libres séricas. Solamente un 2 % de los pacientes tienen una enfermedad no secretora y no tienen evidencia de proteína M en ninguno de estos estudios (21,22).

Los estudios de médula ósea deben incluir pruebas de hibridación fluorescente en situ (FISH) y cariotipo convencional (23). La determinación del compromiso óseo puede realizarse con radiografía convencional, aunque es más sensible la resonancia magnética, la tomografía corporal total de baja dosis o la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) (24).

2.3. PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El pronóstico del mieloma múltiple varía según el estado de la enfermedad. Con la terapia moderna la supervivencia media es alrededor de 6 años (25,26, 27,28).

Una estimación más precisa del pronóstico requiere presencia o ausencia de alteraciones citogenéticas específicas. El ISS y el ISS revisado son puntajes pronósticos que combina elementos de la carga tumoral y de la biología de la enfermedad (alteraciones citogenéticas de alto riesgo y o deshidrogenasa láctica elevada) el cual es útil tanto en la práctica diaria así como para comparación en estudios clínicos (31). La supervivencia varía según el valor de dicho puntaje, para ISS la mediana de supervivencia es de 62, 44 y 29 meses para estadios I, II y III respectivamente. La mayoría de los pacientes con mieloma múltiple presentarán recaídas de la enfermedad, la mayoría de los pacientes tendrán respuesta al manejo inicial y una pequeña parte no responderán al tratamiento inicial; la definición de enfermedad en recaída está definida según los criterios del International Myeloma Working Group (12), la enfermedad refractaria aunque mencionada con frecuencia podría definirse como no alcanzar al menos una respuesta parcial según los anteriores criterios.

2.3.1. Características del paciente

El pronóstico depende de una compleja interacción entre características biológicas del clon de células plasmáticas y factores específicos del paciente como su edad, estado funcional y comorbilidades. Mientras que la investigación del pronóstico en mieloma múltiple se ha basado principalmente en las características biológicas del clon maligno de células plasmáticas, varias series grandes de casos han identificado numerosos factores pronósticos algunos de los cuales son dependientes del paciente. En pacientes ancianos con fragilidad la supervivencia fue más corta así como se ha visto una toxicidad mayor con el tratamiento (34). La presencia de anemia definida como hemoglobina menos de 10 gr/dl se ha asociado como un factor adverso para supervivencia con un RR de 1,3, la edad avanzada especialmente una edad mayor o igual a 70 años se ha asociado de igual manera con una supervivencia más corta con un RR de 1,5 (5).

2.3.2. Características biológicas y carga tumoral

El pronóstico del mieloma múltiple puede ser marcadamente diferente en pacientes con un mismo estado de la enfermedad y con factores propios similares. Estas diferencias están dadas por la biología subyacente de la enfermedad.

Carga tumoral:

En cuanto a la carga tumoral se realiza medición de niveles de beta 2 microglobulina I y niveles de deshidrogenasa láctica, tener elevación de alguno de estos dos marcadores se asocia a pronóstico adverso, ambos están incluidos en el ISS revisado y la beta 2 microglobulina I incluida en el ISS convencional.

Alteraciones citogenéticas:

Los pacientes con citogenética de alto riesgo que incluye los que tienen t (4;14), t (14;16), t (14;20), del17p13 y ganancia 1q por FISH tienen una supervivencia más corta cuando se tratan con terapia estándar (35,36,37), algunas alteraciones citogenéticas detectadas como la t (11;14) se asocian con un pronóstico favorable. La presencia de células plasmáticas circulantes es el marcador de la leucemia de células plasmáticas y se asocian a un pronóstico adverso especialmente cuando se acompañan de alteraciones citogenéticas de alto riesgo (38).). El cariotipo en pacientes con mieloma múltiple con frecuencia no hay crecimiento, alteraciones en esta como un cariotipo hipodiploide se asocia con peor pronóstico.

Se ha desarrollado técnicas para determinar el perfil de expresión génica en pacientes con mieloma múltiple para detectar enfermedad del alto riesgo (39,40), sin embargo no se encuentra de rutina disponible para el uso clínico; podría ser a futuro junto con otros avances.

2.4. TRATAMIENTO

Para considerar inicio de tratamiento se debe cumplir con los criterios de mieloma múltiple, el tratamiento del SMM en algunos estudios ha mejorado la supervivencia libre de progresión pero no la supervivencia global, hasta el momento se necesita más estudios para determinar si algunos pacientes con SMM de alto riesgo se benefician de intervención temprana (32).

La supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple ha aumentado considerablemente en los últimos 15 años con la introducción de medicamentos como la talidomida, lenalidomida y bortezomib (33). El abordaje para el tratamiento del mieloma múltiple de recién diagnóstico es dependiente del riesgo de la enfermedad, de la edad y del estado funcional y si se es elegible o no para trasplante autólogo de médula ósea (45).

El tratamiento inicial consiste en una quimioterapia de inducción, no hay un consenso acerca de cuál es el esquema de elección, lo anterior depende del paciente, de su estado funcional, las comorbilidades, el riesgo de la enfermedad, la presencia o no de falla renal y la disponibilidad de medicamentos. En la mayoría de los pacientes al inicio se usa una combinación de tres medicamentos entre los cuales está un inhibidor de proteosoma generalmente el bortezomib, un medicamento inmunomodulador (talidomida o lenalidomida) o un agente alquilante combinado con dexametasona; en los pacientes candidatos a trasplante se administran tres o cuatro ciclos para posteriormente recolectar las células madre hematopoyéticas mientras que los pacientes que no son candidatos reciben 8 a 12 ciclos muchas veces seguido posteriormente de quimioterapia de mantenimiento. En pacientes de edad muy avanzada o frágiles se usa generalmente la combinación de dos medicamentos que pueden ser un corticoide combinado con un inhibidor de proteosoma o con un medicamento inmunomodulador.

2.5. MIELOMA Y COMPROMISO ÓSEO

El daño óseo producido por el mieloma múltiple es la consecuencia de la perturbación de la homeostasis ósea, normalmente la producción de tejido óseo por los osteoblastos y la reabsorción ósea por los osteoclastos están en equilibrio. En el mieloma múltiple dicho equilibrio se rompe ya que las células neoplásicas secretan sustancias que inhiben la producción ósea por los osteoblastos y aceleran la actividad de los osteoclastos (41). Además de la alteración de la regulación de un microambiente óseo se crea un lugar propio para la proliferación de las células neoplásicas (42).

Como se ha mencionado previamente el compromiso óseo en el mieloma múltiple es frecuente y el riesgo de fracturas aumenta considerablemente con respecto a

la población general, hasta un 81 % de los pacientes presentarán una fractura durante el curso de la enfermedad (43).

No es claro si las fracturas se asocian a un peor pronóstico, como se ha mencionado anteriormente la investigación se ha enfocado principalmente en los aspectos biológicos del clon de células plasmáticas malignas y no tanto en factores propios del paciente.

En un estudio realizado en hospitales ingleses mediante un programa de estadística de episodios hospitalarios (HES) que permite contener detalles de todas las admisiones hospitalarias en Inglaterra y que ha sido usado en otras circunstancias, como por ejemplo estimar la incidencia de malignidades hematológicas en diferentes grupos étnicos, se usó para identificar pacientes admitidos en hospitales ingleses entre Julio de 2001 y Junio de 2015 con neoplasias de células plasmáticas (mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas o plasmocitomas) y fracturas; se obtuvo la información de la supervivencia de los pacientes mediante la oficina de estadísticas nacionales del Reino Unido. Entre el periodo de tiempo señalado se admitieron 66.079 pacientes con neoplasias de células plasmáticas, la mayoría tenían mieloma múltiple (63.597) teniendo algunos más de uno de los tres diagnósticos; se encontraron 27,147 admisiones por fracturas en estos pacientes (10).

En el primer año de la admisión por neoplasia de células plasmáticas las fracturas fueron 17,8 veces más frecuentes que en la población general, el año antes de la admisión ya el riesgo de fractura era 4,5 veces más alto que la población general. Comparado con los que no presentaron fracturas, la supervivencia fue más pobre en quienes presentaron fracturas (mediana de supervivencia 33 meses, rango intercuartílico 8 – 89 meses vs 21 meses, rango intercuartílico 4-62 meses) y la supervivencia fue peor para quienes presentaron más de una fractura (mediana de supervivencia 17 meses, rango intercuartílico 4-48 meses). El estudio concluye que a pesar del aumento de la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple, la cual ha venido ascendiendo con los nuevos medicamentos disponibles, las fracturas aún son frecuentes. El hecho de tener fracturas 5 años antes de la primera admisión por neoplasia de células plasmáticas tenía un HR de 1,15 y 1,26 para una o más de una fractura respectivamente siendo el HR más alto para presentar fractura después de la admisión por neoplasia de células plasmáticas con un valor de 2,07. El estudio tiene limitaciones como es el uso de HES, se tomaba la fecha en que se ponía el código de neoplasia de célula plasmática como fecha subrogada de la fecha del diagnóstico y los pacientes que se manejaban ambulatoriamente o que eran vistos solamente en servicios de urgencias pero no admitidos no quedaban incluidos además de no haber una clara distinción entre fracturas traumáticas, osteoporóticas o patológicas en los registros.

En un estudio realizado en Noruega (44) en el que evaluaron factores pronósticos se incluyeron 92 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple entre 1981 y 1982.

Se encontró que la presencia de niveles de calcio mayores de 2,6 mmol /L, anemia con hemoglobina menor de 9 gr/dl y creatinina elevada mayor de 140 micromol /L así como lesiones líticas , fracturas y edad mayor de 70 años se asociaban a una supervivencia más corta ; la combinación de lesiones líticas en huesos largos, pelvis o fracturas espontáneas fue el mayor predictor de supervivencia corta y un modelo que incluía presencia de fracturas espontáneas / lesiones líticas y edad mayor de 70 años.

En un estudio realizado en Turquía (45) se estudiaron 49 pacientes con mieloma múltiple entre los años 2002 y 2005, la edad media fue de 63,3 años. Se encontró presencia de fracturas patológicas en el 49 % de los pacientes. El riesgo de muerte fue mucho mayor en los pacientes con fracturas con respecto a los que no las tenían; la supervivencia global fue de 17,6 meses en quienes tenían fracturas mientras en quienes no las presentaban fue de 57,3 meses. En el análisis de regresión de Cox las fracturas patológicas fue un predictor de baja supervivencia (OR: 2,63; 95 % IC: 1,12-6,1, p de 0,02). El efecto en la supervivencia fue independiente de otras variables como los niveles de albúmina, estadio, niveles de beta 2 microglobulina I, entre otros.

En un análisis retrospectivo (46) de 3 ensayos clínicos aleatorizados con doble cegamiento, en los que se comparó ácido zoledrónico con pamidronato o con placebo en pacientes con cáncer de mama estado IV , cáncer de próstata resistente a hormonoterapia , cáncer broncogénico de células no pequeñas, mieloma múltiple Durie Salmon III u otros tumores sólidos; entre los criterios de inclusión estaba la presencia de un ECOG de 2 o menor, había datos disponibles de 3049 pacientes y entre ellos había 513 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple; la incidencia de las fracturas presentadas durante el estudio fue del 43 % en los pacientes con mieloma múltiple la cual fue mucho más alta con respecto a los demás tumores ; en un análisis de regresión de Cox la presencia de fracturas en pacientes con mieloma múltiple se asoció a un HR para menor supervivencia de 1,44 (p de 0,02).

En un estudio presentado como resumen en el ASH 2018 (*American Society of Hematology anual meeting*) (47) se presentó un estudio que analizó pacientes del Registro Sueco de Cáncer con mieloma múltiple entre 1990 y 2013, se tomó información de las fracturas del Registro Sueco de Pacientes ; se encontraron 14.008 pacientes con mieloma múltiple de los cuales 4.141 (29,6 %) presentó fracturas en el año antes del diagnóstico de mieloma múltiple mientras que 2893 (20,7 %) presentó fracturas luego del diagnóstico ; el riesgo de muerte se aumentó significativamente entre quienes presentaron fracturas patológicas (HR=2.17; 95% IC 2.03-2.32) en los modelos de regresión se realizaron ajustes por edad , sexo, tiempo del diagnóstico y presencia de fracturas previas. Con base en lo anterior, es necesario verificar en nuestro medio la asociación entre la presencia de fracturas y el desenlace de muerte relevancia como marcador pronóstico.

3. HIPÓTESIS

3.1. HIPÓTESIS NULA:

La frecuencia de fracturas es similar entre los pacientes con mieloma múltiple que fallecen con respecto a los que no presentan este desenlace.

3.2. HIPÓTESIS ALTERNA:

La frecuencia de fracturas es diferente entre los pacientes con mieloma múltiple que fallecen con respecto a los que no presentan estos desenlaces.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la magnitud del efecto de las fracturas y su asociación con la muerte en pacientes con mieloma múltiple.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Describir características clínicas, y biológicas de los pacientes con mieloma múltiple atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación - HUSVF y en Centros Especializados San Vicente Fundación Rionegro -CESVF.
- b) Describir la frecuencia los factores en los pacientes con mieloma múltiple según presenten o no fracturas.
- c) Estimar la presencia o no de fracturas y otros factores en pacientes con mieloma múltiple y su asociación con la muerte.
- d) Estimar en un modelo de regresión logística la relación conjunta de los factores y la presencia de fracturas con la muerte en pacientes con mieloma múltiple.
- e) Determinar la supervivencia y a través de un modelo de regresión de Cox los factores relacionados con el tiempo a la muerte.

5. METODOLOGÍA

5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO

Esta investigación presenta un enfoque empírico cuantitativo y analítico.

5.2. DISEÑO

Estudio observacional analítico tipo cohortes con recolección retrospectiva. En los Hospital Universitario San Vicente Fundación Medellín y los Centros Especializados San Vicente Fundación Rionegro durante los años 2009 a 2019.

5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Son todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que han ingresado a las instituciones nombradas, entre los años enero 2009 a julio 2019 y se realizará seguimiento hasta el 1 de marzo de 2020

5.4. POBLACIÓN OBJETIVO

Son todos los pacientes que ingresaban a la institución y se determinaba si tenía fractura patológica o no, por lo que uno fue el grupo expuesto a fractura y el otro no presento fractura.

5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.5.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según los criterios del International myeloma Working Group, en alguna de las dos instituciones entre el 1 de Enero de 2009 y el 31 de Julio de 2019
- Edad de 18 años o mayor.
- Disponibilidad de los registros en la historia clínica consistente en evoluciones médicas realizadas por médico especialista o subespecialista.

5.5.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con otra neoplasia concomitante diferentes a cáncer basocelular de piel.
- Presencia de otra enfermedad de manera concomitante que pueda ser causante de compromiso óseo y potencial causa de fracturas patológicas tal como un hiperparatiroidismo primario o secundario.
- Ausencia de registro de los criterios del CRAB en la historia.

5.6. DISEÑO MUESTRAL

Para el presente estudio se analizaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en las dos instituciones participantes. Y no se realizó tamaño muestral por lo que se tomó toda la población consistente en la cohorte de paciente con mieloma múltiple entre los años 2009 y 2019.

5.7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.7.1. Variable de desenlace

Muerte: fallecimiento del paciente al 1 de marzo del 2020, acontecida durante el seguimiento por cualquier razón relacionada.

5.7.2. Variable de exposición

Fractura: definida como pérdida de la continuidad del hueso; debe aparecer en el registro (historia clínica) la fractura, además de, haberse identificado por imágenes o aparecer descrita en los informes de radiología. La fractura debía haberse presentado al momento del diagnóstico o durante los primeros seis meses del diagnóstico y haber registro de lo anterior. No se consideró la presencia de fracturas que se hubiesen presentado más de 6 meses antes del diagnóstico de la enfermedad, no se consideró fracturas que en los reportes de radiología hubiesen sido descritas como antiguas.

5.7.3. Seguimiento

Al tratarse de una cohorte retrospectiva, no se definió un lapso de tiempo entre las evoluciones dado que se esperaba que el seguimiento se puede dar de pocos días o meses a varios años según las características del paciente y la gravedad de su condición al momento del diagnóstico.

La fecha de muerte se buscó en la historia de cada paciente y se consultó en otros escenarios.

La fecha final de seguimiento fue el 1 de Marzo de 2020. Solamente se recolectó pacientes con diagnóstico hasta el 31 de Julio de 2019 de manera que hubiese un lapso de tiempo mínimo de seguimiento entre esta fecha y la fecha de corte.

Se reconoce que por tratarse de un estudio retrospectivo puede haber numerosas limitaciones dado la naturaleza retrospectiva de la recolección de los datos, la calidad y la totalidad de la información acerca de las variables de interés puede estar ausente

5.7.4. Variables de interacción

- -ISS (*international staging system*): definido según los niveles séricos de albúmina y de beta 2 microglobulina I, va de I hasta III habiendo una menor supervivencia en el tiempo según el valor.
- -LDH: niveles de lactato deshidrogenasa en suero, un valor elevado por encima del límite superior de lo normal se asocia a una enfermedad de alto riesgo.

- -Cariotipo: algunas alteraciones en este como la presencia de un cariotipo complejo o hipodiploide se asocian a enfermedad de alto riesgo.
- -FISH: algunas alteraciones como la presencia de t (4;14), t (14;16), amplificación 1q21 y la delección p53 se asocian a un pronóstico adverso.

5.7.5. Cuadro de variables

Variable	Definición	Nivel de medición	Naturaleza
Edad	Edad en años cumplidos	Edad en años	Cuantitativa razón
Sexo	Sexo del paciente	0: mujer, 1: hombre	Cualitativa nominal
Hemoglobina	Valor de hemoglobina en gramos por decilitro	Número	Cuantitativa razón
Compromiso óseo (fractura)	Presencia de lesiones líticas evidenciadas en imágenes no atribuible a otras causas, de no haber lesiones líticas confirmación histológica de infiltración por células plasmáticas neoplásicas.	0: no, 1: sí	Cualitativa nominal
Presencia falla renal	Creatinina > 2 mg / dl o depuración de creatinina < a 40 ml / minuto	0: no, 1: sí	Cualitativa nominal
Presencia fractura	Pérdida de la continuidad ósea evidenciada en imágenes o reportada en la historia clínica	0: no, 1: una fractura, 2: dos o más fracturas, 3: desconocido	Cualitativa ordinal
Localización fractura	Sitio anatómico de la fractura	0: cadera o pelvis, 1: extremidades superiores 2: extremidades inferiores 3: columna vertebral 4: otros sitios 5: dos sitios 1. Tres sitios	Cualitativa nominal
Calcio	Valor de calcio sérico expresado en miligramos por decilitro	Número	Cuantitativa razón
Cadenas pesadas	Tipo de cadena pesada	0. IgG 1. IgA 2. IgM 3. Ninguna 4. Desconocido	Cualitativa nominal

Cadenas livianas	Tipo de cadena liviana	0. Kappa 1. Lambda 2. Biclonal 3. Ninguna 4. Desconocido	Cualitativa nominal
Proteína monoclonal, de ser medible	Medición de la proteína monoclonal por nefelometría o densitometría en gramos por litro	Número	Cuantitativa razón
Cariotipo	Alteraciones en el cariotipo convencional	0: normal 1: hiperdiploide 2: hipodiploide 3: complejo 4: otras alteraciones 5: sin crecimiento 6: no disponible	Cualitativa nominal
FISH	Alteraciones genéticas detectadas por FISH	0: t (11;14) 1: t (4;14) 2: t (14;16) 3: delección p53 4.amplificación 1q21 5. ninguna 6. no disponible 7. dos o más alteraciones	cualitativa nominal
ISS	International Staging System	1: I, 2: II, 3: III 4. desconocido	Cualitativa ordinal
LDH	Valor lactato deshidrogenasa sérica	0: normal, 2. elevada 3. desconocido	Cualitativa nominal
Tratamiento	Esquema de quimioterapia recibido sea de primera línea o posterior	0. Ninguno 1. VRd 2. VMP 3. CyBorD 4. VTd 5. Vd 6. Rd 7. Td 8. Otro 9. Desconocido	Cualitativa nominal
Respuesta al tratamiento	Respuesta alcanzada posterior a la administración del tratamiento	0:respuesta completa, 1: buena respuesta parcial, 2:respuesta parcial, 3:respuesta mínima, 4:enfermedad estable, 5:enfermedad progresiva, 6:recaída clínica, 7:desconocido	Cualitativa ordinal

Trasplante de médula ósea	Trasplante de médula ósea en primera remisión o posterior.	0: sí, 1: no, 2: desconocido	Cualitativa nominal
Uso de bifosfonatos	Administración de ácido zoledrónico en al menos una ocasión	0: no, 1: sí, 2: desconocido	Cualitativo nominal
Enfermedad en recaída	Recaída del mieloma múltiple	0: no, 1: sí, 2: desconocido	Cualitativo nominal
Enfermedad refractaria	No lograr al menos respuesta parcial	0: no, 1: sí, 2: desconocido	Cualitativo nominal
Tiempo de seguimiento	Número de meses desde el diagnóstico hasta la muerte o 1 Marzo 2020		Cuantitativa
Muerte	Debida a mieloma múltiple	0: no, 1: sí, 2: desconocido	Cualitativo nominal

5.8. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.8.1. Fuentes de la información

La información fue tomada de fuentes de información secundaria; se revisaron las historias clínicas del Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín y de Centros Especializados San Vicente Fundación Rionegro, datos de laboratorio clínico y estudios de imágenes, previa autorización por los comités de ética respectivos.

5.8.2. Técnicas de recolección de la información

Mediante el código del CIE 10 para mieloma múltiple se buscaron en el sistema de historia clínica electrónica (SAP) los pacientes atendidos con diagnóstico de mieloma múltiple, se revisó la historia clínica para determinar si cumplen con los criterios de inclusión, en caso afirmativo se ingresaron al registro de pacientes. El instrumento de recolección es una base de datos desarrollado en una hoja de cálculo de Excel®, el acceso para la edición de esta será restringido al creador de esta, GAVQ.

5.8.3. Instrumento de recolección de la información

El formulario de recolección de información está disponible en anexos: se desarrolló un formulario que recoge los datos demográficos, clínicos y paraclínicos necesarios para el estudio; adicionalmente, se contó con un espacio adicional para complementar la información o para realizar notas aclaratorias.

5.8.4. Proceso de obtención de la información

Se hizo conocer el instrumento de recolección de la información con todos los colaboradores en la investigación, se consideró realizar ajustes y modificaciones según hubiese aplicado. Se resolvieron dudas acerca de cómo diligenciar el formulario de recolección.

Qué se hizo: Se realizó un registro ordenado de características demográficas, clínicas así como tratamiento administrado y desenlaces de los pacientes.

Quién lo hizo: El investigador principal y los colaboradores de la investigación.

Cómo se hizo: Se diligenció los formularios de recolección de la información, el investigador principal diligenció la base de datos, en caso de haber datos faltantes se retornó a la historia clínica y se verificó en registros de laboratorio clínico o de imágenes diagnósticas. Periódicamente investigador principal revisó la base de datos para evaluar inconsistencias, errores o datos faltantes y corregirlas de manera temprana con base en la historia clínica de los pacientes.

Cuándo se hizo: Se inició el registro de pacientes una vez hubo aprobación por los respectivos comités de ética y se extendió el tiempo de recolección de la información hasta incluir todos los pacientes potenciales.

5.9. CONTROL DE SESGOS

5.9.1. Sesgo de selección:

1. **Subregistro:** algunos pacientes cumplen los criterios para entrar en el estudio pero no son ingresados.

Control: enfatizar la importancia de ingresar a todos los participantes que cumplan con los criterios de elección así como el cómo el conocimiento de estos. Buscar pacientes no solamente por el código CIE 10 en el sistema de historia clínica

electrónica sino en otras fuentes como el registro de cáncer de las instituciones el cual debe diligenciarse de manera obligatoria. Se tendrá en cuenta otros códigos relacionados estrechamente con el diagnóstico de mieloma múltiple como son: leucemia de células plasmáticas (C901) y plasmocitoma (C902).

2. Pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto o mieloma asintomático (*Smoldering myeloma*) ya que en ocasiones la diferenciación entre mieloma múltiple y los dos anteriores no es clara y puede atribuirse de manera errada compromiso del CRAB siendo explicados estos por otra condición.

- **Control: excluirllos al momento de la evaluación.**

3. Pacientes en quien aparezca en la historia clínica el diagnóstico de mieloma múltiple pero en quienes no se encuentre los elementos suficientes para soportar el diagnóstico de mieloma múltiple tal como ausencia o no claridad en el registro de los criterios del CRAB.

- **Control: excluirllos al momento de la evaluación.**

4. **Seguimiento de los pacientes:** pacientes en quienes no se tenga información después del último seguimiento en las instituciones.

Control: contactar al paciente vía telefónica de ser posible, de saberse que el paciente ha continuado manejo en otras instituciones de la ciudad tratar de contactar a algún colega que pueda estar a cargo de dicho paciente.

5.9.2. Sesgo de Información:

Medición: certeza acerca de la presencia de fractura.

Control: aparte de que se encuentre diligenciado en la historia clínica o no la presencia de fractura se considerará revisar los estudios radiológicos disponibles del paciente y las lecturas de estos por parte de radiología.

Información faltante: ausencia de registro en la historia clínica de variables.

Control: tener en cuenta a parte del registro en la historia clínica electrónica los resultados en las aplicaciones de imágenes diagnósticas y de laboratorio; se buscará resultados no presentes en la historia clínica en laboratorios de patología, genética y hematología de la Universidad de Antioquia a donde se envían de rutina o frecuentemente estudios de patología, cariotipos o estudios moleculares y de proteínas monoclonales (electroforesis, inmunofijación). De tener el paciente

historia clínica anterior registrada en el sistema de historia clínica electrónica previo a SAP o de tener historia clínica manual acceder a estos de ser posible.

Adjudicación inadecuada de criterios del CRAB: criterios del CRAB que puedan ser explicados por otra condición presente en el paciente (como ejemplo: falla renal en un paciente diabético con mieloma múltiple en quien se conozca que tiene nefropatía diabética con o sin retinopatía, hipercalcemia o lesiones óseas líticas en paciente con mieloma múltiple e hiperparatiroidismo).

Control: si hay una condición concomitante que explique los criterios del CRAB no tenerlo en cuenta como criterio, si después de esto el paciente queda sin ningún criterio del CRAB no se podría considerar que padezca mieloma múltiple y quedaría excluido del estudio.

Mecanismo de la fractura que haga pensar que no es patológica: si la circunstancia de la fractura no es la de una fractura patológica (por ejemplo en un accidente de tránsito a alta velocidad) en la que cualquier persona podría fracturarse.

Control: ser cuidadoso en determinar si la fractura es realmente una fractura patológica por su mecanismo de ocurrencia.

Adjudicar asociaciones que se asocien en realidad a otras variables.

Control: realizar un análisis multivariado controlando para las posibles variables de confusión para los desenlaces del grupo de fracturas como de no fracturas.

Desenlace: se tenía la fecha del fallecimiento de todos los pacientes, en caso de que no fuese completamente claro, se buscó lo anterior en las páginas de internet de la Registraduría Nacional de la Nación o en la página del Adres; se intentó buscar al paciente en caso de que hubiese sido enviado a otra institución por vía telefónica, lo anterior fue la mayor parte de las veces infructuoso.

5.10. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® versión 22.0 (IBM, Armonk, Nueva York, EEUU) con licencia a la Universidad CES y el software libre jamovi versión 1.2.6.

Fase1. Las variables se analizaron con los estadísticos descriptivos de resumen, según el tipo de variables, así: distribuciones de frecuencias, para las variables

categorías y medidas de tendencia central (medias o medianas) y de dispersión (desviación estándar o rangos) para las variables numéricas de razón e intervalo.

Fase 2. Con la prueba de Shapiro Wilks se determinó si las variables tenían una distribución normal o no. Se compararon las características o factores de los grupos (fracturas etc) con la prueba de Ji cuadrado para variables cualitativas donde la variable dependiente fue muerte. Aceptando un valor de p menor o igual a 0,05 como estadísticamente significativo.

Fase 3. Se realizó una regresión logística múltiple con el objetivo de controlar posibles variables de confusión para el desenlace de muerte, se ingresaron al modelo: las fracturas y las variables significativas en el Bivariado, y de acuerdo también a lo revisado en el marco teórico.

Fase 4. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan Meier para estimar la función de supervivencia en el desenlace muerte y se utilizó la prueba de Log - Rank para comparar el grupo con presencia de fracturas con el grupo sin fracturas. Además, Se realizó una regresión de Cox para incluir otros factores.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio retrospectivo que se llevó a cabo con información de historias clínicas facilitadas por el Hospital San Vicente Fundación Medellín y por Centros Especializados San Vicente Fundación Rionegro así como datos de laboratorio clínico e imágenes diagnósticas.

El desarrollo de esta investigación se ha ajustado a los principios médicos y éticos (respeto por las personas, justicia, no maleficiencia y principio de beneficencia) establecidos en la declaración de Helsinki para investigación en seres humanos y en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que regula la investigación en salud en Colombia; se protegió siempre la privacidad de los pacientes seleccionados para el estudio. Se ha sometido el estudio a aprobación por los comités de ética de San Vicente Fundación y de la Universidad CES antes de iniciar la recolección de la información, el proyecto fue aprobado el 16 de Diciembre de 2019 mediante el acta 35-2019 del comité de ética de la investigación de San Vicente Fundación.

Debido a su carácter observacional y retrospectivo, se ha considerado que se trata de una investigación sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud por lo cual no se necesita consentimiento informado.

El investigador se compromete a publicar los resultados de la investigación pueda de forma veraz e imparcial una vez se complete el estudio con el objetivo de contribuir a la generación de conocimiento que puede ser útil para el cuidado de los pacientes.

No ha habido financiamiento externo para la investigación y no ha habido ningún conflicto de interés.

7. RESULTADOS

En el período comprendido entre Enero de 2009 y 31 de Julio de 2019 se identificaron 699 registros de pacientes con diagnósticos de mieloma múltiple, plasmocitoma o leucemia de células plasmáticas (Códigos CIE 10: C900, C901 y C902) en la base de datos suministrada por San Vicente Fundación y en el registro de electroforesis del Laboratorio de Hematología de la Universidad de Antioquia, de estos registros finalmente se seleccionaron 217 historias que estaban disponibles, cumplían con los criterios de inclusión y correspondían al diagnóstico de mieloma múltiple (gráfica 1 Y tabla 1.).

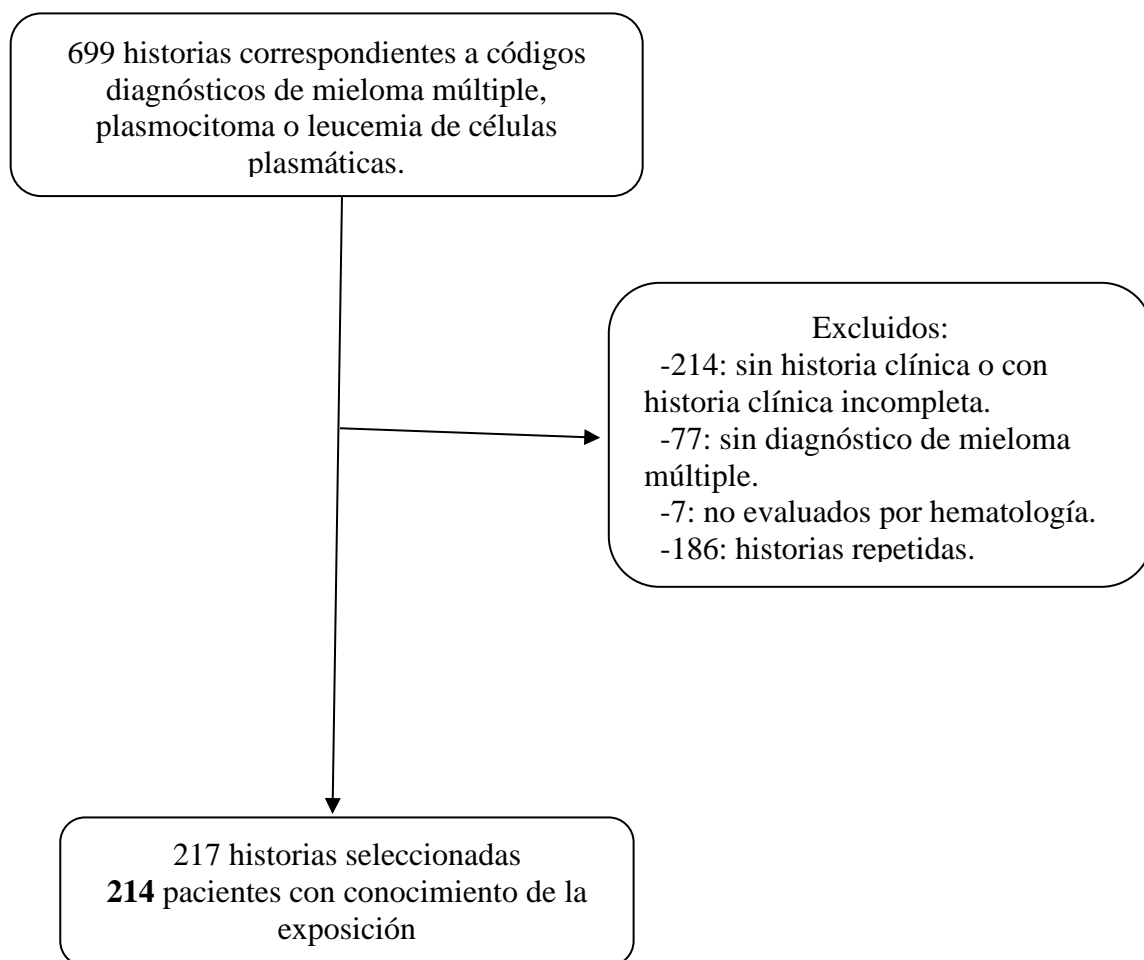


Gráfico 1: Flujograma selección de historias clínicas.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

CARACTERÍSTICAS	N= 214 Fa (%)
SEXO	
• Femenino	117 (54,4)
• Masculino	97 (45,6)
EDAD	
▪ Media (DE)	61,7 (11,2)
▪ Mediana (RIC)	62 (53,8:70)
▪ P Shapiro Wilk	0,488
HEMOGLOBINA	
▪ Media (DE)	9,28 (2,46)
▪ Mediana (RIC)	9 (7,4:10,9)
▪ P Shapiro Wilk	0,003
FALLA RENAL	
▪ SÍ	78 (35,9)
▪ NO	139 (64,1)
COMPROMISO ÓSEO	
▪ SI	176 (81,9)
▪ NO	39(18,1)
▪ Desconocido	2(0,9)
CALCIO (mg/decilitro)	
▪ Media (DE)	10,4 (2,4)
▪ Mediana (RIC)	9,9 (8,8:11,2)
▪ P Shapiro Wilk	Menor 0,001
VALOR PROTEÍNA M (gramos/litro)	
▪ Media (DE)	4600 (2127)
▪ Mediana (RIC)	4599 (2882:5931)
▪ P Shapiro Wilk	0,059
CADENA PESADA	
▪ IgG	93 (42,8)
▪ IgA	53 (24,4)
▪ IgM	2 (0,9)
▪ Ninguno	60 (27,6%)
▪ Desconocido	9 (4,1)
CADENA LIVIANA	
▪ Kappa	127 (58,5)
▪ Lambda	69 (31,8)
▪ Biclonal	3 (1,4%)
▪ Ninguno	17 (7,8%)
▪ Desconocido	1 (0,5)
CARIOTIPO	
▪ Normal	57 (26,6)
▪ Hiperdiploide	3 (1,4)
▪ Hipodiploide	3 (1,4)
▪ Complejo	12 (5,6)
▪ Otras alteraciones	3 (1,4)
▪ Sin crecimiento	6 (2,8)
▪ Desconocido	133 (61,3)
FISH	

<ul style="list-style-type: none"> t (11;14) t (4;14) t (14;16) Deleción p53 Amplificación 1q21 Ninguna No disponible t (11;14) y deleción p53 t (11;14), deleción p53 y amplificación 1q21 Deleción p53 y amplificación 1q21 Amplificación 1q21 y t (11;14) 	<ul style="list-style-type: none"> 3 (1,4) 5 (2,3) 7 (3,2) 9 (4,1) 25 (11,5) 164 (75,6) 1 (0,5) 1 (0,5) 1 (0,5) 1 (0,5)
ISS <ul style="list-style-type: none"> 1 2 3 desconocido	<ul style="list-style-type: none"> 14 (6,4) 65 (29,9) 93 (42,8) 45 (20,7)
LACTATO DESHIDROGENASA <ul style="list-style-type: none"> Normal Elevada Desconocida 	<ul style="list-style-type: none"> 110 (50,7) 52 (24) 55 (25,3)
TRATAMIENTO <ul style="list-style-type: none"> Ninguno : VRd VMP CyBorD VTd Vd Rd Td Otro Desconocido 	<ul style="list-style-type: none"> 3 (1,4) 3 (1,4) 6 (2,8) 78 (36) 18 (8,3) 66 (30,4) 1 (0,4) 13 (6) 27 (12,4) 2 (0,8)
AMILOIDOSIS <ul style="list-style-type: none"> SI 	<ul style="list-style-type: none"> 8 (3,7)
LEUCEMIA CÉLULAS PLASMÁTICAS <ul style="list-style-type: none"> SI 	<ul style="list-style-type: none"> 4 (1,8)
TRASPLANTE <ul style="list-style-type: none"> No Sí Desconocido 	<ul style="list-style-type: none"> 186 (85,7) 13 (6) 18 (8,3)
USO BIFOSFONATOS <ul style="list-style-type: none"> No Sí Desconocido 	<ul style="list-style-type: none"> 64 (29,5) 112 (51,6) 41 (18,9)
RECAÍDA <ul style="list-style-type: none"> No Sí Desconocido 	<ul style="list-style-type: none"> 117 (53,9) 29 (13,4) 71 (32,7)
ENFERMEDAD REFRACTARIA <ul style="list-style-type: none"> No Sí Desconocido 	<ul style="list-style-type: none"> 133 (61,3) 12 (5,5) 72 (33,2)
SITIO ANATÓMICO <ul style="list-style-type: none"> Cadera o pelvis 	<ul style="list-style-type: none"> 17 (12,6)

▪ Miembros superiores	12 (8,9)
▪ Miembros inferiores	1 (0,7)
▪ Columna	69 (51,1)
▪ Otros sitios	5 (3,7)
▪ Dos sitios	29 (21,6)
▪ Tres sitios o más	2 (1,4)
MUERTE	
• SI	86 (40)
• NO	128 (60)

7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

De los 214 pacientes, 128 pacientes (59,8 %) presentaron fracturas y la mayoría de ellos presentaron una o más fracturas correspondientes, mientras el grupo de pacientes sin fracturas eran en total 86 pacientes (40,2 %), hubo tres pacientes en los que no estaba claro si presentan fractura o no y cuándo había ocurrido la fractura.

En el grupo de fracturas el 68 % de los pacientes correspondían al sexo masculino mientras que el 32 % eran de sexo femenino, en el grupo sin fracturas el 53 % correspondían al sexo masculino mientras que el restante 47 % eran de sexo femenino; la edad media de los pacientes en el grupo de fracturas fue de 62 años (DE: $\pm 10,9$) mientras en el grupo sin fracturas fue de 61,2 años (DE: $\pm 11,7$).

El valor de hemoglobina fue mayor el grupo de pacientes que presentaban fracturas con respecto al grupo que no lo presentaban siendo la mediana de valor de hemoglobina de 9,2 gr/dl (RIQ: 7,4-11,5) en el grupo de fracturas mientras era de 8,5 gr/dl (RIQ: 7,3-10,1); hubo falla renal en el 32 % de los pacientes en el grupo de fracturas lo que ocurrió en el 42 % de los pacientes en el grupo sin fracturas; casi todos los pacientes (98%) en el grupo de pacientes con fracturas presentaban compromiso óseo lítico mientras que en el grupo de pacientes sin fractura esto ocurrió en el 59 % de los pacientes. Los niveles de calcio tendieron a estar más elevados en los pacientes del grupo con fracturas con respecto al grupo sin fracturas (grupo de fracturas : 10 mg/dl RIQ: 9-11,4 vs grupo sin fracturas: 9,5 RIQ: 8,7-11,1); con mayor frecuencia los pacientes en el grupo sin fracturas tenían un ISS de 3 con respecto a los del grupo con fracturas (51 % vs 37%), la mayoría de los pacientes tenían niveles de LDH normales (22% en el grupo de fracturas vs 28% en el grupo sin fracturas).

En cuanto a la localización de las fracturas el sitio predominante fue las fracturas en columna las cuales ocurrieron en 69 pacientes (51,1 % de las fracturas), 29 pacientes (29,6%) presentaron fracturas en dos sitios y 2 pacientes presentaron fracturas en tres sitios (1,4%).

La mayoría de los casos eran mieloma productores de IgG (39,5 % en el grupo de pacientes con fracturas vs 42 % en el grupo de pacientes sin fracturas), la cadena liviana predominante fue kappa (63,3 % en el grupo de fracturas versus 51,1 % en el grupo de fracturas), el porcentaje de pacientes con mieloma de cadenas livianas fue de 27,1 % en el grupo con fracturas versus 35 % en el grupo de fracturas, los mielomas no secretores fueron el 6,2 % en el grupo de pacientes con fracturas versus 10,4 % en el grupo de pacientes sin fracturas.

El tratamiento más frecuentemente administrado en el grupo de pacientes con fractura fue CyBorD en el 41 % de los pacientes seguido de Vd y en tercer lugar otros esquemas de quimioterapia mientras que en el grupo de pacientes sin fracturas se prescribió con igual frecuencia CyBorD y Vd con un 28 % de pacientes en cada esquema y en tercer lugar se formularon otros esquemas en un 23 % de los casos. Solo una minoría de los pacientes fue a trasplante de médula ósea siendo el 6 % de los pacientes en cada grupo. La mayoría de los pacientes recibieron bifosfonatos siendo lo anterior más común en el grupo de fracturas en un 57 % vs un 43 % de los casos. Se presentó una mayor frecuencia de recaídas y enfermedad refractaria en el grupo de pacientes sin fracturas siendo 17 % y 7 % respectivamente con respecto al grupo con fracturas en el cual fue 10 % y 4 % respectivamente, se desconocía aproximadamente en una tercera parte de los pacientes si habían presentado recaídas o enfermedad refractaria. Un 57 % de los pacientes en el grupo de fracturas fallecieron vs un 65 % en el grupo de pacientes sin fracturas (ver tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio según exposición

CARACTERÍSTICAS	FRACTURAS (N= 214)	
	SI (n=128) Fa (59,8 %)	NO (n=86) Fa (40,2%)
SEXO		
• Masculino	66 (68)	31 (53)
• Femenino	62(32)	55 (47)
EDAD (años)		
• Media (DE)	62(10,9)	61,2(11,7)
• MEDIANA(RIC)	62(54,8-69,3)	63 (53-70)
HEMOGLOBINA (gramos/decilitro)		
• Media (DE)	9,5 (2,6)	9 (2,2)
• Mediana(RIC)	9,2 (7,4-11,5)	8,5 (7,3-10,1)
FALLA RENAL		
▪ SÍ	41 (32)	36 (42)
▪ NO	87 (68)	50 (58)
COMPROMISO ÓSEO		

<ul style="list-style-type: none"> • SÍ • NO 	125 (98) 3 (2)	51 (59) 35 (41)
CALCIO (mg/decilitro) <ul style="list-style-type: none"> • MEDIA(DE) • MEDIANA(RIC) 	10,5 (2,3) 10 (9-11,4)	10,1 (2,5) 9,5 (8,7-11,1)
VALOR PROTEÍNA M (gramos/litro) <ul style="list-style-type: none"> • Media(DE) • Mediana(RIC) 	4691 (2191) 4709 (3076- 6031)	4552 (2048) 4346 (2876-5758)
CADENA PESADA <ul style="list-style-type: none"> • IgG • IgA • IgM • Ninguno • Desconocido 	51 (39,5) 35 (27,1) 2 (1,5) 35 (27,1) 5 (4,6)	42 (48,8) 18 (21) 0 25 (29) 1 (1,1)
CADENA LIVIANA <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kappa ▪ Lambda ▪ Biclonal ▪ Ninguna ▪ Desconocido 	81 (63,3) 39 (30,4) 0 (0) 8 (6,2) 0 (0)	44 (51,1) 29 (37,7) 3 (3,4) 9 (10,4) 1 (1,2)
CARIOTIPO <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal ▪ Hiperdiploide ▪ Hipodiploide ▪ Complejo ▪ Otras alteraciones ▪ Sin crecimiento ▪ Desconocido 	38 (29,7) 0 2 (1,6) 6 (4,7) 3 (2,3) 5 (3,9) 74 (57,7)	18 (20,9) 3 (3,5) 0 6 (7) 0 0 59 (78,6)
FISH <ul style="list-style-type: none"> ▪ t (11;14) ▪ t (4;14) ▪ t (14;16) ▪ Deleción p53 ▪ Amplificación 1q21 ▪ Ninguna ▪ No disponible ▪ t (11;14) y deleción p53 ▪ t (11;14), deleción p53 y amplificación 1q21 ▪ Deleción p53 y amplificación 1q21, Amplificación 1q21 y t (11;14) 	2 (1,6) 3 (2,3) 0 4 (3,1) 5 (3,9) 18 (14) 94 (73,4) 1 (0,8) 0 0 1 (0,8)	1 (1,2) 2 (2,4) 0 (0) 3 (3,5) 4 (4,6) 6 (7) 68 (79) 0 1 (1,2) 1 (1,2) 0
ISS <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • Desconocido 	8 (6) 48 (37) 48 (37) 24 (19)	6 (7) 15 (17) 44 (51) 21 (25)
LACTATO DESHIDROGENASA		

<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Elevada • Desconocida 	70 (55) 28 (22) 30 (23)	39 (45) 24 (28) 23 (27)
TRATAMIENTO 1. Ninguno 2. VRd 3. VMP 4. CyBorD 5. VTd 6. Vd 7. Rd 8. Td 9. Otro 10. Desconocido	1 (1) 1 (1%) 3 (3%) 52 (41%) 10 (8 %) 42 (33%) 1 (1%) 6 (5%) 11 (9 %) 1 (1%)	2 (2) 2 (2%) 3 (3%) 24 (28%) 8 (9 %) 24 (28%) 0 (0%) 7 (8%) 15 (10%) 1 (2%)
AMILOIDOSIS ▪ SI	1 (1%)	7 (8%)
LEUCEMIA CÉLULAS PLASMÁTICAS ▪ SI	0 (0%)	4 (5%)
TRASPLANTE ▪ No ▪ Sí ▪ Desconocido	104 (81%) 8 (6%) 16 (13%)	79 (92%) 5 (6 %) 2 (2 %)
USO BIFOSFONATOS ▪ No ▪ Sí ▪ Desconocido	35 (28%) 73 (57%) 20 (15%)	29 (34%) 37 (43%) 20 (23%)
RECAÍDA ▪ No ▪ Sí ▪ Desconocido	72 (56%) 13 (10%) 43 (34%)	43 (50%) 16 (17%) 27 (33%)
ENFERMEDAD REFRACTARIA ▪ No ▪ Sí Desconocido	80 (63%) 5 (4%) 43 (33%)	52 (60%) 6 (7%) 28 (33%)
MUERTE No Sí	55 (43%) 73 (57%)	31 (35%) 55 (65%)

7.2. ANÁLISIS BIVARIADO

No se encontró una diferencia significativa en la muerte en el grupo de fracturas con respecto al grupo sin fracturas de u siendo en RR para lo anterior de 0,87 (p 0,23,

IC: 0,71-1,1 95 %), cuando se analizó la muerte según el número de fracturas presentadas o su localización anatómica tampoco se encontró una diferencia significativa. La edad fue mayor en grupo de pacientes que fallecieron con respecto a los que no (media: 63,4 años vs 59,2 años, p 0,006), no se encontró una diferencia significativa con respecto a la muerte según el sexo con un RR: 1,13 sexo masculino p 0,238, IC95 %: (0,92-1,41)

Se encontró que la falla renal se asociaba a muerte de una manera significativa con un RR de 1,37 (p 0,004 IC: 1,12-1,69, 95 %), no se encontró el puntaje ISS ni los valores de LDH como significativamente asociados a una mayor mortalidad. Se encontró de manera significativa una menor mortalidad entre los pacientes que recibieron esquemas triples de quimioterapia que contenían bortezomib (VTd, CyBorD, VRd o VMP) con respecto a otros esquemas con un RR de 0,65 (p menor 0,001, IC: (0,54-0,79, 95 %), de manera similar con un RR de 0,34 (p 0,002, IC: 0,13-0,95, 95%) para los pacientes que fueron llevados a trasplante y en pacientes que recibieron bifosfonatos con un RR de 0,77 (p 0,03, IC: 0,61-0,96, 95 %) con reducción del riesgo relativo de fallecer del 35 %, 66 % y 23 % para esquemas de quimioterapia con bortezomib, trasplante de médula ósea y uso de bifosfonatos respectivamente.

En el análisis bivariado no se incluyeron algunas variables en las que había un porcentaje grande de pérdida de los datos, no se tuvo en cuenta entonces enfermedad refractaria, enfermedad en recaída, cariotipo, FISH ni respuesta al tratamiento (ver tabla 3.)

Tabla 3. Tabla de factores relacionados (Asociación) con desenlace (mortalidad)

Características	MUERTE (N= 214)		RR (dif med)	Valor P	IC. 95%
	SÍ n=128(60%) Fa (%)	NO n=86(40%) Fa (%)			
FRACTURAS					
• SI	73(57)	55(43)	0,87	0.23	(0,71-1,1)
• NO	56 (65)	30(35)			
EDAD (años)					
• Media (t de Welch)	63,4	59,2	4,19	0,006	(1,17-7,22)
HEMOGLOBINA (gr/dl)					
• Mediana (RIC) (U de Mann Whitney)	9,2(7,4-11,5)	8,5 (7,3-10,1)	0,7	0.039	
SEXO					
• Masculino	64 (29,5)	35 (16,1)	1,13	0,238	(0,92-1,41)
• Femenino	67 (30,9)	51 (23,5)			
FALLA RENAL					
• Sí	57 (26,3)	21 (9,6)	1,37	0,004	(1,12-1,69)

• No	74 (34,1)	65 (30)			
ISS					
• 1	5 (3,8)	9 (10,5)		0,171	
• 2	37 (28,2)	28 (32,6)			
• 3	61 (46,6)	32 (37,2)			
• Desconocido	28 (21,4)	17 (19,8)			
LDH					
• Normal	65 (64,4)	45 (73,8)	1,33	0,214	(0,835-2,12)
• Elevada	36 (35,6)	16 (26,2)			
TRATAMIENTO					
• Tripleta con bortezomib	94 (73)	35 (27)	0,65	< 0,001	(0,54-0,79)
• Otro esquema	78 (92)	7 (8)			
TRASPLANTE					
No	121 (66 %)	62 (34%)	0,34	0,002	(0,13-0,95)
Sí	3 (23%)	10 (77%)			
USO BIFOSFONATOS					
• Sí	61 (55%)	49 (45%)	0,77	0,03	(0,61-0,96)
• No	46 (72%)	18 (28%)			

7.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO

7.3.1. Regresión Logística

Según el criterio estadístico entraron al modelo multivariado variables cuya p fuese menor a 0,25, siendo así se ingresó al modelo las variables de fracturas, sexo, edad, valor de hemoglobina, falla renal, ISS, valor de LDH, tratamiento con esquemas triples que incluían bortezomib, trasplante y uso de bifosfonatos, se realizaron inicialmente regresiones simples. Se introdujeron las variables al modelo una a una según el valor de su AIC en las regresiones simples, según el valor del AIC, del Deviance y del pseudo R2 cuadrado se escogió el mejor modelo, al introducir cada variable se verificaba que tanto cambiaba las variables previamente introducidas y las medidas de ajuste de este.

Al realizar, el análisis multivariado solamente la presencia de falla renal, uso de esquemas triples que contenían bortezomib y el trasplante de médula fueron significativos, la edad a pesar de haber sido significativa en el análisis bivariado, al realizar el análisis multivariado pierde su significancia (tablas 3 y 4).

El valor del Ji cuadrado de la prueba de Hosmer Lemeshow es de 2,073 con 3 grados de libertad y con un valor de p de 0,557 lo que habla de que lo predicho por el modelo no es notablemente diferente a lo observado y que por lo tanto el ajuste del modelo es bueno. El modelo que incluye a falla renal, tratamiento con tripletas

que incluyen bortezomib y trasplante de médula ósea es capaz de predecir en un 23,7 % el desenlace de muerte. Las fracturas no fueron significativas en el anterior modelo, cuando se deja en el modelo la presencia de fracturas el modelo es menos robusto (tablas 7 y 8) por lo cual no queda en el modelo final.

Tabla 5. Medidas de ajuste del modelo final

Modelo	Deviance	AIC	Pseudo R2 Nagelkerke	χ^2	Grados libertad	p
1	224	232	0,237	37,9	3	<,001

Tabla 6. Coeficientes del modelo final

Predictor	Estimado	Desviación estándar	Z	p	RR	OR	IC 95 % OR	
					(IC 95 %)		inferior	superior
Intercepto	1,622	0,786	2,06	0,039		5,06	1,0854	23,634
Falla renal	0,728	0,354	2,06	0,039	1,22 (1-1,49)	2,02	1,0358	4,141
Tripletas con bortezomib	-1,508	0,335	-4,50	<,001	0,59 (0,47-0,76)	0,22	0,1147	0,427
Trasplante	-2,073	0,710	-2,92	0,003	0,34 (0,13-0,92)	0,13	0,0313	0,505

Tabla 7. Medidas de ajuste del modelo incluyendo presencia de fracturas

Modelo	Deviance	AIC	Pseudo R2 Nagelkerke	χ^2	Grados libertad	p
1	220	230	0,227	35,4	4	<,001

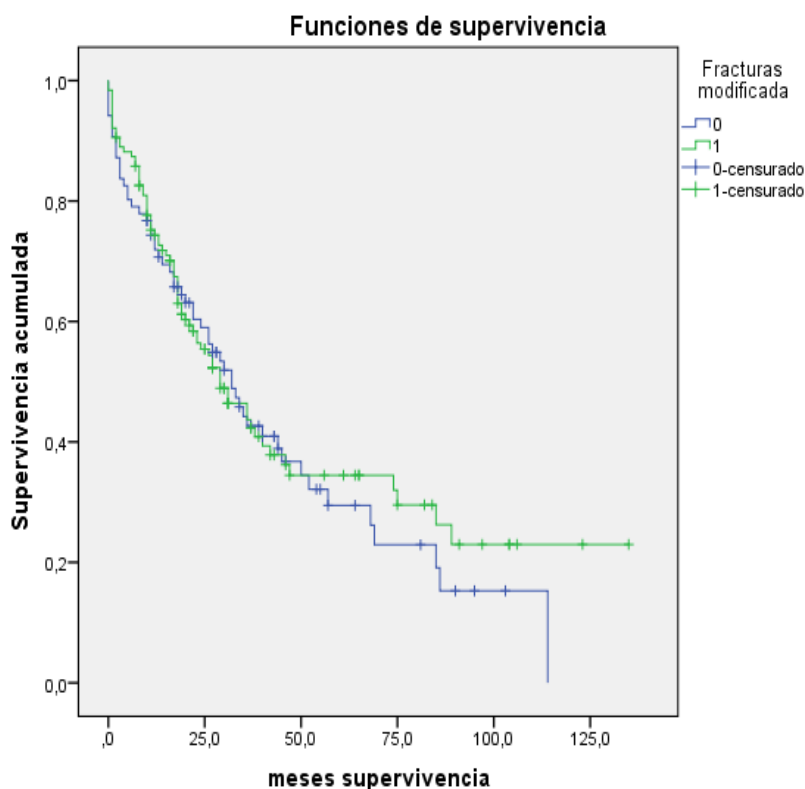
Tabla 8. Coeficientes del modelo final incluyendo fracturas

Predictor	Estimado	Desviación estándar	Z	p	RR	OR	IC 95 % OR	
					(IC 95 %)		inferior	superior
Intercepto	1,49	0,810	1,844	0,065		5,458	0,91	21,82
Falla renal	0,679	0,355	1,91	0,056	1,2 (0,98-1,48)	1,972	0,982	3,95
Tripletas con bortezomib	-1,499	0,337	-4,45	<,001	0,6 (0,46-0,76)	0,223	0,1154	0,432
Trasplante	-1,928	0,719	-2,68	0,007	0,34 (0,12-0,92)	0,145	0,0355	0,595
Presencia fracturas	0,0307	0,332	0,0925	0,926	0,99 (0,99-1,21)	1,031	0,5376	1,978

7.3.2. Análisis de Supervivencia

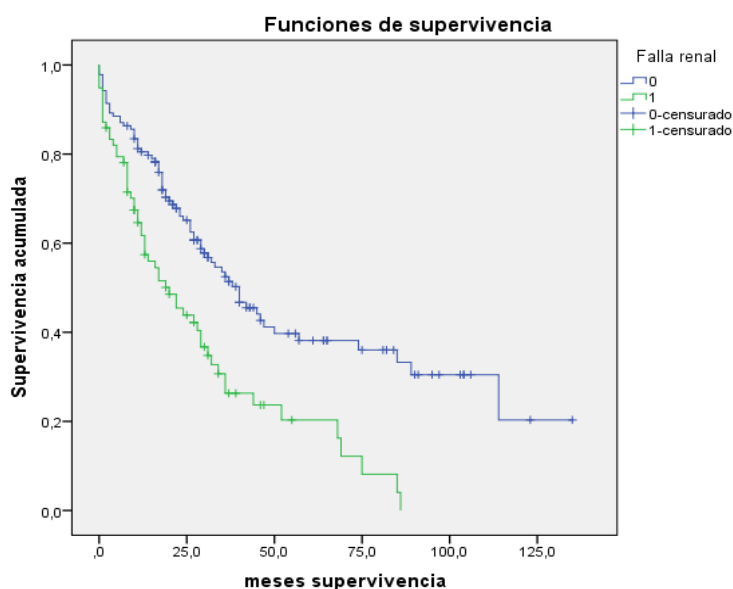
Al realizar un análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier teniendo en cuenta la presencia de fracturas se encontró que la mediana de supervivencia en el grupo de pacientes sin fracturas fue de 32 meses con un IC 95 % entre 23,6 y 40,3 meses versus 29 meses en el grupo sin fracturas con un IC 95 % entre 19,4 y 38,6 meses, no se encontró una diferencia significativa entre los dos grupos (Ji cuadrado prueba de Log Rank: 0,230, un grado de libertad, valor p: 0,632; gráfica 2).

Gráfica 3: análisis de supervivencia



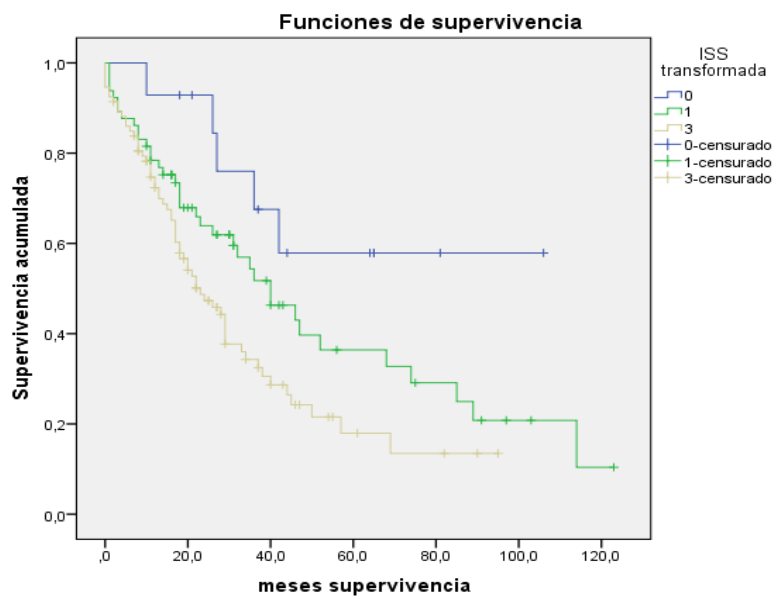
La presencia de falla renal se asoció de manera importante a una menor supervivencia siendo la mediana de supervivencia para los pacientes con falla renal de 20 meses (IC 95 %, 10,4-29,5 meses) vs 40 meses para los pacientes sin falla renal (IC 95 %, 29,5-50,5 meses) siendo lo anterior significativo (Ji cuadrado Log Rank: 16,97, un grado de libertad, p: 0,000; gráfica 4)

Gráfica 4: análisis de supervivencia según falla renal



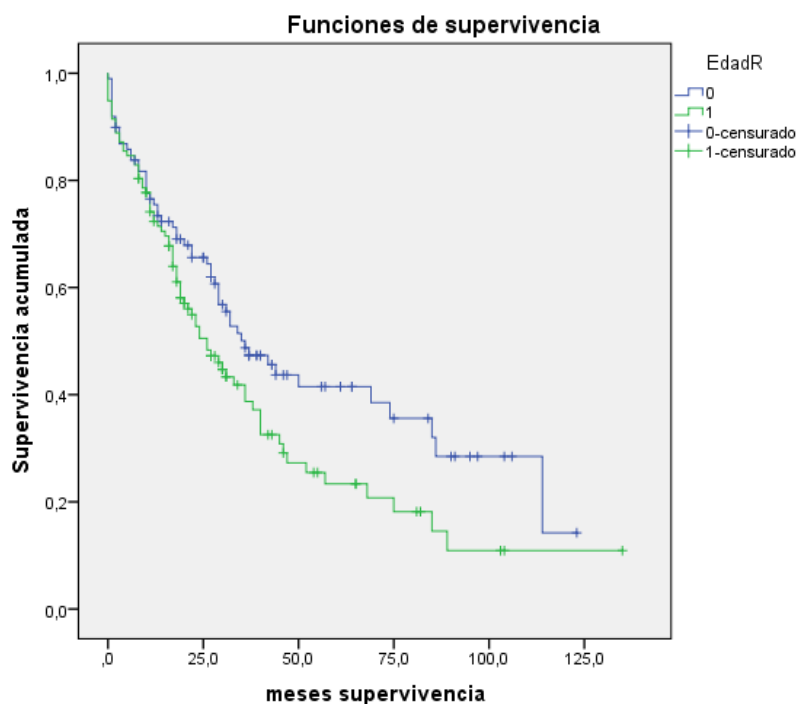
Un estadio mayor a 1 por ISS se asoció a una menor supervivencia siendo la mediana de supervivencia para el ISS de 2 de 40 meses (IC 95 %, 25,6 – 54,3 meses) y para el ISS de 3 de 23 meses (IC 95 %, 15,2 vs 30,8 meses) siendo la supervivencia global de 31 meses (IC 95 %, 23,8 – 38,2 meses) siendo lo anterior significativo (Ji cuadrado LogRank: 10,16, dos grados de libertad, p: 0,006; gráfica 5).

Gráfica 4: análisis de supervivencia según



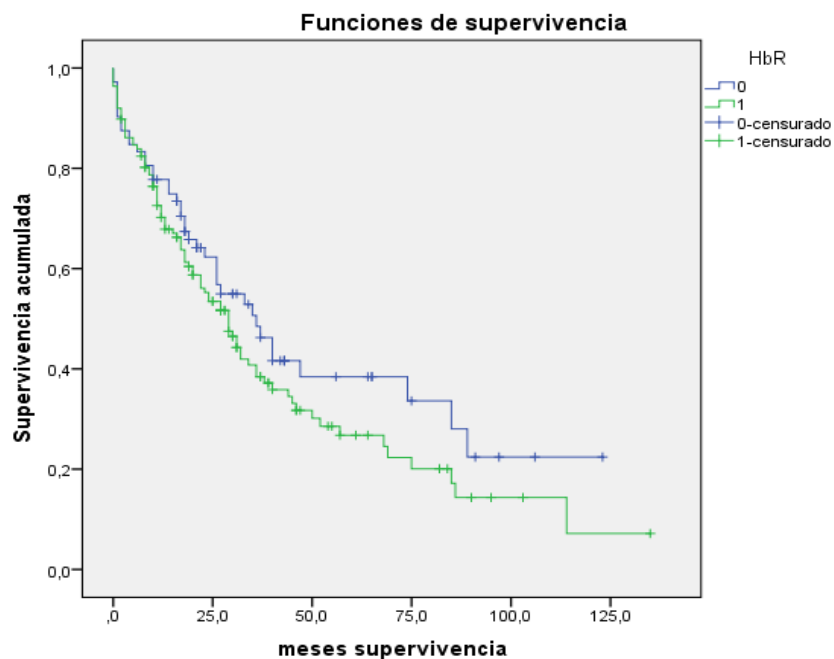
La edad mayor de 60 años se asoció a una menor supervivencia siendo la mediana de supervivencia para el edad de 60 años o menor de 36 meses (IC 95 %, 24,2 – 47,7 meses) y para los mayores de 60 años de 26 meses (IC 95 %, 18,3 vs 36,7 meses) siendo la supervivencia global de 31 meses (IC 95 %, 25,2 – 36,7 meses) siendo lo anterior significativo (Ji cuadrado LogRank: 4,39, un grados de libertad, p: 0,036; gráfica 6).

Gráfica 6: 0: edad menor o igual a 60 años, 1: edad mayor a 60 años



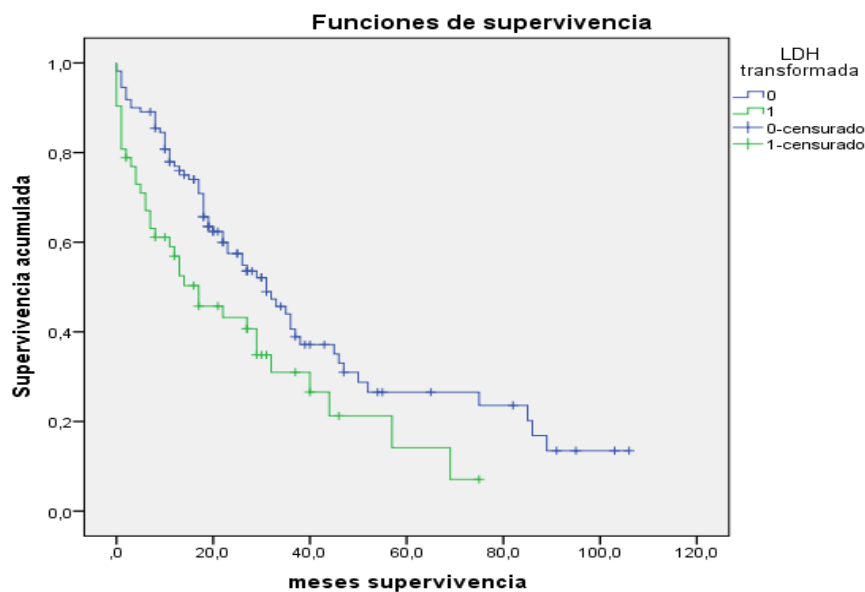
La hemoglobina mayor o igual a 10 gramos /decilitro no se asoció a una mayor supervivencia siendo la mediana de supervivencia para los que tenían hemoglobina mayor o igual a 10 gr/dl de 36 meses (IC 95% , 24,1-47,8) mientras que en quienes tenían hemoglobina por debajo de dicho valor era de 29 meses (IC 95 %, 22,4-35,6) siendo lo anterior no significativo (Ji cuadrado LogRank: 1,77, un grados de libertad, p: 0,183; gráfica 7).

Gráfica 7: análisis de supervivencia según hemoglobina



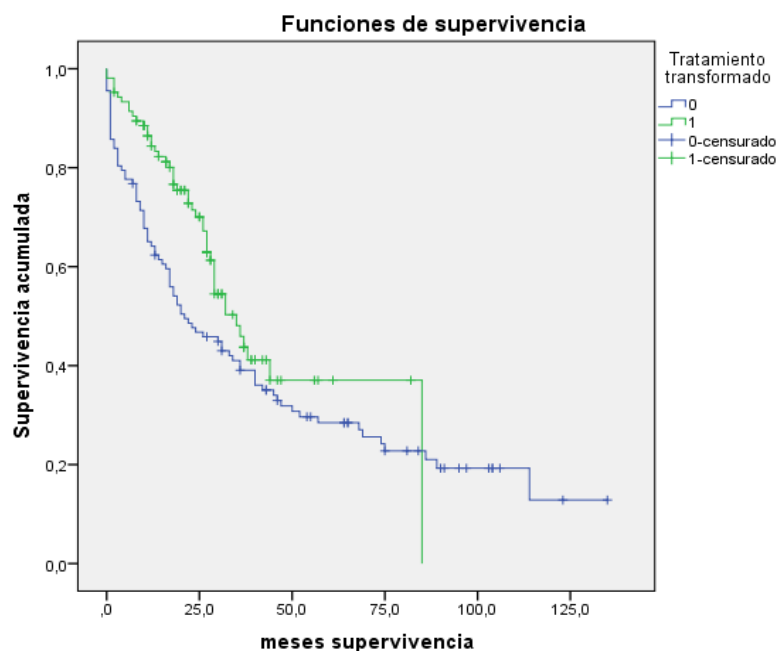
La presencia de unos niveles séricos de LDH elevados se asociaron a una menos supervivencia siendo la supervivencia para quienes tenían niveles de LDH normales de 31 meses (IC 95 %, 21,6-40,3) mientras que para los que tenían niveles de LDH elevados era de 17 meses (IC 95%, 6,7-27,3) siendo lo anterior significativo (Ji cuadrado LogRank: 6,6, un grado de libertad, p: 0,010; gráfica 8).

Gráfica 8: 0: LDH: normal, 1: LDH elevada



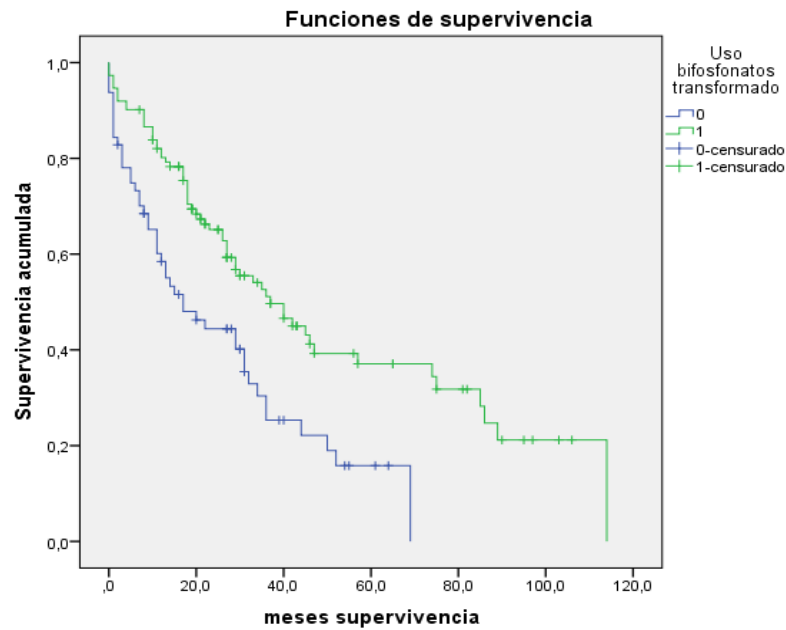
El haber recibido tratamiento con esquemas de quimioterapia triples que incluían bortezomib se asoció a una mayor supervivencia siendo la mediana de esta para quienes no los recibían de 21 meses (IC 95%, 9-32) mientras para quienes los recibieron de 35 meses (IC 95 %, 28,8-41,2) siendo lo anterior significativo (Ji cuadrado LogRank: 4,05, un grado de libertad, p: 0,044; gráfica 9).

Gráfica 9: 0: tratamiento diferente a esquemas triples con bortezomib, 1: tratamiento con esquema triple con bortezomib.



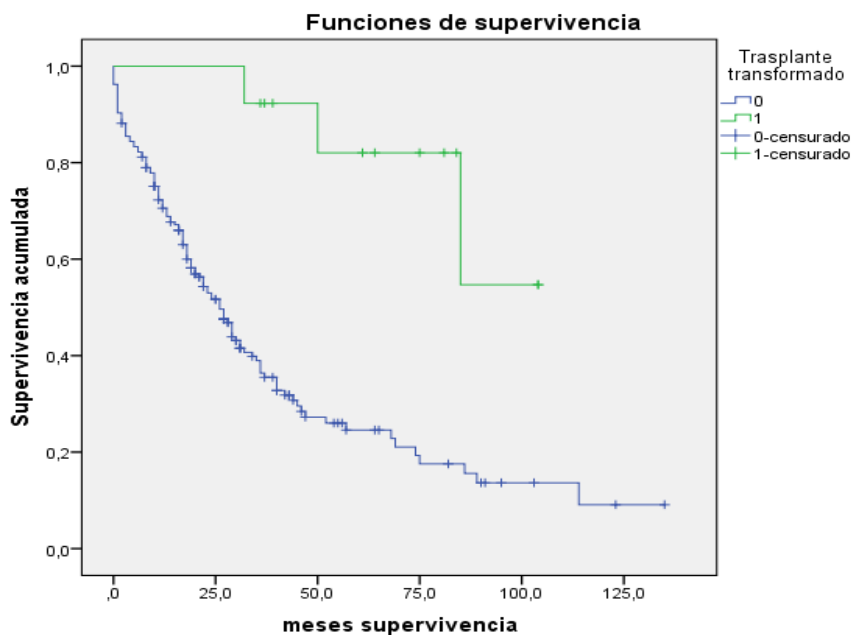
El uso de bifosfonatos se asoció a una mayor supervivencia siendo la mediana de supervivencia para quienes lo recibieron de 37 meses (IC 95 %, 25,1- 45,8) mientras que para quienes no lo recibieron fue de 17 meses (IC 95 %, 6,3-27,7) siendo lo anterior significativo (Ji cuadrado LogRank: 12,55, un grado de libertad, p: 0,000; gráfica 10).

Gráfica 10: 0: sin uso de bifosfonatos, 1: uso bifosfonatos



El haberse realizado trasplante de médula ósea en primera remisión se asoció a una mayor supervivencia no alcanzándose la mediana de supervivencia para estos pacientes mientras en quienes no fueron llevados a trasplante la mediana de supervivencia fue de 26 meses (IC 95 %, 23,4-35,5) siendo lo anterior significativo (Ji cuadrado LogRank: 13,12, un grado de libertad, p: 0,000; gráfica 11).

Gráfica 11: 0: sin trasplante de médula ósea, 1: con trasplante médula ósea.



7.3.3. Regresión de Cox

Se realizó una regresión de Cox, se incluyeron variables que según el criterio de estadístico tenían una p menor de 0,25; se incluyeron entonces la edad (menor o igual a 60 años o mayor de 60 años), la presencia de falla renal, los niveles de LDH, el valor de hemoglobina transformado (mayor o igual a 10 gr/dl o menor a 10 gr/dl), el tratamiento con esquemas triples que incluyeron bortezomib, trasplante de médula ósea, uso de bifosfonatos.

Se realizaron regresiones de Cox simples con cada una de estas variables, en todas se encontró que eran significativas excepto la edad que por tener un valor de p mayor a 0,05 no se incluyó en el modelo de Cox multivariado.

Se realizó el modelo hacia atrás (*backward*) en el que se introdujeron inicialmente todas las variables candidatas y posteriormente se fueron retirando paulatinamente de a una variable hasta obtener el mejor modelo en el que todas las variables presentes fuesen significativas.

El mejor modelo obtenido fue el modelo que incluía tratamiento con esquemas triples con bortezomib y presencia de falla renal (tablas 7 y 8).

Tabla 7.

Deviance	Ji cuadrado	Grados libertad	Valor p
1226,506	20,639	2	0,000

Tabla 8.

	Intercepto	Desviación estándar	Wald	Grados libertad	Valor p	Exp(B)	IC 95% Inf -Sup.	
Tratamiento con esquemas triples con bortezomib	0,374	0,187	3,991	1	0,046	1,453	1,007	2,097
Falla renal	-0,720	0,180	16,036	1	0,000	0,487	0,342	0,693

De lo anterior se puede concluir que los pacientes con mieloma múltiple que no presentan falla renal tienen un riesgo 51,3 % menor de morir con respecto a los pacientes que tienen falla renal. Además en pacientes con diagnósticos de mieloma múltiple el no recibir tratamiento con esquemas de quimioterapia triples que incluyen bortezomib se asocia con un riesgo de morir que es un 45,3 % mayor con respecto a los pacientes que reciben estos esquemas de quimioterapia.

Se desarrolló un modelo que incluía las variables de falla renal, tratamiento con esquemas triples que incluían bortezomib y fracturas, esta última a pesar de no haber sido significativa inicialmente pero dado la pregunta de investigación inicial;

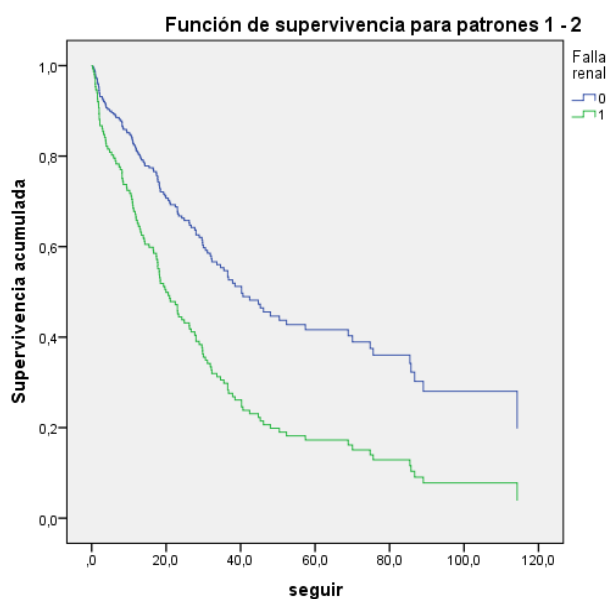
al realizar lo anterior la presencia de fracturas no era significativa y le restaba fortaleza al modelo inicial (tablas 9 y 10). Se presenta las curvas de supervivencia obtenidas en la regresión de Cox para las dos variables que fueron significativas.

Tabla 9.

Deviance	Ji cuadrado	Grados de libertad	Valor p
1204,250	19,992	3	0,000

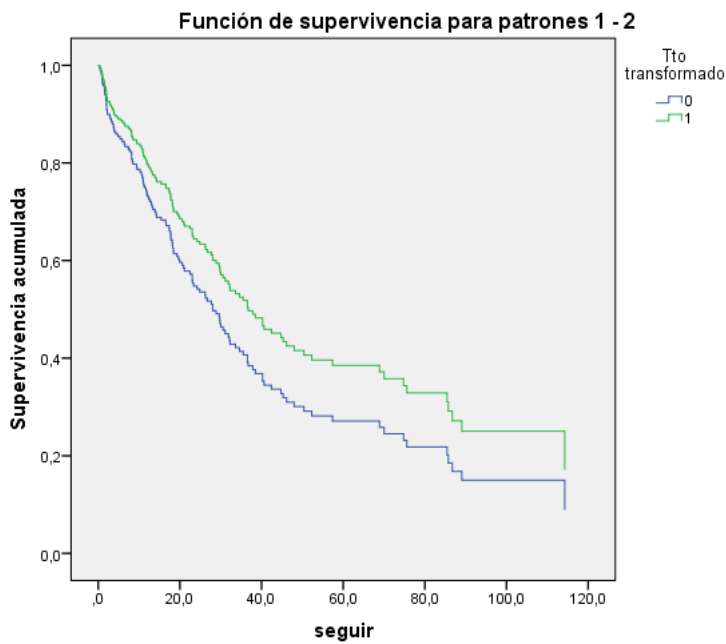
Tabla 10.

	Intercepto	Desviación estándar	Wald	Grados de libertad	Valor p	Exp (B)	IC 95% Inferior	IC 95 % superior
Falla renal	-0,706	0,184	14,685	1	0,000	0,494	0,344	0,708
Presencia de fracturas	-0,046	0,181	0,063	1	0,802	0,955	0,670	1,363
Tratamiento con esquemas triples con bortezomib	0,391	0,189	4,292	1	0,038	1,479	1,021	2,141



Gráfica 12: supervivencia según presencia de falla renal

Gráfica 13: supervivencia según tratamiento con esquemas triples que incluyen bortezomib



El modelo de Cox final al buscar comprobar si se cumplía el supuesto de riesgos proporcionales por el método de covariables dependientes de tiempo y gráficamente se encontró que no cumplía con este supuesto.

8. DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia sobre la cual se desconoce mucho en nuestro país, según datos de Globocan 2018, de los 101.893 casos de cáncer notificados de cáncer durante ese año en Colombia se presentaron 1.323 casos de mieloma múltiple, lo cual correspondía al 1,3 % de todas las neoplasias ubicándose en la posición número 20 dentro de las neoplasias más comunes y siendo el tercer cáncer hematológico más común luego de los linfomas no Hodgkin y las leucemias; se presentaron ese año 806 muertes por mieloma múltiple ocupando la posición 15 dentro de las muertes por cáncer (58).

En este estudio se describe una cohorte retrospectiva de pacientes colombianos con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple vistos en dos instituciones de alta complejidad del departamento de Antioquia.

Existe poca información acerca de las características demográficas y clínicas de los pacientes con mieloma múltiple en Colombia por lo que se desconoce qué tan diferente puede ser la enfermedad en nuestro medio con respecto a lo reportado tradicionalmente en la literatura; con respecto a las características demográficas se encuentra que la edad al momento del diagnóstico es un poco menor con una mediana de edad de 62 años con un rango entre los 22 y los 95 años diferente a la edad reportada en la literatura siendo lo más comúnmente reportado entre 65 y los 74 años (5), al igual la relación entre hombres y mujeres siendo en este estudio la relación de alrededor 1:1 mientras que en la literatura generalmente esta relación es generalmente 1,4 a 1 siendo más frecuente el diagnóstico de mieloma múltiple en los hombres (5). La presencia de falla renal (definida en este estudio como una creatinina mayor o igual a 2 mg/dL o una depuración de creatinina menos a 40 ml/ml) ocurrió en el 35,9 % mientras que usualmente se ha reportado una proporción menor siendo de alrededor de un 20 % (5, 54). Con respecto a un estudio colombiano (9) realizado en la Fundación Santafé de Bogotá se encontró de manera contraria una ligera mayor proporción de mujeres, siendo en este estudio el 56 % hombres, la mediana de edad fue parecida en este estudio con una media de 58 años.

Encontramos además en este estudio que una proporción muy alta de los pacientes (54,1 %) estaban clasificados como ISS III a diferencia de lo reportado en el estudio inicial de validación de este puntaje en el que los pacientes clasificados como ISS III era el 33,6 % (56), además la proporción de pacientes con ISS I era mucho más baja en dicho estudio siendo solamente 8,1 % de los pacientes en nuestro estudio con respecto a un 29,9 % que fue lo reportado inicialmente (56). La anterior diferencia puede significar que el pronóstico de los pacientes en nuestro medio sea menos favorable, la enfermedad tenga un comportamiento más agresivo o que el diagnóstico sea más tardío.

Las fracturas en mieloma múltiple son frecuentes se asocian con una morbilidad considerable y hay poca información al respecto, algunos de los estudios que han evidenciado una asociación de las fracturas con la mortalidad han sido estudios basados en registros poblacionales grandes realizados en países europeos (43,47).

Los resultados de este estudio muestran que las fracturas no se asocian a una mayor mortalidad en esta cohorte retrospectiva de pacientes colombianos con mieloma múltiple a diferencia de otros estudios en los que se encontró que las fracturas como un factor de riesgo para mayor mortalidad.

En un estudio presentado como resumen en el ASH 2018 (*American Society of Hematology Annual Meeting*) (47) se presentó un estudio que analizó pacientes del Registro Sueco de Cáncer con mieloma múltiple entre 1990 y 2013, se tomó información de las fracturas del Registro Sueco de Pacientes ; se encontraron 14.008 pacientes con mieloma múltiple de los cuales 4.141 (29,6 %) presentó fracturas en el año antes del diagnóstico de mieloma múltiple mientras que 2893 (20,7 %) presentó fracturas luego del diagnóstico ; (HR=2.17; 95% IC 2.03-2.32) en los modelos de regresión se realizaron ajustes por edad , sexo , tiempo del diagnóstico y presencia de fracturas previas.

En un estudio realizado en hospitales ingleses (10) mediante un programa de estadística de episodios hospitalarios (HES) que permite contener detalles de todas las admisiones hospitalarias en Inglaterra se usó para identificar pacientes admitidos en hospitales ingleses entre Julio de 2001 y Junio de 2015 con neoplasias de células plasmáticas (mieloma múltiple , leucemia de células plasmáticas o plasmocitomas) y fracturas; se obtuvo la información de la supervivencia de los pacientes mediante la oficina de estadísticas nacionales el Reino Unido. Entre el periodo de tiempo señalado se admitieron 66.079 pacientes con neoplasias de células plasmáticas, la mayoría tenían mieloma múltiple (63.597) teniendo algunos más de uno de los tres diagnósticos; se encontraron 27,147 admisiones por fracturas en estos pacientes. Comparado con los que no presentaron fracturas, la supervivencia fue menor entre quienes presentaron fracturas (mediana de supervivencia 33 meses, rango intercuartílico 8 – 89 meses vs 21 meses, rango intercuartílico 4-62 meses) y la supervivencia fue peor para quienes presentaron más de una fractura (mediana de supervivencia 17 meses, rango intercuartílico 4-48 meses). El hecho de tener fracturas 5 años antes de la primera admisión por neoplasia de células plasmáticas tenía un HR de 1,15 y 1,26 para una o más de un fractura respectivamente siendo el HR más alto para presentar fractura después de la admisión por neoplasia de células plasmáticas con un valor de 2,07.

En un estudio realizado en Noruega (44) en el que evaluaron factores pronósticos se incluyeron 92 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple entre 1981 y 1982. Se encontró que la presencia de niveles de calcio mayores de 2,6 mmol /L, anemia

con hemoglobina menor de 9 gr/dl y creatinina elevada mayor de 140 micromol /L así como lesiones líticas , fracturas y edad mayor de 70 años se asociaban a una supervivencia más corta ; la combinación de lesiones líticas en huesos largos, pelvis o fracturas espontáneas fue el mayor predictor de supervivencia corta y un modelo que incluía presencia de fracturas espontáneas / lesiones líticas y edad mayor de 70 años.

En un estudio realizado en Turquía (45) se estudiaron 49 pacientes con mieloma múltiple entre los años 2002 y 2005, la edad media fue de 63,3 años. Se encontró presencia de fracturas patológicas en el 49 % de los pacientes. El riesgo de muerte fue mucho mayor en los pacientes con fracturas con respecto a los que no las tenían; la supervivencia global fue de 17,6 meses en quienes tenían fracturas mientras en quienes no las presentaban fue de 57,3 meses. En el análisis de regresión de Cox las fracturas patológicas fue un predictor de baja supervivencia (OR: 2,63; 95 % IC: 1,12-6,1, p de 0,02). El efecto en la supervivencia fue independiente de otras variables como los niveles de albúmina, estadio, niveles de beta 2 microglobulina I, entre otros.

En nuestro estudio las fracturas no se asociaron a muerte, lo anterior es diferente a lo reportado en los estudios previamente mencionados siendo la causa de lo anterior no clara, la población es claramente diferente dado que dichos estudios se realizaron de manera mayoritaria en países del norte de Europa; algunos estudios han encontrado diferencias considerables con respecto a el pronóstico e incluso diferencias biológicas en el clon de células plasmáticas neoplásicas según el grupo étnico (55,56); un estudio en pacientes con mieloma múltiple que fueron a trasplante de médula ósea ha encontrado que los pacientes hispanos con mieloma múltiple en Estados Unidos tenían una menor edad y estaban clasificados con ISS III con una mayor frecuencia con respecto a pacientes blancos no hispánicos (57); los estudios más grandes además se basaron en grandes registros poblacionales por lo que tienen un poder mucho mayor para demostrar una diferencia en este sentido , otra diferencia es que en estos estudios se tuvo en cuenta fracturas que se presentaron desde un año o más antes del diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas a diferencia de este estudio en el que solamente se incluyeron fracturas presentes al momento del estudio y 6 meses antes o después del diagnóstico. Debe aclararse de igual manera que había un desequilibrio con respecto a factores de pronóstico adverso como la presencia de falla renal, la presencia de pacientes en un estadio ISS III y la muerte todo lo cual fue mayor en el grupo de pacientes sin fractura, lo anterior puede influir en la valoración de la asociación entre las fracturas y la muerte, dado que es un estudio observacional lo anterior no era controlable; posiblemente con técnicas como un puntaje de propensión lo anteriores desequilibrios en cuanto a variables relevantes pueden equipararse.

La presencia de falla renal se asoció en esta cohorte a muerte tanto en el análisis bivariado, en el modelo de regresión logística y el modelo de regresión de Cox similar a lo reportado en otros estudios; previamente se ha encontrado en otros

estudios una menor supervivencia asociada a la presencia de falla renal (definida como creatinina sérica mayor o igual a 2 mg/dL), en una serie de 1.027 casos de mieloma múltiple vistos en la Clínica Mayo entre 1985 y 1998 se encontró que el riesgo relativo para mortalidad de tener falla renal era de 1,5 (5), en un estudio se encontró que la presencia de una creatinina mayor o igual a 2 mg/dL se asociaba a una mediana de supervivencia de 4 o menos meses mientras quienes tenían valores de creatinina entre 1,4 y 2 mg/dL o menores a 1,4 mg/dL tenían medianas de supervivencia de 18 y 44 meses respectivamente (54).

El uso de esquemas triples de terapia (28) que incluyen bortezomib se consideran actualmente los esquemas de elección en primera línea para el tratamiento del mieloma múltiple siendo el pilar del tratamiento actual excepto en pacientes de muy avanzada edad o muy frágiles en los que se puede usar esquemas dobles en lugar de triples, lo anterior aplica tanto para pacientes candidatos a trasplante de médula ósea como a pacientes no candidatos, también tanto para pacientes con mieloma múltiple de riesgo estándar como de riesgo alto (35), en nuestro estudio se encuentra al uso de esquemas triples con bortezomib asociado a un menor riesgo de muerte similar a lo encontrado en otros estudios. En un estudio multicéntrico fase III (49) se aleatorizaron 525 pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple a recibir tratamiento de inducción con esquema VRd (bortezomib, lenalidomida y dexametasona) versus Rd (lenalidomida y dexametasona) posteriormente seguido de mantenimiento con Rd en ambos grupos, con una mediana de 55 meses de seguimiento VRd se asoció a unas tasas de respuesta globales más altas (82 % vs 72 %) y a mayores tasas de respuesta completa (16 % vs 8 %), a una supervivencia libre de progresión mayor (mediana 43 meses vs 30 meses, HR: 0,71; IC 95 % 0,56-0,91) y a una mayor supervivencia global (mediana 75 meses vs 64 meses; HR: 0,71 ; IC 95 % 0,52-0,96) ; 3 ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha comparado VTd (50,51,52) (bortezomib, talidomida y dexametasona) versus Td (talidomida y dexametasona) que incluyeron 860 pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple que fueron posteriormente a trasplante de médula ósea, en estos estudios VTd se asoció a mayores tasas de respuesta y mejoría en la supervivencia libre de progresión.

El uso de trasplante autólogo de médula ósea es considerado el tratamiento de consolidación de elección para pacientes con mieloma múltiple menores de 70 años y sin comorbilidades significativas, aunque el trasplante de médula ósea no es curativo se ha asociado a mayor supervivencia libre de progresión y a mayor supervivencia global (54), en nuestro estudio el uso de trasplante autólogo fue realizado en una minoría de los pacientes, se asoció a menor mortalidad en el análisis bivariado y en el análisis multivariado en la regresión logística, se asoció a una mayor supervivencia por el método de Kaplan Meier aunque en la regresión de Cox fue más robusto el modelo que incluía tratamiento con esquemas triples con bortezomib junto a presencia de falla renal con respecto al modelo que incluía falla renal y trasplante de médula ósea.

Este estudio tiene importantes limitaciones por ser un estudio de cohorte retrospectivo, hubo información perdida en cuanto a variables de gran importancia como la respuesta al tratamiento administrado, las tasas de recaída y de enfermedad refractaria, no había en las historias registro acerca de la clase funcional de los pacientes por ECOG o por puntaje de Karnofsky lo cual claramente se ha asociado con el pronóstico (5), solo una minoría de los pacientes tenían disponibles estudios de citogenética y de hibridación in vitro fluorescente (FISH) para detectar translocaciones y otras alteraciones genéticas de alto riesgo, otra limitación es las dificultades en el seguimiento propias del sistema de salud colombiano en el que los pacientes son vistos en múltiples instituciones posterior a un diagnóstico inicial así como la ausencia de un sistema nacional unificado de historia clínica, por ejemplo el esquema de quimioterapia inicialmente seleccionado puede no haber sido continuado al cambiar a otra institución.

Es posible que al ser pacientes de un lapso de tiempo tan prolongado algunos criterios que actualmente se consideran como diagnósticos de mieloma múltiple en los primeros pacientes no se hubiesen tenido en cuenta, el uso de ayudas imaginológicas estaba mucho más limitado anteriormente y no era claro el papel que estas tienen actualmente por lo pudo ser posible no catalogar a algunos pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que en el momento actual cumplirían los criterios para la enfermedad. Algunos objetivos planteados al inicio no pudieron ser alcanzados tales como la asociación de la presencia de fracturas con enfermedad en recaída y/o refractaria dado la ausencia de datos en una proporción alta de los pacientes con respecto a las dos variables anteriores, la respuesta al tratamiento solo pudo ser determinada en un porcentaje bajo de los pacientes dado lo anterior. En cuanto al desenlace de muerte no en todos los pacientes se tuvo la certeza de que el fallecimiento ocurrió debido al mieloma múltiple, algunas causas de muerte frecuentes en estos pacientes como son las infecciones y la enfermedad tromboembólica venosa pueden ir ligadas a la neoplasia.

Este presente estudio tiene como fortalezas que es uno de los pocos estudios que se han realizado en pacientes con mieloma múltiple en Colombia, reúne información clínica útil acerca de los pacientes con esta neoplasia en nuestro medio, el seguimiento con respecto a la variable de muerte fue completo en todos los pacientes, se tuvo en cuenta la presencia de algunas variables de gran relevancia como el tratamiento administrado, el uso de bifosfonatos y el trasplante de médula ósea. Este es uno de los pocos estudios que ha estudiado la asociación de las fracturas en pacientes con mieloma múltiple y la muerte y es hasta donde sabemos el primer estudio realizado en población de pacientes latinoamericanos. Otra ventaja del presente estudio es que se incluyeron datos clínicos y demográficos de los pacientes, tratamiento administrado entre otra información que no se tenía en algunos de los grandes estudios poblacionales que han estudiado la asociación entre fracturas y mortalidad en pacientes con mieloma múltiple.

Este estudio sirve como base para futuros estudios en los que se evalúe las características clínicas, demográficas y biológicas de pacientes colombianos y latinoamericanos con mieloma múltiple ya que la enfermedad posiblemente tiene un comportamiento diferente en nuestro medio con respecto a lo reportado tradicionalmente en la literatura, es posible que el pronóstico de los pacientes venga mejorando en el tiempo con la introducción de terapias más efectivas, mejoría en el tratamiento de soporte y mayor uso de trasplante de médula ósea lo cual puede ser objeto de estudios posteriores; es importante la inclusión de datos acerca de la citogenética y de biología molecular de los pacientes con mieloma múltiple, sólo una minoría de los pacientes disponían de esta información, a futuro es importante caracterizar mejor lo anterior y poder relacionarlo con el comportamiento clínico de la enfermedad en nuestros pacientes. A pesar de no haberse encontrado una asociación entre las fracturas y la muerte el impacto de las fracturas en la morbilidad de los pacientes es considerable y este estudio podría servir de base para estudios posteriores al respecto.

9. CONCLUSIONES

El presente estudio es único que ha investigado la asociación de las fracturas con la muerte en pacientes con mieloma múltiple y es uno de los pocos estudios acerca de esta neoplasia en nuestro medio. Las características clínicas de los pacientes difieren ligeramente de lo tradicionalmente publicado en aspectos como la edad, la mayor frecuencia de falla renal, la presencia de estadios más avanzados según el puntaje ISS. Las fracturas son frecuentes en los pacientes similar a lo usualmente reportado, en esta cohorte no hubo asociación entre la frecuencia de fracturas y muerte a diferencia de lo reportado en la poca literatura disponible al respecto.

Se encontró asociación de la muerte con la presencia de falla renal, los esquemas de quimioterapia triples que incluían bortezomib y el trasplante de médula ósea en la regresión logística. No se encontró que las fracturas se asociaran de manera significativa a una menor supervivencia y en el modelo de Cox se encontró que la presencia de falla renal y el uso de esquemas triples con bortezomib se asociaban a supervivencia. Hay múltiples limitaciones en este estudio por la naturaleza retrospectiva de este y por la pérdida de información sobre variables de gran importancia. Los hallazgos de este estudio podrían servir más adelante para futuros estudios, aunque no se encontró en el presente estudio asociación entre fracturas y mortalidad es posible que futuras investigaciones con un mayor número de pacientes y sin las limitaciones de este estudio puedan evidenciar una asociación tal como en lo reportado en la literatura.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(1):7-
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota. Cancer. 2004;101(11):2667-74.
3. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 1 de abril de 2017;3(4):524-48.
4. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncol. 1 de septiembre de 2018;4(9):1221-7.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clinic Proceedings. 1 de enero de 2003;78(1):21-33.
6. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010;116(25):5501-6.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc. Enero de 1975;50(1):29-40.
8. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Elomaa I, Virkkunen P. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. The Lancet. 1 de octubre de 1992;340:1049-52.
9. Segovia J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE, Andrade RE. Multiple myeloma in the University Hospital Fundación Santa Fé de Bogotá (1983-2006). 2008;33:6.
10. McIlroy G, Mytton J, Evison F, Yadav P, Drayson MT, Cook M, et al. Increased fracture risk in plasma cell dyscrasias is associated with poorer overall survival. British Journal of Haematology. Octubre de 2017;179(1):61-5.
11. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012 [citado 20 de diciembre de 2018];(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003188.pub3/abstract>
12. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncology. 2014;15(12):e538-e548.

14. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011;25(6):906–908.
15. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey. *Leukemia*. 2014;28(7):1537–1542.
16. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in 12,309 individuals 10 to 49 years old: a population-based study from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Blood Cancer J*. 2017;7(10):e618.
17. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412– 5417.
18. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418–5422.
19. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362–1369.
20. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(8):1738–1744.
21. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle R, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(12):1575–1578.
22. Chawla SS, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2015; 95:57–64.
23. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(12):1095–1110.
24. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017;7(8):e599.
25. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the randomised phase III SWOG Trial S0777. *Lancet*. 2017;389(10068):519–527.
26. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and

dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311–1320.

27. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2): 383–390.

28. Paquin A, Kumar SK, Buadi FK, et al. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood*. 2017;130:3138.

29. Kumar S, Rajkumar SV. The multiple myelomas — current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(8):479.

30. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):175–187.

31. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–2869.

32. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(1):220–225.

33. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122–1128.

34. Palumbo A, Bringhen S, Mateus MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients, an international Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125: 2068.

35. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127:2955.

36. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol* 2013; 31:2806.

37. Kapoor P, Fonseca R, Rajkumar SV, et al. Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapies. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:532.

38. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:2276.

39. Kuiper R, van Duin M, van Vliet MH, et al. Prediction of high- and low-risk multiple myeloma based on gene expression and the International Staging System. *Blood* 2015; 126:1996.
40. Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. *Leukemia* 2009; 23:1941.
41. Quail FF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013; 19(11):1423-37.
42. Podak k, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009;23(1):10-24.
43. Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *Journal of Bone and Mineral Research*.2005 ;20, 487–493.
44. Hannisdal E, Kildahk-Andersen , Grøttum KA, Lamvik J. Prognostic factors in multiple myeloma in a population-based tria . *Eur J Haematol* 1990; 45: 198-202.
45. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathological fractures on survival in multiple mieloma patients: a case control study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* .2008; 27(1): 11.
46. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman . Patologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* .200 ; 110 (8): 1860-1867.
47. Thorsteinsdottir S, Ingigerdur IS, Gislason G, Landgren O, Turesson I, Björkholm M, et al. The Impact of Fractures on Survival in Multiple Myeloma: Results from a Population-Based Study. *Blood* 2018 132:4490.
48. Rayner HC, Haynes AP, Thompson JR, Russell N, Fletcher J: Perspectives in multiple myeloma: Survival, prognostic factors and disease complications in a single center between 1975 and 1988. *Q J Med* **79**: 517–525, 1991
- 49.Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10068): 519.
50. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075. Epub 2010 Dec 9.

51. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9. Epub 2012 Apr 12.
52. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589. Epub 2012 Jul 12.
53. Greipp P, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412. Epub 2005 Apr 4.
54. Winearl CG. Acute myeloma Kidney. *Kidney Int*. 1995 (4):1347.
55. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood [Internet]*. 2010 Dec 16 [cited 2018 Dec 20];116(25):5501-6.
56. Greenberg AJ, Philip S, Paner A, Velinova S, Badros A, Catchatourian R, et al. Racial differences in primary cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: a multi-center study. *Blood Cancer J [Internet]*. 2015 Jan [cited 2020 Sep 20];5(1):e271
57. Schriber JR, Hari PN, Ahn KW, Fei M, Costa LJ, Kharfan-Dabaja MA, et al. Hispanics have the lowest stem cell transplant utilization rate for autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in the United States: A CIBMTR report. *Cancer*. 2017 Aug 15;123(16):3141-9.
58. Colombia. Globocan 2018. [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

11. ANEXO

11.1. Anexo 1.

DEFINICIÓN COMPROMISO ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE Y CRITERIOS PARA DEFINIR RESPUESTA A LA TERAPIA (12).

-Compromiso óseo: una o más lesiones óseas osteolíticas evidenciadas en radiografías convencionales, tomografía, resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones.

-Respuesta completa: Inmunofijación negativa en suero y en orina, desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos y menos de 5 % de células plasmáticas en médula ósea.

-Respuesta parcial muy buena: Proteína M en suero u orina detectada por inmunofijación pero no en electroforesis o reducción mayor o igual al 90 % en la proteína M en suero más reducción de la proteína M en orina a menos de 100 mg en 24 horas.

-Respuesta parcial: reducción de la proteína M en suero mayor o igual a un 50 % más reducción de la proteína M urinaria mayor o igual a un 90 % o a menos de 100 mg en 24 horas. Si la proteína M en suero o en orina no es medible, reducción en la diferencia entre la cadena involucrada y la no involucrada un 50 % o más. Si las cadenas livianas tampoco son medibles una reducción en el número de las células plasmáticas en médula ósea mayor o igual a un 50 % siempre y cuando estas hayan sido mayor o iguales a un 30 % previamente. En adición a esto una reducción de 50 % o más en el tamaño de plasmocitomas de tejidos blandos si estos estaban presentes.

-Respuesta mínima: reducción de la proteína M en suero mayor o igual a un 25 % pero menor o igual a un 49 % y reducción de la proteína M urinaria entre un 50 – 89 %. En adición a lo anterior reducción de un 25-49 % en el tamaño de plasmocitomas de tejidos blandos si estaban presentes.

-Enfermedad estable: no cumplir criterios para respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial, respuesta mínima o enfermedad progresiva.

-Enfermedad progresiva : uno o más de los siguientes : incremento de más de un 25 % desde el valor más bajo confirmado como respuesta en uno o más de los siguientes : proteína M en suero (el incremento debe ser mayor o igual a 0,5 gr/dl)

o incremento mayor o igual a 1 gr /dl si el valor más bajo de la proteína fue mayor o igual a 5 gr/dl; proteína M en orina (el incremento debe ser mayor o igual a 200 mg/dl en 24 horas) . En pacientes con enfermedad no medible por proteína M en orina o suero la diferencia de las cadenas livianas libres debe tener un incremento mayor o igual a 10 mg/dl ; si no es medible tampoco por cadenas livianas libres el número de células plasmáticas en médula ósea debe aumentar un 10 % o más independientemente del valor inicial de células plasmáticas. Aparición de nuevas lesiones o aumento de un 50 % o más del tamaño de las lesiones. Mayor o igual a un 50 % en el número de células plasmáticas circulantes (mínimo 200 células por microlitro) si es la única medida de enfermedad.

- Recaída clínica: se requiere uno o más de los siguientes: indicadores directos de aumento de la enfermedad y / o disfunción de órgano blanco (presencia del CRAB) relacionado con la proliferación subyacente de células plasmáticas clonales.

11.2. Anexo 2: Formulario para la recolección de la información.

FRACTURAS COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

Identificación _____ Sexo: _____ Edad: _____
Fecha de recolección: _____

Fecha del diagnóstico: _____

Estado de la enfermedad: 0: diagnóstico nuevo, 1: primera recaída, 2: segunda recaída o posterior, 3. Enfermedad refractaria.

Fecha de recaída o de enfermedad refractaria:

Valor de hemoglobina: _____

Compromiso óseo: 0: no , 1: sí

Falla renal: 0: no, 1: sí

Presencia de fractura: 0:no, 1: una fractura, 2: dos o más, 3: desconocido.

Localización fractura: 0: cadera o pelvis, 1: extremidades superiores, 2: extremidades inferiores, 3: columna, 4: otros sitios

Calcio: _____ mg /dl

Proteína monoclonal y valor:

Cariotipo: 0: normal, 1: hiperdiploide, 2: hipodiploide, 3: complejo, 4: otras alteraciones 5: sin crecimiento, 6: desconocido

FISH: 0: t (11;14), 1: t (4;14), 2: t (14;16) ,3: deleción p53, 4: amplificación 1q21, 5: ninguna, 6: no disponible.

ISS: 0:I , 1: II, 3: III, 4: desconocido

LDH: 0. Normal, 1. Alta, 2. Desconocido

Tratamiento: 0: ninguno, 1: CyBorD, 2: VTd, 3: Vd, 4: Rd, 5: Td, 6: KRd, 7: Kd, 8: otro, 9: desconocido

Respuesta al tratamiento: 0: respuesta completa, 1: muy buena respuesta parcial, 2: respuesta parcial, 3: respuesta mínima, 4: enfermedad estable, 5: enfermedad progresiva, 6: recaída clínica, 7: desconocido

Trasplante médula ósea: 0: no, 1: sí, 2: desconocido

Uso de bifosfonatos: 0: no, 1: sí, 2: desconocido

Desenlace:

Enfermedad en recaída: 0: no, 1: sí, 2: desconocido

Enfermedad refractaria: 0: no, 1: sí, 2: desconocido

Muerte 0: no, 1: sí, 2: desconocido