

## TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE CON PAMIDRONATO ENDOVENOSO MEJORA DEL DOLOR Y SUPRESION DEL RIESGO DE HIPERCALCEMIA

CARLOS DIAZ<sup>1</sup>, MARIA J. SOUTELO<sup>1</sup>, LUIS QUIROGA<sup>2</sup>, LUIS PALMER<sup>2</sup>, RUBEN LUTFI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Complejo Médico (PFA) Churrucá-Visca, Buenos Aires

**Resumen** En un estudio de observación clínica, prospectivo, tomando al propio paciente como control, se siguió la evolución de un grupo de pacientes seleccionados con el diagnóstico de mieloma múltiple en estadio III. Los pacientes fueron tratados en ciclos mensuales con una infusión lenta de pamidronato disódico, 90 mg por vez, en un rango de 2-21 ciclos. Cuatro pacientes fallecieron intra-estudio. En los evaluables (n:13) pudo comprobarse la reducción significativa de los marcadores urinarios de resorción ósea (principalmente la d-piridinolina), y el control de la calcemia, con la reducción de la calciuria. Ambos efectos (reducción del recambio metabólico y variación de las cifras de calcio) no mostraron una relación directa, siendo la magnitud del primero proporcional al grado basal y el segundo independiente del mismo. Esta es una observación original que requiere confirmación por otros estudios. Asimismo, se comprobó la reducción del dolor (VAS: escala de análogos visuales), disminución y hasta cese del consumo de analgésicos, con ausencia de nuevos eventos esqueléticos. La tolerabilidad fue buena. Todos estos factores contribuyen a justificar la mejoría de la calidad de vida demostrada por el puntaje de ECOG. No sólo mejoró el puntaje promedio sino que fue posible observar algún grado de progreso en la totalidad de la muestra estudiada. Nuestra observación sugiere que el tratamiento en un esquema rígido de administración puede ser beneficioso en los pacientes con mieloma avanzado independientemente de su estado basal.

**Palabras clave:** mieloma múltiple III, pamidronato disódico, tratamiento

**Abstract** *Treatment of multiple myeloma with intravenous pamidronate. Pain prevention and suppression of hypercalcemia risk.* In a prospective clinical study, with the patient as its own control, we selected patients with stage III multiple myeloma. We treated them monthly with intravenous (IV) Disodic Pamidronate: 90 mg in 2 to 21 cycles. Four patients died during the study. The remaining 13 patients presented reduced bone resorption urinary markers (D-Pyr mainly) as well as urinary calcium (bone turnover reduction). Both effects (metabolic interchange reduction and calcium variation) did not show a direct relationship, being the 1<sup>st</sup> magnitude proportional to the baseline level and the 2<sup>nd</sup> independent from it. We noted pain reduction (VAS: visual analoges scale), low analgesic consumption, and the absence of future skeletal problems. The treatment tolerance was good. All these factors contribute to justify the welfare of the patient demonstrated by ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), not only improving the average results but also extending this improvement to future results. Our observation suggests that under strict procedures, this treatment could be very adequate in patients with advanced multiple myeloma independent of the state of the disease at the beginning of the study.

**Key words:** multiple myeloma, disodic pamidronate, treatment

La utilización terapéutica de los bifosfonatos en el mieloma múltiple ha sido adoptada progresivamente en la práctica clínica. Endocrinólogos, hematólogos, oncólogos y farmacólogos han contribuido sustancialmente desde los conocimientos propios de la especialidad<sup>1</sup>.

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad de las células plasmáticas que secundariamente produce lesiones de naturaleza osteolítica localizadas en distintas

partes del esqueleto, o desarrolla una osteopenia generalizada. Produce dolor localizado de naturaleza incapacitante. Este dolor es producto del edema con irritación y compresión secundaria de los filetes nerviosos, producidas por citoquinas y prostaglandinas por los osteoclastos sobreestimulados<sup>2, 3</sup>.

La hipercalcemia ocurre en un 20 a 40% de los pacientes. La destrucción ósea exagerada se asocia con el aumento de la liberación del calcio hacia la circulación. Para que el cuadro de hipercalcemia se instale, es necesario que también se encuentren perturbados los mecanismos reguladores de la calcemia. En el MM se conoce que la filtración glomerular es deficiente (riñón mielo-matoso) y puede existir asociado con la nefropatía de Bence Jones,

Recibido: 4-XII-2003

Aceptado: 29-IV-2004

**Dirección postal:** Dra. María J. Soutelo, Arrecifes 810, 1712 Castelar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.  
FAX: (54-11) 4624-2941 e-mail: mjsoutelo@sinectis.com.ar

con nefropatía por ácido úrico, riñón amiloide o pielonefritis. La absorción intestinal del calcio está generalmente perturbada en los pacientes con MM<sup>2, 3, 4</sup>.

La morbilidad ósea deteriora significativamente la calidad de vida del paciente con MM y no debe considerársela un tema menor en el contexto general del tratamiento.

El pamidronato disódico es un agente sintético perteneciente a la familia de los bifosfonatos, presenta un núcleo compuesto por dos fosfatos ligados a un átomo central de carbono, que exhiben un grupo hidroxilo hacia cada lado de la molécula, los que funcionan como absorbentes de los cristales de hidroxapatita. Hacia la dirección opuesta, una cadena alifática de 3 carbonos termina en un grupo amino, responsable de la potente capacidad inhibitoria de los osteoclastos. A dosis altas aumenta la apoptosis de los osteoclastos<sup>5, 6</sup>. Al disminuir la actividad antirresortiva general, el pamidronato reduce el progreso en tamaño y profundidad de los focos osteolíticos<sup>7</sup>, previene de nuevos focos, y en algunos casos es posible observar el relleno mineral de las típicas lesiones en sacabocados del MM.

Al enlentecer el metabolismo óseo, el pamidronato compensa en parte la disfunción regulatoria del calcio y evita los episodios de hipercalcemia<sup>8, 9</sup>. Al disminuir o cesar el exceso de calcio en sangre permite que el volumen extracelular se re-expanda a los niveles normales para cada individuo, mejorando secundariamente la función renal.

Al disminuir el número y la "actividad" de los osteoclastos, se opone a la formación de edema óseo y con ello puede disminuir el dolor.

Los bifosfonatos también inhiben la resorción ósea neoplásica inducida experimentalmente por implantación de células tumorales<sup>8</sup>, tanto la destrucción ósea por invasión de las células tumorales como la resorción inducida por factores circulantes sistémicos. En este tipo de experimentos se ha observado que los bifosfonatos estimulan la apoptosis de las células neoplásicas<sup>5, 6</sup>.

Las células del MM adheridas al estroma, secretan diferentes citoquinas (IL-TNF, etc.). Estas citoquinas inducen a las células del estroma y a los osteoblastos a secretar el TRANCE; esta sustancia estimula a su vez la activación de los osteoclastos.

El TRANCE es inhibido por la osteoprotegerina (OPG) factor liberado por el osteoblasto<sup>9, 10</sup>.

Las células del MM liberan un factor de adhesión denominado "Sydecam" que entre sus funciones bloquea y reduce la acción de la osteoprotegerina. De este modo habría aumento de TRANCE y citoquinas incrementando la actividad osteoclástica y mayor liberación de citoquinas por la matriz ósea, favoreciéndose la resorción ósea.

Por otra parte, este incremento de citoquinas también estimula la liberación de PTHrp por las células del MM, estimulando la resorción ósea.

Actualmente se sabe que la osteoclastogénesis requiere de la interacción directa entre el osteoclasto y las células del estroma con el osteoblasto. Se han identificado el RANK (*Receptor Activation of Nuclear Factor*) expresado en la superficie del osteoclasto y el RANKL (*Receptor Activation of Nuclear Factor-Ligando*) en el osteoblasto y células del estroma, los cuales interactuando estimulan el desarrollo de los osteoclastos. EL TNF- $\alpha$  así como la IL-1 son capaces de estimular al osteoblasto por incrementar la expresión del RANKL. Las células malignas del MM también expresan RANKL, estimulando a los osteoclastos en forma directa. Los bifosfonatos actúan a este nivel directo e indirectamente, reduciendo el desarrollo de los osteoclastos e inhibiendo el desplazamiento de los mismos a la superficie de resorción ósea. También desfavorecen la formación de IL-6 y aumentan los niveles de osteoprotegerina<sup>11, 12</sup>.

La presente experiencia comprende la observación prospectiva y longitudinal, en un grupo de pacientes con MM tratados con pamidronato disódico, de dos determinantes importantes de la calidad de vida como el dolor y la hipercalcemia.

Se cuantificaron los efectos de la medicación adyuvante a corto y largo plazo.

## Materiales y métodos

Entre los pacientes que consultaron a nuestro Servicio, se seleccionaron a 16 que aceptaron participar de un estudio observacional, sin intervención experimental. Todos presentaban el diagnóstico de mieloma múltiple, en estadio III. Doce eran mujeres y cuatro varones. La edad de la muestra varió en el rango de 51 a 87 años (media: 72.1 años).

De los 16 pacientes con MM, 2 de ellos (una mujer y un hombre) presentaban creatinina de 2 mg/dl y proteinuria positiva.

Fueron excluidos los pacientes con una creatinina igual y/o superior a 5 mg/dl, o que tuvieran signos clínicos de ascitis, insuficiencia hepática y/o insuficiencia cardíaca. También fueron excluidos quienes habían recibido tratamiento antirresortivo con bifosfonatos o calcitonina en un período previo a 3 meses.

El período de observación se fijó desde diciembre de 1997 a diciembre de 1999. En ese período la muestra permitió un seguimiento longitudinal de 12 meses en promedio, con un rango de 2 a 21 meses.

Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento normatizado por el Servicio de Hematología de nuestro Hospital sobre la base de administrar mensualmente melfalan 9 mg/m<sup>2</sup> por cuatro días y prednisona 80 mg por ocho días.

La dieta en calcio y fósforo de cada paciente no fue modificada ni se agregaron suplementos minerales, no obstante la recomendación general de seguir un régimen balanceado en nutrientes.

A los pacientes y familiares directos se les explicó la naturaleza del MM y los fundamentos para adherirse al tratamiento adyuvante y cumplir con los controles de las variables en estudio, a lo que prestaron su consentimiento.

Se solicitó radiografías para corroborar las lesiones periféricas al momento de iniciar el estudio.

Los estudios de laboratorio bioquímico incluyeron entre otros análisis de rutina la determinación de calcemia total

(VR: 8-10.5 mg/dl) y calciuria (VR: 50-300 mg/24hs). La deoxipiridina (DPyr, *Metra Diagnostic*, USA). VR: 3-7.4 nM/mM y piridinolina (Pyr, *Metra Diagnostic*, USA). VR: 16-37 nM/mM. Las determinaciones de laboratorio se realizaron en forma basal (antes de iniciar el tratamiento con pamidronato) y posteriormente cada 3 meses.

El dolor fue evaluado sobre la base de una "Escala de análogos visuales" (VAS), que consiste en una línea de 10 cm horizontal con dos terminales marcadas "sin dolor" y "dolor más intenso" experimentado. Se pide al paciente que marque en la línea un punto que corresponda al nivel de intensidad de dolor que siente en ese momento, previo a iniciar el tratamiento y posteriormente mensualmente, tomando como referencia la opinión previa.

También se evaluó la calidad de vida utilizando la "escala de estado de ECOG" (*Eastern Cooperative Oncology Group*). La misma se define por un puntaje: 0) indica una actividad completa; 1) actividad extenuante restringida; 2) sólo deambulando; 3) actividad restringida a su cuidado personal; 4) completamente incapacitante.

Se recopilaron los eventos clínicos concomitantes, aquellos de carácter esquelético y los efectos adversos.

Se indicó pamidronato disódico en solución (APD), administrado por infusión endovenosa, en dosis de 90 mg. La solución de base fue diluida en un volumen suficiente para completar 500 ml en solución de dextrosa isotónica. La preparación final se perfundió lentamente en un lapso de 4 horas. Una vez por mes se repitió este esquema.

Los datos fueron compilados y analizados utilizando el programa estadístico SPSS, versión 9.0, con test t de Student con variables estandarizadas. Asimismo se realizó el mismo test t de Student pero con variables reales para analizar los resultados correspondientes al metabolismo fosfocálcico, escalas de dolor y calidad de vida, previa comprobación de normalidad en la distribución de los datos. Los estudios de correlación pre vs post tratamiento son lineales. Se tomó como significativa  $p < 0.01$

## Resultados

De los 16 pacientes inicialmente enrolados, 3 abandonaron el tratamiento por razones personales, no completando los estudios después del primer ciclo de APD.

El resto de los pacientes presentaron una buena adherencia al tratamiento. Cuatro pacientes fallecieron posteriormente a los 12 ciclos de APD y los datos fueron incluidos en las observaciones. La causa de fallecimiento en uno de ellos fue una neumopatía. Otro falleció de

muerte súbita y los dos restantes por insuficiencia cardíaca.

Los dos pacientes con creatinina de 2mg/dl y proteinuria positiva previa al tratamiento, no presentaron diferencias posteriores al tratamiento de 12 ciclos.

Marcadores del metabolismo óseo: La Tabla 1 muestra los resultados sobre la calcemia y calciuria y marcadores de resorción ósea. Se observó una diferencia significativa entre las cifras promedio de la calcemia y de la calciuria tomadas antes de iniciar y durante el tratamiento con pamidronato ( $p=0.0001$  para ambos valores), utilizando el test t de Student con variables estandarizadas.

Dado los valores encontrados, se realizó el mismo test utilizando variables reales, observándose una diferencia significativa sobre la calcemia media ( $p=0.012$ ); y en los marcadores de resorción ósea piridinolina ( $p=0.040$ ) y deoxipiridinolina ( $p=0.011$ ), provenientes de nuestras tomas pre y post-tratamiento. Con este procedimiento estadístico, la diferencia en la calciuria no fue significativa, ( $p=0.065$ ) (Ver Tabla 2).

TABLA 1.— *Determinaciones de calcemia y calciuria y marcadores de resorción ósea (Pyr y DPyr) en pacientes con mieloma múltiple tratados con ciclos IV de pamidronato previo y durante el tratamiento (post). Las cifras indican los valores medios, desvíos estándar (SD) y error estándar de la media (SEM)*

	n	Media	SD	SEM
Calcemia pre	13	9.9	0.5	0.1
Calcemia post	13	9.3	0.6	0.2
Calciuria pre	13	198.4	143.4	39.8
Calciuria post	13	128.8	63.1	17.5
Pyr pre	13	68.5	45.2	12.5
Pyr post	13	41.8	13.9	3.9
DPyr pre	13	12.6	7.8	2.2
DPyr post	13	8.3	3.7	1.0

TABLA 2.— *Indicadores estadísticos de las variables bioquímicas estudiadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con pamidronato disódico. Ver referencias en Tabla 1. LC 95% es el límite de confianza del 95% de la muestra.*

*También se observa la correlación lineal calculada entre cifras pre vs postratamiento*

Pre- Post Tratamiento	Media	SD	SEM	IC 95% Menor	IC 95% Mayor	P	Correlación	Significación estadística
Calcemia	0.623	0.762	0.277	0.163	1.083	0.012	0.101	0.743
Calciuria	69.54	123.67	34.30	5.20	144.27	0.065	0.512	0.074
Pyr	26.646	41.614	11.542	1.499	51.793	0.040	0.402	0.173
DPyr	4.345	5.254	1.457	1.179	7.529	0.011	0.807	0.001

La Tabla 2 muestra el análisis de correlación entre las cifras basales y las determinadas durante el tratamiento. La correlación es alta y significativa para las mediciones de D-piridinolina, siendo este el marcador que mejor revela la actividad del pamidronato.

Los valores post tratamiento corresponden a un promedio de las evaluaciones realizadas cada tres meses.

El pamidronato comenzó a modificar los parámetros óseos a partir de los tres meses de tratamiento.

**Dolor y calidad de vida:** Los pacientes fueron evaluados cada mes en lo que respecta a dolor (VAS) y calidad de vida (ECOG). Bajo el tratamiento con pamidronato los pacientes no incrementaron el uso de analgésicos, y progresivamente todos los pacientes abandonaron el consumo de analgésicos indicados al comprobarse el completo control del dolor óseo.

Esta mejoría en el dolor incidió positivamente en una mejor calidad de vida demostrada por la evolución del puntaje ECOG (Fig. 1 y 2 y Tabla 3).

El dolor y la mejoría en la calidad de vida mejoraron en un rango de 1 a 6 meses con un promedio de 3 meses.

Eventos esqueléticos: Si bien no realizamos seguimiento radiológico de los pacientes, no se presentaron

nuevas fracturas de relevancia clínica. Una paciente presentó un episodio de fractura de fémur patológica, con múltiples fracturas costales, previas al inicio del tratamiento y que consolidaron durante el tratamiento con pamidronato disódico.

Efectos adversos: No se observaron efectos adversos durante el tratamiento y en ciclos de hasta 21 meses.

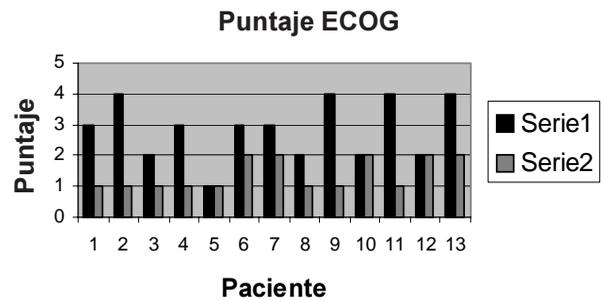


Fig. 1.- Variación en la calidad de vida (puntaje ECOG) de 13 pacientes evaluados con mieloma múltiple y tratados con pamidronato. La serie 1 muestra el estado basal y la serie 2 el estado durante el tratamiento.

### Escala de dolor

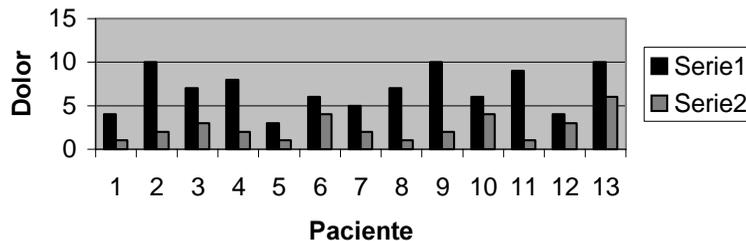


Fig. 2.- Variación en la intensidad de dolor (escala VAS) de 13 pacientes evaluados con mieloma múltiple y tratados con pamidronato. La serie 1 muestra el estado basal y la serie 2 el estado durante el tratamiento.

TABLA 3.- Indicadores estadísticos entre los valores de calidad de vida (ECOG) y dolor (VAS) y los valores hallados durante el tratamiento con pamidronato disódico, en pacientes con mieloma múltiple. Se observa correlación lineal entre los valores previos y durante el tratamiento. Ver referencias en Tablas 1 y 2

Pre-Post Tratamiento	Media	SD	SEM	IC 95% menor	IC 95% mayor	P	Correlación	Significación estadística
ECOG	1.46	1.13	0.31	0.78	2.14	0.001	0.038	0.901
VAS	4.38	2.53	0.70	2.85	5.92	0.001	0.247	0.415

## Discusión

Aproximadamente el 80% de los pacientes con mieloma múltiple presentan como primera complicación el dolor óseo, que afecta frecuentemente su calidad de vida. Casi todos los pacientes con MM tienen una destrucción ósea extensa, que puede ser localizada o difusa. Esta destrucción es debida a un incremento de la actividad osteoclástica. Los ciclos IV de pamidronato disódico se indican para controlar la actividad osteoclástica.

Estudios controlados con bifosfonatos administrados en forma parenteral demostraron la disminución, después de un mínimo de 12 ciclos, de la presencia de eventos esqueléticos, sin variaciones en cuanto a la supervivencia, pero no tomaron en cuenta el estado de calidad de vida.

En nuestro seguimiento de pacientes se ha reproducido la evolución favorable antes descrita por otros autores<sup>14, 15, 16, 17, 18</sup>. Es decir, la reducción de la actividad destructiva del hueso, comprobable por la disminución de los niveles de marcadores específicos de la actividad osteoclástica como la D-piridinolina; el control de la calcemia y calciuria, el control del dolor óseo con disminución y hasta cesación en el consumo de analgésicos; la ausencia de nuevas fracturas patológicas o de nuevos eventos esqueléticos (aunque no eran puntos diseñados de evaluación) y la buena tolerabilidad a los esquemas de infusión.

Todo estos efectos contribuyeron en parte a mejorar la calidad de vida de los pacientes, comprobada por la escala ECOG.

En el análisis de datos, se ha podido verificar que el control metabólico ha sido proporcional al estado previo al tratamiento, de acuerdo con la correlación alta y significativa en la variación de D-piridinolina. Sin embargo, la calcemia y calciuria no presentaron una variación paralela señalando que otros factores influyen en parte. Por ejemplo, el grado de funcionamiento renal, como fuera antes mencionado.

La ausencia de hipercalcemia, relacionada con el empleo de bifosfonatos, puede ser un factor que disminuye los riesgos de desarrollar una insuficiencia renal (nefropatía mielomatosa, amiloidosis, etc.) que caracteriza la evolución de los pacientes con MM<sup>15, 16</sup>. Este posible efecto debe ser evaluado en futuros trabajos.

La variación previa y durante tratamiento de la escala ECOG y VAS tampoco presentan una correlación apreciable, significando la naturaleza multifactorial de ambas variables.

El tratamiento con pamidronato puede entonces ser efectivo en pacientes con distinto grado de deterioro, no existiendo una mayor respuesta ni en los más graves, ni en los más leves.

Si bien los valores medios descienden significativamente, es importante destacar que la totalidad de los pacientes ha experimentado cierta mejoría.

No se observó ninguna variación particular en los valores hematológicos, como era de esperar en una medicación que no tiene un efecto definido en la enfermedad.

En cuanto a la tolerabilidad, no se presentaron manifestaciones espontáneas, ni se hallaron signos de relevancia. Es posible, sin embargo, que algún cuadro de hipertermia muy leve haya transcurrido en forma no llamativa, dado que se han incluido pacientes sin tratamiento previo, más expuestos a sufrir una fase de reacción aguda, típica de los amino-bisfosfonatos.

Un punto a comentar, además de los específicamente relacionados con el estudio, es el costo del tratamiento. Dravitsaris<sup>19</sup> analizó los costos y beneficios del tratamiento mensual con pamidronato endovenoso concluyendo que este tratamiento presenta un costo neutro con respecto a los beneficios.

En un seguimiento de hasta 21 meses, de un grupo reducido pero bien controlado de pacientes, hemos observado la mejora sustancial de la calidad de vida de los mismos, postulándose este tratamiento como terapia coadyuvante en los pacientes con MM, y en forma independiente del estado basal de los mismos.

Nosotros concluimos que el uso mensual de pamidronato endovenoso en pacientes con MM estadio III mejora la calidad de vida y el dolor, independientemente del grado de efecto antirresortivo conseguido por el esquema de administración del fármaco y con relación al estado previo del paciente.

Esta observación es original y requiere confirmación en estudios posteriores.

## Bibliografía

1. Man Z, Otero AB, Rendo P, et al. Use of pamidronate for multiple myeloma osteolytic lesions. *Lancet* 1990; 335: 663.
2. Stewart AF, Insogna KL, Broadus AE. Malignancy-associated hypercalcemia. *Endocrinology*. DeGroot LJ. 3ª Edition. Philadelphia: Saunders, 1995 Vol 2, pp 1061-74.
3. Mundy GR. Hypercalcemia in Hematologic Malignancies and in Solid Tumors Associated with Extensive Localized Bone Destruction. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Favus MJ. 2ª Edition. New York: Raven Press, 1993, pp 173-6.
4. Fleisch H. Bisphosphonates preclinical; Chemistry; Actions and Tumor bone disease. *Bisphosphonates in bone disease, From the laboratory to the patient*. 2ª Edition. New York: Parthenon Publishing 1995, pp 31-53; 86-105.
5. Shipman CM, Rogers MJ, Vanderkerken K, et al. Bisphosphonates- mechanisms of action in multiple myeloma. *Acta Oncol* 2000; 39: 829-35.
6. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of biphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic. *Bone* 2001; 28: 465-73.
7. Manolagas S. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev* 2000; 21: 115-37.

8. Derenne S, Amiot M, Barille S, Collette M. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2048-56.
9. Guido Tricot. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 2000; 335: 248-49.
10. Noopu R and Kenneth CA. Introduction: the evolving role of biphosphonate therapy in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 381-383.
11. Berenson JR. New advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. *Semin Hematol.* 2001; 38: 15-20.
12. Vescio R. Multiple Myeloma pathophysiology and disease overview. *Hematology Journal* 2003; 4, suppl 1: S8-S12.
13. Musto P. The role of bisphosphonates for the treatment of bone disease in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1998; 31: 453-62.
14. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
15. Lipton A, Berenson JR. Bisphosphonate treatment of lytic bone metastases. *Drugs Aging* 1999; 14: 241-6.
16. Kyle RA. Maintenance therapy and supportive care for patients with multiple myeloma. *Semin Oncol* 1999; 26 (Suppl 13): 35-42.
17. Varterasian ML. Advances in the biology and treatment of multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 3-8.
18. Desikan KR, Dhodapkar MV, Munshi NC, Barlogie B. Recent advances in the treatment of multiple myeloma. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 216-21.
19. Dranitsaris G. Pamidronate for the prevention of skeletal-related events in multiple myeloma. What does the public think it is worth? *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15: 108-22.

----

#### LA PORTADA

Néstor Goyanes. **El árbol rojo** (de la serie "El árbol de la identidad"), 2004  
Litografía, xilografía, *chiné collé*

Néstor Toyanes nació en Buenos Aires en 1960. Egresó de la Escuela Nacional de Bellas Artes Prilidiano Pueyrredón como Profesor de Dibujo y Pintura. Estudió pintura con Ponciano Cárdenas, dibujó con Osvaldo Attila, grabado con Alfredo De Vincenzo y litografía con Rafael Gil. Se ha desempeñado como ilustrador para distintas editoriales desde 1983. Participó en numerosos salones nacionales e internacionales de exposición, entre los que destacamos *Grabarte Artists*, Oakland, California, el XLVI Salón de Artes Plásticas Manuel Belgrano, y otros en *Vilnius Graphic Art Center*, Lituania, el Museo Nacional del Grabado, Buenos Aires, *6ème Edition, Biennale Internationale d' Art Miniature*, Québec, el Salón Internacional del Grabado, X Edición. Estampa 2002, Madrid, la Bienal de San Juan del Grabado Latinoamericano y del Caribe, Puerto Rico, *International Print Trienal*, Kanagawa Prefectural Gallery, Japón, *3rd Small Engraving International Exhibition*. Florean Museum, Rumania, y la Feria Internacional del Grabado Contemporáneo Estampa 2001, en Madrid.