

## Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006)

### Multiple myeloma in the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogota (1983-2006)

JAVIER SEGOVIA, MÓNICA DUARTE, JUAN GUILLERMO RESTREPO, CARLOS EUGENIO SAAVEDRA, RAFAEL ENRIQUE ANDRADE • BOGOTÁ, D.C.

#### Resumen

**Objetivo:** identificar la población de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) *de novo* que consulta a la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 1983 y 2006, con el fin de determinar las características clínicas, de laboratorio e imágenes.

**Pacientes y métodos:** se evaluaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple, durante el periodo de tiempo establecido.

**Resultados:** se identificaron 54 pacientes: 56% hombres, 26% menores de 50 años, edad media de presentación 58 años. El 44% de los pacientes ingresó por urgencias. El motivo de consulta fue dolor óseo en 46% seguido por dolor lumbar en el 43%. Estadio III a su ingreso 80%. Anemia fue el hallazgo más frecuente 70%, hipercalcemia 24%, y creatinina (>2,5 mg/dl) 20% y  $\beta$ 2 microglobulina elevada en 90%. El isotipo más frecuente fue IgG en 54% seguido de IgA en 26%. 35% de los pacientes con plasmocitos anormales en médula ósea (MO) > 50%.

**Conclusiones:** se encontró al momento del diagnóstico un estadio avanzado de la enfermedad con carga tumoral elevada, hay mayor incidencia en pacientes jóvenes y mayor compromiso renal que en estudios similares previamente publicado. Las características clínicas y los hallazgos de laboratorio, excepto por una mayor incidencia de IgM, son similares a los resultados publicados. Se deben realizar estudios similares a mayor escala para poder ubicar en un contexto real el impacto del mieloma múltiple en Colombia. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 276-281).

**Palabras clave:** mieloma múltiple, carga tumoral, compromiso renal.

#### Abstract

**Objective:** to identify the population of patients with new diagnosis of Multiple Myeloma (MM) that consults to the Fundación Santa Fe de Bogota between the years of 1983 to 2006, with the purpose of determine the clinical, laboratory and images features.

**Patients and methods:** review of patients chart with new diagnosis of Multiple Myeloma for the period of established time.

**Results:** 54 patients were identified: 56% were men, 26% were younger than 50 years, average age of presentation: 58 years, 44% of patients were admitted thru emergency room. The main reason for consultation was bone pain in 46% followed by lumbar pain in 43%. Stage III were diagnosed in the 80% of the population at the time of admittance. Anemia was the most frequent finding (70%), followed by hypercalcemia (24%) and creatinine [ $> 2,5$  mg/dl] (20%). An elevated  $\beta$ 2 mycroglobulin were found in 90%. The most frequent isotype was IgG in 54% followed by IgA in 26%; 35% of the patients has abnormal plasmocytes in bone marrow (BM) > 50%.

**Conclusions:** an advanced stage of the disease with elevated tumorlike load was present at the time of the diagnosis, with major incidence in young patients and greater renal compromise than in similar studies previously published. The clinical characteristics and the laboratory findings except by a greater incidence of IgM are similar to the previous published results. Similar studies to a greater scale are due to realize to be able to locate in a real context the impact of multiple myeloma in Colombia. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 276-281).

**Key words:** multiple myeloma, tumorlike load, renal compromise

Dr. Javier Segovia Gómez: Médico Internista, Universidad El Bosque; Dr. Mónica Duarte Romero: Hematóloga, Instituto de Oncología Carlos Ardilla Lülle - Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Juan Guillermo Restrepo: Hematólogo/Oncólogo, Instituto de Oncología Carlos Ardilla Lülle - Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Carlos Eugenio Saavedra: Departamento Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Facultad de Medicina Universidad de los Andes; Dr. Rafael Enrique Andrade: Departamento Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Facultad de Medicina Universidad de los Andes, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

Instituciones: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Instituto de Oncología Carlos Ardilla Lülle, Universidad Nacional de Colombia, Universidad de los Andes

Correspondencia: Dr. Javier Segovia Gómez, MD., Calle 99 No. 70B-82, Teléfono: 2536362, 5331076, Bogotá,

E-mail: jmsegoviagomez@gmail.com

Recibido: 24/VI/08 Aceptado: 26/XI/08

El mieloma múltiple (MM) (mieloma de células plasmáticas, mieloma plasmocítico, Enfermedad de Kahler) resulta de la proliferación clonal de células plasmáticas derivadas de las células B; es una enfermedad maligna, sistémica y a pesar de ser sensible a la radioterapia y a la quimioterapia es hasta el momento incurable (1, 2).

El MM es la neoplasia hematológica más frecuente después del linfoma no Hodgkin (LNH). En Colombia excepto por algunos datos aislados como el registro poblacional de cáncer en Cali, llevado por la Facultad de Salud de la Universidad del Valle (3), no hay datos respecto a las características de los pacientes con diagnóstico de MM, de igual forma no hay datos consolidados nacionales de su prevalencia o incidencia.

En el registro del Instituto Nacional de Cancerología (INC) los tumores malignos del sistema hematopoyético y reticuloendotelial representaron 6,9% del total de las neoplasias admitidas con diagnóstico nuevo durante el año 2001, de éstos 7,5% correspondían a casos de MM (4). Las muertes generadas por cáncer en Colombia representan el 15% de todas las muertes del país (5); en 2001 las neoplasias de origen hematológico representaron 8,6% de estas muertes, ubica al MM (0,9%) por debajo de las leucemias (mieloide y linfoide) y el LNH (2,3%) (6).

Aunque su impacto en la salud es bajo si se le compara con enfermedades más frecuentes como la patología cardiovascular (7), la incapacidad generada en pacientes en edad productiva y el elevado costo del tratamiento denota un impacto importante sobre la economía/salud (8), principalmente si se trata de un país en vía de desarrollo como el nuestro.

El caracterizar la población de pacientes con MM y correlacionar con el tipo de mieloma, es parte de una iniciativa global encabezada por la Fundación Internacional de Mieloma (*Internacional Myeloma Foundation*) para el entendimiento de esta patología de la cual nuestra institución es partícipe en Colombia (9).

La Fundación Santa Fe de Bogotá y el Instituto de Oncología Carlos Ardila Lülle llevan 23 años trabajando en la investigación y tratamiento de diferentes patologías oncológicas de origen hematológico, entre ellas el MM.

## Material y métodos

Se revisó la historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico de MM durante el 1o. de enero de 1983 a julio 31 de 2006. Las historias clínicas se identificaron mediante revisión de los archivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB), el Instituto de Oncología Carlos Ardila Lülle, los archivos de los servicios de patología e inmunología y la historia clínica digital. Se estudiaron las historias clínicas de pacientes en los que se realizó el diagnóstico nuevo de MM en nuestra institución.

El diagnóstico de MM se basa en un número incrementado de células plasmáticas en la médula ósea (> 10% de plasmocitos anormales) o prueba histológica de plasmocito-

ma asociado a un pico monoclonal (paraproteína o proteína M) en suero o en orina y/o la presencia de lesiones líticas óseas en los estudios imagenológicos (10).

Pacientes con reacciones plasmáticas dadas por enfermedad del tejido conectivo, enfermedad hepática, carcinoma metastático o infecciones crónicas son excluidos, al igual que pacientes con gamapatía monoclonal de significado incierto, plasmocitoma solitario y leucemia de células plasmáticas.

## Resultados

Se identificaron 137 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de MM, se revisaron 134 (97%) historias, las tres restantes se encontraban en un archivo fuera de la institución. Noventa historias clínicas eran de pacientes que habían sido diagnosticados en otra institución y no se contaba con los estudios iniciales. Los criterios de inclusión se cumplieron en 54 pacientes.

De estos 54 pacientes el 56% eran hombres, 26% de los pacientes eran menores de 50 años y 31% mayores de 65 años. La edad media de presentación fue 58 años por igual para hombres y mujeres. Sólo dos pacientes (3%) eran de origen afroamericano (Tabla 1).

## Antecedentes

Ningún paciente tenía antecedente personal de cáncer y la incidencia de cáncer en familiares en primer grado no era más alta que la de la población general. Un paciente tenía diagnóstico previo de plasmocitoma solitario. No hay antecedentes de gamapatía monoclonal de significado incierto.

## Clínica

El 44% de los pacientes ingresaron por urgencias, el motivo de consulta más frecuente fue el dolor óseo generalizado en 46%, seguido por el dolor lumbar que fue un 44%. El 39% de los pacientes tenían un tiempo de evolución menor de dos meses y 74% menos de seis meses (Figura 1).

Síntomas constitucionales como pérdida de peso y fatiga se presentó en 22% y 14%, respectivamente. Los trastor-

Tabla 1. Datos demográficos de 54 pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple.

Factor	Pacientes		
	No	%	
Edad	<40	2	4
	40-49	7	13
	50-59	11	20
	60-69	22	41
	70-79	9	17
	>80	3	6
	Promedio Rango	60	35-83
Sexo	Hombres		56
	Mujeres		44
Raza	Mestizos	52	97
	Afroamericanos	2	3

nos hematológicos como anemia fue motivo de consulta en 7% de la población. Los pacientes que consultaron por fatiga presentaban en promedio 9,8 mg/dl Hb y 69% de plasmocitos en médula ósea; mientras que los pacientes que consultaban por otros motivos, presentaban 12,1 mg/dl y 44% de plasmocitos. El 9% de los pacientes consultaron por síntomas neurológicos como parestesias o disminución de la fuerza en extremidades (Tabla 2).

**Laboratorios**

Anemia (concentración de Hb<12 g/dl) se encontró en 70% de los pacientes, considerada como severa (menor de 8 g/dl) en 46%, la anemia es usualmente normocítica (80-100 fL). La velocidad de sedimentación globular se encontraba >20 mm/h en 93%. Trombocitopenia (<150.000 mm<sup>3</sup>) en 37% usualmente entre leve y moderada (>50.000).

Los valores de creatinina, fosfatasa alcalina, deshidrogenada láctica (LDH) y ácido úrico se encuentran en la Tabla 3. La creatinina se encuentra elevada en 40% (>1,2 mg/dl) de los pacientes con una alta probabilidad de un daño severo (>2,5 mg/dl) en 50% de ellos. El 24% de los pacientes presentaba hipercalcemia (>10 mg/dl). La fosfatasa alcalina y la LDH fueron normales en 93% de los pacientes. Los valores de transaminasas (alaninoaminotrasferasa y aspartatoaminotrasferasa) son normales en los 54 pacientes.

La β2 microglobulina que actualmente es considerado junto con la albúmina uno de los marcadores pronósticos más importantes sólo se encuentra determinada en 20 pacientes, ya que su detección se inició como parte del seguimiento en la última década (11); del grupo de pacientes en el que fue detectada en 90% se encuentra elevada.

En cuanto a las proteínas séricas, la albúmina se encuentra disminuida en el 63% de los pacientes, la cuantificación de inmunoglobulinas tipo IgA, IgM e IgE se encuentran disminuidas en 43%, 70% y 83% de los casos, respectivamente.

**Imágenes**

Los reportes de las radiografía convencionales de cráneo y serie ósea demostraron anormalidades en 79% de los pacientes. Las lesiones líticas en cráneo fueron el hallazgo más frecuente, los hallazgos son generalizados (localizan lesiones óseas en huesos largos, pelvis y columna) en 58% de los casos.

**Médula ósea**

La infiltración de médula ósea fue mayor de 10% en 88% de los pacientes, entre 10 y 50% en 35% y una infiltración mayor de 50% de la médula ósea en 53%. De los cinco pacientes con compromiso menor a 10% había evidencia de lesiones líticas en dos de ellos y un paciente presentaba niveles de creatinina elevados. Los cinco pacientes tenían plasmocitos de características morfológicas tumorales.

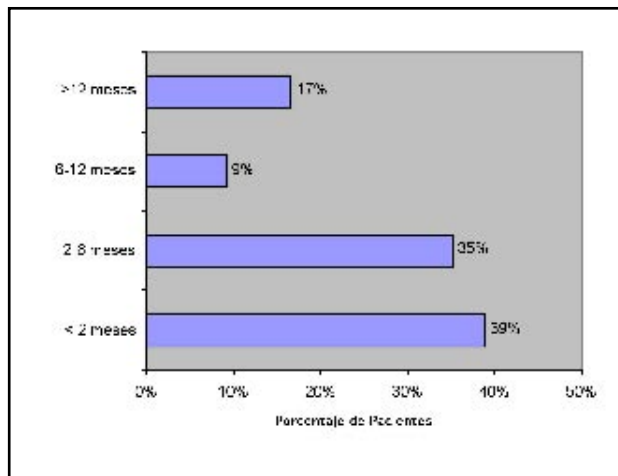


Figura 1. Distribución porcentual de 54 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según el tiempo de evolución de los síntomas.

Tabla 2. Distribución porcentual del motivo de consulta previo al diagnóstico de mieloma múltiple.

Síntomas	Porcentaje (%)
Dolor Óseo	46
Dolor Lumbar	44
Perdida de peso	22
Fatiga	14
Aparición de masa ósea	11
Trastorno Neurológico	9
Trastornos Hematológicos	7

Tabla 3. Datos de laboratorio de 54 pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple.

Laboratorio	No. Pacientes	(%)
Hemoglobina (g/dl)		
<8	25	46
8-12	13	24
>12 (normal)	16	30
Creatinina (mg/dl)		
<1,2 (normal)	32	60
1,2-2,5	11	20
>2,5	11	20
Fosfatasa alcalina (U/l)		
Normal	51	94
Elevada*	3	6
LDH (U/l)		
Normal	50	93
Elevado*	4	7
Calcio (mg/dl)		
8,6-10,3 (normal)	41	73
>10,3	13	24
Acido Úrico (mg/dl)		
2,6-6 (normal)	43	20
>6	11	80

\*Elevada se considera dos veces por encima de los rangos superiores del laboratorio: Fosfatasa alcalina (42-141 U/l) y LDH (<248 U/l).

**Isotipo de mieloma**

El isotipo más frecuentemente hallado es IgG en 54% de los pacientes, seguido por IgA con 26%, el isotipo no secretor e IgM con 13% y 7% respectivamente. La inmunoelectroforesis de proteínas en orina y suero detecto componente κ en 42% y un componente λ en 37%. La diferentes componentes M se observan en la Tabla 4. Se detectó enfermedad sólo de cadenas livianas en 6% de los pacientes analizados.

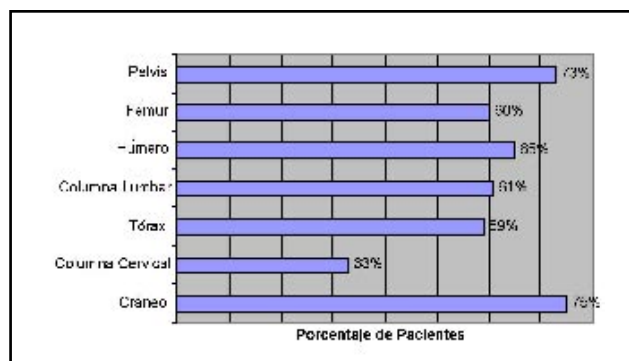


Figura 2. Distribución porcentual de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según hallazgos radiológicos.

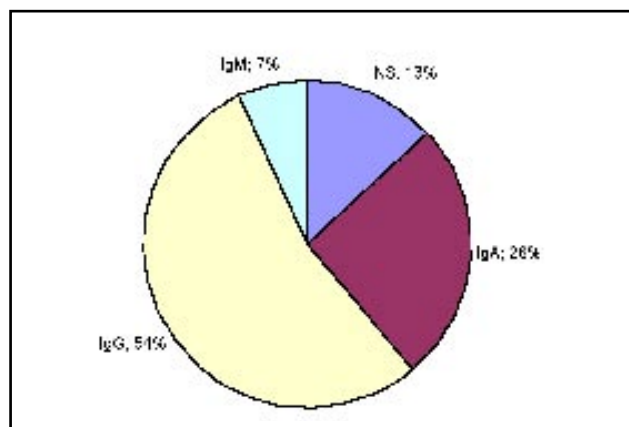


Figura 3. Distribución porcentual de 54 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según el tipo de inmunoglobulina.

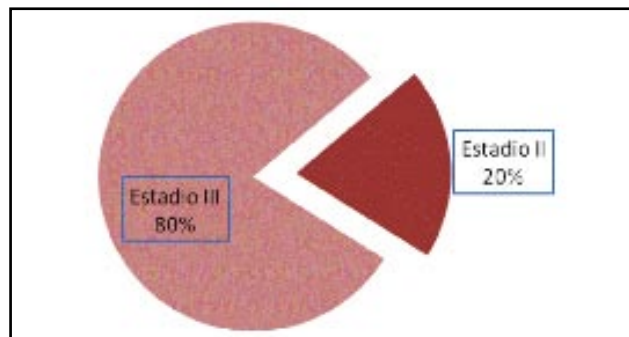


Figura 4. Distribución porcentual de 54 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según el estadio en el momento del diagnóstico-clasificación de Durie y Salmon.

La electroforesis de proteínas mostró pico monoclonal en 33% de las oportunidades y en 2% pico biclonal.

**Estadio**

Con base en los criterios de Durie & Salmon (12) se estadiaron los pacientes, esto por el hecho que la clasificación internacional de mieloma es relativamente reciente (13) y no todos los pacientes contaban con los laboratorios necesarios. De éstos 80% se encuentra en el momento del diagnóstico en estadio III, 23% en IIIb. No hay diferencias entre sexos

**Sobrevida y mortalidad**

No fue posible definir la sobrevida global debido a que 37% de los pacientes no ha tenido un control actualizado en la fecha de recolección de datos del estudio. 38% se encuentran en seguimiento por el servicio de hematología con un promedio de 49 meses (rango 3 a 132 meses). Se conoce el fallecimiento de 13 pacientes que corresponde al 25% de la muestra con un promedio de 15 meses desde el momento del diagnóstico (rango de 15 días a 60 meses).

**Discusión**

La población del estudio no es una muestra de la población de Bogotá, se trata de 54 casos de pacientes que consultaron a nuestro centro.

Aunque el promedio de edad de presentación se encuentra dentro de los datos descritos, en nuestro estudio encontramos un porcentaje elevado de pacientes menores de 50 años y una incidencia menor en mayores de 65 años, comparado con lo que se ha descrito en otras series donde la edad media se sitúa en los 60-65 años. Sólo 15% y 2% de los pacientes tienen menos de 50 y 40 años, respectivamente (14). En la población del estudio hay una tendencia a que la enfermedad sea más frecuente en hombres; sin embargo, los cruces con las diferentes variables no evidenciaron diferencias entre

Tabla 4. Tipo de proteína monoclonal de 54 pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple.

	No. Pacientes	(%)
IgG κ	14	54
IgG λ	11	
IgG NI	5	
<b>Total IgG</b>		
IgA κ	6	26
IgA λ	5	
IgA NI	2	
<b>Total IgA</b>		
IgM κ	2	7
IgM λ	2	
<b>Total IgM</b>		
<b>Cadenas Livianas</b>	3	6
<b>No Secretor</b>	4	7
NI : Cadena Liviana No identificada		

el comportamiento de la enfermedad, las características en laboratorios, imágenes o hallazgos en la médula ósea.

El hecho de que 44% de los pacientes lleguen por el servicio de urgencias está altamente relacionado con un estadio avanzado de la enfermedad, ya que ingresan por complicaciones agudas. Probablemente el comportamiento a largo plazo de la enfermedad no se modifique, pero sin duda son pacientes con una morbilidad más elevada y mayor deterioro de su calidad de vida debido a que no cuentan con el beneficio de la prevención secundaria (15, 16).

A pesar de encontrar en la literatura una alta prevalencia en personas mayores de 65 años de gamapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (17, 18), no hay datos respecto a este antecedente en nuestra población, posiblemente por un bajo registro asociado a baja sospecha clínica.

Los resultados de nuestro estudio evidencian que la mayoría de los pacientes llegan en estadios avanzados de la enfermedad, para explicar podríamos considerar diferentes posibilidades: (1) la baja sospecha clínica lo que hace que los pacientes sean remitidos a otras especialidades (como ortopedia y terapia física) haciendo el diagnóstico más tardío. (2) que en nuestros pacientes el curso de la enfermedad es más indolente y eso permite una progresión silenciosa o por el contrario (3) es una entidad más agresiva de lo usual y que los tiempos de progresión no sean muy prolongados.

El identificar el isotipo de mieloma que predomina nos permite aproximarnos al comportamiento clínico y en un futuro a su tratamiento (19, 20). El porcentaje de pacientes con isotipos IgG, IgA son similares a los descritos en la literatura. Tenemos un registro en nuestra población con aumento en la incidencia de IgM de 7%, comparado con series internacionales que se encuentran por el orden de 1%. Estamos seguros de que se trata de MM y no de enfermedad de Waldstrom ya que  $\frac{3}{4}$  pacientes presentaban lesiones óseas y el cuarto se trataba de un mieloma con pico biclonal. No conocemos la incidencia de IgD ni de IgE ya que no la tipificamos, pero en otros estudios su incidencia es menor del 1% en ambos tipos (21).

La enfermedad de cadena livianas es menos frecuente (7 vs 20%) que en otras series (14). Identificamos una alta incidencia de mieloma no secretor, pero algunos de ellos se diagnosticaron hace más de 20 años cuando no se contaba con métodos de identificación más sensibles y posiblemente

la gran mayoría de éstos como ha pasado en otras series publicadas, correspondan a enfermedad de cadena livianas.

Consecuentemente con la presentación de los pacientes en estadios avanzados encontramos una mayor incidencia de falla renal en el momento del diagnóstico. Aunque el número de pacientes es pequeño, se evidencia una diferencia importante en los diferentes isotipos de cadena pesada con compromiso renal más frecuente para IgA e IgG, donde 50% de los pacientes con este isotipo se encuentran afectados (Tabla 5).

Como se esperaba, la anemia es el hallazgo de laboratorio más frecuente (22). Fue más alta la prevalencia en pacientes con isotipo IgA en quienes se encontró anemia en 71% de los pacientes comparado con 56% en isotipo IgG o 25% en IgM. Sin embargo, síntomas relacionados con la anemia como la fatiga o su hallazgo incidental en laboratorios de rutina no fue la principal causa del motivo de consulta inicial de los pacientes (23). En la biopsia de médula ósea se encontraron altas tasas de carga tumoral, sin evidencia de células neoplásicas circulantes en los hemogramas. No contamos con resultados de citogenética que nos permita identificar pacientes de alto riesgo y evaluar si hay anomalías que caractericen a nuestra población.

Algunos laboratorios como la fosfatasa alcalina, el ácido úrico y las pruebas de función hepática se encontraron normales en más de 80% de los pacientes y en aquéllos que era anormal no tuvo inferencia sobre la conducta. Consideramos que este tipo de laboratorios no deben hacer parte del estadio inicial de la enfermedad y sólo se deben solicitar frente a la sospecha de algún trastorno específico asociado.

La cuantificación de proteínas totales/albumina, es el laboratorio más económico que permite hacer seguimiento; sin embargo, periódicamente es necesario hacer seguimiento con inmunoglobulinas en suero para cuantificar la proteína M, de una forma más específica.

La radiografía simple es el examen de elección (24) con identificación de lesiones óseas en más de 80% de los casos; aunque las lesiones líticas son el hallazgo más frecuente, otros estudios realizados para tal fin, han descrito que la osteoporosis, osteopenia o la identificación de fracturas patológicas pueden ser el único hallazgo radiológico, pero la interpretación de osteoporosis u osteopenia en la radiografía simple es subjetiva; otras técnicas radiológicas como tomografía y resonancia nuclear magnética han mostrado utilidad clínica en casos específicos cuando hay sintomatología localizada que no se explica con los hallazgos de la radiografía simple (25, 26).

Las altas tasas de falla renal y cargas tumorales elevadas en el momento del diagnóstico se ven reflejadas en costos elevados por el requerimiento de intervenciones de mayor complejidad como hemodiálisis, intervenciones quirúrgicas ortopédicas de emergencia, radioterapia y en muchos casos una mayor incapacidad.

Los pacientes de los cuales disponemos de los datos de mortalidad fallecieron por sepsis, lo que refleja la fragilidad

**Tabla 5.** Distribución porcentual de 54 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según el tipo de cadena pesada y su relación con la presencia de anemia y niveles anormales de creatinina.

	Creatinina >1,2 mg/dl	Hemoglobina <12 mg/dl
IgA	50%	71%
IgM	25%	25%
IgG	52%	56%
NS*	33%	57%
*NS: no secretor		

inmunológica secundaria a la enfermedad y al tratamiento (27). En series anteriores y hasta la década pasada, a pesar de mayores opciones terapéuticas y diagnósticas, no hay impacto en la supervivencia en los pasados 40 años (14, 28). Estas series tomaron datos de pacientes antes que se instaurara la quimioterapia a altas dosis más el trasplante de médula ósea (1965-1961, 1985-1998) como tratamiento estándar y que se contara con manejos de soporte más avanzados. Actualmente el uso de inhibidores de proteasoma e inmunomoduladores son tratamientos que permiten periodos de disminuir el tiempo de progresión de la enfermedad.

Los tratamientos iniciales no fueron comparables ya que éstos evolucionan de acuerdo con el momento de presentación de la enfermedad; sin embargo, se cuentan con guías muy claras y se puede decir que el tratamiento es uniforme en el contexto de los diferentes intervalos de tiempo.

### Conclusiones

En nuestros pacientes el MM es una enfermedad que se diagnostica en personas más jóvenes y frecuentemente en etapas avanzadas de su evolución.

En nuestro medio contamos con todas las herramientas necesarias para diagnosticar y hacer seguimiento de acuerdo con las guías internacionales; sin embargo, mayor sospecha diagnóstica junto con una evaluación adecuada constituyen las herramientas iniciales para lograr impactar sobre la enfermedad. La disponibilidad actual de metodologías moleculares como el FISH y la posibilidad de precisar el diagnóstico y hacer seguimiento a los pacientes con citometría de flujo, sin lugar a duda permitirá complementar algunas de las deficiencias que tenemos en nuestro medio con los estudios de citogenética de alta resolución.

La intervención temprana tiene impacto directo sobre la calidad de vida de los pacientes y sobre los recursos económicos destinados a la salud.

Se deben realizar estudios similares a mayor escala para poder ubicar en un contexto real el impacto del MM en nuestro país.

### Referencias

- Kyle RA, Rajkumar SV. Cecil Textbook of Medicine. 22ª Ed. Philadelphia: Editorial Saunders; 2004.p.1184-95.
- Anderson K, Alisina M, Bensinger W, Biemann JS, Chanan-Khan A, De Castro C. NCCN Multiple Myeloma Practice Guidelines Panel. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology - V.1.2006. [consultado 2006 agosto]. Disponible en: <http://www.nccn.org/>
- Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Departamento de Patología. Facultad de Salud, Universidad del Valle. [consultado 2006 agosto]. Disponible en: <http://rtpcc.univalle.edu.co>
- Piñeros M, Pardo C, Cantor L, Hernández G, Martínez T, Pérez N, et al. Registro Institucional de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado. Resultados Principales, Año 2001. *Rev Col Cancerol* 2002; **6**: 4-49
- Rodríguez J. Descripción de la Mortalidad por Departamentos. Colombia Año 2000. Centro de proyectos para el desarrollo, ASS/DT 016-05.
- Ochoa F, Montoya L. Mortalidad por cáncer en Colombia 2001. *Revista CES Medicina* 2004; **18**: 19-36
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2003.
- Moeremans K, Annemans L. An update: health economics of managing multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; **42**:1684-91
- International Myeloma Foundation. [consultado 2006 agosto 20]. Disponible en: <http://www.myeloma.org>
- Smith A, Wisloff F, Samson D; UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; **132**: 410-51.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; **80**: 733-7.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1995; **36**: 842-54.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3412-20.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 21-34.
- Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003; **4**: 284-92.
- Smith MR. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. *Cancer Treat Rev* 2005; **31**: 19-25.
- Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 1671-83.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; **134**: 573-89.
- Bogen B, Ruffini PA, Corthay A, Fredriksen AB, Frøyland M, Lundin K, et al. Idiotype-specific immunotherapy in multiple myeloma: suggestions for future directions of research. *Haematologica* 2006; **91**: 941-8.
- Kwak LW, Thielemans K, Massaia M. Idiotypic vaccination as therapy for multiple myeloma. *Semin Hematol* 1999; **36**: 34-7.
- Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, Harousseau JL, Bataille R. Intergroupe Francophone du Myélome. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood* 2003; **101**: 1570-1.
- Ludwing H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004; **2**: 233-41.
- Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma* 2003; **4 Suppl 1**: S23-9.
- Mulligan ME. Imaging techniques used in the diagnosis, staging, and follow-up of patients with myeloma. *Acta Radiol* 2005; **46**: 716-24.
- Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA, Beabout JW. Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 1985; **154**: 483-6.
- Joffe J, Williams MP, Cherryman GR, Gore M, McElwain TJ, Selby P. Magnetic resonance imaging in myeloma. *Lancet* 1988; **1**: 1162-3.
- Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; **138**: 563-79.
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; **330**: 484-9.