

Enfermedad ósea en el mieloma múltiple

Mauricio Contte, Sebastián Isnardi, Yamila Sieza

Servicio de Hematología. HIGA "Gral. San Martín", La Plata, Argentina.

Correspondencia: Sebastián Isnardi,

Servicio de Hematología HIGA "San Martín",

Calle 1 y 70, La Plata CP 1900.

Teléfono (0221) 4251717 int. 306

e-mail: sebastianisnardi@hotmail.com



ARTÍCULO
ORIGINAL

Monografía realizada en la carrera de médico especialista en
hematología de la Sociedad Argentina de Hematología

Fecha de recepción: 7/10/09

Fecha de aprobación: 29/10/09

HEMATOLOGIA, Vol. 14 N° 2: 29-40

Mayo-Agosto, 2010

Palabras clave: Mieloma, Patología ósea en mieloma, Lesiones líticas

Key words: Myeloma, Bone disease, Lytic lesions

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea que lleva a la destrucción del hueso y a fallo medular. La mayoría de los pacientes con MM presentaran compromiso óseo al diagnóstico o en algún momento durante el curso de la enfermedad. La afección ósea es una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes, por lo que su correcta evaluación y manejo constituye un pilar fundamental en el tratamiento del MM.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

El MM constituye el 10% de las neoplasias hematológicas¹ y la gran mayoría de los pacientes con MM desarrollarán enfermedad ósea, la cual puede provocar fracturas patológicas, osteoporosis, dolor óseo, síndrome de compresión medular e hipercalcemia.

El dolor lumbar es el síntoma más frecuente. Se presenta al momento del diagnóstico en el 58% de los pacientes. Aparece durante los 6 meses previos al diagnóstico en el 73% de los pacientes². Suele predominar en la región lumbar, y puede ser de inicio

brusco (asociado a microfracturas) o crónico, y generalmente precipitado por los movimientos.

La radiología convencional es anormal en el 79% de los pacientes al momento del diagnóstico. Lesiones líticas se encuentran en el 67% de los casos, y aproximadamente un 20% tienen osteoporosis, fracturas patológicas o fracturas vertebrales. Los sitios más frecuentemente afectados son el esqueleto axial, cráneo, costillas, parte proximal de húmero y fémur. En el 21% de los pacientes sin anomalías radiográficas al diagnóstico las lesiones generalmente se desarrollan durante el seguimiento. De este modo, el 84% desarrollarán lesiones esqueléticas en algún momento durante el curso de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la tasa de fracturas esperada según sexo y edad, los pacientes con MM tienen un riesgo nueve veces mayor de presentarlas, siendo principalmente vertebrales y costales. Estos pacientes presentan un incremento del 20% en el riesgo de muerte^{4,5}.

La hipercalcemia sigue siendo la complicación metabólica más frecuente y la excesiva osteólisis juega un rol principal en su patogénesis. Ocurre en un tercio de los pacientes y su presentación clínica varía dependiendo del nivel de calcio iónico en sangre desde asintomática hasta formas clínicas que comprometen la vida⁶.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

La expansión de las células plasmáticas malignas provoca enfermedad ósea destructiva. El daño óseo

progresivo es la complicación más severa, siendo responsable de la mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con MM⁷.

Las células del mieloma se hallan en estrecha asociación con los sitios de resorción ósea. Las interacciones entre las células del mieloma, los osteoclastos (OC), los osteoblastos (OB), los fibroblastos y las células del estroma son cruciales para que se desencadene la enfermedad ósea.

Los pacientes tienen un remodelamiento óseo anormal. Se sabe que la destrucción mediada por los OC se encuentra incrementada, y concomitantemente se observa una reducción en la formación de hueso por los OB⁸, lo que conduce a un desequilibrio, con un aumento en la resorción y disminución de la formación ósea. Como consecuencia, las lesiones son puramente osteolíticas.

Las células plasmáticas malignas favorecen la osteólisis, ya que estimulan el reclutamiento, la diferenciación y la activación de los progenitores osteoclastos dentro de la médula ósea, y promueven la interacción de éstos con las células del estroma a través de varios factores osteoclastos⁹.

Algunas de las moléculas involucradas en la fisiopatología son el Receptor del activador del factor nuclear κ B (RANK), RANK-ligando (RANKL), Osteoprotegerina (OPG), Proteína inflamatoria macrofágica 1 α (MIP 1- α), Dickkopf (Dkk1) y citoquinas como la interleuquina-6 (IL-6), IL-1 β y la IL-11.

Aumento de la actividad osteoclastica en el MM

En el MM las células mielomatosas se ubican adyacentes a los OC, y éstos últimos no están aumentados en áreas libres de células neoplásicas.

Las células del MM se encuentran adheridas a las células del estroma de la médula ósea a través de la integrina VLA-4 (integrina α 4 β 1) que interactúa con una molécula de adhesión de las células del estroma (VCAM-1). La adherencia entre las células neoplásicas, las células del estroma y los OB aumenta la producción del RANKL, del factor estimulante de colonias macrofágico (M-CSF) y de otras citoquinas que activan a los OC (IL6, IL11, IL1, TNF, MIP-1 α)¹¹.

RANK/RANKL/OPG

La identificación del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y de los miembros de la superfamilia de los receptores del TNF (que incluyen RANKL, RANK y OPG), así como su relación con la formación y la activación de los OC, ha permitido entender algunos aspectos de los mecanismos involucrados en la enfermedad ósea del MM.

Existe una variante de RANKL unido a membrana plasmática y una variante secretada como molécula

soluble. El RANKL unido a membrana plasmática se expresa en OB, en células del estroma de la médula ósea y en las células T activadas. El RANKL soluble es secretado directamente por células del estroma.

El RANK tiene alta expresión en progenitores osteoclastos y en OC maduros. Después de la unión entre el RANK y el RANKL se ponen en marcha múltiples vías de señales intracelulares que involucran al NF- κ B y a JUN N-Terminal Kinasa (JNK) estimulando la proliferación, diferenciación y activación de los OC¹².

La OPG es una proteína perteneciente a la superfamilia de los receptores del TNF. La OPG es un receptor soluble secretado por las células del estroma y por OB. Se une al RANKL evitando la unión de éste con el RANK, resultando en la inhibición de la resorción ósea. El rol de estas proteínas se demostró *in vivo* en estudios donde ratones carentes de RANK o RANKL desarrollaban osteopetrosis¹³. Por otro lado, los ratones carentes de OPG presentaban severa osteoporosis¹⁴.

En pacientes con MM la relación RANKL/OPG se encuentra alterada, con aumento del RANKL y disminución concomitante de la OPG. Esto sugiere que hay un aumento en la expresión del RANKL en células del estroma, en OB y en células del MM. Estudios *in vitro* demostraron que la expresión del RANKL por células del MM puede promover la resorción ósea¹⁵.

Las células del MM no expresan ni liberan OPG, pero interactúan con las células del estroma y los OB para reducir las concentraciones de OPG liberadas por éstas células.

La relación RANKL/OPG aumentada se correlaciona con la extensión del daño óseo, con un aumento de los marcadores de resorción ósea y una disminución de la supervivencia¹⁶. Esto sugiere que la vía RANK/RANKL/OPG es el mediador más importante en la enfermedad ósea del MM.

El papel que desempeña el sistema RANK/RANKL/OPG se ha demostrado en estudios *in vivo* donde se utilizó OPG recombinante (OPGr). La administración de OPGr a ratones con MM evitó el desarrollo de lesiones líticas y disminuyó el número de OC en la médula ósea¹⁷ (Figura 1).

Proteína inflamatoria macrofágica 1 α (MIP-1 α)

La MIP-1 α pertenece a una familia de quemoquinas que provocan quimioatracción y activación de fagocitos. También contribuye al reclutamiento y a la diferenciación de los OC.

La MIP-1 α es sintetizada y secretada por las células del mieloma¹⁸ y actúa directamente estimulando la formación y diferenciación de los OC a través de los receptores CCR1 y CCR5, los cuales se encuentran expresados en los OC¹⁹.

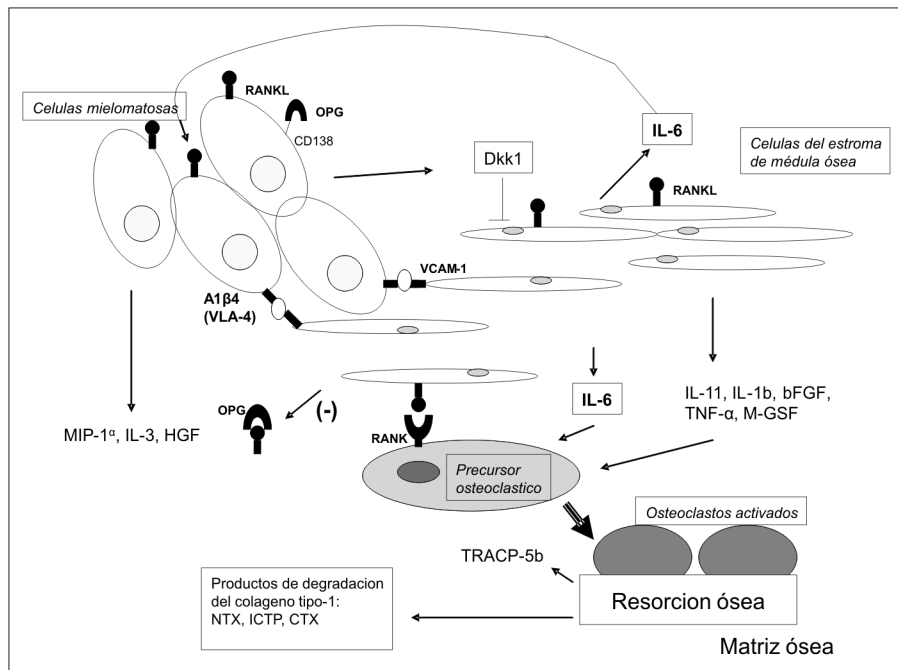


Fig. 1.- Las células del MM se adhieren a las células del estroma a través de VLA-4/VCAM1. Esta unión favorece la expresión de RANKL, y liberación de varias citoquinas, las cuales estimulan la actividad osteoclastica. Además se inhibe la producción de OPG. Modificado de Terpos E, et al.¹⁹

Por otro lado, favorece la interacción entre las células del mieloma y las células del estroma con aumento de la expresión del RANKL, estimulando la destrucción ósea. Estudios recientes han demostrado que pacientes con concentraciones elevadas de MIP-1 α suelen tener enfermedad ósea más severa y menor supervivencia²⁰.

IL-6

La IL-6 es producida principalmente por células del estroma medular y es un factor de crecimiento para las células del MM y para los OC, inhibiendo la apoptosis de los mismos¹⁹. Los niveles séricos de la IL-6 y de su receptor están aumentados en el MM.

Se ha observado que la concentración sérica de la IL-6 tiene estrecha relación con la actividad de la enfermedad, se detectan altos títulos en el momento del diagnóstico, bajan en la remisión y vuelven a aumentar a la recaída²¹.

Inhibición de la actividad osteoblástica en el mieloma múltiple

Actualmente se reconoce que la reducción de la osteogénesis juega un rol importante en la enfermedad ósea del MM, la cual resulta en la incapacidad para reparar las lesiones osteolíticas que ocurren debido al aumento de la actividad osteoclastica⁸.

Cuando los pacientes obtienen remisión completa de su enfermedad las lesiones líticas persisten²².

La exposición crónica a altos niveles de citoquinas inflamatorias como el Interferón gamma (IFN- γ) y el TNF- α , aumenta la susceptibilidad de los OB a la apoptosis. Por otra parte las células del MM favorecen la apoptosis de los OB en estadios tempranos.

Señalización Wnt.

La vía de señalización Wnt tiene un rol clave en la regulación de la formación ósea⁸. Es importante en el crecimiento, diferenciación y función de los OB. La activación de las vías de señalización Wnt comienza cuando la proteína Wnt se une a miembros de la familia de receptores *Frizzled* (FZD). El complejo Wnt/FZD se une a moléculas de membrana relacionadas a proteínas de baja densidad 5 o 6 (PRL)¹⁰. Esto resulta en una desfosforilación y estabilización de la β -catenina que se localiza en el núcleo, lo cual conduce a un aumento de la expresión de genes vinculados con el ciclo celular, la diferenciación y la regulación de estructuras de membrana relacionadas con la forma celular en los osteoblastos¹¹.

Existen dos clases de antagonista extracelulares de la vía de señalización Wnt: *Secreted frizzled related protein* (sFRP) y el factor inhibidor Wnt (Dkk1).

Mutaciones inactivantes de PRL5 evitan la unión del DKK1 a Wnt, lo que resulta en un síndrome pseu-

doglioma-osteoporosis. Mutaciones “activadoras” de PRL5 provocan un síndrome hereditario de alta densidad ósea^{23,24} (Figura 2).

Dkk1

El aumento de la producción de Dkk1, un inhibidor de la diferenciación osteoblástica, por las células mielomatosas está asociado con la presencia de lesiones osteolíticas en pacientes con MM²⁵.

El Dkk1 inhibe ésta vía de señalización uniéndose al receptor LRP 5 o 6, impidiendo la activación del complejo Wnt/FZD-LPR5-6. Esto sugiere que la vía de señalización Wnt tiene un rol en la inhibición de la diferenciación de los OB en el MM.

IL-3

La IL-3 actúa como un mediador con doble función: por un lado aumenta la formación de OC, y por otro inhibe indirectamente la diferenciación de los OB²⁶.

IL-7

La IL-7 bloquea la diferenciación de los OB en estadios tempranos y tardíos. Además inhibe la actividad de Runx2, un importante factor de transcripción osteoblástico.

Runx2/Cbfa1

Runx2/Cbfa1 es un factor de transcripción que actúa promoviendo la formación y la diferenciación de los OB. Las células del MM inhiben directamente la actividad del Runx2/Cbfa1 a través de la interacción célula-célula (mediada por diferentes moléculas de adhesión: VLA-4/VCAM-1) e indirectamente a través de la producción de IL-7, llevando así a una reducción en la diferenciación de los OB²⁷.

MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO

La radiografía convencional no puede reflejar la actividad de la enfermedad ósea durante el tratamiento. Por lo tanto serían necesarios marcadores bioquímicos para evaluar con mayor exactitud la dinámica de la enfermedad en el hueso.

Marcadores urinarios y séricos de destrucción ósea

La mayoría de los marcadores de resorción ósea miden los productos de degradación del colágeno²⁸.

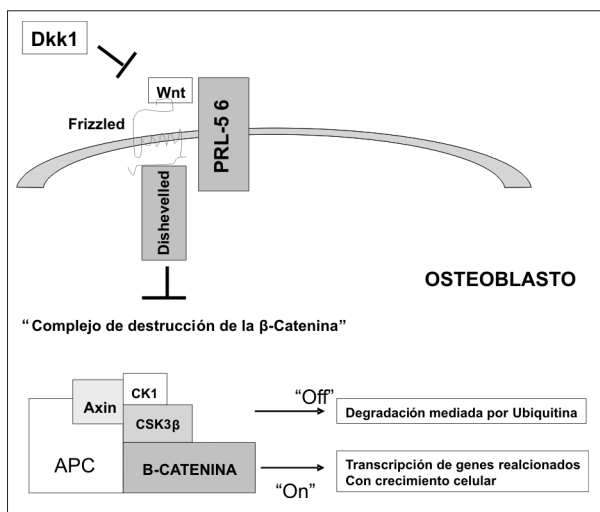


Fig. 2.- Wnt se une a Proteínas Frizzled y PRL5-6, y a través de proteínas multi-módulo involucradas en la vía Wnt (dishevelled), se evita la degradación de la β-Catenina por el "Complejo de destrucción de la β-Catenina", lo que conduce a la transcripción de genes relacionados con el crecimiento celular. En presencia de Dkk1, que compete con PRL5-6, esto último no ocurre. Se produce la destrucción mediada por proteosomas de la β-Catenina. Modificado de Pinzone, et al.¹⁰

Los productos de degradación del colágeno tipo I, piridinolina (PYD), deoxipiridinolina (Dpd) y el telopéptido amino-terminal (Ntx) pueden ser medidos en orina. El telopéptido carboxilo-terminal (ICTP) puede ser medido en suero.

ICTP sérico y Ntx urinario son los marcadores más sensibles para estimar el incremento de la resorción ósea en los pacientes con MM^{29,30}, y quizá sean clínicamente útiles para identificar aquellos pacientes con alto riesgo de progresión de enfermedad³¹. Sin embargo, la utilidad clínica de éstos marcadores es limitada. Actualmente para el tratamiento de la afección ósea están disponibles agentes antiresortivos (bisfosfonatos) y no se recomienda la utilización de marcadores bioquímicos de metabolismo óseo para monitorear el uso de dichas drogas.

Marcadores de formación ósea

La Osteocalcina y la Fosfatasa alcalina específica de hueso (FALh) son los parámetros de actividad osteoblástica más ampliamente utilizados. Ambas determinaciones se realizan en suero.

Altos niveles de FALh se correlacionan con mayor riesgo de sufrir un evento óseo en pacientes con MM. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre los niveles de éste marcador y la progresión de enfermedad ósea³². En la actualidad no se recomienda el uso de marcadores de formación ósea en la práctica clínica³³.

Nuevos marcadores del metabolismo óseo

Recientemente se ha investigado el valor de OPG como marcador osteoblástico, y de RANKL como indicador de función osteoclástica. Los pacientes con MM y enfermedad ósea activa muestran niveles superiores de RANKL comparados con aquellos que alcanzaron remisión. En éstos últimos también se observó niveles elevados de OPG, comparado con el primer grupo⁹.

Las nuevas publicaciones muestran que los niveles séricos de Dkk-1 se correlacionan con la extensión de la enfermedad ósea en el MM³⁴.

ESTUDIOS POR IMÁGENES EN LA ENFERMEDAD ÓSEA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El rol de las imágenes en el MM incluye la evaluación de la extensión de la enfermedad al diagnóstico, la identificación y caracterización de las complicaciones (fracturas patológicas, compromiso neurológico, etc) y probablemente tengan un lugar en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Radiología convencional

El examen radiológico convencional sigue siendo el método estándar para evaluar el compromiso óseo de pacientes con MM al diagnóstico. Sin embargo tiene baja sensibilidad y especificidad, demostrando enfermedad lítica cuando más del 30% del hueso trabecular ha sido perdido.

Tomografía Axial Computada (TAC)

La TAC tiene mayor sensibilidad que las radiografías convencionales para detectar lesiones líticas pequeñas. Frecuentemente define el compromiso respecto de áreas sospechosas en las radiografías convencionales y puede ser de ayuda para planificar la radioterapia y un eventual procedimiento quirúrgico.

Resonancia Nuclear Magnética (RNM)

La RNM es la técnica de elección para la evaluación de la columna vertebral en pacientes con MM asintomáticos, o en pacientes que se presentan con síntomas neurológicos sugestivos de síndrome de compresión medular o radicular³⁵. Tiene una sensibilidad del 92% para la detección de lesiones líticas en columna lumbo-sacra, siendo superior a cualquier otro método de imágenes³⁶.

En individuos con MM asintomático la RNM muestra un patrón anormal en el 30% de los pacientes. La presencia de compromiso óseo en éstos

pacientes está asociada a progresión temprana de la enfermedad³⁶.

Además brinda información acerca del patrón de compromiso de la médula ósea (focal, difuso o mixto). El patrón de compromiso focal es el más frecuente, encontrándose en más del 50% de los pacientes. El 25% de los pacientes presentan un patrón de compromiso difuso, el cual fue asociado a características de la enfermedad más avanzada. Este patrón se asocia a menor sobrevida a largo plazo³⁷.

Tomografía por Emisión de Positrones y fusión con Tomografía Computada: (PET/TC)

PET/TC mostró superioridad comparado con la radiografía convencional. Tiene una sensibilidad para detectar compromiso óseo al momento del diagnóstico del 72%. Es menos sensible que la RNM para demostrar compromiso en columna (59%), fundamentalmente cuando la vértebra presenta un patrón de compromiso difuso³⁸. En pacientes con lesiones líticas en cráneo demostradas por radiología, el PET/TC puede dar falsos resultados negativos. Estos hallazgos son consistentes con la dificultad del PET/TC para revelar lesiones en cráneo, debido a la alta captación fisiológica del trazador en el cerebro adyacente³⁹.

La densitometría mineral ósea (DMO) y la gammagrafía con tecnecio⁹⁹ no son recomendadas en la evaluación de estos pacientes³⁵.

Sobre la base de estos resultados, los cuales necesitan ser confirmados, el PET/TC corporal total, la RNM de columna vertebral y eventualmente las radiografías de cráneo podrían ser propuestos en el futuro como métodos estándar para la detección de enfermedad ósea en pacientes con diagnóstico reciente de MM³⁸.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Analgesia

El tratamiento global de la enfermedad tiene entre otros objetivos aliviar el dolor. Debe evaluarse correctamente en cada caso, utilizando escalas apropiadas, para poder ofrecer el tratamiento más conveniente en cada situación⁴⁰. En la mayoría de los pacientes se puede lograr analgesia eficaz utilizando medicación por vía oral. Es preferible la estrategia propuesta por la Organización Mundial de la Salud que utiliza un sistema escalonado de tres pasos para el manejo del dolor asociado al cáncer⁴¹, comenzando con antiinflamatorios no esteroideos –con mucha precaución ante

la eventual falla renal- y posteriormente distintos tipos de opioide.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos estables del pirofosfato inorgánico, con alta afinidad por el hueso mineral, capaces de inhibir la resorción ósea mediada por osteoclastos⁴². La estructura de los bisfosfonatos se basa en la del pirofosfato. Mientras que éste último presenta dos grupos fosfatos unidos por un puente fosfoanhídrido (estructura P-O-P), que lo hace sumamente inestable, los bisfosfonatos presentan un núcleo formado por dos grupos fosfonatos unidos por un puente fosfoéster a un átomo de carbono central (llamada estructura P-C-P), siendo éste tipo de unión altamente resistente a la hidrólisis y a la acción enzimática⁴³.

Las diferentes modificaciones de las cadenas laterales permiten el desarrollo de distintas moléculas, con variables potencias antiresorción (Figura 3).

Los *bisfosfonatos de 1° generación* (etidronato y clodronato) no contienen nitrógeno, y se incorporan a vías metabólicas como análogos no hidrolizables del ATP, inhibiendo las vías enzimáticas intracelulares dependientes de ATP.

Los *bisfosfonatos de 2° generación* (alquil-amino-bisfosfonatos: pamidronato, alendronato e ibandronato) interfieren en la vía metabólica del mevalonato, inhibiendo a la enzima farnesil-difosfonatosintetasa y evitando la síntesis de compuestos isoprenilados, los cuales son esenciales en la actividad de guanidinas trifosfatasa (GTPasas). Esto implica la desregulación de varios intermediarios involucrados en la

prenilación de moléculas intracelulares activas en el ciclo celular y otras funciones como Ras, Rho y Rac. Estas últimas moléculas participan en los procesos de proliferación celular, sobrevivencia y organización del citoesqueleto. Esta situación conduce a defectos en la actividad osteoclastica, y además favorece la apoptosis⁹ (Figura 4).

Los *bisfosfonatos de 3° generación* (heterocíclicos y con nitrógeno: risendronato, zoledronato) actúan como los anteriores pero su estructura les confiere mayor potencia^{44,45}.

Todos los bisfosfonatos tienen mala absorción cuando se administran por vía oral⁵⁶, aunque el clodronato alcanza niveles terapéuticos cuando se administra por esta vía.

Entre el 20 y el 50% del bisfosfonato plasmático se deposita en el hueso, el 1% se excreta por la bilis, y el resto se elimina a través de los riñones. Existen considerables diferencias entre los bisfosfonatos respecto de su eliminación. El tiempo de vida media de los bisfosfonatos en el tejido renal varía desde 24 hs (ibandronato) hasta 200 días (zoledronato). Estas discrepancias implican diferencias en los patrones de toxicidad que deben tenerse en cuenta⁴⁶.

La eficacia de clodronato, pamidronato y zoledronato en la prevención de eventos óseos ha sido evaluada en varios estudios randomizados. Menos datos existen respecto de ibandronato u otros bisfosfonatos.

Etidronato

Dos estudios evaluaron la utilidad clínica del etidronato en el MM, en ambos se administró por vía

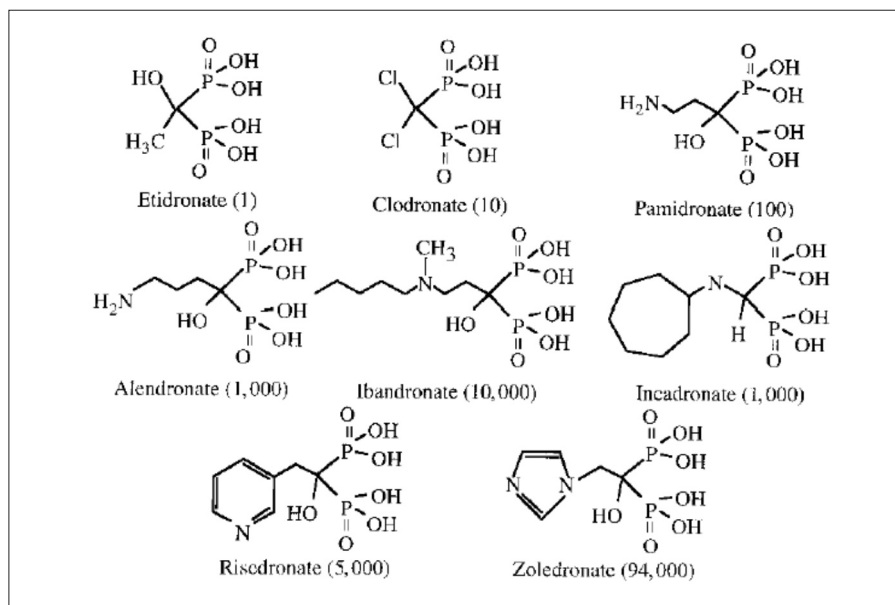


Fig. 3.- Estructuras y potencias relativas antiresorción⁴²

oral y se comparó con placebo. No se demostraron beneficios con su utilización^{47, 48}.

Clodronato

Por vía oral a una dosis diaria de 2.4 gr/día por 24 meses se ha comprobado una reducción en el 50% de la progresión de lesiones osteolíticas, disminución del dolor y del calcio urinario y sérico, comparado con placebo. La diferencia estadísticamente significativa se establece solamente respecto de la progresión de lesiones óseas osteolíticas (24% vs. 12%, p=0.026)⁴⁹. Resultados similares se han encontrado con dosis de 1.6 gr/día⁵⁰. Ningún estudio ha mostrado beneficios en la sobrevida a largo plazo.

Ibandronato

No se ha demostrado en estudios randomizados eficacia en reducir eventos óseos frente al placebo⁵¹. En un estudio comparativo frente a pamidronato, éste último mostró resultados superiores respecto de reducción en marcadores óseos⁵².

Pamidronato

Se administra por vía endovenosa, 90 mg en infusión de 3-4 horas, mensualmente. En estudios randomizados frente a placebo ha

demostrado reducir el número de eventos óseos, los episodios de hipercalcemia y el dolor asociado a la enfermedad ósea^{53,54}. Los pacientes estaban recibiendo quimioterapia de modo concomitante. El tiempo hasta el primer evento óseo (fractura patológica, necesidad de radioterapia o compresión medular) es significativamente superior en los pacientes tratados con pamidronato, y además el porcentaje de pacientes con un evento óseo a 10 meses fue de 55% en la rama placebo contra 30% en la rama pamidronato (p= 0.001).

Es estadísticamente significativa la ventaja del pamidronato en lo que respecta a fracturas vertebrales, no así en fracturas no vertebrales. Esto se explicaría porque el pamidronato ejerce su acción de modo más eficaz sobre el hueso trabecular⁵⁵.

No ha demostrado mejorar la sobrevida global (excepto quizá en el subgrupo de pacientes que inician el pamidronato más allá de la 2º línea de tratamiento de quimioterapia)⁵⁴.

En un metanálisis publicado en el año 2002 se ha establecido que el uso de pamidronato en pacientes con MM disminuye el dolor y la aparición de fracturas vertebrales, sin conferir beneficios respecto de sobrevida⁵⁷.

Zoledronato

Se administra por vía endovenosa, a una dosis de 4 mg en infusión de 15 minutos, mensualmente⁵⁸.

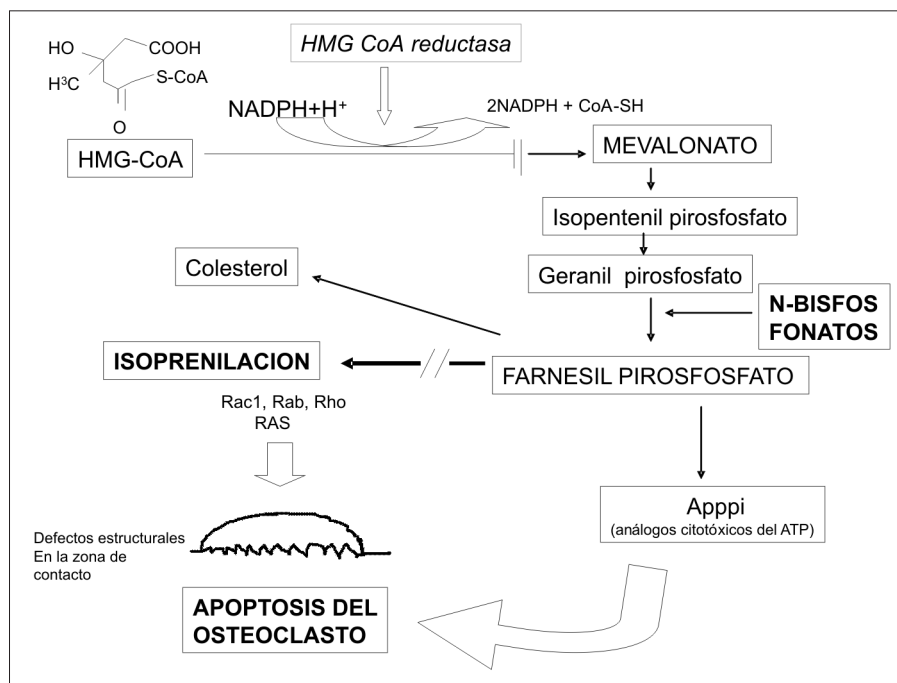


Fig. 4.- Mecanismo de acción de los bisfosfonatos nitrogenados. La inhibición en la vía del mevalonato conduce a una defectiva isoprenilación de moléculas necesarias en la sobrevida y función del osteoclasto. Además, una vez que se produce la desregulación se generan análogos citotóxicos del ATP que favorecen la apoptosis⁹.

Dos estudios han demostrado la superioridad del zoledronato (4 u 8 mg) sobre el pamidronato (90 mg) en el tratamiento de la hipercalcemia asociada a tumores⁵⁹.

No existen estudios randomizados que comparen zoledronato con placebo en pacientes con MM valorando la reducción de eventos óseos. Se ha demostrado, en estudios randomizados, que el zoledronato tiene al menos la misma eficacia que el pamidronato en la reducción del número de eventos esqueléticos, y en la prolongación del tiempo hasta la aparición de dichos eventos. Comparando dosis de zoledronato de 4 mg infundidas en 15 minutos, frente a pamidronato 90 mg infundidas en al menos 2 horas, los perfiles de toxicidad son similares, con un seguimiento a 25 meses⁶⁰.

Publicaciones más recientes asocian el uso de zoledronato con un riesgo incrementado de padecer osteonecrosis maxilar, comparado con pamidronato⁶¹.

Efectos adversos asociados al uso de los bisfosfonatos

- Hipocalcemia transitoria, generalmente asintomática, y asociada a infusiones endovenosas rápidas.
- Uso por vía oral: puede generar trastornos gastrointestinales.
- Síntomas "flu-like" en hasta el 40% asociado a la primera infusión de aminobisfosfonatos.
- El uso de pamidronato se ha vinculado a enfermedad inflamatoria ocular, generalmente unilateral y transitoria.
- Nefrotoxicidad, que es más frecuente con la utilización de zoledronato a dosis de 8 mg. y en infusiones inferiores a 15 minutos. Los bisfosfonatos deben infundirse en el tiempo y en el volumen indicados por el fabricante, con el fin de evitar la toxicidad renal.

Los fabricantes recomiendan:

Clodronato: disminuir al 50% de la dosis si el Clearance de Creatinina (Cl.Cr.) = 10-30 ml/min. Si el Cl.Cr. es < 10 ml/min: contraindicado.

Pamidronato: disminuir la velocidad de infusión (20mg/h) si existe insuficiencia renal.

Zoledronato: Monitorear creatinina sérica previo a cada infusión. Asegurar adecuada hidratación. Cl.Cr. (ml/min) > 60: administrar 4 mg; 50-60: 3.5 mg; 40-49: 3.3 mg y 30-39: 3.0 mg. No se recomienda su utilización con creatinina sérica > 3 mg/dl. o Cl.Cr. < 30 ml/min^{35, 62}.

- *Osteonecrosis maxilar*: es actualmente la complicación más seria asociada al uso de bisfosfonatos. Se define como la aparición de hueso expuesto en el área maxilofacial que ocurre en asociación con cirugías dentales o espontáneamente, sin evidencia de mejoría luego de 6 semanas de apropiados cuidados dentales y sin evidencia de enfermedad metastásica en el maxilar ni osteoradionecrosis⁶³. Existe evidencia que sugiere que el riesgo es superior con zoledronato⁶¹ y

que la dosis acumulada juega un rol fundamental. Contribuyen a su desarrollo: procedimientos dentales durante el tratamiento (80% de los pacientes presentan como antecedente un procedimiento dental antes de la aparición de la osteonecrosis)⁶⁴, deficiencias inmunológicas, infecciones locales, tratamientos con corticoides, talidomida y drogas citotóxicas. Es por esto que todos los pacientes deben ser sometidos a una correcta evaluación odontológica y resolver las complicaciones dentales presentes, antes de iniciar tratamiento con bisfosfonatos⁶³.

Probablemente la osteonecrosis sea consecuencia de la incapacidad de un hueso hipodinámico e hipovascular de responder a las demandas de reparación y remodelamiento frente a stress (masticación), trauma (procedimientos dentales) e injurias diversas (infecciones).

Las características clínicas son variables, pero habitualmente se presenta como úlcera de evolución tórpida, o hueso expuesto dentro de la cavidad oral. Puede ser asintomática, o generar intenso dolor, deformidad, pérdida de piezas dentarias y requerimiento de corrección quirúrgica. La incidencia de ésta afección en pacientes con MM y bajo tratamiento con bisfosfonatos es difícil de establecer. Se estima que sería entre 1.8% y 12.5%⁶⁵.

Se ha desarrollado un sistema de estadificación y recomendaciones de tratamiento en base al estadio de la osteonecrosis. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes presentan la enfermedad en estadios tempranos, y por lo tanto, si se siguen las recomendaciones estrictamente, se puede reducir notablemente el impacto que la osteonecrosis del maxilar tiene en la calidad de vida⁶⁶.

Uso de bisfosfonatos en MM. Recomendaciones actuales

- Pacientes con MM en quienes se constata en estudios de imágenes: lesiones líticas óseas o fracturas de compresión vertebrales por osteopenia: se recomienda pamidronato 90 mg en infusión de al menos 2 horas o zoledronato 15 mg en infusión de al menos 15 minutos cada 3-4 semanas. Dado que zoledronato muestra mayor riesgo de osteonecrosis maxilar, puede ser preferible la utilización de pamidronato hasta que nuevos datos muestren otros resultados.

- Es razonable iniciar bisfosfonatos en pacientes con MM que muestran osteopenia, aunque no presenten lesiones líticas óseas^{33, 65}.

Recomendaciones de monitoreo

Deben seguirse las recomendaciones expuestas en el apartado de nefrotoxicidad, según el bisfosfonato

utilizado y la función renal. Se sugiere la monitorización de: calcio sérico, electrolitos, fósforo, y hemoglobina, aunque no exista evidencia que determine con que intervalos³³. Se ha propuesto la evaluación cada 3-6 meses buscando albuminuria inexplicada (>500 mg/24hs de albúmina en orina). Los pacientes que la presenten deberían discontinuar la droga hasta que el problema renal se resuelva³³.

- Duración del tratamiento: dos años, luego considerar suspender en pacientes con enfermedad que mostró respuesta o se encuentra estable. Actualmente no pueden realizarse recomendaciones precisas en éste punto³³.

- No se recomienda la utilización de bisfosfonatos en pacientes con plasmocitoma solitario, mieloma múltiple indolente o gamapatía monoclonal de significado indeterminado³³.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN LA ENFERMEDAD ÓSEA ASOCIADA AL MIELOMA MÚLTIPLE

La cirugía tiene un lugar restringido en los pacientes con complicaciones derivadas de la enfermedad ósea en el MM. Las fracturas de huesos largos suelen requerir fijación con materiales de osteosíntesis endomedulares y radioterapia. En algunas situaciones puede ser necesaria la utilización de laminectomía descompresiva frente a complicaciones que involucren a la médula espinal.

Procedimientos quirúrgicos en la afección vertebral. Vertebroplastia percutánea

La fractura vertebral compresiva es un evento serio asociado al MM que puede generar importante dolor y discapacidad. Las mujeres con osteoporosis mayores de 65 años que presentan fracturas vertebrales tienen mayor mortalidad y morbilidad, particularmente pulmonar, comparado con las mujeres que no tienen fracturas vertebrales⁶⁷.

La cementoplastia percutánea vertebral⁶⁸ consiste en inyectar cemento acrílico (polimetilmetacrilato) en el hueso con el objetivo de restaurar de algún modo la arquitectura vertebral y disminuir el dolor que la lesión genera. En los últimos años, se ha desarrollado otra técnica para tratar las lesiones vertebrales: la cifoplastia con balón. Con ésta técnica se insufla un balón previo a la inyección de polimetilmetacrilato, lo que permite restaurar la altura y reducir la deformidad de la vértebra.

Hasta un 80% de los pacientes pueden lograr significativo control del dolor. Además, se observa restauración de la altura de la vértebra en más del 30% de los casos, siendo superiores los resultados si

el procedimiento se realiza dentro de los 6 meses de producida la fractura⁶⁹.

El procedimiento tiene potenciales complicaciones: extravasación del polimetilmetacrilato, compresión de la médula espinal, radiculopatía, neumotórax, hematoma retroperitoneal e infecciones asociadas al procedimiento. Las tasas de complicaciones son muy bajas, siendo la extravasación la complicación más frecuente (hasta 19% sin uso de balón, y 7% en cifoplastia con balón) pero generalmente es asintomática⁷⁰. Los demás eventos adversos ocurren con una frecuencia inferior al 1%.

Ante el surgimiento y desarrollo de éstas técnicas, el *Internacional Myeloma Working Group* ha publicado un consenso respecto al rol de la vertebroplastia en el MM⁷¹. Este grupo establece considerar el procedimiento fundamentalmente ante dolor severo (> 7/10 en escala visual) con colapso de una o más vértebras o destrucción ósea con alto riesgo de colapso.

RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD ÓSEA ASOCIADA AL MIELOMA MÚLTIPLE

La Radioterapia (RT) tiene utilidad en plasmocitomas solitarios, compresiones sintomáticas de la médula espinal y lesiones líticas extensas y que generan síntomas.

Frente a plasmocitomas solitarios una dosis de 4500 cGy (4000 cGy para lesiones vertebrales) suele proveer adecuado control local. Ante lesiones que generan dolor 3000 cGy fraccionados en 10 a 15 sesiones suelen generar alivio sintomático¹⁹.

Existen datos respecto a la utilización de una única dosis de irradiación del hemicuerpo ante lesiones dolorosas múltiples. Se ha descrito la utilización de 600 cGy en el hemicuerpo superior, y 800 cGy en el inferior. Experiencias con irradiaciones dobles en hemicuerpo han mostrado 95% de reducción en el dolor óseo en pacientes con MM recaído/refractario, y 20% fue capaz de discontinuar la analgesia con opioides⁷².

Las fracturas de huesos largos requieren estabilización y posteriormente RT. La RT puede ser útil para controlar el dolor, y quizá promueva la cicatrización en el sitio de fractura. Es suficiente una dosis única de 800 cGy⁷³.

MANEJO DE LA HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia se presenta en más del 30% de los pacientes y típicamente ocurre en presencia de enfermedad activa. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en la concentración de calcio iónico, debido a que los valores de calcio sérico pueden estar falsamente disminuidos por la unión del calcio circulante a la albúmina.

El manejo de la hipercalcemia requiere hidratación vigorosa con solución fisiológica endovenosa, diuréticos del asa como la furosemida, combinado con el tratamiento con bisfosfonatos. Paralelamente a estas medidas generales el tratamiento específico de la enfermedad (incluido el uso de corticoides) cumple un rol fundamental al actuar sobre la célula mielomatosa y el microambiente medular⁶.

Dos estudios controlados randomizados en pacientes con hipercalcemia maligna moderada y severa comparan 2 dosis de ácido zoledrónico (4 y 8 mg en infusión de 5 minutos) y pamidronato (90 mg en infusión de 2 horas). En ambos estudios el ácido zoledrónico en cualquier dosis fue superior a pamidronato. La normalización del calcio ocurrió dentro de los primeros 4 días en la mitad de los pacientes tratados con ácido zoledrónico y en 33% de los pacientes tratados con pamidronato⁵⁹.

La calcitonina intramuscular también puede ser usada en pacientes con hipercalcemia refractaria³⁵.

Datos disponibles de estudios pre-clínicos en modelos murinos de hipercalcemia maligna sugieren que la inhibición de RANKL, usando OPG-Fc (denosumab), causa una mayor supresión de la hipercalcemia que los bisfosfonatos⁷⁴. Además, actualmente están siendo evaluadas nuevas moléculas que bloquean la vía del MIP-1 α y Wnt, y quizá se transformen en alternativas de tratamiento disponibles en el futuro⁷⁵.

NUEVAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

RANKL/OPG como blancos moleculares

Inicialmente se determinó en diversos modelos inducidos de osteoporosis que la OPG y RANK:Fc inhibían la pérdida ósea. Por lo tanto, se desarrolló primero una molécula de fusión (RANK:Fc, murina-humana) hasta llegar a un anticuerpo monoclonal humanizado completo de alta afinidad y especificidad: *Denosumab* (AMG-162) el cual se une al RANKL inhibiéndolo. Actualmente existen diversos trabajos fase II y III investigando la eficacia del anticuerpo en distintos desórdenes óseos que incluyen el MM. Resultados preliminares sugieren que disminuiría notablemente la resorción ósea, sin efectos adversos considerables⁷⁶.

Bortezomib

Diversos estudios pre-clínicos han mostrado que los inhibidores del proteosoma tendrían efectos sobre la enfermedad ósea en el MM. Existen trabajos que muestran que disminuirían la actividad osteoclástica probablemente a través de la inhibición de las vías que involucran al Factor Nuclear κ -B. Además,

también ejercerían un efecto estimulador sobre la formación de hueso a través de varios mecanismos: la disminución de la degradación de distintas proteínas, que finalmente conducen a un aumento de la expresión de POM-2 en los osteoblastos; la disminución de los niveles de Dkk1 o el aumento de la actividad de Runx2/Cbfa1^{77, 78}. Varios de estos trabajos han sido heterogéneos en sus resultados, y los beneficios sobre la enfermedad ósea no se vieron en todos los modelos por igual⁷⁷.

Actimid (CC-4047) y Lenalidomide

Ambos inhiben el desarrollo de los osteoclastos afectando el reclutamiento desde sus precursores. Actualmente se llevan a cabo algunos estudios combinando éstas con otras drogas¹¹.

CONCLUSIONES

Se ha logrado una caracterización molecular más precisa de la fisiopatología de la enfermedad ósea en el MM, lo que está permitiendo el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. Dada la trascendencia que tiene sobre la calidad de vida, la evaluación y el manejo de la enfermedad ósea constituye un área fundamental en el abordaje del paciente. El enfoque de la afección debe ser multidisciplinario. El MM es aún una enfermedad incurable³, por lo cual la prolongación de la sobrevida y la mejoría sustancial en la calidad de vida de los pacientes son dos de los objetivos hacia donde los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse hasta el surgimiento de nuevos tratamientos que permitan curar la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jernal A, Siegel R, Ward E y col. Cancer statistics 2008. **CA Cancer J Clin** 2008; 58 (2): 71-96.
2. Kyle R, Gertz MA, Witzig TE y col. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. **Mayo Clin Proc** 2003; 78: 21-33.
3. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. **Blood** 2008; 111 (5): 2521-6.
4. Saad F, Lipton A, Cook R y col. Pathological fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. **Cancer** 2007; 110: 1860-7.
5. Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. **J Bone Miner Res** 2005; 20 (3): 487-93.
6. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. **Arthritis Res Ther** 2007; 9 (Suppl 1): S4.
7. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. **Br J Haematol** 2003; 123: 758-69.

8. Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. **Bone** 2008; 42: 1007-13.
9. Silvestris F, Lombardi L, de Matteo M y col. Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. **Leuk Res** 2007; 31: 129-38.
10. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK y col. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis and disease. **Blood** 2009; 113 (3): 517-25.
11. Lentzsch S, Ehrlich L, Roodman D. Pathophysiology of Multiple Myeloma Bone Disease. **Hematol Oncol Clin N Am** 2007; 21: 1035-49.
12. Rubin J, Greenfield EM. Osteoclast: origin and Differentiation. Bone Resorption. Bronner F, Farach-Carson MC, Rubin J. (Editores) 2005, p 1-23. Springer-Verlag. London.
13. Ji L, Ildoko S, Xiang Qiang Y y col. Rank is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. **Proc Natl Acad Sci USA** 2000; 97: 1566-71.
14. Mizuni A, Amizuka N, Irie K y col. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. **Biochem Biophys Res Commun** 1998; 247: 610-5.
15. Faruggia AN, Atkins GJ, To LB y col. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand expression by human myeloma cells mediates osteoclast formation in vitro and correlates with bone destruction in vivo. **Cancer Res** 2003; 63: 1438-45.
16. Terpos, E, Szydlo R, Apperley JF. Soluble receptor activator of nuclear (kappa) B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio predicts survival in MM. **Blood** 2003; 102: 1064-9.
17. Croucher PI, Shipman CM, Lippit J y col. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. **Blood** 2001; 98: 3534-40.
18. Uneda S, Hata H, Matsuno F y col. Macrophage inflammatory protein-1 alpha is produced by human multiple myeloma (MM) cells and its expression correlates with bone lesions in patients with MM. **Br J Haematol** 2003; 120 (1): 53-5.
19. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. **Ann Oncol** 2005; 16: 1223-31.
20. Terpos E, Politou M, Szydlo R y col. Serum levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP 1- α) correlate with the extent of bone disease and survival in patients with Multiple Myeloma. **Br J Haematol** 2003; 123: 106-9.
21. Kyrstsonis MC, Dedoussis G, Baxevanis C y col. Serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) in patients with multiple myeloma (MM). **Br J Haematol** 1996; 92 (2): 420-2.
22. Anderson KC, Shaughnessy JD Jr, Barlogie B y col. Multiple Myeloma. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program** 2002: 214-40.
23. Gong Y, Slee RB, Fukai N y col. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. **Cell** 2001; 107: 513-23.
24. Boyden LM, Mao J, Belsky J y col. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. **N Engl J Med** 2002; 346: 1513-21.
25. Tian E, Zhang F, Walker R y col. The Role of the Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. **N Engl J Med** 2003; 349 (26): 2483-94.
26. Lee JW, Chung HY, Ehrlich LA y col. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. **Blood** 2004; 103: 2308-15.
27. Giuliani N, Abe M, Asano J y col. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibits osteoblast formation and differentiation. **Blood** 2005; 106: 2472-83.
28. Heider U, Fleissner C, Zavrski I y col. Bone markers in multiple myeloma. **Eur J Haematol** 2006; 42: 1544-53.
29. Abildgaard N, Glerup H, Rungby J y col. Biochemical markers of bone metabolism reflect osteoclastic and osteoblastic activity in multiple myeloma. **Eur J Haematol** 2000; 64: 121-9.
30. Jakob C, Zavrski I, Heider U y col. Bone resorption parameters carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx) and deoxypyridinoline (Dpd) in MGUS and multiple myeloma. **Eur J Haematol** 2002; 69: 37-42.
31. Jakob C, Zavrski I, Heider U y col. Serum levels of carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP) are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magnetic resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. **Clin Cancer Res** 2003; 9: 3047-51.
32. Coleman RE, Major P, Lipton A y col. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. **J Clin Oncol** 2005; 23: 4925-35.
33. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR y col. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guidelines Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. **J Clin Oncol** 2007; 25 (17): 2464-72.
34. Kaiser M, Mieth M, Liebisch P y col. Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone disease in patients with multiple myeloma. **Eur J Haematol** 2008; 80: 490-4.
35. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. **Br J Haematol** 2005; 132: 410-51.
36. Mariette X, Zagdanski A, Guermazi A y col. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. **Br J of Haematol** 1999, 104: 723-9.
37. Mouloupoulos L, Gika D, Anagnostopoulos A y col. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. **Ann Oncol** 2005; 16: 1824-8.
38. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F y col. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. **Haematologica** 2007; 92 (01): 50-5.
39. Bredella M, Steinbach L, Caputo G y col. Value of FDG PET in the assessment of patients with Multiple Myeloma. **AJR Am J Roentgenol** 2005; 184: 1199-2004.
40. Ludwig H, Zoje N. Supportive care in multiple myeloma. **Best Pract Res Clin Haematol** 2007; 20 (4): 817-35.
41. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization Technical Report Series** 1990; 804: 1-75.
42. Shipman CM, Rogers MJ, Vanderkerken K y col. Bisphosphonates mechanisms of action in multiple myeloma. **Acta Oncol** 2000; 39 (7): 829-35.
43. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL y col. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. **Cancer** 2000; 88 (12): 2961-78.
44. Grahnan R, Russell G, Zhidao Xia y col. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. **Ann N Y Acad Sci** 2007; 1117: 209-57.
45. Raje N, Anderson KC. Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma. **Blood** 2000; 96(2): 381-3.
46. Bartl R, von Tresckow E, Frisch B, Bartl C. Chapter 3: Bisphosphonates. Bisphosphonates in medical practice 2007, p 33-68. Springer-Verlag Berlin.
47. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. **J Clin Oncol** 1991; 9: 1397-1402.

48. Daragon A, Humez C, Michot C y col. Treatment of multiple myeloma with etidronate results of a multicentre double-blind study. **Eur J Med** 1993; 2: 449-52.
49. Lahtinen R, Laakso M, Palva I y col. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. **Lancet** 1992; 340: 1049-52.
50. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT y col. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. **Br J Haematol** 1998; 100: 317-25.
51. Menssen HD, Sakalova A, Fontana A y col. Effects of long-term ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. **J Clin Oncol** 2002; 20: 2353-9.
52. Terpos E, Viniou N, de la Fuente J y col. Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta-2 microglobulin in multiple myeloma. **Eur J Haematol** 2003; 70: 34-42.
53. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L y col. Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. **N Engl J Med** 1996; 334: 488-93.
54. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L y col. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. **J Clin Oncol** 1998; 16: 593-602.
55. Harvey HA, Lipton A. The role of bisphosphonates in the treatment of bone metastases-the USA experience. **Support Care Cancer** 1996; 4: 213-7.
56. Brincker H, Westin J, Abildgaard N y col. Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double-blind placebo-controlled trial. Danish-Swedish cooperative study group. **Br J Haematol** 1998; 101: 280-6.
57. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
58. Berenson J, Hirshberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of Zoledronic Acid. **Oncologist** 2004; 9: 319-29.
59. Major P, Lortholary A, Hon J y col. Zoledronic acid is superior to Pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trial. **J Clin Oncol** 2001; 19: 558-67.
60. Rosen LS, Gordon D, Kaminsky M y col. Long-term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. **Cancer** 2003; 98 (8): 1735-44.
61. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. **N Eng J Med** 2005; 353 (1): 99-102.
62. Zometa (zoledronic acid) concentrate for intravenous infusion (package insert). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporations; 2005.
63. Weitzman R, Sauter N, Fink Eriksen E y col. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. **Crit Rev Oncol Hematol** 2007; 62: 148-52.
64. Mehrotra B. Safety Profile of Intravenous Bisphosphonates. **Semin Oncol** 2007; 34 (suppl 4): S24-S27.
65. Imrie K, Stevens J, Makarsky R. The Role of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications for Patients with Multiple Myeloma: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Access: <http://www.cancercare.on.ca/> March 2007.
66. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate Complications Including osteonecrosis of the Jaw. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program** 2006; 356-60, 515.
67. Kado DM, Browner WS, Palermo L y col. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **Arch Intern Med** 1999; 159: 1215-20.
68. Galibert P, Deramond H, Rosat P y col. Preliminary note on treatment of vertebral angioangioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. **Neurochirurgie** 1987; 33 (2): 166-8.
69. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK y col. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. **J Clin Oncol** 2002; 20: 2382-7.
70. Vrionis FD, Hamm A, Stanton N y col. Kyphoplasty for tumor-associated spinal fractures. **Tech Reg Anesth Pain Manag** 2005; 9: 35-9.
71. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R y col. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. **Leukemia** 2008; 22: 1479-84.
72. McSweeney EN, Tobias JS, Blackman G y col. Double hemibody irradiation (DHBI) in the management of relapsed and primary chemoresistant multiple myeloma. **Clin Oncol** 1993; 5: 378-83.
73. Smith A, Wisloff F, Samson D on behalf of the UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. **Br J Haematol** 2005; 132: 410-51.
74. Morony S, Warmington K, Adamu S y col. The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. **Endocrinology** 2005; 146: 3235-43.
75. Body JJ, Facon T, Coleman RE y col. A study of the biological receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. **Clin Cancer Res** 2006; 12: 1221-8.
76. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. **Arch Biochem Biophys** 2008; 473: 139-46.
77. Drake M, Rajkumar SV. Effects of bortezomib on bone disease in multiple myeloma. **Am J Hematol** 2009; 84 (1): 1-2.
78. Terpos E, Sezar E, Croucher P y col. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. **Blood** 2007; 110: 1098-1104.