



**Universidad de Valladolid**



## **GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

**BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES  
ONCOLÓGICOS: IMPACTO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Presentado por Pablo Gonzalo Gómez

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Soria, 27 de Mayo de 2020



## RESUMEN

**Introducción.** El mieloma múltiple es la segunda hematopatología más común después del linfoma, siendo una enfermedad incurable, con numerosos efectos secundarios tras recibir tratamiento, afectando a la salud y a la calidad de vida de los pacientes.

La actividad física es una terapia para pacientes con cáncer de mama durante y después del tratamiento con antineoplásicos debido a que el entrenamiento con ejercicios revierte algunos de los síntomas asociados a estos tratamientos como la fatiga, depresión, fuerza muscular y composición corporal, sin efectos secundarios adversos y ayudando a mejorar el estado de los pacientes.

**Objetivo.** Analizar y describir el impacto de la actividad física en pacientes con mieloma múltiple.

**Material y Métodos.** Se incluyen aquellos textos relacionados con la actividad física y el mieloma múltiple, empleando varios artículos para obtener los mecanismos generales de la actividad física, fisiología, bioquímica, histología del mieloma múltiple para un total de 53 referencias que conforman esta revisión sistemática a partir de la búsqueda realizada en las bases de datos Medline, SciELO y Cochrane Library Plus.

**Resultados y discusión.** A partir de los 7 artículos de la discusión se han descrito los beneficios de la actividad física en los que destacan la mejora física en general, la mejora de la autoestima y de la calidad de vida, cuyos protocolos de actividad física destaca el de componente aeróbico junto a la fuerza.

**Conclusión.** La actividad física aeróbica y el trabajo de fuerza son capaces de producir beneficios sobre los pacientes con mieloma múltiple. La aplicación de los protocolos de la actividad física se produce mayoritariamente post- tratamiento farmacológico y/ o cirugía.

**Palabras clave.** Mieloma Múltiple, Actividad física, Quimioterapia, Ejercicio

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Patología del Mieloma Múltiple .....	1
1.2.	Epidemiología.....	2
1.2.1.	Incidencia a nivel mundial .....	2
1.2.2.	Incidencia en España.....	2
1.3.	Clínica.....	2
1.4.	Tratamiento.....	2
1.5.	Actividad Física & Mieloma Múltiple .....	3
1.5.1.	Mejora del Sistema Inmune .....	3
1.5.2.	Efectos Antiinflamatorios.....	4
1.5.3.	Impacto de Hormonas Metabólicas .....	4
2.	JUSTIFICACIÓN .....	5
3.	OBJETIVOS .....	5
3.1.	Objetivo General .....	5
3.2.	Objetivo Específico .....	5
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5.	RESULTADOS.....	8
5.1.	Selección de Estudios.....	8
5.2.	Resultados Medidos .....	8
6.	DISCUSIÓN .....	20
6.1.	Programa de Ejercicio Físico.....	20
6.2.	Efectos sobre la Función y Capacidad Física .....	21
6.3.	Efectos sobre la Calidad de Vida .....	21
6.4.	Efectos sobre los marcadores biológicos .....	22
6.5.	Papel de la Enfermería.....	23
7.	CONCLUSIONES.....	23
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	24
	ANEXOS .....	26

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Base de datos y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas.....	6
<b>Tabla 2:</b> Artículos seleccionados de las diferentes bases de datos .....	7
<b>Tabla 3:</b> Resumen de las características generales de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple. ....	9
<b>Tabla 4:</b> Resumen de los test de evaluación, resultados y conclusiones de marcadores de la función y capacidad física de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple .....	14
<b>Tabla 5:</b> Resumen de la evaluación, resultados y conclusiones de marcadores de calidad de vida de los estudios de incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple.....	17
<b>Tabla 6:</b> Resumen de la evaluación, resultados y conclusiones de marcadores biológicos de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple.....	19
<b>Tabla 7:</b> Prescripción de un programa de ejercicio físico.....	23

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Selección de estudios.....	8
---	---

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

<b>AF</b>	Actividad física
<b>AE</b>	Componente Aeróbico
<b>BMPC</b>	Concentración de células plasmáticas en la médula ósea
<b>CP</b>	Grupo de estudio a Corto Plazo
<b>CPC</b>	Células Plasmáticas Clonales
<b>CRAB</b>	Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones oseas
<b>CVRS</b>	Calidad de Vida relacionada con la Salud
<b>DCEP</b>	Dexametasona + ciclofosfamida + etoposido + cisplatino
<b>EFi</b>	Ejercicio Físico
<b>EEII</b>	Extremidades Inferiores
<b>EESS</b>	Extremidades Superiores
<b>EORTC-QLQ-C30</b>	Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer cuestionario Básico de 30 items
<b>FACIT</b>	Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga
<b>FACT-G</b>	Escala general del cáncer de la Evaluación funcional de la terapia del cáncer
<b>FZ</b>	Fuerza/Fuerza Muscular
<b>GC</b>	Grupo Control
<b>GEFi</b>	Grupo de Ejercicio Físico
<b>HL</b>	Linfoma
<b>IFM</b>	Escala Modificada del Impacto de Fatiga; POMS: Perfil de Estados de Ánimos
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IWMG</b>	Myeloma Working Group
<b>LP</b>	Grupo de estudio a Largo Plazo
<b>MM</b>	Mieloma Múltiple
<b>RM</b>	Repetición Máxima
<b>TACM</b>	Trasplante Autólogo de Células Madre
<b>VAD</b>	Vincristina+adriamicina+dexametasona
<b>VE</b>	Volumen de Ventilación
<b>VFC</b>	Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca
<b>VO<sub>2</sub></b>	Consumo de Volumen de Oxígeno
<b>W</b>	Carga de Trabajo

## 1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales (CPC) en la médula ósea, acompañada por la presencia de un componente monoclonal en suero y/o en orina en la mayoría de los casos, y asociada a disfunción orgánica, que se muestra mediante las características CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas)<sup>1,2</sup>. Esta enfermedad se sitúa dentro de la clasificación de neoplasias linfoides de células B<sup>1</sup>.

El componente monoclonal del MM puede estar constituido por una inmunoglobulina (Ig), siendo la IgG y la IgA las más comunes, o por una cadena ligera libre<sup>1,3</sup>. Esto se puede determinar gracias a una electroforesis y una inmunofijación. Con la electroforesis se determinará la zona de globulinas afectadas, que se corresponde con la producción de una proteína monoclonal de tipo IgG o IgA. Mientras tanto, la inmunofijación permite identificar la clase de inmunoglobulina que se produce en exceso y tipificar que clase de cadena es, ya sea ligera o pesada<sup>1,3</sup>.

De acuerdo con la International Myeloma Working Group (IWMG), se requiere de ciertos criterios para diagnosticar este tipo de neoplasia<sup>4</sup>. Entre estos criterios, encontramos que debe haber la presencia de una plasmocitosis clonal en médula ósea del 10% o superior, acompañado de algunos eventos definitorios de MM<sup>4</sup>:

1. Evidencia de daño orgánico (CRAB)
2. Presencia de uno o más biomarcadores malignos:
  - a. Celulas Plasmaticas Clonales
  - b. Lesión Focal

### 1.1. Patología del Mieloma Múltiple

Los linfocitos B se originan a partir de células madre hematopoyéticas y son los responsables de la inmunidad humoral. El receptor para el antígeno de las células B les permite reconocer y responder a los antígenos, desencadenando respuestas celulares<sup>5</sup>. La primera fase de diferenciación de los linfocitos B ocurre en la médula ósea donde reorganizan los genes que codifican para las cadenas del receptor para el antígeno de las células B, y posteriormente maduran en los órganos linfoides secundarios, donde reconocen antígenos, proliferan y se diferencian a CP productoras de anticuerpos<sup>6</sup>.

El MM es una neoplasia de células B. Tiene su origen en células B maduras, tras pasar el centro germinal. El clon tumoral representaría un problema en las CP diferenciadas, productoras de inmunoglobulinas, consideradas clave para la memoria inmunológica<sup>5</sup>. El inicio de la neoplasia se considera que tiene lugar en el propio centro germinal, facilitado por los procesos de mutación y cambio del gen de las inmunoglobulinas<sup>6</sup>. A parte, entra en juego diferentes cambios genéticos que dan lugar a una transformación maligna de estas células. Los cambios genéticos iniciales más comunes ocurren en el cromosoma 14, que puede sufrir traslocaciones, en particular la t(4;14)<sup>1,6</sup>.

## 1.2. Epidemiología

El MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Corresponde al 1% de todos los cánceres y al 10% de los de origen hematológico<sup>7</sup>.

### 1.2.1. Incidencia a nivel mundial

El número de casos nuevos de MM en un periodo de tiempo es muy variable en función del tipo de población y país. Por ejemplo, la tasa de incidencia de MM en Suecia es de 4.8 casos por 100,000 personas/año, y 5.4/100.000 en Reino Unido<sup>7</sup>. Otro caso es Estados Unidos, en los que se aprecia una tendencia al aumento en la incidencia. En 2011, EEUU presentó un total de 20.500 casos, a pasar a 2020 con una previsión de 32.270 casos nuevos<sup>8</sup>.

### 1.2.2. Incidencia en España

En 2015, la incidencia del MM era baja, en comparación con otro tipo de patologías oncológicas, representando una tasa de 5,2 casos por cada 100.000 habitantes. No obstante, en los últimos años, los casos diagnosticados de MM en España se han incrementado notablemente, habiéndose estimado una media de 2.000 casos nuevos anuales<sup>9</sup>. Los profesionales apuntan que este incremento se debe a varios factores como son el aumento de la población envejecida, la mejora de las técnicas de diagnóstico y el incremento de la supervivencia de estos pacientes<sup>10</sup>. La edad media que tienen las personas que presentan MM, se sitúa en torno a los 65 años. Por otro lado, entre el 1 y 12% de casos, los pacientes tienen una edad menor de 40 y 50 años<sup>7,10</sup>.

## 1.3. Clínica

El MM presenta una enorme heterogeneidad clínica. Las manifestaciones clínicas más características del MM son el dolor óseo, el síndrome anémico, las relacionadas con la insuficiencia renal, y las infecciones<sup>1</sup>.

La enfermedad ósea se observa aproximadamente en el 80% de los pacientes al diagnóstico. Este puede derivar en dolor crónico, fracturas o compresión medular<sup>10,11</sup>.

El síndrome anémico está presente aproximadamente en el 73% de los casos. Su origen es multifactorial y se relaciona con la infiltración medular tumoral y un aumento de citosinas inflamatorias, que inhiben la eritropoyesis<sup>5,12</sup>.

La insuficiencia renal se presenta en el 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en el 50% en el transcurso de la evolución<sup>12,13</sup>. La lesión renal puede ser secundaria a una tubulopatía mielomatosa, o bien desencadenarla otros factores como la hipercalcemia o la deshidratación.

Por último esta la amiloidosis, que provoca manifestaciones renales, cardíacas, digestivas, neurológicas y hematológicas. Las personas que padecen de esta última, presentan un pronóstico sombrío<sup>13</sup>.

## 1.4. Tratamiento

Las opciones terapéuticas disponibles hasta el momento tienen como principal objetivo retrasar la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida del paciente e incrementar su tasa de supervivencia<sup>14</sup>. Hasta el momento, el MM es una enfermedad que

carece de un tratamiento definitivo, pero el tratamiento ha ido cambiando en los últimos años, en base a la aparición de nuevos agentes, que frecuentemente en combinaciones de dos o más fármacos, han demostrado su eficacia en términos de calidad de vida relacionada con la salud<sup>14,15</sup>. Los tipos de tratamiento que nos encontramos son:

- *Trasplante de médula ósea*: La principal ventaja de esta alternativa de tratamiento es que permite a los pacientes rescatar su función medular, destruida por una previa administración de altas dosis de quimioterapia, aumentando así su tasa de supervivencia de 7-10 años<sup>2,14</sup>. Los pacientes no se curan definitivamente pero perciben una mejoría rápida y significativa en su estado de salud durante un período indeterminado de tiempo, a pesar de que el riesgo de recaída es alto<sup>14</sup>.
- *Terapias farmacológicas*: Hay tres grandes grupos de fármacos para tratar el MM y es común que sean administrados en combinación para conseguir mejores resultados<sup>16</sup>. Entre ellos nos encontramos (Resumen Anexo I):
  - o *Quimioterapia citotóxica*. Esta terapia destruye las células cancerígenas del cuerpo, así como algunas de las células sanas. Los efectos secundarios varían en función de la dosis y el tipo de fármaco, pero los más comunes son la caída de cabello, las náuseas o las llagas en la boca<sup>5</sup>.
  - o *Inhibidores del proteasoma*. Estos medicamentos actúan deteniendo los complejos enzimáticos (proteasomas) y la propagación de células tumorales<sup>5,6</sup>.
  - o *Agentes inmunomoduladores*. Se trata de fármacos con un mecanismo de acción complejo que suelen administrarse en combinación de corticoides y otros fármacos para el MM, así como de anticoagulantes debido a su elevado efecto coagulante<sup>6,15</sup>.

### 1.5. Actividad Física & Mieloma Múltiple

La actividad física (AF) se refiere a “*cualquier movimiento corporal producido por los músculos y que tiene como resultado un gasto energético que se añade al metabolismo basal*”<sup>16</sup>. La práctica de ejercicio físico (EFi), disminuye la probabilidad de padecer enfermedades crónicas y de otras en general. La tasa de realización de AF, sigue siendo reducida, aun sabiendo que la práctica de ésta trae consigo más beneficios que riesgo<sup>16</sup>.

Respecto al MM, no se han establecido oficialmente que la AF sea beneficiosa para este cáncer hematológico, pero si se han establecido ciertos mecanismos biológicos hipotéticos donde la asociación entre MM y AF pueda traer un impacto beneficioso para el paciente<sup>17</sup>. Estos son:

#### 1.5.1. Mejora del Sistema Inmune

La AF puede influir en el desarrollo de la patología, al mejorar las defensas inmunes antitumorales, pero cierto es que demasiado ejercicio puede suprimir la función inmune<sup>17,18</sup>. La AF contribuye en dicha mejora al aumentar el número de macrófagos, células asesinas naturales (CNK) o citocinas reguladoras, contribuyendo así en la destrucción de células anormales<sup>18</sup>. Además, la AF moderada a largo plazo, puede reducir el riesgo de infecciones, y mejorar aspectos físicos y psicológicos, mejorando así la calidad de vida de la persona<sup>17,18</sup>.

### 1.5.2. Efectos Antiinflamatorios

Hay diversos factores proinflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL-6) o el factor de necrosis tumoral (TNF), que están asociados a un mayor riesgo de cáncer, incluyendo el MM<sup>19</sup>. Por ejemplo la PCR es un factor pronóstico que afecta a la supervivencia de pacientes con MM, o también contribuyendo en la proliferación de células de mieloma<sup>20</sup>. La IL-6 por su parte, ayuda en la protección de las células de mieloma de la apoptosis inducida por la quimioterapia, indicio que sugiere a la IL-6 como factor de crecimiento y supervivencia en el MM<sup>21</sup>. Se ha observado que el porcentaje de grasa corporal se asocia de manera positiva a estos marcadores inflamatorios. El EFi mejora la inflamación, y contribuye en factores antiinflamatorios. Esto puede deberse a la reducción de grasa corporal, resultante del ejercicio, y explicar así la asociación entre la AF y su efecto antiinflamatorio<sup>20</sup>.

### 1.5.3. Impacto de Hormonas Metabólicas

Hay diversos factores de riesgo que se han implicado en el riesgo de padecer MM. Uno de ellos es la obesidad, que incluye resistencia a la insulina y a algunos factores de crecimiento de la insulina (IGF)<sup>21</sup>. La obesidad se ha asociado como factor de riesgo, y es el único que puede revertirse, a través de AF que aumenta el gasto energético y reduce el peso corporal y la grasa corporal. Por otro lado, se ha demostrado que la insulina es un factor de crecimiento para la proliferación de células tumorales y la inhibición de la apoptosis. Se ha demostrado que la IGF tiene un efecto proliferativo en las células de MM, y por lo tanto un papel en el desarrollo de las mismas<sup>21</sup>. La AF puede mejorar la sensibilidad de la insulina y disminuir la concentración de la misma. Por lo tanto, la AF mejoraría la absorción de glucosa, y ayudaría a disminuir la insulina y la IGF, factores de crecimiento en las células de MM<sup>20,21</sup>.

Por otro lado se empezaron a implantar ensayos de AF para aquellos pacientes diagnosticados de MM en fase de tratamiento. El tratamiento para esta enfermedad puede ser muy agresivo, y traer consigo efectos secundarios, o bien por parte de la misma enfermedad, o bien por los generados a partir del tratamiento<sup>22</sup>. La capacidad funcional es parte de una de las consecuencias, donde esta queda deteriorada, provocando fatiga, un deterioro de la capacidad aeróbica, fuerza muscular que son secundarios a tratamientos como la dexametasona o bien, una disminución de la percepción del estado emocional, función inmunológica y la calidad de vida<sup>7,14</sup>.

Por ello, han considerado al EFi como un tratamiento no farmacológico capaz de combatir y reducir los posibles efectos secundarios que puedan aparecer a consecuencia del MM, y también a consecuencia del futuro tratamiento<sup>16</sup>. A la hora de prescribir EFi en los pacientes de MM es necesario considerar factores hematológicos, cardíacos, y óseos, los cuales pueden limitar la capacidad del paciente para realizarlo, obligándonos a establecer las pertinentes precauciones, o incluso constituir una contraindicación de dicha terapia<sup>16,22</sup>. Esta circunstancia pone de manifiesto la necesidad de establecer protocolos de rehabilitación, con el fin de minimizar e incluso prevenir dichas complicaciones propias que se asocian a esta población hematológica.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La elección de este tema se debe al crecimiento de casos de MM que se han dado recientemente a nivel mundial. Aunque sea una enfermedad de causa desconocida, de tratamiento y evolución complicada y pronóstico incurable, se han ido aumentando y estudiando los diferentes tratamientos e intervenciones para poder cambiar el pronóstico de esta enfermedad. Por ello, es importante conocer las necesidades de estas personas y el deterioro y disminución de su capacidad funcional que sufren a lo largo de la enfermedad. Durante la evolución de la enfermedad, el EFi posee un importante rol, intentado retrasar los efectos secundarios que puedan traer el MM y los provocados por los diferentes tratamientos mieloablativos que tienen estas personas, mejorando así diversos aspectos como la capacidad funcional o la calidad de vida. Por ello, es importante conocer e identificar críticamente el impacto que tiene la AF en los pacientes diagnosticados de MM, conociendo el tipo de ejercicio que pueden realizar, los beneficios o no que podría otorgar un ejercicio terapéutico a la capacidad funcional, a la calidad de vida y a los diferentes marcadores biológicos que tienen la población con MM. Para analizar estas necesidades humanas, y realizar una correcta valoración, analizando así el estado de salud del paciente, entra en juego la enfermería, que supervisará el estado de salud y el ejercicio terapéutico prescrito a cada paciente.

## 3. OBJETIVOS

### 3.1. Objetivo General

- Revisar críticamente la bibliografía publicada sobre los efectos de los programas del ejercicio en pacientes con mieloma múltiple

### 3.2. Objetivo Específico

- Conocer los beneficios de la actividad física en el cáncer de mieloma múltiple.
- Establecer las modificaciones que el ejercicio produce en pacientes con mieloma múltiple en su capacidad funcional, calidad de vida y en los marcadores biológicos.
- Identificar el programa de ejercicio más adecuada para este tipo de pacientes.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado se realizó una revisión sistemática de diferentes ensayos clínicos que se han ido realizando en los últimos años, con el objetivo de analizar el impacto de una terapia basado en el ejercicio para pacientes con MM.

Se llevó a cabo siguiendo las pautas metodológicas específicas *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>23</sup> y el modelo de preguntas PICOS para la definición de los criterios de inclusión: P (Población): “pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple”, I (Intervención): “resultados de una terapia basado en el ejercicio en pacientes de MM, cambios físicos, psicológicos y biológicos”. C (Comparación): “pacientes en mismas condiciones con/sin actividad física”, O (Outcomes): “modificaciones provocadas por la actividad física, test de valoración de fuerza y resistencia, test de valoración de calidad de vida y autoestima y marcadores biológicos”.

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos: PubMed, SciELO y Cochrane. Se utilizaron varios términos y el operador booleano “AND” como principal nexo de búsqueda.

Las palabras claves usadas fueron términos DeCS con diferentes combinaciones: *Exercise* (Ejercicio), *Multiple Myeloma* (Mieloma Múltiple), *Chemotherapy* (Quimioterapia), *Stem Cell Transplantation* (Trasplante de Células Madre), *Physical Activity* (Actividad Física), tal y como se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Base de datos y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas. Fuente: Elaboración propia.

Nº de búsqueda	Base de datos	Término de búsqueda
1	PubMed	Exercise AND Multiple Myeloma
2	PubMed	Exercise AND Chemotherapy AND Multiple Myeloma
3	PubMed	Exercise AND Multiple Myeloma AND Stem Cell Transplantation
4	Cochrane library plus	Exercise AND Multiple Myeloma
5	Cochrane library plus	Physical Activity AND Multiple Myeloma
6	SciELO	Mieloma Múltiple AND Actividad Física
7	SciELO	Quimioterapia AND Actividad Física

Con el objetivo de reducir la búsqueda, se aplicaron diferentes filtros, los cuales fueron: estudios científicos basados en ensayos clínicos realizados en humanos y publicados dentro de un periodo de 20 años. A partir de aquí se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, y una vez aplicados, se procedió a leer el título de cada artículo.

#### Criterios de Inclusión

- 1) Documentos relacionados con el mieloma múltiple y la actividad física
- 2) Documentos cuya fecha de publicación fuera menos de 20 años de antigüedad
- 3) Publicaciones en todos los idiomas
- 4) Publicaciones donde los sujetos fueran humanos (sin importar sexo o edad)
- 5) Estudios donde se viera evaluado la capacidad funcional y/o calidad de vida

#### Criterios de Exclusión

- 1) Documentos duplicados
- 2) Estudios cuyo sujetos no eran humanos
- 3) Estudios con una antigüedad superior a 20 años
- 4) No posibilidad de recuperar el documento a texto completo
- 5) Estudios basados en revisiones narrativas o sistemáticas

- 6) Aquellos documentos cuya calidad metodológica fuera <8 puntos según el formulario de revisión crítica de McMaster para estudios cuantitativos

Tras realizar la correspondiente búsqueda utilizando las diferentes fórmulas de búsqueda y aplicando los criterios de inclusión y exclusión expuestos, se obtuvieron un total de 53 artículos. Tras leer el título, se procedió a leer el abstract cuyo fin fue el reducir el número de búsqueda y seleccionar así los artículos válidos, siendo estos un total de 11. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Artículos seleccionados de las diferentes bases de datos. Fuente: Elaboración propia.

Número de búsqueda	Nº de artículos tras aplicar filtros	Nº de artículos tras leer título	Nº de artículos tras leer abstract	Nº de artículos escogidos
1	9	5	4	3
2	6	4	3	2
3	7	5	4	3
4	21	9	5	3
5	6	0	0	0
6	4	0	0	0
7	0	0	0	0

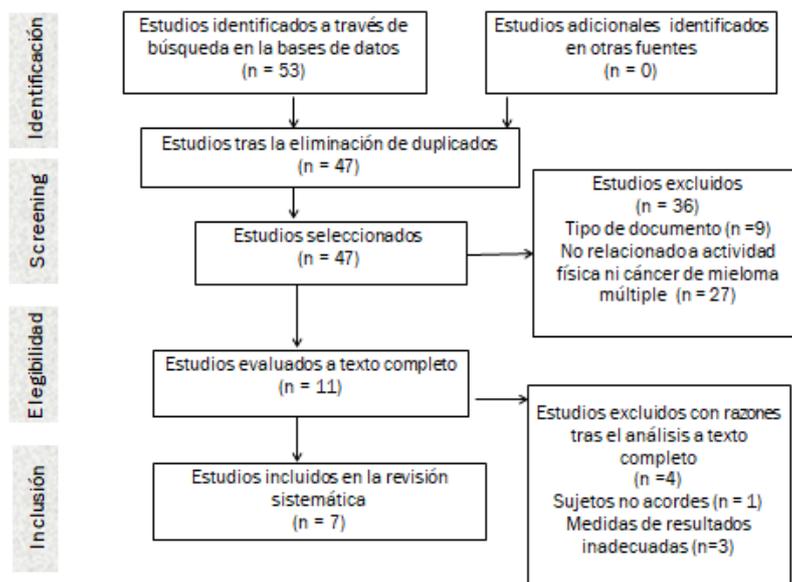
La calidad metodológica de los estudios seleccionados se evaluó mediante el Formulario de Revisión Crítica de McMaster para Estudios Cuantitativos<sup>24</sup>, tal y como se muestra en el anexo II. El objetivo de dicha evaluación fue para determinar las limitaciones metodológicas que pueda haber en cada uno de los estudios seleccionados y por ello comparar la calidad de los diferentes estudios revisados. La evaluación se desarrolla mediante el formulario ya mencionado, que consta de 16 ítems que evalúan puntos clave los cuales son: el propósito del estudio (ítem 1), la relevancia de la literatura de fondo (ítem 2), la aptitud del diseño de estudio (ítem 3), la muestra (ítem 4 y 5), la utilización de un consentimiento informado (ítem 6), las medidas de resultado (ítem 7 y 8), descripción de métodos (ítem 9), significado de los resultados (ítem 10), análisis (ítem 11), importancia práctica (ítem 12), informe de abandonos (ítem 13), conclusiones (ítem 14), implicaciones prácticas (ítem 15) y limitaciones (ítem 16). Los 16 puntos analizados constan de la respuesta “SI=1 punto” o “NO=0 puntos”. La escala de puntuación se divide en distintas categorías de calidad, un total de 5, las cuales son: calidad metodológica pobre ( $\leq 8$  puntos); calidad metodológica aceptable (de 9 a 10 puntos); calidad metodológica buena (de 11 a 12 puntos); calidad metodológica muy buena (de 13 a 14 puntos) y calidad metodológica excelente ( $\geq 15$  puntos).

La calidad metodológica de los artículos evaluados mediante el Formulario de Revisión Crítica de McMaster<sup>24</sup> obtuvo puntuaciones que variaron entre 12 y 15 puntos, representando una calidad metodológica mínima del 75% y máxima del 93,8% (Anexo II). De los 7 estudios, 2 alcanzaron una calidad “Buena”, 3 una calidad “Muy Buena” y 2 estudios una calidad “excelente”. Ningún estudio fue excluido por no alcanzar el umbral de calidad mínimo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Selección de Estudios

La búsqueda proporcionó 53 artículos, de los cuales todos fueron publicados después del año 2000. Luego de la eliminación de los artículos duplicados ( $n = 6$ ), se seleccionaron 47 artículos para ser examinados por título y resumen, de los cuales se excluyeron 9 por ser estudios sin intervención y 27 por no estar relacionados al tema de búsqueda. Los textos completos de las 11 publicaciones restantes fueron evaluados según los criterios de inclusión, a partir de los cuales se eliminaron 3 por no medir ninguna de las variables incluidas en este y 1 estudio por utilizar sujetos no sanos. De este modo se obtuvieron los 7 artículos incluidos en esta revisión sistemática. En la figura 1 se muestra los pasos realizados.



**Figura 1.** Selección de estudios. Elaboración propia

### 5.2. Resultados Medidos

Los resultados obtenidos se distribuyen de la siguiente forma: la tabla 3 incluye información sobre los datos sobre la fuente de los diferentes estudios (autores, año de publicación, tipo de estudio, tratamiento, tipo de EFi y protocolo de realización del EFi MM. Las tablas 4, 5 y 6 muestran los marcadores en salud relacionados con la función y la capacidad física, calidad de vida y los biomarcadores, respectivamente, de los pacientes junto con las pruebas de evaluación, resultados y conclusiones de cada parámetro.

**Tabla 3.** Resumen de las características generales de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple. Fuente: Elaboración propia.

AUTOR	POBLACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	FASE MM/TRATAMIENTO	TIPO DE EJERCICIO	PROTOCOLO
Coleman et Al. 2003 <sup>25</sup>	n=24 14♂ Edad 58.43 10♀ Edad 52.3 GC n= 3 GEFi n=2 GC+Talidomida n=9 GEFi + Talidomida n=2	Controlado-aleatorio Se excluyeron aquellos que no tolerasen el programa	Fase agresiva del MM Se sometieron a diferentes ciclos: - VAD - DCEP - CAD - DCEP, después de haberse sometido al trasplante de células madres	Programa de EFi 3xsemana basado en AE + RE. - Calentamiento inicial - Ejercicios de estiramiento - Entrenamiento AE - Entrenamiento RE - Enfriamiento Se realizó después de someterse al primer inicio de pruebas (ciclos VAD + DCEP)	<u>Calentamiento</u> : 10 min. Andando, en un 9-10 de la Escala Borg <u>AE</u> : 18 min. Andando a un ritmo rápido o en bicicleta <u>RE</u> : se usaron bandas elásticas de determinada resistencia para entrenar tanto EESS como EEII. Para EESS: - Extensión bíceps + tríceps Para EEII: - Extensión y flexión de rodilla - Levantarse y sentarse Se realiza 1 serie de cada tipo de ejercicio con una banda, y luego otra serie con una banda de diferente color. Intensidad de 40-60%

AUTOR	POBLACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	FASE MM/TRATAMIENTO	TIPO DE EJERCICIO	PROTOCOLO
Oechsle et Al.2014 <sup>26</sup>	n=48 69%♂-31%♀ GC n=24 Edad 52.9 17♂ 7♀ GEFi n=24 Edad 51.7 17♂-7♀	Controlado- Aleatorio Se excluyeron pacientes con comorbilidades que impidieran la práctica de EFi	Fase agresiva del MM Durante ciclo de quimioterapia mielo ablativa con trasplante de células madres de forma autóloga	Programa de EFi 5xsemana basado en AE+RE. - Calentamiento inicial - Entrenamiento en bicicleta ergométrica - 3 ejercicios de RE de principales grupos musculares - Estiramientos para finalizar Se realizará durante el sometimiento de los ciclos de quimio	AE: Ciclismo ergométrico durante 10-20 min., donde la intensidad se ajusta de forma individual. RE: entrenamiento de fuerza con 3 ejercicios: - Puente - Abdominales - Bandas elásticas Se realizará 2x16-25 repeticiones con una intensidad de 40-60%
Coleman et Al. 2008 <sup>27</sup>	n=120 CP n=51. Edad32-74 - GC n=28 17♀-11♂ - GEFi n=23 11♀-12♂ LP n=69. Edad 25-76 - GC n=34 10♀-24♂ - GEFi n=35 12♀-23♂	Ensayo Controlado – Aleatorizado. Se excluyeron a pacientes con riesgos de fracturas o con enfermedades malignas importantes.	Fase agresiva del MM CP: Se sometieron a los ciclos de VAD+DCEP +CAD LP: Se sometieron a los ciclos de VAD+DCEP+CAD+DCEP+TACM	Programa EFi diario basado en AE+RE: - Calentamiento - AE - RE La intensidad dependería de la escala de Borg.	Calentamiento: Realizar estiramientos tanto de EESS como EElI AE: Caminar el tiempo posible hasta la tolerancia (hasta la fatiga) RE: Realizar de manera alterna: Extensión de bíceps con bandas elásticas/Extensión de tríceps con flexiones en silla/Estiramiento de cuádriceps levantándose de silla.

AUTOR	POBLACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	FASE MM/TRATAMIENTO	TIPO DE EJERCICIO	PROTOCOLO
Boullosa et al. 2010 <sup>28</sup>	n=7 GEFi: n=1 Edad=42  GC: n=6 saludables Edad=36-45	Estudio de caso	No lleva tratamiento. Mieloma Múltiple asintomático Supervisión Médica	Programa de ejercicios multimodales de alta intensidad. Entrenamiento durante 1.5 años, 6 días/semana. Ejercicios de Alta resistencia: 80-95% de 1 RM Carrera: 30-40 min.	Programa de ejercicios por semana: Lunes: RE de EEII Martes: RE de EESS Miércoles: Técnicas de carrera y entrenamiento de potencia en la parte inferior del cuerpo Jueves: Entrenamiento en RE y técnicas de natación Viernes: Carrera de sprint cuesta arriba y carrera de baja intensidad Sábado: Día de descanso Domingo: Carrera de baja intensidad
Boullosa et al. 2013 <sup>29</sup>	n= GEFi=1 ♀ Edad=44	Estudio de caso, seguimiento a largo plazo	No lleva tratamiento. Mieloma Múltiple asintomático Supervisión Médica	Programa de ejercicios multimodales de alta intensidad. Entrenamiento durante 1.5 años, 6 días/semana.	Mismo protocolo que Bullosa et al. <sup>28</sup> Ejercicios de Alta resistencia: 80-95% de 1 RM Carrera: 30-40 min.

AUTOR	POBLACIÓN*	TIPO DE ESTUDIO	FASE DE MM/TRATAMIENTO	TIPO DE EJERCICIO	PROTOCOLO
Wijermans et Al. 2017 <sup>30</sup>	n=109 - GC: n=55 Edad=56 18♀-37♂ MM=29 HL=26 - GEFi: n=54 Edad=53.6 22♀-32♂ MM=29 HL=25	Ensayo Controlado – Aleatorizado. Se incluyeron solamente aquellos sometidos a TACM y capaces de someterse a las pruebas de esfuerzo	Fase estable de meseta: después del ciclo de quimioterapia y del TACM	Programa de intervalo AE y ejercicios de resistencia durante 18 semanas que se divide en 2 partes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1ª parte (1-12 semanas): RE+AE 2 veces/semana. 2x10 series al 65-80% de la RM</li> <li>- 2ª parte (13-18 semana): RE+AE 1 vez/semana. 2x20 series al 35-40% de la RM.</li> </ul> Cada 4 semanas se realiza un asesoramiento de 5-15min para mejorar los ejercicios y una RM para ajustar intensidad	AE: Entrenamiento en ciclismo 2 episodios de 8 minutos.  RE: 4 ejercicios estandarizados (vertical row, leg press, bench/chest press and pull over/flies) y 2 ejercicios de abdominales y EEII  Asesoramiento: Cada 4 semanas. También se realiza la RM y la prueba de rampa empinada para ajustar la intensidad de los ejercicios

\* n: tamaño de muestra; ♀: mujer; ♂: hombre

AUTOR	POBLACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	FASE DE MM/TRATAMIENTO	TIPO DE EJERCICIO	PROTOCOLO
Groeneveldt et al.2013 <sup>31</sup>	n=37 Edad=46-74 GEFi: n=37	Ensayo controlado con un solo brazo	Fase estable de meseta: después de la quimioterapia, fuera del tratamiento o en tratamiento de mantenimiento	Programa de intervalo AE y ejercicios de resistencia durante 3 meses: 1 mes× sesión grupal 2 mes×basado en casa. Estiramiento AE: caminar o bicicleta estática RE: Principales grupos musculares EEII y EESS. Se utilizaron equipos de levantamiento de pesas, bandas elásticas de ejercicio de resistencia variable	Estiramiento AE: Series de 15 minutos de 50% de reserva de frecuencia cardíaca [HRR], progreso gradual cada 4 semanas, apunta a 30 minutos de 60% de HRR RE: Progresión gradual del equipo de levantamiento de pesas / bandas elásticas de 3 series de 10 repeticiones a 3 series de 15

**Tabla 4.** Resumen de los test de evaluación, resultados y conclusiones de marcadores de la función y capacidad física de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple. Fuente: Elaboración propia.

AUTOR	POBLACION	EVALUACION	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Oechsle et Al. 2014 <sup>26</sup>	n=48 69%♂-31%♀ GC n=24 Edad 52.9 17♂ 7♀ GEFi n=24 Edad 51.7 17♂-7♀	Función Pulmonar: - VO <sub>2</sub> peak - VE  Fuerza Muscular: Pruebas de fuerza máxima (máximo nº repeticiones de ejercicios con el mayor peso posible).	Función Pulmonar: - ↑ GEFi vs. ↓* GC - ↑* GEFi VE y VO <sub>2</sub>  Fuerza muscular: ↑ GEFi - ↑ Puente - ↑ Abdominales - ↑* Bandas elásticas	El programa realizado por el GEFi aumentó relativamente la función pulmonar mientras que el GC se redujo significativamente. Hubo un aumento significativo de la VE y VO <sub>2</sub> , y respecto a la fuerza, también aumentó, pero solo significativamente los ejercicios realizados con bandas elásticas.
Coleman et Al. 2003 <sup>25</sup>	n=24 14♂ Edad 58.43 10♀ Edad 52.3 GC n= 3 GEFi n=2 GC+Talidomida n=9 GEFi + Talidomida n=2	AE: Prueba cinta ergo métrica de protocolo Balke Fuerza Muscular: Carga máxima que podían levantar en una única repetición. Peso corporal: Pletimografía por desplazamiento de aire, Bod Pod.	AE: - ↑ GEFi vs. GC  Fuerza muscular: - ↑ GEFi vs. ↓ GC  Peso corporal: - ≅ GEFi vs. ↓ GC	El programa realizado por el GEFi, vio aumentado tanto la capacidad aeróbica, como la fuerza muscular, mientras que la composición corporal seguía parecida respecto al inicio del programa. Respecto al GC, se vio disminuido.
Coleman et Al. 2008 <sup>27</sup>	n=120 CP n=51. Edad 32-74a - GC n=28:17♀-11♂ - GEFi n=23:11♀-12♂ LP n=69. Edad 25-76a - GC n=34:10♀-24♂ - GEFi n=35:12♀-23♂	AE: prueba de caminata de 6 min.	Prueba de caminata de 6 min. ↑*GEFi vs. ↓ GC	Aquellos que se han sometido al programa de ejercicio, se ve aumentada significativamente su capacidad aeróbica respecto aquellos que no realizaron dicho programa

AUTOR	POBLACIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Wijermans et Al. 2017 <sup>30</sup>	n=109 <ul style="list-style-type: none"> <li>- GC: n=55 Edad=56 18♀-37♂ MM=29 HL=26</li> <li>- GEFi: n=54 Edad=53.6 22♀-32♂ MM=29 HL=25</li> </ul>	Capacidad cardiorrespiratoria: Prueba de ejercicio cardiopulmonar realizado en un cicloergometrico. VO <sub>2</sub> peak y W peak  Fuerza muscular: Dinanómetro de EESS (fuerza de agarre) y EEII con prueba de levantar/sentarse 30 seg.	Capacidad Cardiorrespiratoria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ GEFi vs. ↑GC VO<sub>2</sub></li> <li>- ↑ GEFi vs. ↑GC W</li> </ul> Fuerza Muscular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ GEFi vs. ↑GC EESS</li> <li>- ↑ GEFi vs. ↑GC EEII</li> </ul>	No se vio un aumento significativo, pero tanto en el GC como GEFi, hubo un aumento en todos los aspectos medidos respecto a la capacidad cardiorrespiratoria como a la fuerza muscular.
Groeneveldt et al.2013 <sup>31</sup>	n=37 Edad=46-74 a GEFi: n=37	Capacidad cardiorrespiratoria: Prueba de caminata de 8 min. O un cicloergometrico. VO <sub>2</sub>  Fuerza muscular: Dinanómetro de EESS (fuerza de agarre) y EEII con prueba de prensa un máximo de 10RM.  Masa Corporal	Capacidad Cardiorrespiratoria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≅ GEFi VO<sub>2</sub></li> </ul> Fuerza Muscular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑* GEFi EESS</li> <li>- ↑* GEFi EEII</li> </ul> Masa Corporal: ≅ GEFi	El GEFi no experimentó cambios significativos en cuanto a su función cardiorrespiratoria, era prácticamente igual que al principio de programa; mientras que la fuerza muscular se incrementó significativamente tanto en EESS como EEII. La masa corporal no mostró resultados significativos

AUTOR	POBLACIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADOS <sup>†</sup>	CONCLUSIONES
Boullosa et al. 2010 <sup>28</sup>	n=7 GEFi: n=1 Edad=42 a  GC: n=6 saludables Edad=36-45 a	Capacidad cardiorrespiratoria: Monitorización de la variabilidad frecuencia cardiaca (VFC)  Fuerza Muscular: Pruebas de fuerza máxima	Capacidad Cardiorrespiratoria: - VFC: ↑GEFi  Fuerza Muscular: ↑*GEFi - ↑*pull ups - ↑bench press - ↑counter movement jump	El sujeto mejoró su VFC pudiendo igualar a gente sana y de misma edad que tienen una similar VFC. Respecto a la fuerza muscular, también se vio mejorado los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas.
Boullosa et al. 2013 <sup>29</sup>	n= GEFi=1 ♀ Edad=44 a	Capacidad cardiorrespiratoria: Monitorización de la variabilidad frecuencia cardiaca (VFC)  Fuerza Muscular: Pruebas de fuerza máxima	Capacidad Cardiorrespiratoria: - VFC: ↑ GEFi  Fuerza Muscular: ↑GEFi - ↑ half squat - ↑bench press - ↑counter movement jump	La sujeto mejoró su VFC pudiendo igualar a gente sana y de misma edad que tienen una similar VFC. Respecto a la fuerza muscular, también se vio mejorado los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas

<sup>†</sup> ↑: aumento; ↑\*: aumento significativo; ↓: descenso; ↓\*: descenso significativo; ≡: sin cambios relevantes

**Tabla 5.** Resumen de la evaluación, resultados y conclusiones de marcadores de calidad de vida de los estudios de incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple. Fuente: Elaboración propia.

AUTOR	POBLACIÓN	EVALUACION	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Oechsle et Al. 2014 <sup>26</sup>	n=48 69%♂-31%♀  GC n=24 Edad 52.9 17♂-7♀  GEFi n=24 Edad 51.7 17♂-7♀	Calidad de vida: EORTC-QLQ-C30 - Rendimiento físico - Emoción Fatiga: IMF - Cognición - Función psicosocial	Calidad de vida: - ↑*GEFi Rendimiento físico - ≅ Emoción  Fatiga: - Cognición GEFi vs. ↓ GC - F. Psicosocial GEFi vs. ↓ GC	El GEFi, se vio un aumento significativo respecto al rendimiento físico, mientras que en los demás aspectos se mantuvieron igual. Respecto al GC, disminuyó tanto la cognición como la función psicosocial.
Coleman et Al. 2003 <sup>25</sup>	n=24 14♂ Edad 58.43 10♀ Edad 52.3 GC n= 3 GEFi n=2 GC+Talidomida n=9 GEFi + Talidomida n=2	Fatiga: POMS, evaluar subescalas de ansiedad, depresión, hostilidad, actividad y confusión Sueño: A través de Actigraph (medición de sueño) y la escala somnolencia de Epworth (percepción del sueño)	Fatiga: ↓ GEFi vs. ≅ GC - POMS: ↓ GEFi vs. ↓ GC  Sueño: ↑ GEFi vs. ↓ GC	Respecto a la fatiga, el GEFi disminuyó su nivel de fatiga, mientras que el GC se mantuvo igual. Respecto a la escala POMS, ambas disminuyeron. En la percepción del sueño, el tiempo de sueño se vio aumentado en el GEFi, y disminuido en el GC.

AUTOR	POBLACIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADOS <sup>‡</sup>	CONCLUSIONES
Wijermans et Al. 2017 <sup>30</sup>	n=109 <ul style="list-style-type: none"> <li>- GC: n=55 Edad=56 18♀37♂ MM=29 HL=26</li> <li>- GEFi: n=54 Edad=53.6 a. 22♀32♂ MM=29 HL=25</li> </ul>	Calidad de vida: EORTC-QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rendimiento físico</li> <li>- Emoción</li> <li>- Cognición</li> </ul> Fatiga: IMF <ul style="list-style-type: none"> <li>- Física</li> <li>- General</li> <li>- Mental</li> </ul>	Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ GEFi vs. ↓ GC</li> </ul> Fatiga: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ GEFi vs. ↑ GC</li> </ul>	Tanto en Calidad de vida como en Fatiga, el GEFi tuvo beneficios, pero no tan significativos como para tener una gran diferencia como el GC
Groeneveldt et al.2013 <sup>31</sup>	n=37 Edad=46-74 a GEFi: n=37	Calidad de vida: FACT-G  Fatiga: Subescala de fatiga de 13 ítems del sistema de medición FACIT	Calidad de vida: ↑*GEFi  Fatiga: ↓*GEFi	Tanto la calidad de vida como la fatiga ambas tuvieron beneficios significativos, la calidad de vida mejoró y la fatiga disminuyó

<sup>‡</sup> ↑: aumento; ↑\*: aumento significativo; ↓: descenso; ↓\*: descenso significativo; ≡: sin cambios relevantes

**Tabla 6.** Resumen de la evaluación, resultados y conclusiones de marcadores biológicos de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto del ejercicio físico en pacientes con mieloma múltiple. Fuente: Elaboración propia.

AUTOR	POBLACIÓN	EVALUACION	RESULTADOS <sup>§</sup>	CONCLUSIONES
Coleman et Al. 2008 <sup>27</sup>	n=120 CP n=51. Edad 32-74 - GC n=28: 17♀-11♂ - GEFi n=23:11♀-12♂ LP n=69. Edad 25-76 - GC n=34: 10♀-24♂ - GEFi n=35:12♀-23♂	Niveles Hemoglobina	↑ GEFi vs. ↓ GC	El GC necesitó de más transfusiones de glóbulos rojos para mantener los niveles de hemoglobina respecto al GEFi, lo que sugiere que el EFi combinado con la EPO, tuvo efecto sobre los niveles.
Boullosa et al. 2010 <sup>28</sup>	n=7 GEFi: n=1 Edad=42 a  GC: n=6 saludables Edad=36-45 a	Proteína monoclonal sérica (IgG)	IgG: - ↓ GEFi	El GC al ser sujetos sanos y activos, no hubo mucha diferencia en los niveles de marcadores biológicos, mientras que en el GEFi, los niveles disminuyeron
Boullosa et al. 2013 <sup>29</sup>	n=GEFi=1 ♀ Edad=44 a	Proteína monoclonal sérica (IgG)  Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea (BMPC)	IgG: - ↓ GEFi  BMPC: - ↓ GEFi	Se comprobó que con un buen rendimiento físico los marcadores biológicos se vieron reducidos

<sup>§</sup> ↑: aumento; ↑\*: aumento significativo; ↓: descenso; ↓\*: descenso significativo; ≡: sin cambios relevantes

## 6. DISCUSIÓN

Los estudios analizados en esta revisión sistemática son ensayos clínicos, mayoritariamente ensayos controlados<sup>25-27,30,31</sup>, donde se comprueba una relación causa-efecto de dos grupos, un grupo control (GC) versus un grupo de ejercicio físico (GEFi). Los estudios Boullosa et al.<sup>28</sup> y Boullosa et al.<sup>29</sup> fueron los únicos donde estudiaron un único caso. Los resultados más relevantes son que los programas de EFi mejoran significativamente la capacidad aeróbica, fuerza y función física. También proporciona una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, dentro de parámetros como lo físico, social y psicológico e incluso mejora la calidad del sueño. Otro aspecto donde el EFi influyó fue en los marcadores biológicos relacionados con el mieloma múltiple: los niveles de hemoglobina, las IgG y el porcentaje de células plasmáticas de médula ósea (BCPM).

### 6.1. Programa de Ejercicio Físico

Se puede identificar dos tipos de programas de ejercicio utilizados en los estudios. En primer lugar tenemos el programa de ejercicio combinado, que junta el entrenamiento de fuerza (FZ) con el entrenamiento aeróbico (AE), y es el más utilizado<sup>25-27,30,31</sup>.

El AE tiene como objetivo aumentar la capacidad aeróbica y funcional<sup>31</sup>, y son muchas las rutinas que se utilizan, pero las más destacables son:

- *Bicicleta estática*: es una modalidad de ejercicio muy utilizada en la actualidad por que se puede combinar con ejercicios respiratorios e incluso con ejercicios de fortalecimiento tanto de Extremidades Superiores (EESS) como Extremidades Inferiores (EEII)<sup>26,30</sup>.
- *Caminata*: los pacientes debían de realizar un recorrido andando ya sea por un periodo de tiempo o bien hasta la tolerancia del paciente, es decir, hasta el momento que empiece a fatigarse<sup>25,27</sup>.

Respecto al FZ, el objetivo es proporcionar una mejora general de los principales grupos musculares de las EESS y EEII. Con estos entrenamientos se pretende evitar la pérdida de masa muscular producida por los tratamientos oncológicos, ya que estos pueden inducir a largo plazo una pérdida de masa muscular, pérdida de fuerza y desgaste muscular, añadiendo también problemas como la obesidad, los cuales pueden agravar dichos efectos<sup>30</sup>. Todos los estudios<sup>25-27,30,31</sup> optan por trabajar la fuerza de manera individual, obteniendo beneficios a nivel muscular esquelético, evitando así pérdida de la masa muscular y evitando pérdida del peso corporal magro.

En cuanto a la prescripción de la AF existieron diferencias. En el estudio Coleman et al<sup>25</sup>, el programa de EFi, se basaba en un calentamiento, AE y FZ, en una intensidad de 40-60% durante todo el programa; mientras que diversos estudios optaron por una intensidad gradual, por ejemplo Wijermans et al.<sup>30</sup> optó por una disminución de intensidad pero un aumento de repeticiones a la hora de realizar las series, u otro caso sería el estudio Groeneveldt et al<sup>31</sup> que propone un aumento de intensidad de menos a más a medida que se vaya realizando el entrenamiento. En cualquier caso, todos los artículos proponen una realización de series de ejercicios, con cierta intensidad, adaptándola siempre de manera individualizada al paciente. Todos tuvieron en cuanto la intensidad, ya que un ejercicio que se lleve a alta intensidad en

este tipo de personas que están siendo tratadas, pueden provocar un problema en su sistema inmune, disminuyendo sus defensas y haciéndolas más susceptibles a padecer infecciones<sup>17</sup>.

El segundo entrenamiento fue el de alta intensidad, que no podría ser realizado con pacientes que estuviesen en fase de tratamiento, por eso Boulosa et al.<sup>28</sup> lo propuso para personas asintomáticas para mejorar los pronósticos y síntomas de la futura enfermedad. Este consistía en ejercicios de alta intensidad para desarrollar varias capacidades físicas: potencia, fuerza, resistencia, flexibilidad y agilidad. El programa de entrenamiento fue de larga duración. El objetivo principal fue preparar a la persona ante el futuro diagnóstico de MM, mejorando así diversos parámetros, y conseguir así un pronóstico favorable<sup>28</sup>.

## 6.2. Efectos sobre la Función y Capacidad Física

Los pacientes con MM en tratamiento o aquellos que ya lo terminaron, tienen una considerable disminución en la tolerancia al ejercicio, en la capacidad funcional, en el AE y en la FZ. Además, sufren una mayor pérdida de masa muscular que, junto con la anemia, son factores claves en la disminución de la capacidad funcional y física. Sin embargo, la práctica EFi puede ayudar a compensar este deterioro físico<sup>26</sup>.

El GEFi mejoró la fuerza muscular, mientras que el GC perdió fuerza durante el tratamiento mieloablatoivo reflejado en Coleman et al.<sup>25</sup>. En el mismo estudio<sup>25</sup>, se preservó la masa corporal magra en el GEFi, pero disminuyó en el GC. Curiosamente, en el estudio Groeneveldt et al.<sup>31</sup>, mostró resultados opuestos, donde la fuerza muscular mejoró significativamente, pero no la masa corporal magra. Esto puede deberse al planteamiento de entrenamiento que llevaron los estudios, por ejemplo Groeneveldt et al.<sup>31</sup> decidió ir incrementando el peso de pesas y bandas para ir mejorando así la FZ, mientras que Coleman et al.<sup>25</sup>, mantuvo siempre la misma dinámica de EFi.

En cuanto a la capacidad cardiorrespiratoria, se realizaron las diferentes pruebas para medir el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>). En Coleman et al.<sup>(25)</sup> se usó la prueba de caminata de 6 min, donde se observó que el GEFi desarrolló significativamente su capacidad aeróbica, frente al GC que disminuyó. El único estudio donde se vio resultados inesperados fue Wijermans et al.<sup>(30)</sup>, donde ambos grupos, tanto el GC como el GEFi, aumentaron su capacidad. Esto puede deberse a la falta del tiempo a la hora de realizar el ejercicio, o bien a una mala adherencia al programa de EFi, lo que implicaría ya un mal desarrollo de las capacidades.

En los estudios Boulosa et al.<sup>28</sup> y Boulosa et al.<sup>29</sup>, midieron la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), predictor de mortalidad, donde en los pacientes oncológicos suele ser más bajo comparándolo con las personas sanas. En ambos estudios<sup>28,29</sup> este predictor aumentó significativamente, igualando así con parámetros de gente sana, lo que nos da la idea de que una mejora en varias capacidades como proponen ambos estudios a través de un programa de alta intensidad puede provocar una mejora en este parámetro. Esto sugiere que gracias a la mejora de la VFC, la paciente se encuentre en un estado homeostático, y se encuentre más preparada para afrontar situaciones de estrés y fatiga.

## 6.3. Efectos sobre la Calidad de Vida

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), hace referencia a valoraciones de la percepción de la salud por parte del individuo, en un determinado contexto cultural,

recogiendo tanto aspectos objetivos como subjetivos<sup>32</sup>. Lo que obtenemos de esto es poder evaluar la evolución de la enfermedad en forma de resultados de salud que nos ayuden a determinar cómo es la calidad de vida de la persona. La calidad de vida recoge muchos aspectos, como funcionamiento social, físico, y cognitivo, o el bienestar emocional<sup>32</sup>.

Se usan diferentes escalas a la hora de medir la CVRS. En Coleman et al.<sup>25</sup> se usa el Perfil de estados de ánimo (POMS) utilizado para la medición de los sentimientos, afectos y estados de ánimo. Los resultados obtenidos fueron que el GEFi, disminuyó la fatiga y mejoró el estado de ánimo. En el estudio Wijermans et Al. 2017<sup>30</sup>, la escala utilizada fue EORTC-QLQ-C30, escala compuesta por 30 preguntas donde valoran la calidad de vida en relación a aspectos físicos, emocionales, sociales y en general el nivel de funcionalidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer. Este estudio<sup>30</sup> reflejó cierta mejora en la calidad de vida en el GEFi, mientras que el GC obtuvo una disminución de su calidad de vida. En todos coincidieron que la CVSR en pacientes que hayan realizado AF se ve mejorada. Esto se debe en cierta parte a la mejora de la fatiga, ya que como propone Boullusa et al.<sup>29</sup>, al preparar al paciente para afrontar la enfermedad, este aumenta sus capacidades físicas, disminuyendo así su fatiga y afectando de manera beneficiosa a aspectos psicológicos, como es el estrés o la ansiedad.

En el estudio Coleman et al.<sup>25</sup> se analizó también la calidad del sueño de este tipo de pacientes. Los pacientes que se sometieron al EFi, tuvieron una mejora del insomnio. Esto puede deberse a los datos obtenidos, donde se mostraban como el GC, el cual no recibía ejercicio tenía un peor estado de ánimo y mayor fatiga, y alegaban tener más estrés, cosa que al GEFi no le ocurría. Esto sugiere que el mejorar el estado de ánimo y la fatiga, disminuyendo las situaciones estresantes, pueden contribuir a una calidad de sueño mejor<sup>29</sup>.

#### 6.4. Efectos sobre los marcadores biológicos

El marcador biológico es aquella sustancia usada como indicador del estado biológico de la persona. Este nos orienta sobre el estado patológico de un paciente, o bien la respuesta a un determinado tratamiento<sup>28,29</sup>. En nuestro estudio se analizó si el EFi puede provocar algún impacto beneficioso en estos tipos de indicadores biológicos.

Como se sabe una de las complicaciones que puede darse por culpa del MM es la anemia, siendo el 73% de los casos<sup>5,12</sup>. Por ello los pacientes que sufren de esta enfermedad necesitan de transfusiones si el recuento de glóbulos rojos se ve reducido. En el estudio Coleman et al.<sup>27</sup>, se usó en ambos grupos un protocolo de terapia profiláctica con Epoetina (EPO), la cual ayuda en la formación de glóbulos rojos. Se identificó que ambos grupos necesitaron de transfusiones, pero el GC necesitó de más número de transfusiones, mientras que el GEFi, no se tuvo que someter a tantas transfusiones. En la mayoría de recuentos, el GC daba como resultado una ligera anemia, a excepción del GEFi. Gran parte de que no se produjese una anemia severa puede ser al tratamiento con EPO, pero en el GEFi, se vió cierta mejora al verse reducido su cantidad de transfusiones y al mejorarse el recuento de glóbulos rojos. El estudio<sup>27</sup> no pudo otorgar un mecanismo de explicación a este hecho.

Por otro lado en el estudio Bollusa et al.<sup>28</sup> y Bollusa et al.<sup>29</sup>, utilizaron dos biomarcadores también característicos del MM, la IgG, y la concentración de células plasmáticas en la médula ósea (BMPC), siendo este último marcador indicativo de que se diagnostique o no el mieloma. Cabe destacar que en ambos estudios<sup>28,29</sup> el GEFi eran pacientes

con un mieloma múltiple asintomático, el predecesor al sintomático. Los resultados fueron una disminución en la concentración de IgG y BMPC, lo que demuestra un pronóstico mejorado, sugiriendo que el paciente obtiene un pronóstico favorable y un retraso en el desarrollo de MM sintomático. Esto se puede deber a que con un ejercicio prolongado, el número de células B se ven reducidos, retrasando así la aparición del MM<sup>28,29</sup>.

### 6.5. Papel de la Enfermería

El personal de enfermería es el profesional sanitario adecuado para realizar una valoración continua del estado de salud del paciente oncológico, ya que tiene conocimientos en bioquímica, histología, fisiología, farmacología y psicología, además de poseer herramientas y capacidades para determinar en todo momento las necesidades básicas más urgentes que tiene el paciente.

Como futuro profesional de la enfermería y tras la realización de este trabajo, podría establecer un protocolo que se adaptase de manera beneficiosa al paciente con MM, donde se trabajaría de manera combina el entrenamiento AE y el entrenamiento FZ, siendo este el que más resultados beneficiosos ha logrado. Destacar que el protocolo se realizaría de manera individualizada, de forma que el paciente puede adaptarse al programa y realizar así cada uno de los ejercicios propuestos por este. Un protocolo podría ser:

**Tabla 7.** Prescripción de un Programa de Ejercicio. Fuente: Elaboración propia.

Calentamiento	Poner en marcha los principales grupos musculares que se vayan a trabajar. Duración 5min.
Entrenamiento AE	Ciclismo ergométrico durante 10-20 min
Entrenamiento RE	Realizar ejercicios de manera alterna tanto EESS como EEII. Por ejemplo: Extensión de bíceps con bandas elásticas Extensión de tríceps con flexiones en silla Estiramiento de cuádriceps levantándose de silla.
Finalización	Estiramientos durante 10-15 min. de los principales grupos musculares trabajados
La intensidad del programa se ajustará acorde con la Escala de Borg	

## 7. CONCLUSIONES

- El uso de programas de ejercicio en pacientes con MM mejoran ciertos parámetros como la calidad de vida, la capacidad funcional y resistencia y los marcadores biológicos
- La aplicación de estos programas pueden instaurarse a lo largo de la enfermedad, bien para disminuir los diferentes efectos secundarios provocados por el tratamiento o la enfermedad, o incluso antes del tratamiento como medida preventiva para obtener un pronóstico más favorable

- Los principales cambios físicos de pacientes de MM sometidos a la AF son: aumento de la fuerza muscular, aumento de la resistencia muscular, aumento del VO<sub>2</sub>max, y descenso de la VFC.
- Un programa donde se combine tanto componente aeróbico como entrenamiento de la resistencia puede conllevar a una mejora en el estado de la salud de la persona, un aumento de sus capacidades físicas y una disminución de la fatiga, incrementado así la calidad de vida de los pacientes con mieloma múltiple.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Lázaro, D. "Bases biológicas y moleculares en el desarrollo de la patogenicidad en la enfermedad del mieloma múltiple." *Investigación Clínica* 60.3;(2019): 247-264.
2. Charlot-Lambrecht, I., Salmon, J. H., Gagneux-Lemoussu, L., Brochot, P., & Eschard, J. P. Mieloma múltiple. *EMC-Aparato locomotor* 45.1;(2012): 1-13.
3. Borja JN, Bravo RC, Morales RE. Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos. *Rev. Med. FCM-UCSG*. 2014;(2):87-94.
4. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 15.12;(2014): 538-548.
5. García-sanz R, Victoria M, Fernando J, Miguel S. Mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2007;(3):104-115.
6. Palumbo, A., & Anderson, K.. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 364.11;(2011): 1046-1060.
7. Vélez, R., Turesson, I., Landgren, O., Kristinsson, S. Y., & Cuzick, J. Incidence of multiple myeloma in Great Britain, Sweden, and Malmö, Sweden: the impact of differences in case ascertainment on observed incidence trends. *BMJ open*. 6.1;(2016).
8. American Cancer Society (ACS). Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple.html>. [Consultada el 5 de abril de 2020].
9. Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEpMM). Disponible en: <https://www.comunidadmielomamultiple.com/>. [Consultada el 5 de abril de 2020].
10. Tosi, P. Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma: spotlight on spinal involvement. *Scientifica*, (2013).
11. Chawla, S. S., Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Greenberg, A. J., Larson, D. R., Kyle, R. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *European journal of haematology*. (2015)
12. Wirk, B. (2011). Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone marrow transplantation*. 46.6;(2011):771-783.
13. Fonseca, R., Blood, E., Rue, M., Harrington, D., Oken, M. M., Kyle, R. A., Bailey, R. J. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 10.11;(2003): 4569-4575.
14. Ocio, E. M., & Mateos, M. V. (2014). Nuevos Avances en el tratamiento del mieloma múltiple. *Hematología* 18;2014: 63-66.
15. Fernández-Lázaro, D, et al. "Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple." *Revista médica de Chile* 146.12;(2018): 1444-1451.
16. Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;(8):2261-2269.
17. Malm, C., Celsing, F., & Friman, G. Immune defense is both stimulated and inhibited by physical

- activity. *Lakartidningen*. 102. 11;(2005): 867-8.
18. McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer*. 8,3;(2008): 205-211.
  19. Nilsson, K., Larsson, L. G., Söderberg, O., Schena, M., Gottardi, D., Caligaris-Cappio, F., & Carlsson, M. On the Role of Endogenously Produced TNF- $\alpha$  and IL-6 as Regulators of Growth and Differentiation of B-Type Chronic Lymphocytic Leukemia Cells In Vitro. *Mechanisms in B-Cell Neoplasia*. (1992):271-277.
  20. Woods, J. A., Vieira, V. J., & Keylock, K. T. (2009). Exercise, inflammation, and innate immunity. *Immunology and allergy clinics of North America*. 29.2;(2009): 381-393.
  21. Menu, E., Valckenborgh, E. V., Camp, B. V., & Vanderkerken, K. (2009). The role of the insulin-like growth factor 1 receptor axis in multiple myeloma. *Archives of physiology and biochemistry*, 115.2;(2009): 49-57.
  22. Pan, S. Y., & Morrison, H. (2010). Physical activity and hematologic cancer prevention. In *Physical Activity and Cancer*. (2010): 135-158
  23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration
  24. Law M, Stewart D, Pollock N, Letts L, Bosch J W. Guidelines for Critical Review Form-Quantitative Studies. Hamilton, McMaster Univ [Internet]. 2018. Disponible: <https://srs-mcmaster.ca/research/evidence-based-practice-research-group>.
  25. Coleman EA, Richards K, Gaylor D, Stewart B. Feasibility of Exercise During Treatment for Multiple Myeloma. 5;(2003):10–19.
  26. Oechsle, K., Aslan, Z., Suesse, Y., Jensen, W., Bokemeyer, C., & de Wit, M. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. *Supportive Care in Cancer*. 2014;(1): 63-69.
  27. Coleman EA, Coon SK, Kennedy RL, Lockhart KD, et al. and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. 3;(2008):53–62.
  28. Boullosa D, Leicht A, Tuimil J. Impact of fire-fighters training on a female with smoldering multiple myeloma. *J Sports Med Phys Fitness*. 50;(2010).
  29. Boullosa D, Abreu L, Tonello L, Hofmann P, Leicht A. Exercise Is Medicine : Case Report of a Woman. *Clinical Sciences*. 4;(2013).
  30. Wijermans P, Koene HR, Minnema MC, Lugtenburg PJ, Marijt EWA, Brug J, et al. Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation : Results from the EXIST study. (2017): 1–14.
  31. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Someren K Van, Stephens R, et al. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC Cancer*. (2013): 13-31
  32. Schwartzmann, L. Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. *Ciencia y enfermería*, 9.2;(2003): 09-21.

## ANEXOS

Anexo I. Características de las terapias farmacológicas. Fuente: Elaboración propia

Tipos de fármacos disponibles más comunes	Actividad farmacológica	Efectos secundarios principales	Vía de Administración	Pauta de tratamiento aproximada	Ejemplos de principios activos
Quimioterapia citotóxica	Destruye las células cancerígenas y algunas células sanas	Náuseas, vómitos, caída del cabello, pérdida del apetito, bajos recuentos sanguíneos, etc.	Intravenosa Intramuscular Subcutánea Oral	Unos 3-5 días, cada 3-4 semanas	Melfalán, Vincristina, Ciclofosfamida entre otros
Inhibidores del proteosoma	Detiene la propagación de células tumorales, mejorando el pronóstico del paciente	Con frecuencia, alteración del número de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos	Intravenosa Intramuscular Oral	Una o dos veces por semana durante dos semanas, con unos 10 días de descanso	Bortezomib
Agentes inmunomoduladores	Busca una nueva respuesta del sistema inmunológico	Aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos Riesgo de daño al sistema nervioso (provocando dolor)	Oral	Diariamente durante tres semanas, y una semana de descanso	Lenalidomida Pomalidomida Talidomida

**Anexo II:** Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión. Fuente: Elaboración propia

Referencia	ITEMS																T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Oechsle et Al. 20134	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,8	<b>E</b>
Coleman et Al. 2003	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	13	81,3	<b>MB</b>
Coleman et Al. 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	14	87,5	<b>MB</b>
Wijermans et Al. 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	12	75	<b>B</b>
Groeneveldt et al.2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	15	93,8	<b>E</b>
Boullosa et al. 2010	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	13	81,3	<b>MB</b>
Boullosa et al. 2013	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	12	75	<b>B</b>
T	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	2	3	4	3	4	3	2		

(T) total de ítems cumplidos.

(1) Criterio cumplido; (0) Criterio no cumplido

CM: Calidad metodológica (pobre ≤8 puntos; aceptable 9-10 puntos; buena 11-12 puntos; muy buena 13 -14 puntos; excelente ≥15.