

# Anemia en paciente con enfermedad renal crónica: «no todo es insuficiencia renal»

María Molina, Ángel M. Sevillano, Luis E. Ramos-Estévez

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

*Nefrología Sup Ext 2012;3(5):8-13*

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11709

## RESUMEN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan anemia normocítica normocrómica de forma paralela a la pérdida de función renal debido a disminución de síntesis de eritropoyetina y disminución de la vida media de los hematíes. Este tipo de anemia se trata con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). La mejoría de la anemia se puede observar a partir de la segunda semana de tratamiento<sup>1-3</sup>. En el caso de un paciente que precise incremento de la dosis de AEE, debemos plantearnos que existe otra enfermedad o proceso concomitante en el desarrollo de la anemia. Los pacientes con IRC no están exentos de padecer otras patologías que cursan con anemia y que sin tratamiento específico pueden llegar a comprometer su vida<sup>4</sup>. En la práctica clínica diaria disponemos de la información necesaria, inicialmente con la historia clínica y la exploración física, seguido de sencillos algoritmos y pruebas complementarias, para poder realizar un diagnóstico etiológico, ofrecer el tratamiento adecuado y minimizar las dosis de AEE<sup>5,6</sup>. Los AEE son un tratamiento útil y sencillo para el tratamiento de la anemia cuando está indicado, pero no hay que olvidar que son unos fármacos que pueden causar efectos adversos graves en los pacientes si se usan sin un control minucioso<sup>7,8</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 85 años monorrena. Se realizó nefrectomía del riñón izquierdo en 1960 por hidronefrosis, con insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a hiperfiltración y nefropatía diabética en estadio IV.

Como otros antecedentes tenía hipertensión arterial en seguimiento por las consultas de Hipertensión Arterial, precisando cuatro fármacos para el control de la tensión arterial, diabetes mellitus en tratamiento farmacológico, dislipemia, hiperuricemia sintomática con crisis gotosas ocasionales, insuficiencia cardíaca con grado II de la escala NYHA y estenosis aórtica moderada. Se encontraba en tratamiento con: furosemida, clortalidona, propranolol, telmisartán, manidipino, repaglinida, atorvastatina y alopurinol.

A la exploración física presentaba: presión arterial: 145/70 mmHg; frecuencia cardíaca: 60 lpm; afebril. Peso: 85 kg. Talla: 160 cm. Índice de masa corporal: 33,20 kg/m<sup>2</sup>. Cabeza y cuello: no datos de ingurgitación yugular, carótidas rítmicas y simétricas. Tórax: auscultación pulmonar: murmullo vesical conservado; crepitantes inspiratorios en ambas bases pulmonares. Auscultación cardiológica: rítmica, soplo sistólico grado III/VI en foco aórtico. Abdomen: normal. Miembros inferiores: pulsos pedios presentes pero débiles; edemas perimaleolares.

La analítica al inicio del seguimiento era la siguiente:

Bioquímica: glucosa 139 mg/dl; hemoglobina glucosilada 6,8%; creatinina 1,94 mg/dl (FG MDRD-4 26 ml/min); sodio 139 meq/l; potasio 4,9 meq/l; cloro 102 meq/l; calcio 10,2 mg/dl; fósforo 4,2 mg/dl; ácido úrico 7 mg/dl; colesterol 237 mg/100 dl; triglicéridos 258 mg/100 dl; HDL 44 mg/dl; LDL 142 mg/dl; proteínas totales 8,5 g/dl; albúmina 3,8 g/dl; GGT 21 U/l; fosfatasa alcalina 119 U/l; bilirrubina total 0,42 mg/dl; LDH 280 U/l; GOT 29 U/l; GPT 21 U/l. PTH 58,6 pg/ml.

Análisis de orina: proteinuria 0,39 g/día; diuresis 1300 ml/24 h.

Hemograma: hematíes 3.200.000; hemoglobina 9,1 g/dl; hematocrito 28,5%; VCM 96,1 fl; hemoglobina corpuscular media (HCM) 32,8 pg; concentración de HCM 24,7 g/dl; plaquetas 249.000; leucocitos 4.740 (neutrófilos 42,2%, linfocitos 43,8%, monocitos 7,2%, eosinófilos 3,6%, basófilos 0,4%).

Perfil férrico: hierro 138 µg/100 ml; ferritina 100 ng/ml; transferrina 296 mg/100 dl; saturación de transferrina 33%.

La función renal presentó un deterioro progresivo (figura 1), siendo transferida a consulta de Prediálisis en junio 2011.

Destacaba la persistencia de anemia normocítica normocrómica (evolución en tabla 1). En 2007, al inicio del segui-

miento se realizó un estudio con perfil férrico, vitamina B12 y ácido fólico dentro de límites normales, iniciándose tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  0,45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ . La paciente precisó incremento gradual de la dosis de darbepoetina  $\alpha$  hasta 100  $\mu\text{g}$  semanal (1,17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ).

Ante la persistencia de la anemia en consulta de Prediálisis, se calculó índice de resistencia a eritropoyetina (IRE), que fue de 23,06 U/kg/semana/g/dl, y se solicitó perfil férrico, vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas. Se objetivó ferropenia, iniciándose tratamiento con hierro oral con mala tolerancia gastrointestinal, por lo que se administraron dos dosis de hierro carboximaltosa parenteral sin objetivarse una mejoría de la anemia a pesar de normalizar los depósitos férricos. El resto de los análisis fueron normales.

Durante el estudio la paciente debutó con melenas, presentando una anemización mayor y recibiendo politransfusión de hemoderivados. Un estudio gastrointestinal con gastroscopia no halló lesiones que justificaran la anemización.

Rehistoriada la paciente refería astenia de varias semanas de evolución, dolores óseos generalizados y síndrome constitucional. Se solicitó proteinograma sérico evidenciando dos bandas monoclonales IgA lambda (17,8 y 2,9%), con detección de inmunoglobulinas negativa en orina. Se solicitó interconsulta al servicio de Hematología, quienes realizaron una biopsia de médula ósea que mostró un 32% de células plasmáticas atípicas con inmunofenotipo compatible con mieloma múltiple. El estudio genético fue positivo para la delección 13q RB1, 14q32 IGH y 17p13 TP53 en el 90, 10 y 60%, respectivamente. Se completó el estudio con inmunoelectroforesis en orina, que fue negativa, descartando afectación renal por mieloma múltiple.

El diagnóstico de mieloma múltiple se realiza al cumplir los siguientes criterios:

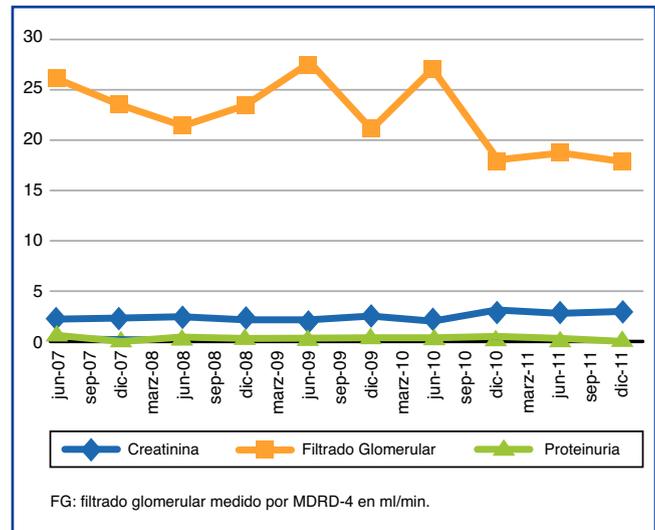


Figura 1. Evolución de la función renal.

- Paraproteinemia en plasma o en orina. Nuestra paciente tenía paraproteinemia en sangre, no en orina.
- Médula ósea con más del 10% de células plasmáticas.
- Afectación de órgano diana con IRC secundaria a afectación por mieloma, lesiones líticas óseas, hipercalcemia y anemia. En nuestro caso, únicamente cumplía los dos últimos criterios<sup>9</sup>.

En este momento tiene 90 años, y la estenosis aórtica ha progresado de moderada a grave, no siendo subsidiaria a tratamiento reparador por el servicio de Cardiología, y su situación basal se ha deteriorado progresivamente. De forma conjunta con el servicio de Hematología, se decide realizar tratamiento conservador con agentes estimulantes de la eritropoyetina y transfusiones de hemoderivados periódicas, sin ser candidata a tratamiento con quimioterapia ni trasplante de médula ósea.

Tabla 1. Evolución de la anemia y pruebas complementarias

Fecha	Hb	VCM	LDH	Otras determinaciones	Dosis de darbepoetina $\alpha$
Junio 2007	9,1	96	186	Perfil férrico, vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas normales	40 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Diciembre 2007	10,2	95	194	Perfil férrico normal	40 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Junio 2008	10,5	97	190		50 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Diciembre 2008	10,4	94	225		60 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Junio 2009	10,6	95	390		80 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Diciembre 2009	10,3	96	405	Perfil férrico normal	80 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Junio 2010	10,5	93	398		100 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Diciembre 2010	10,4	92	385		100 $\mu\text{g}/\text{semana}$
Junio 2011	8	88	367		100 $\mu\text{g}/\text{semana}$ <sup>a</sup>
Diciembre 2011	9,2	85	341	Ferropenia. Vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas normales	100 $\mu\text{g}/\text{semana}$ <sup>a</sup>

Hb: hemoglobina medida en gramos/decilitro; VCM: volumen corpuscular medio medido en fentolitros; LDH: lactato deshidrogenasa medida en U/litro.

<sup>a</sup>Transfusión de hemoderivados.

Desde el punto de vista renal, la insuficiencia renal se ha mantenido estable con creatinina de 2,6 mg/dl, correspondiendo a un filtrado glomerular de 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En un episodio de anemia grave con hemoglobina de 6 g/dl y politransfusión de múltiples concentrados de hematíes, la paciente asoció deterioro de función renal por hipoperfusión renal secundaria a anemia con creatinina máxima de 4,4 mg/dl y un primer episodio de edema agudo de pulmón. Se le practicaron dos sesiones de hemodiálisis aguda mediante un catéter transitorio femoral derecho que fue retirado una semana después, tras realizar balance hídrico negativo y recuperación de la función renal previa. Actualmente se encuentra realizando revisiones periódicas en consulta de Hematología y Prediálisis de nuestro centro con creatinina de 2,6 mg/dl.

En resumen, presentamos el caso de una paciente mujer de 85 años, con antecedente personal de IRC secundaria a hiperfiltración y nefropatía diabética estadio IV y anemia normocítica normocrómica en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE), con índice de resistencia elevado a la misma. En la figura 2 se muestra la evolución analítico-terapéutica de la paciente. Este hallazgo hace que se inicie un estudio para filiar la causa de dicha anemia; inicialmente se objetiva ferropenia, pero a pesar de normalizar los depósitos de hierro no se corrige la anemia. En la anamnesis la paciente refiere astenia, síndrome constitucional y dolores óseos, y ante sospecha de proceso hematológico se completa estudio con proteinograma y biopsia de médula ósea, que confirman la sospecha clínica inicial: mieloma múltiple.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La anemia es definida por la Organización Mundial de la Salud como la presencia de cifras de hemoglobina disminuida, en varones por debajo de 13 g/dl y en

mujeres inferior a 12 g/dl<sup>10</sup>. Es un hallazgo frecuente en los pacientes ancianos con una prevalencia 2,9-61% según la población estudiada<sup>11,12</sup>.

Para hacer el diagnóstico diferencial, en primer lugar debemos realizar una historia clínica exhaustiva con una exploración física completa, mostrando especial atención a detalles como raza, repercusión de la anemia tanto en las actividades físicas como en la exploración física, antecedentes familiares, enfermedades y comorbilidad, medicación concomitante, hábitos alimenticios, síndrome constitucional, así como una anamnesis por aparatos.

En el hemograma inicial donde objetivamos la anemia, tenemos distintos parámetros que pueden orientar la etiología. Concretamente la anemia se clasifica en función del volumen corpuscular medio, lo que orientará el estudio posterior, como vemos en la figura 3, y podemos valorar otros hallazgos concomitantes como leucopenia o trombopenia<sup>13</sup>.

Una vez clasificada la anemia y junto con la historia clínica, iniciaremos el estudio con pruebas sencillas como la determinación de reticulocitos para la clasificación de la anemia en regenerativa (más de un 10% de reticulocitos) o no, perfil férrico, vitamina B12, hormonas tiroideas, proteinograma, extensión de sangre periférica, creatinina, hormonas tiroideas, perfil hepático y sangre oculta en heces, que nos ayudarán a filiar la causa de la anemia en 70-80%<sup>11,12</sup>.

Nuestro caso de anemia trata de una paciente con una IRC. Los pacientes nefróticos cursan con anemia normocítica normocrómica cuando alcanzan un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min, aunque puede aparecer con cifras mayores. Se debe a déficit de eritropoyetina y disminución de la vida media de los hematíes en

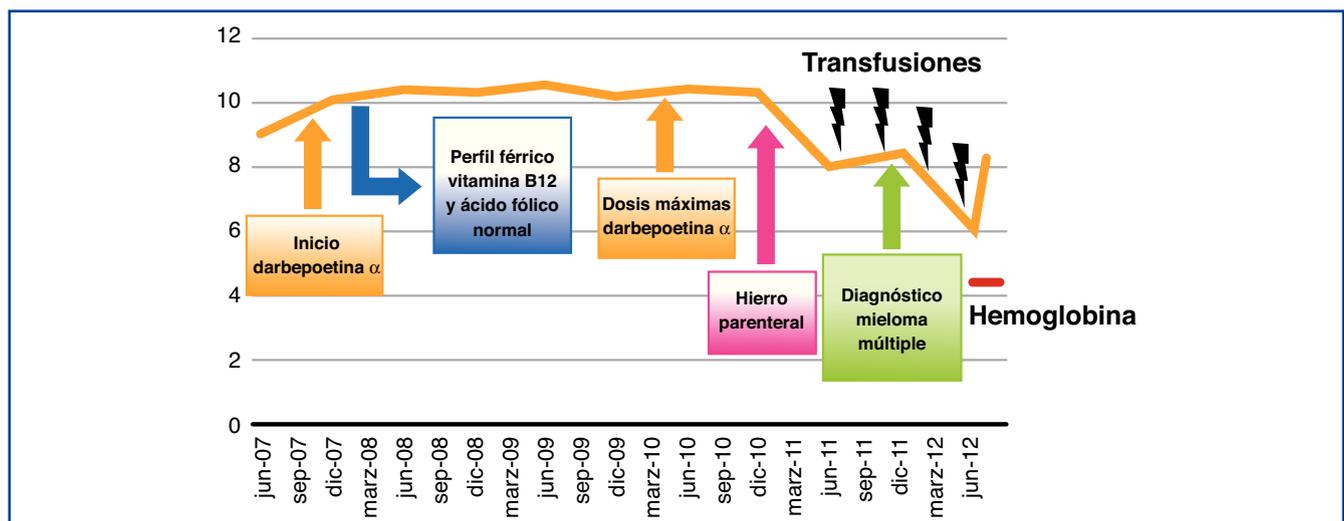


Figura 2. Evolución de la anemia, diagnóstico y tratamiento.

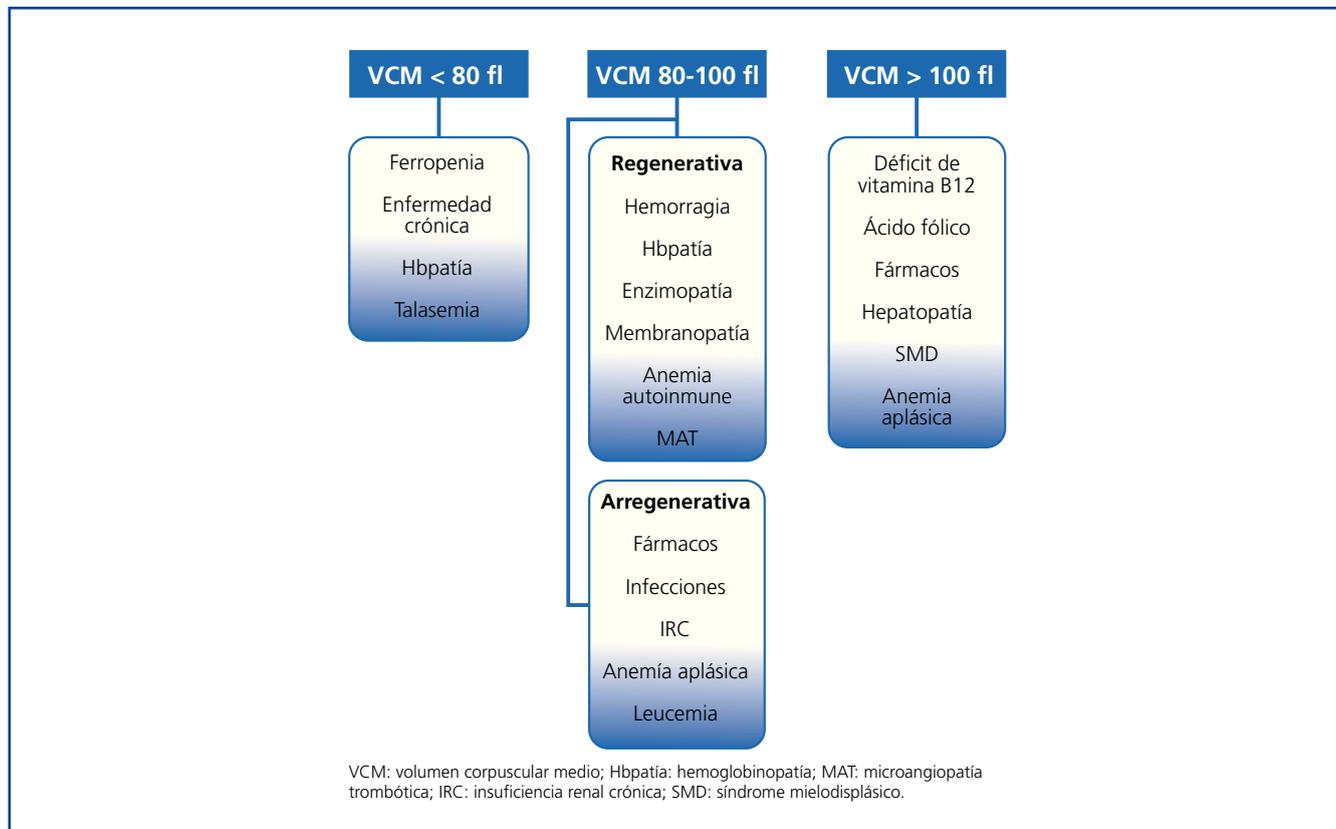


Figura 3. Clasificación de la anemia según el volumen corpuscular medio.

tratamiento con AEE<sup>1,2</sup>. En este caso podemos calcular el índice de resistencia a la eritropoyetina que establece la relación entre la dosis y la respuesta al tratamiento, y se expresa en U/kg/semana/g/dl de hemoglobina. Constituye un índice útil para valorar los cambios de efectividad de los distintos AEE ante modificaciones en su forma de administración, dosis o sospechar otras causas o procesos intercurrentes. Un IRE elevado, como en nuestro caso, alerta al clínico a buscar procesos intercurrentes<sup>14-16</sup>. Las principales causas de IRE elevado se muestran en la tabla 2, haciendo especial mención a la ferropenia como primera causa de hiporrespuesta a AEE<sup>14,17-19</sup>. Disponemos de pruebas sencillas y poco invasivas que pueden ayudarnos a encontrar otras enfermedades tratables, mejorar la sintomatología y minimizar la dosis de AEE en nuestros pacientes.

Ante un paciente con IRC y anemia, en primer lugar debemos realizar una historia clínica y analítica básica para el enfoque inicial del diagnóstico diferencial de la causa de anemia. Si el despistaje inicial es negativo y tras descartar la existencia de déficit de hierro, se puede iniciar tratamiento con AEE en sus distintas formas: darbepoetina  $\alpha$  o metoxi-polietilenglicol epoetina beta a las dosis de inicio recomendadas; hay que vigilar la respuesta monitorizando el hemograma de forma periódica<sup>5,6</sup>.

El mieloma múltiple es responsable del 1% del total de las neoplasias y el 13% de los tumores hematológicos. La incidencia anual ajustada a la edad se encuentra en 5,6 casos por 100.000 habitantes. La media de edad al diagnóstico es de 70 años. El trasplante de médula ósea y el uso de nuevos agentes quimioterápicos han cambiado el pronóstico de esta enfermedad.

Antes de plantear el tratamiento del mieloma múltiple es imperativo realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades afines, como son la gammopatía monoclonal de significado incierto y el mieloma quiescente, que no tienen indicación de tratamiento<sup>20-23</sup>.

El estudio de inmunofenotipo, cariotipo y genético nos ayudará a conocer el pronóstico y predicción de la respuesta al tratamiento. Para evaluar si el paciente es candidato a trasplante de médula ósea, se tienen en cuenta otros factores como la edad y la comorbilidad.

El trasplante de médula ósea (con quimioterapia de inducción) ha demostrado mejorar la supervivencia en comparación al tratamiento con quimioterapia. Si finalmente el paciente no es seleccionado para trasplante, recibirá quimioterapia, basada en melfalán, bortezomib o lenalidomida, en función de los distintos regímenes propuestos<sup>20-23</sup>.

**Tabla 2.** Causas de resistencia al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina

- Ferropenia
- Procesos intercurrentes: inflamación, infección, neoplasia
- Deficiencias vitamínicas y nutricionales
- Hiperparatiroidismo
- Fármacos: aluminio, IECA, ARA II, etc.
- Hipotiroidismo
- Malnutrición
- Aplasia pura de células rojas
- Hemorragias ocultas
- Enfermedad hematológica
- Hiperesplenismo
- Incumplimiento terapéutico

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II.

En todos los pacientes hay que evaluar el riesgo y beneficio del tratamiento que se propone, su comorbilidad asociada y la calidad de vida que vamos a ofertar con los meses de supervivencia, y más concretamente en los pacientes ancianos donde los efectos secundarios del tratamiento, sobre todo la quimioterapia, conllevan un perjuicio adicional<sup>20-21,23</sup>, y donde se puede optar por un tratamiento conservador sintomático menos agresivo, como fue en el caso expuesto, donde nuestra paciente tenía 90 años, una insuficiencia renal avanzada y una estenosis aórtica grave.

En este último grupo de pacientes, el tratamiento con AEE incrementa los niveles de hemoglobina, reduce de forma significativa el número de transfusiones necesarias y se puede administrar de forma sencilla en su domicilio. Es importante señalar que los pacientes con mieloma múltiple tienen un riesgo elevado de trombosis. Los AEE incrementan el riesgo de trombosis, añadido al estado protrombótico tumoral, por lo que los iniciaremos cuando exista anemia sintomática con hemoglobina menor de 10 g/dl, detectando posibles factores de riesgos para desarrollo de trombosis en la historia clínica y exploración física del paciente, y manteniendo la menor dosis eficaz. Debemos tener en cuenta que, si es necesario un incremento rápido de las cifras de hemoglobina, es de elección la transfusión<sup>24</sup>.

## DISCUSIÓN

Este caso ilustra la complejidad de los pacientes con IRC, que pueden presentar anemia de origen multifactorial.

Los pacientes con insuficiencia renal presentan anemia normocítica normocrómica paralelamente a la pérdida de función renal, generalmente con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min, aunque puede aparecer en estadios más precoces, secundario a la disminución de la síntesis de eritropoye-

tina en las células endoteliales de los túbulos proximales renales y disminución de la vida media de los hematíes que se trata con AEE<sup>1,2</sup>. Además, pueden presentar las mismas causas de anemia que el resto de los pacientes sin nefropatía.

Ante escasa o nula respuesta a AEE manifestado como índice de resistencia a la eritropoyetina elevado, hay que sospechar otras causas de anemia que debemos diagnosticar y tratar.

La primera causa de hiporrespuesta a eritropoyetina es déficit de hierro, sin olvidar otros factores tan importantes en este tipo de pacientes, como el hiperparatiroidismo o la inflamación.

Existen enfermedades que cursan con anemia y pueden comprometer tanto la situación basal como la propia vida de nuestros pacientes, que pueden responder parcialmente al tratamiento con AEE, pero que precisan un diagnóstico correcto para el inicio de tratamiento etiológico y su posible curación. Un ejemplo lo tenemos en el caso presentado, donde sin una sospecha clínica no se hubiera alcanzado el diagnóstico final de mieloma múltiple y no se hubiese valorado a la paciente para el tratamiento correcto. Aunque en nuestro caso la paciente no fue candidata al trasplante de médula ósea o quimioterapia por su edad y comorbilidad, en otros casos estarían indicados, pudiendo alcanzar la remisión completa de la enfermedad.

El uso de AEE de forma poco racional puede implicar la aparición de efectos secundarios en nuestros pacientes, por lo que debemos individualizar el uso y la dosis de los AEE en los pacientes con insuficiencia renal.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## CONCEPTOS CLAVE

- La principal causa de anemia en los pacientes con insuficiencia renal es la falta de eritropoyetina y la disminución de la vida media de los hematíes.
- La anemia de la insuficiencia renal se trata con AEE y normalización de los depósitos de hierro si fuera necesario.
- Los pacientes con IRC pueden tener las mismas causas de anemia que los pacientes con función renal normal.
- El índice de resistencia a la eritropoyetina es un marcador útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.
- Ante un paciente con IRE elevado, debemos buscar otras causas o procesos concomitantes que expliquen la anemia.
- Disponemos de pruebas sencillas y accesibles para el diagnóstico diferencial de la anemia en la IRC.
- El uso de AEE puede conllevar efectos secundarios si no se usan adecuadamente.
- Se debe tratar a los pacientes con la mínima dosis eficaz de AEE de forma individualizada para minimizar los riesgos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803-12.
2. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-10.
3. Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 2000;53(1 Suppl):S2-8.
4. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Laboratory diagnosis of anaemia in dialysis patients: use of common laboratory tests. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:566-9.
5. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al.; European Best Practice Guidelines Working Group. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
6. National Kidney Foundation: NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. New York: National Kidney Foundation; 2006.
7. Jones M, Ibelis L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2004;65(3):757-67.
8. Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-98.
9. 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(4):410-51.
10. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5-37.
11. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104(8):2263.
12. Pang WW, Schrier SL. Anemia in the elderly. *Curr Opin Hematol* 2012;19(3):133-40.
13. Modificado de Nathan DG, Oski FA. Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1993. p. 352.
14. Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B, Koroglu M, Covic A. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood Purif* 2010;29(1):1-12.
15. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, Praena-Fernández JM. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Nefrología* 2012;32(3):343-52.
16. López-Gómez LJ, Martín de Francisco AL, Montenegro J, de Santiago C, Vera M, Donapetry C, et al. Evolución del índice de resistencia a darbepoetina alfa en pacientes dializados que cambian de administración semanal a quincenal en la práctica clínica. *Nefrología* 2010;30(1):64-72.
17. López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 1999;Vol. XIX. Suplemento 3.
18. Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J; National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):868-76.
19. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(4):321-30.
20. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress: Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
21. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-34.
22. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749-57.
23. Kyle RA, Rajkumar SV. Drug Therapy: Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73.
24. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al.; American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010;116(20):4045-59.