UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



MIELOMA MÚLTIPLE: RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES INICIALES EN UN ENTORNO DE RECURSOS LIMITADOS

POR:

DR. VICTOR MINGURA LEDEZMA

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

FEBRERO 2024



**AGRADECIMIENTOS**

A mi familia y seres queridos que son y siempre serán mi mayor pilar e impulso para el desarrollo de cualquier proyecto personal y profesional.

A mis maestros por todo el apoyo brindado durante el transcurso de la subespecialidad y el ejemplo que me dieron siempre.

A mi director de tesis el Dr. David Gómez Almaguer, a mis co-directores de tesis la Dra. Luz Del Carmen Tarín Arzaga y el Dr. Andrés Gómez De León y a los co-investigadores el Dr. Fernando De La Garza Salazar y la Dra. Luz María Barbosa Castillo por su apoyo durante el desarrollo del proyecto.

Por su puesto, a nuestros pacientes sin quienes nosotros los médicos no seriamos nada.

**TABLA DE CONTENIDO**

1. RESUMEN ………………………………………...………………………………6
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES…………………………………………8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ………………………………………...12
4. OBJETIVOS …………………………………………………………………......13
5. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN ……………………………………………….14
6. MATERIAL Y MÉTODOS ………………………………………………………15
7. RESULTADOS …………………………………………………………………..20
8. DISCUSIÓN …………………………………………………………………...…26
9. CONCLUSIÓN …………………………………………………………..….…...31
10. ANEXOS …………………………………………………………………..……..32
11. BIBLIOGRAFÍA ……………………………………………………..……….…..37

**CUADROS Y FIGURAS**

**Cuadro Página**

Cuadro 1. Características de los sujetos con mieloma múltiple incluidos en el estudio. ……………………………………………………………………………………20

Cuadro 2. Tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas hasta primera valoración, tratamiento sintomático y diagnóstico ……………………...……….……21

Cuadro 3. Encuesta sobre las características iniciales del mieloma múltiple ………22

**Figura Página**

Figura 1. Gráfico de distribución del nivel socioeconómico de acuerdo con AMAI NSE………………………………………………………………………………………..24

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**AMAI**: Asociación Mexicana de agencias de inteligencia de mercado y opinión

**ECOG:** eastern cooperative oncology group

**FCEV:** factor de crecimiento de endotelio vascular

**GMSI:** gammapatía monoclonal de significado incierto

**IL-6:** interleucina 6

**IMWG**: International Myeloma Working Group

**MM:** mieloma múltiple

**MO:** médula ósea

**NSE**: nivel socioeconómico

**RANKL**: receptor de activador del factor nuclear KB ligando

**RESUMEN**

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica de presentación clínica variable que se caracteriza por infiltración de la médula ósea por células plasmáticas y se asocia con morbilidad significativa debido a afectación de diversos órganos. La mayoría de los pacientes con MM llegan al hematólogo después de un largo camino a través de diversas especialidades y estudio de complicaciones (fracturas, insuficiencia renal y anemia). Se considera difícil de sospechar en atención primaria debido a la heterogeneidad de sus síntomas. Existen estudios que han demostrado retraso en su diagnóstico de >6 meses y que, hasta la mitad de los pacientes tienen tres o más consultas en atención primaria antes de ser derivados al especialista. Sin embargo, desconocemos el retraso en el diagnóstico en nuestros pacientes de bajos recursos.

**Objetivos:** Determinar el tiempo de retraso en el diagnóstico de los pacientes con MM en un entorno de recursos limitados y correlacionar el tiempo para su diagnóstico con el nivel socioeconómico (NSE).

**Material y métodos:** Se obtuvieron los datos mediante encuestas de presentación clínica a pacientes con MM desde marzo 2022 a marzo 2023 en el área de consulta del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Nuevo León. El NSE se describió de acuerdo con la Asociación Mexicana de agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión (AMAI).

**Resultados:** Se incluyeron 46 pacientes de los cuales 23 (50%) eran hombres, la mediana de edad fue 57 años. El 48% solo cuentan con educación básica y el 52% cuentan con algún servicio médico.

La mediana de días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 166 días (5.5 meses). El NSE no presentó correlación con el tiempo desde el inicio de síntomas a valoración médica (rho=-0.045), a tratamiento (rho=-0.028), ni al diagnóstico (rho=0.082). El MM de cadenas ligeras representó el 24% de los casos, siendo la IgG la inmunoglobulina más frecuente (50%) seguido de la IgA (24%). El estado funcional fue ECOG ≤2 en 63% con estadificación Durie-Salmon III en 84%. Las complicaciones al diagnóstico se presentaron en el 52% de los pacientes, siendo las fracturas patológicas la más frecuente en 37%, seguido de compresión medular en 6.5% de los casos.

El dolor óseo fue el síntoma pivote presente en el 76%, en 59% de los casos el primer contacto fue médico general u ortopedista y en 76% no se mencionó la posibilidad de tener MM. El 56% de los pacientes fue valorado por ≥3 médicos antes del diagnóstico, en 15% de los casos es un familiar quien refiere al paciente al hematólogo y en hasta el 43% recibieron cirugía o fisioterapia antes del diagnóstico.

**Conclusión:** Ya que el MM presenta cuadro clínico muy heterogéneo, el retraso del diagnóstico de MM en nuestro entorno de recursos limitados fue de 166 días y fue independiente del NSE. Por lo que es importante conocer esta enfermedad y reconocer los síntomas a tiempo para poder brindar un tratamiento oportuno y así evitar su morbimortalidad asociada a complicaciones.

**INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica que afecta a la población adulta, se caracteriza por infiltración en la médula ósea (MO) y otros tejidos con células malignas originadas de linfocitos B, se asocia con morbilidad significativa debido al compromiso de diversos órganos. La denominación “múltiple” es porque en la mayoría de los pacientes la enfermedad muestra focos en varias partes del esqueleto. (1)

El MM tiene incidencia mundial anual de 3 a 4 casos por cada 100,000 habitantes y mediana de edad al diagnóstico aproximada de 62 años. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre 50 y 70 años, su manifestación antes de los 35 años es poco frecuente. (1)

De acuerdo con datos de GLOBOCAN 2020, en México el MM ocupa el lugar 19 en incidencia de nuevos casos de cáncer y el número 14 en mortalidad relacionada a cáncer. (2)

El MM es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción entre diversos factores ambientales y genéticos. La evolución del MM es un proceso complejo que consiste en diversos pasos que implican cambios genéticos tempranos y tardíos en la célula B tumoral, así como condiciones selectivas que favorecen un microambiente óptimo en la MO para que sucedan tales cambios. (1)

En la patogenia se incluye la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y la progresión a MM asintomático, esto se ha relacionado con translocaciones que afectan el locus del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina, ocasionando inicio y mantenimiento del clon proliferativo. Adicional a la inestabilidad genética, se pueden sumar diversas alteraciones como por ejemplo mutaciones en RAS, MYC, p53, alteración del microambiente, inducción de angiogénesis, supresión de inmunidad, aumento de interleucina 6 (IL-6), factor de crecimiento de endotelio vascular (FCEV), aumento del receptor de activador del factor nuclear KB ligando (RANKL) y disminución de osteoprotegerina. (1)

Los pacientes con MM tienen tres características cardinales en la presentación. El más importante es el dolor óseo o las fracturas patológicas que surgen de la infiltración del esqueleto por células malignas. La segunda es la presencia de una paraproteína que está presente en al menos 95% de los pacientes y es posible identificarla por medio de estudios como electroforesis e inmunofijación de proteínas en suero o en orina. El tercero es la presencia de una proporción aumentada (≥10%) de células plasmáticas en la MO. (3) (4)

Una de las características principales de la fisiopatología del MM es la acumulación anormal de células dentro de la MO, produciendo alteración de la función normal, provocando la aparición de anemia, disminución del número de leucocitos y/o plaquetas y destrucción e invasión del hueso que rodea la cavidad medular. También se acompaña disminución de la función inmunológica normal, que se traduce en concentraciones disminuidas de las inmunoglobulinas normales con susceptibilidad aumentada a las infecciones. (1)

La gran mayoría de los pacientes con el diagnóstico de MM llegan al hematólogo después de un largo camino a través de diversas especialidades y posterior al estudio de complicaciones como fracturas patológicas, sintomatología relacionada a insuficiencia renal y anemia. (5) (6)

Se considera uno de los cánceres más difíciles de sospechar en atención primaria. Los síntomas del MM son muy comunes e inespecíficos, como lumbalgia, dolor óseo, fatiga e infecciones de repetición. Esto, en combinación con el hecho de que el MM es una afección rara en la atención primaria, da como resultado valores predictivos muy bajos para los síntomas individuales, además de la baja solicitud de electroforesis de proteínas séricas en la población en riesgo. Por ejemplo, los pacientes de atención primaria con lumbalgia o dorsalgia, uno de los síntomas más comunes, solo tienen un riesgo de MM del 0.1%. En comparación, los pacientes con rectorragia tienen 2.4% de riesgo de cáncer colorrectal. (7)

La OMS define el diagnóstico temprano de las condiciones malignas como una mira esencial para mejorar la morbimortalidad de los pacientes con cáncer. En varios tipos de cáncer, la detección temprana en estadios iniciales de la enfermedad mediante cribado o por medio de programas de detección oportuna, han mostrado una disminución en la mortalidad y mejor pronóstico de estas poblaciones. Sin embargo, en las neoplasias hematológicas como el MM en los que usualmente los programas de cribado no están recomendados por su baja incidencia, el reconocimiento de los síntomas relacionados con la enfermedad es esencial para la prevención de complicaciones. (8)

La mitad de los pacientes con MM tienen tres o más consultas en atención primaria antes de ser derivados a la atención especializada, que es más que en cualquier otro cáncer. La atribución de síntomas a las comorbilidades prolonga aún más el proceso de diagnóstico, lo que es particularmente relevante en este grupo de mayor edad. (7) Los pacientes con intervalos de diagnóstico más largos también experimentan una supervivencia libre de enfermedad más corta y más complicaciones relacionadas al tratamiento. (7)

La temprana referencia de estos pacientes a nuestra consulta depende de la experiencia y conocimiento del médico de primer contacto, quien debe tener en mente las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. (5)

En este estudio hicimos la hipótesis de que el diagnóstico de MM se realiza de manera tardía en la mayoría de los pacientes de nuestro entorno de bajos recursos. También obtendremos información acerca de la forma de presentación del MM y las características del retraso en el diagnóstico del paciente.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El MM se considera difícil de sospechar en atención primaria debido a la heterogeneidad de sus síntomas y a que estos son en su mayoría inespecíficos de enfermedad neoplásica tales como dolor, fatiga e infecciones. (7) Existen estudios que han demostrado retraso en el diagnóstico de MM desde el inicio de los síntomas de >6 meses (3) y que además, hasta la mitad de los pacientes con MM tienen tres o más consultas en atención primaria antes de ser derivados a la atención especializada, que es más que en cualquier otro cáncer. (7) Sin embargo, desconocemos el retraso en el diagnóstico en nuestros pacientes de bajos recursos. Los pacientes con intervalos de diagnóstico más largos también experimentan una supervivencia libre de enfermedad más corta y más complicaciones relacionadas al tratamiento. (7) Por lo tanto, es importante conocer el tiempo, la sintomatología y el retraso en el diagnóstico de MM en los pacientes de nuestro entorno de recursos limitados

**OBJETIVOS**

**Objetivo general**

* Determinar el tiempo de retraso en el diagnóstico de los pacientes con mieloma múltiple en un entorno de recursos limitados.

**Objetivos específicos**

* Describir las características de presentación clínica de los pacientes con MM.
* Determinar el síntoma pivote más común que lleva a los pacientes con MM a solicitar valoración médica.
* Determinar el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de MM y el tiempo hasta ser valorado por un médico.
* Documentar el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de MM y el tiempo hasta el diagnóstico.
* Describrir qué profesionales de la salud están refiriendo a los pacientes con MM al hematólogo.
* Determinar por cuantos médicos es valorado el paciente con MM hasta antes de llegar con un hematólogo.
* Describir qué tipo de tratamiento han recibido los pacientes con MM antes de llegar con el hematólogo.
* Determinar el nivel de estudios/nivel socioeconómico de los pacientes con MM en un entorno de recursos limitados.
* Correlacionar el tiempo de retraso en el diagnóstico con el estatus socioeconómico.

**HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN**

**Hipótesis**

El diagnóstico de MM se realiza de manera tardía en la mayoría de los pacientes de nuestro entorno.

**Hipótesis nula**

El diagnóstico de MM no se realiza de manera tardía en la mayoría de los pacientes de nuestro entorno.

**Justificación**

El MM es una enfermedad crónico-degenerativa, de lenta progresión y que afecta en su mayoría a población adulta. Es una entidad que por su fisiopatología puede generar complicaciones esqueléticas, renales, infecciosas, hematológicas e inmunológicas y que esto puede desencadenar en fracturas patológicas, enfermedad renal crónica irreversible y compresión medular espinal, entre otras. (7) Siendo éstas, urgencias médicas que complican aún más el tratamiento de esta enfermedad. La detección oportuna de esta enfermedad y la adecuada identificación de los signos y síntomas, así como la referencia temprana al hematólogo puede disminuir el tiempo de retraso del diagnóstico y aumentar la probabilidad de recibir tratamiento oportuno y así, impactar positivamente en la morbimortalidad, supervivencia libre de enfermedad y disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas al tratamiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional, descriptivo, no comparativo, unicéntrico que incluirá pacientes con mieloma múltiple activos de la consulta del servicio de hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, durante 1 año marzo 2022 – marzo 2023.

Criterios de inclusión:

* Hombres y mujeres >18 años
* Contar con el diagnóstico de mieloma múltiple de inmunoglobulina intacta o mieloma múltiple de cadenas ligeras, de acuerdo con los criterios IMWG (International Myeloma Working Group) (9)
* Sujetos que deseen participar en el estudio

Criterios de exclusión:

* Gammapatía monoclonal de significado incierto
* Mieloma múltiple indolente
* Plasmocitoma solitario
* Amiloidosis
* Analfabetismo
* Presencia de trastorno cognitivo o comorbilidad neurológica que imposibilite las valoraciones por cuestionario

Criterios de eliminación:

* Sujetos que no deseen participar en el estudio
* Falta de respuesta a una o más preguntas en el cuestionario

Procedimiento

Se obtendrán los datos a través de fuente de información primaria, mediante aplicación de encuestas a los sujetos que cumplan con los criterios de selección en el área de consulta del servicio de hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en un periodo de tiempo ya descrito. La inclusión de pacientes será de forma consecutiva. Se le notificará al paciente sobre el estudio y solicitaremos su voluntad de contestar la encuesta. Además de la obtención de información por encuestas, se realizará revisión de expediente clínico para complementar las variables de estudio.

El instrumento del estudio comprenderá 3 apartados:

* Ficha de identificación (edad, escolaridad, ocupación, servicio médico)
* Encuesta de presentación clínica
* Encuesta de nivel socio económico

El diagnóstico de MM se establecerá de acuerdo con el *International Myeloma Working Group 2014.* (9) El nivel socioeconómico se describirá de acuerdo con la Asociación Mexicana de agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión (AMAI), con el índice de Niveles Socioeconómicos (NSE), basada en un modelo estadístico, que permite agrupar y clasificar a los hogares mexicanos en siete niveles, de acuerdo con su capacidad para satisfacer las necesidades de sus integrantes.

Definición operacional de las variables:

* Edad: número de años cumplidos desde el nacimiento, expresada en media y desviación estándar
* Escolaridad: nivel de estudios obtenido por grado académico, expresado en: no estudió, primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura o posgrado
* Ocupación: actividad que desempaña una persona para generar ingresos
* Servicio: servicio de salud que posee el paciente
* ECOG: estado funcional del paciente según el ECOG performance status, expresado en: ≤2 o >2
* Ítem 1.1: Fecha en la que se sintió mal por primera vez, expresado en fecha con formato dd/mm/aaaa
* Ítem 1.2: Fecha en la que acudió por primera vez con un médico, expresado en fecha con formato dd/mm/aaaa
* Ítem 1.3: Fecha en la que recibió por primera vez cualquier tipo de tratamiento para sus síntomas o quejas, expresado en fecha con formato dd/mm/aaaa
* Ítem 2: Síntoma inicial de la enfermedad, expresado en: cansancio, dolor de huesos, palidez, sangrado, fiebre, visión borrosa, no tenía síntomas
* Ítem 3: Síntoma más intenso por lo que se acudió a valoración médica, expresado en: cansancio, dolor de huesos, palidez, sangrado, fiebre, visión borrosa, no tenía síntomas
* Ítem 4: Especialidad del primer médico con el que acudió, expresado en: médico general, ortopedista, quiropráctico, medicina interna, hematología, no se la respuesta
* Ítem 5: Si el primer médico con el que acudió le mencionó la posibilidad de tener mieloma múltiple, expresada en: si o no
* Ítem 6: Quien lo envía al Hospital Universitario, expresado en: médico general, ortopedista, quiropráctico, amigo/familiar, hematología, no se la respuesta
* Ítem 7: Número de médicos por los que fue valorado antes de llegar con el hematólogo, expresado en media y desviación estándar
* Ítem 8: Tratamiento recibido antes de llegar con el hematólogo, expresado en: esteroides, analgésicos, hematínicos, antibióticos, cirugía, fisioterapia, otro, ninguno
* Ítem 9: Haber recibido tratamiento homeopático o de medicina alternativa, expresado en: si o no
* Cuestionario AMAI NSE: cuestionario sobre el nivel socio económico, tomando como ítems la educación del jefe o jefa de familia, número de baños en la casa, número de automóviles, número de dormitorios, contar con internet y las personas que trabajan en la casa, expresado en: A/B, C+, C, C-, D+, D y E

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil), previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se consideró un valor de P < 0.05 y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.

Para la asociación entre el tiempo de retraso al diagnóstico y el nivel socioeconómico se empleó el coeficiente rho de correlación de spearman que oscila entre –1 y +1: un valor menor que 0 indica correlación negativa, es decir, que las dos variables están asociadas en sentido inverso. Cuanto más se acerca a -1, mayor es la fuerza de esa relación invertida (cuando el valor en una sea muy alto, el valor en la otra será muy bajo). Cuando es exactamente -1, eso significa que tienen una correlación negativa perfecta. Un valor mayor que 0 indica que existe una correlación positiva y las variables estarían asociadas en sentido directo. Un valor exacto de +1 indicaría una relación lineal positiva perfecta. Una correlación de 0 indica que no hay relación lineal entre las dos variables.

**RESULTADOS**

Cuadro 1. Características de los sujetos con mieloma múltiple incluidos en el estudio

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | N | % |
| Género | Hombre | 23 | 50.0 |
| Mujer | 23 | 50.0 |
| Escolaridad | No estudió | 1 | 2.2 |
| Primaria | 13 | 28.3 |
| Secundaria | 8 | 17.4 |
| Preparatoria | 8 | 17.4 |
| Licenciatura | 9 | 19.6 |
| Posgrado | 7 | 15.2 |
| Diagnóstico | Mieloma múltiple | 35 | 76.1 |
| Mieloma múltiple de cadenas ligeras | 11 | 23.9 |
| Inmunoglobulina | cadena ligera | 12 | 26.1 |
| IgG | 23 | 50.0 |
| IgA | 11 | 23.9 |
| Cadena ligera | Kappa | 28 | 60.9 |
| Lambda | 18 | 39.1 |
| ECOG | Menor o igual a 2 | 29 | 63.0 |
| 3 o más | 17 | 37.0 |
| Complicación | No | 22 | 47.8 |
| Fractura patológica | 17 | 37.0 |
| Compresión medular | 3 | 6.5 |
| Terapia de reemplazo renal | 2 | 4.3 |
| Infección | 2 | 4.3 |
| Durie-Salmon | I | 3 | 6.5 |
| II | 4 | 8.7 |
| III | 39 | 84.8 |
| Creatinina | A (menor o igual a 2 mg/dL) | 30 | 65.2 |
| B (mayor de 2 mg/dL) | 16 | 34.8 |

En la tabla 1 se describen las principales características clínicas y paraclínicas de los pacientes, siendo en total 46 de los cuales 23 (50%) eran hombres. La mediana de edad fue de 57 años y del total de los pacientes 11 (24%) tenían una edad menor o igual a 50 años. Veintidós pacientes (48%) no contaban con estudios académicos o solo tenían educación básica. Treinta y cinco (76%) de los casos eran MM de inmunoglobulina intacta mientras que 11 (24%) eran mieloma de cadenas ligeras. La cadena pesada de inmunoglobulina más frecuente fue la IgG, en 23 casos (50%), seguido de la IgA (24%). De las cadenas ligeras la más frecuente fue la kappa (60%). Veintinueve pacientes (63%) tenían ECOG ≤ 2. Veinticuatro (52%) de los pacientes presentaban algún tipo de complicación al diagnóstico, teniendo a las fracturas patológicas como la más frecuente presente en 17 (37%) de los casos, seguido de compresión medular (6.5%) y una clasificación de Durie-Salmon III en 39 (85%) de los casos. Se observó lesión renal aguda (creatinina >2 mg/dL) en 16 (35%) de los casos.

Cuadro 2. Tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas hasta primera valoración, tratamiento sintomático y diagnóstico

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Valoración inicial | Tratamiento sintomático | Diagnóstico |
|  Mediana, días | 18 | 46 | 166 |
| Mínimo | 0 | 3 | 3 |
| Máximo | 365 | 1065 | 1447 |

El tiempo transcurrido en días desde que se inició con síntomas hasta ser valorados por primera vez por algún médico fue una mediana de 18 días, hasta recibir cualquier tipo de tratamiento para su sintomatología fue de 46 días y hasta realizarse el diagnóstico de MM fue de 166 días (5.5 meses) siendo un rango variable desde 3 y hasta 1447 días.

Cuadro 3. Encuesta sobre las características iniciales del mieloma múltiple

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | N | % |
| Síntoma más intenso atribuido como motivo de la primera consulta médica | Cansancio/fatiga | 4 | 8.7 |
| Dolor óseo | 35 | 76.1 |
| Palidez | 0 | 0.0 |
| Fiebre | 1 | 2.2 |
| Alteración paraclínica | 4 | 8.7 |
| Otro | 2 | 4.3 |
| Especialidad del primer médico con el que acudió | Médico general | 18 | 39.1 |
| Ortopedista | 9 | 19.6 |
| Quiropráctico | 2 | 4.3 |
| Medicina interna | 5 | 10.9 |
| Hematología | 5 | 10.9 |
| Otro | 6 | 13.0 |
| No se | 1 | 2.2 |
| ¿El primer médico con el que acudió le mencionó la posibilidad de tener mieloma múltiple? | Si | 11 | 23.9 |
| No | 35 | 76.1 |
| ¿Quién lo envió a hematología del Hospital Universitario? | Médico general | 3 | 6.5 |
| Ortopedista | 5 | 10.9 |
| Quiropráctico | 0 | 0.0 |
| Amigo/familiar | 7 | 15.2 |
| Hematología | 15 | 32.6 |
| Otro | 16 | 34.8 |
| Mencione por cuantos médicos fue valorado antes de llegar con el hematólogo | Uno | 6 | 13.0 |
| Dos | 14 | 30.4 |
| Tres | 11 | 23.9 |
| Cuatro | 8 | 17.4 |
| Cinco o más | 7 | 15.2 |

Los síntomas iniciales del MM en nuestra población de estudio más frecuentes fueron el dolor óseo presente en 39 (85%) de los pacientes y el cansancio/fatiga presente en 31 (67%) de los casos. Sin embargo, el síntoma pivotal por el que se solicitó valoración médica fue el dolor óseo en 35 (76%) de los pacientes. El primer médico con el que acudieron los pacientes a valoración fue con médico general en 18 (39%), seguido de traumatología y ortopedia en 9 (20%) de los casos. Diez pacientes (22%) acudieron de manera inicial con especialistas afines a la medicina interna (hematología, nefrología, medicina interna). Solo a 11 pacientes (24%) se les comentó sobre el posible diagnóstico de mieloma múltiple al acudir a valoración médica. Antes del diagnóstico 26 pacientes (56%) fueron valorados al menos por 3 médicos y 15 (32%) por 4 o más. Los pacientes fueron enviados a nuestro servicio del Hospital Universitario por diversas especialidades tales como medicina interna, nefrología, medicina familiar y urgencias en 31 de los casos (67%), sin embargo, en 7 (15%) fue un amigo/familiar quien sugiere acudir a nuestro servicio. Del tratamiento recibido antes de llegar con el hematólogo, 38 (82%) recibieron algún tipo de analgésico (paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco, etc.), 22 (48%) recibieron algún hematínico/vitaminas y 10 pacientes (22%) recibieron esteroides en alguna de sus presentaciones. Dieciséis (35%) de los pacientes recibieron algún tipo de fisioterapia/masajes y hasta 8 (17%) pasaron por procedimientos quirúrgicos antes de su diagnóstico. En cuanto a tratamiento homeopático o medicina alternativa 10 pacientes (22%) afirma haberlo recibido (ajo negro, aceites aromáticos, imanes, extracto de hierbas y raíces, caldo de rata del campo, etc).

Figura 1. Gráfico de distribución del nivel socioeconómico de acuerdo con AMAI NSE



Solo el 30% de la población contaba con alto nivel socioeconómico (A/B), mientras que el 70% presentaba un nivel socioeconómico de medianos y bajos ingresos (C, C-, D+, D, E).

El puntaje del cuestionario de nivel socioeconómico AMAI correlacionó débilmente con el tiempo de inicio de síntomas a primera valoración médica (rho= -0.045), síntomas a recibir algún tipo de tratamiento (rho= -0.028) y síntomas a realizar el diagnóstico de MM (rho= 0.082), sin embargo, ninguna correlación logró alcanzar significancia estadística (p>=0.05).

El 48% de la población (n= 22) no contaban con algún servicio médico, el otro 52% (n= 24) tenían un servicio médico, de los cuales 24% del total contaban con IMSS y 15% con ISSSTE. En cuanto al grado académico 22 pacientes (48%) no tenían estudios o tenían educación básica y 16 (34%) tenían licenciatura o posgrado.

**DISCUSIÓN**

El MM es una enfermedad relacionada con la edad, es más frecuente a partir de los 60 – 70 años, sin embargo, en nuestra población la mediana de edad fue de 57 años y del total de los pacientes 11 (24%) tenían una edad menor o igual a 50 años, a diferencia de lo reportado por Martínez -Cornejo (1) en el que el promedio de edad fue de 63 años. Un estudio realizado en México en el 2020 encontró que los datos al diagnóstico más frecuentes son: anemia (73%), dolor óseo (52%), elevación de creatinina (48%), fatiga (32%), hipercalcemia (28%) y pérdida de peso (24%) (5). Así mismo, un estudio realizado en Uruguay encontró como las manifestaciones más prevalentes al diagnóstico dolor óseo (70%), anemia (61%) y lesión renal (29%) (10). Mientras que nosotros encontramos: dolor óseo (85%), fatiga (67%), palidez (17%), cefalea (13%) y fiebre (4%).

El retraso en el diagnóstico del MM en nuestro estudio fue de 166 días o el equivalente a 5 meses y medio, lo cual se asemeja al tiempo descrito por otros autores. En un estudio realizado en Londres en el 2007 analizaron las causas y consecuencias del retraso en el diagnóstico de pacientes con MM. La duración de los síntomas >6 meses antes del diagnóstico se observó en el 40% de los pacientes, de los cuales el >50% había consultado inicialmente a un médico general. El síntoma inicial más común (67%) fue dolor óseo, así como en nuestro estudio presente en 39 (85%) de los pacientes. El segundo síntoma más frecuente en ambos estudios fue el cansancio/fatiga. Las complicaciones más comunes al diagnóstico fueron anemia (54%), enfermedad ósea (45%) e insuficiencia renal (36%), con la mayor frecuencia de complicaciones en el grupo que presentó síntomas durante >6 meses. (3) Mientras que, en nuestro estudio, el 52% de los pacientes presentaban algún tipo de complicación al diagnóstico, teniendo a las fracturas patológicas como la más frecuente presente en 17 (37%) de los casos.

Un metaanálisis y revisión sistemática realizada por la universidad de Oxford en el 2018 mostró que los pacientes con MM experimentan síntomas durante una mediana de aproximadamente 1 mes antes de buscar atención médica, y el 25% de los pacientes esperan más de 3 meses (98 días). Después de acudir a atención primaria, el tiempo hasta el diagnóstico es de 108 días y el tiempo total desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 163 días. (7) Mientras que en nuestra población la mediana de tiempo para solicitar valoración médica fue de 18 días y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 166 días.

Un estudio realizado en Hungría en el 2014 analizó el tiempo que tarda en hacerse el diagnóstico de MM desde el primer síntoma. Se analizaron 193 pacientes y la mediana de tiempo al diagnóstico fue de 4.1 meses. Ellos encontraron un mayor tiempo para el diagnóstico en pacientes con mejor pronóstico (estadio temprano, citogenética de bajo riesgo) en enfermedad no secretora y en 5 pacientes con amiloidosis. (6) En este estudio hacen énfasis en la importancia que tiene la participación del médico de primer contacto en la referencia oportuna al especialista. Así como en nuestro estudio, que los pacientes fueron valorados de manera inicial por médicos generales o traumatología y ortopedia en 60% de los casos.

Un estudio realizado en Alemania en 2019 determinó el intervalo de tiempo desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico de MM mediante un estudio de prueba (grupo retrospectivo) y de validación (grupo prospectivo). La mediana del tiempo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico de MM en ambas cohortes fue de 4 y 6 meses, respectivamente. (8) Similar a nuestro estudio que fue de 5.5 meses. En cuanto a la frecuencia de las complicaciones relacionadas al MM al diagnóstico reportaron fracturas óseas patológicas, complicaciones renales e infecciosas en el 41%, 35% y 16% de los pacientes, respectivamente. Mientras que, en nuestro estudio, dichas complicaciones se presentaron en el 37%, 4.3% y 4.3% respectivamente.

Otro estudio publicado en Lituania en 2019 en el cual evaluaron el tiempo al diagnóstico y tratamiento de neoplasias hematológicas y los factores que influyen a los desenlaces negativos, reportan cifras similares a nosotros. La mediana del tiempo total hasta el diagnóstico fue de 175 (23-1800) días en el grupo de pacientes con MM, el 75% presentaban complicaciones al diagnóstico, siendo lesiones óseas las más frecuentes (58%). Encontraron como principales factores que prolongan el intervalo al diagnóstico el vivir en ciudades grandes, ansiedad, depresión, automedicación y un mayor número de visitas médicas antes de su diagnóstico (11)

Sin embargo, otro estudio realizado en Estados Unidos en 2009 en el cual estudiaron un total de 5483 pacientes con MM usando los registros del programa nacional de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) encontraron una mediana de diagnóstico de 99 días (12), dato que dista mucho de nuestros hallazgos y sugiere ser una ventana de oportunidad para nuestra población.

Lo cual nos lleva a preguntarnos ¿existe realmente un retraso en el diagnóstico del MM o es más bien el tiempo promedio en el que se llega al diagnóstico debido a la heterogeneidad de los síntomas, la cronicidad del cuadro y la baja prevalencia de esta enfermedad, lo que la lleva a ser una entidad poco reconocida en atención primaria? Ya que nuestros hallazgos no distan mucho de lo reportando en México, Uruguay, Estados Unidos y Europa.

**Limitaciones**

Dentro de las limitantes del presente estudio es que al ser de carácter observacional y depender de la información brindada por encuestas algunos datos pueden no ser muy precisos debido al sesgo de memoria, en el cual los eventos pasados y las fechas solicitadas puedan ser datos aproximados de acuerdo con los recuerdos del paciente. Algunos pacientes ya contaban con el diagnóstico de MM desde años atrás y recordar con precisión cuando inició con síntomas o por cuantos médicos fue valorado es limitante. Otra limitación es el número de pacientes a los que tuvimos acceso y que se trata de un estudio unicéntrico, pues solo se evalúa a la población de nuestro entorno, siendo ideal realizar un estudio tanto en hospitales públicos como privados y/u hospitales tanto de referencia como de primer nivel de atención para ilustrar de una mejor manera el retraso en el diagnóstico de esta enfermedad en un país de bajos/medianos ingresos económicos. Otra limitante importante es el hecho de no contemplar la mortalidad como una de las variables de estudio, pero eso debido al carácter crónico e insidioso de la enfermedad y al tiempo disponible para la realización del presente estudio.

Una inquietud interesante por responder sería la relación que existe entre el tiempo de retraso al diagnóstico y la mortalidad, para así obtener información sobre su impacto y quizá hacer aún más énfasis en un diagnóstico y tratamiento oportuno. Así mismo, otra evaluación a realizar en el futuro es el impacto que se tiene el nivel socioeconómico sobre la mortalidad, ya que en el presente estudio el NSE no representó diferencia en el tiempo de retraso al diagnóstico del MM.

**CONCLUSIÓN**

El tiempo al cual se realiza el diagnóstico de esta enfermedad desde el inicio de los síntomas es de 166 días o 5.5 meses, independientemente del nivel socio económico, siendo esto un área de oportunidad y mejora. Se debe resaltar la importancia de la educación médica continua sobre el mieloma múltiple y la necesidad de una mayor conciencia médica para mejorar la detección temprana y el manejo de esta enfermedad.

Los médicos de primer contacto son quienes deciden inicialmente el abordaje diagnóstico y la referencia con el especialista. Sugerimos que se debería de contar con algoritmos de diagnóstico, vías de derivación claras, seguimiento rápido de pacientes con problemas urgentes y hacer que la electroforesis de proteínas esté disponible universalmente en la atención primaria, para así ayudar a reducir el tiempo de diagnóstico y las posibles complicaciones asociadas.

**ANEXOS**

**Anexo 1**

**ENCUESTA SOBRE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE MIELOMA MÚLTIPLE.**

**Clave del paciente: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Edad: \_\_\_\_\_\_**

**Escolaridad / nivel de estudios: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Ocupación: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Servicio de Salud: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Ítem 1:** Anote las siguientes fechas lo más aproximado que sea posible en relación a su mieloma múltiple:

1.1 Fecha en la que se sintió mal por primera vez: dd/mm/aaaa\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1.2 Fecha en la que acudió por primera vez con un médico: dd/mm/aaaa\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1.3 Fecha en la que recibió por primera vez cualquier tipo de tratamiento para sus síntomas o quejas: dd/mm/aaaa\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Ítem 2:** ¿Seleccione el/los síntoma(s) inicial/es de su enfermedad? **(Puede circular más de una opción)**

1. Cansancio/Fatiga

2. Dolor de huesos

3. Palidez

4. Sangrado

5. Fiebre

6. Visión borrosa/Dolor de cabeza

7. No tenía ningún síntoma o molestia

**Ítem 3:** ¿Cuál fue el síntoma o molestia **más** intenso que lo hizo acudir a valoración médica? **(Solo una opción)**

1. Cansancio/Fatiga

2. Dolor de huesos

3. Palidez

4. Sangrado

5. Fiebre

6. Alteración en estudios de laboratorio/No tenía síntomas

7. Otro (anote su respuesta):

**Ítem 4:** ¿Qué especialidad tiene el primer médico con el que acudió?

1. Médico general

2. Ortopedista (doctor de los huesos)

3. Quiropráctico / fisioterapeuta

4. Medicina Interna

5. Hematólogo

6. Otra especialidad (anote su respuesta):

7. No sé la respuesta a la pregunta

**Ítem 5:** ¿El primer médico con el que acudió le mencionó la posibilidad de tener mieloma múltiple?

1. Si

2. No

**Ítem 6:** ¿Quién lo envió a hematología del Hospital Universitario?

1. Médico general

2. Ortopedista (doctor de los huesos)

3. Quiropráctico / fisioterapeuta

4. Amigo o familiar

5. Hematólogo

6. Otra especialidad (anote su respuesta):

7. No sé la respuesta a la pregunta

**Ítem 7:** Mencione por cuantos médicos fue valorado antes de llegar con el hematólogo.

1. Uno

2. Dos

3. Tres

4. Cuatro

5. Cinco o más

**Ítem 8:** ¿Qué tratamiento o medicinas ha recibido hasta **antes** de llegar con el hematólogo? **(Puede circular más de una opción)**

1. Esteroides (ej. Dexametasona, prednisona, metilprednisolona, betametasona).

2. Analgésicos (ej. Paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco, etc.)

3. Para mejorar la sangre (ej. hierro, ácido fólico, vitamina B12, multivitamínicos)

4. Antibióticos

5. Cirugía

6. Fisioterapias / masajes

7. Otro (anote el medicamento o tratamiento):

8. Ninguno

**Ítem 9**: ¿Ha recibido algún tratamiento homeopático o de medicina alternativa?

1. Sí (anote su respuesta):

2. No

**Anexo 2**

**CUESTIONARIO AMAI NSE**

Lea cuidadosamente los siguientes ítems y seleccione la opción que más corresponda a su respuesta

**Ítem 1:** Educación del jefe o jefa de familia:

* No estudió (0)
* Primaria incompleta (10)
* Primaria completa (22)
* Secundaria incompleta (23)
* Secundaria completa (31)
* Preparatoria incompleta (35)
* Preparatoria completa (43)
* Licenciatura incompleta (59)
* Licenciatura completa (73)
* Posgrado (101)

**Ítem 2:** ¿Cuántos baños completos hay en su vivienda?

* 0 (0)
* 1 (24)
* 2 o más (47)

**Ítem 3:** ¿Cuántos automóviles o camionetas tienen en su hogar?

* 0 (0)
* 1 (18)
* 2 o más (37)

**Ítem 4:** Sin tomar en cuenta el internet de su celular, ¿hay internet en su vivienda?

* No tiene (0)
* Sí tiene (31)

**Ítem 5:** De todas las personas mayores de edad que viven en su hogar, ¿cuántas trabajan?

* 0 (0)
* 1 (15)
* 2 (31)
* 3 (46)
* 4 o más (61)

**Ítem 6:** ¿Con cuántos dormitorios cuenta su vivienda?

* 0 (0)
* 1 (6)
* 2 (12)
* 3 (17)
* 4 o más (23)

|  |  |
| --- | --- |
| **Nivel Socioeconómico**  | **Puntos**  |
| A/B  | 205 o más  |
| C+  | 166 a 204  |
| C  | 136 a 165  |
| C-  | 112 a 135  |
| D+  | 90 a 111  |
| D  | 48 a 89  |
| E  | 0 a 47  |

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. **Martínez-Cornejo, Tania Lizbeth.** Prevalence of multiple myeloma in a national hospital of reference of Mexico City from 2011 to 2016. 2020, Rev Hematol Mex., pp. 32-40.

2. GLOBOCAN Mexico. **World Health Organization.** 2020.

3. **Kariyawasan, C.C.** Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. 2007, Q J Med,.

4. **Ong, F.** Presenting signs and symptoms in multiple myeloma: high percentages of stage lii among patients without apparent myeloma-associated symptoms. 1995, Ann Hematol.

5. **Alvarado-Ibarra, Martha.** Consenso Mexicano de Mieloma Múltiple. México: Gaceta Médica de México, 2020, Vol. 156. 0016-3813.

6. **Gergely, Varga.** How long does a myeloma patient currently wait for the diagnosis in Hungary? Beérkezett, 2014.

7. **Koshiaris, Constantinos.** Quantifying intervals to diagnosis in myeloma: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 2018.

8. **Graziani, Giulia.** Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM) – possible risks and future solutions: retrospective and prospective ‘Deutsche Studiengruppe MM’ (DSMM) and ‘European Myeloma Network’ (EMN) analysis. 2019.

9. **Rajkumar, S Vincent.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol, 2014.

10. **E, Riva.** From Guidelines to Real World: results from theNational Multiple Myeloma Registry in Uruguay on 222 newly diagnosed Multiple Myeloma patients from 2012-2015. s.l. : Current Medical Research and Opinion, 2019.

11. **Dapkeviciute, Aust˙eja.** Time from Symptom Onset to Diagnosis and Treatment among Haematological Malignancies: Influencing Factors and Associated Negative Outcomes. Lituania : MDPI, 2019.

12. **FRIESE, CHRISTOPHER R.** Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. s.l. : Leuk Lymphoma, 2009.