

VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ELECTROFORESIS DE PROTEÍNA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE.

Autores: Lasdenis Justo Benítez ¹ Eva Yadira López Lluís ² Eva Alejandrina Luis Hernández ³ Madelin Rodríguez Martínez ⁴ Jose Antonio Soler Otero ⁵

¹ Especialista de 1er grado de Medicina General Integral 1er grado de Bioquímica Clínica Profesora asistente.

² Especialista de 1er grado de Medicina General Integral. Residente de terapia intensiva

³ Especialista de primer y segundo grado Bioquímica clínica profesor auxiliar

⁴ Especialista de primer y segundo grado en Medicina General Integral. Especialista de primer grado en Bioquímica. Master en Medicina Natural y Tradicional. Profesor Asistente

⁵ Especialista de primer grado y segundo en Medicina General Integral. Master en MNT profesor asistente.

Universidad de ciencias médicas Granma Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Manzanillo. Granma. Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail evalluis@infomed.sld.cu

Resumen

El mieloma múltiple se define por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una proteína monoclonal y causar alteraciones clínicas. En Cuba la incidencia de esta enfermedad es como promedio anual de 216 casos en el último trienio. En Granma, no existen estudios sobre la clasificación del mieloma múltiple según la electroforesis de proteínas por lo tanto los autores se proponen como objetivo determinar el valor diagnóstico de la electroforesis de proteína en el mieloma múltiple en pacientes del Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo en el periodo comprendido entre el año 2015 y 2017. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal donde el universo estuvo constituido por los 18 pacientes con mieloma múltiple diagnosticados durante el periodo y se trabajó con el 100% del mismo. Se obtuvo como resultado que el mieloma múltiple predomina entre los 71 y 80 años, en el sexo masculino y la raza mestiza. Según resultado de la electroforesis de proteínas se encontró una producción elevada del componente M con valor de IgG > 5 g/dl y de IgA > 3 g/dl para el sexo femenino, a diferencia del sexo masculino que reportó baja producción y en relación con la edad se encontró que existe un predominio en los pacientes entre 71-80 años con marcada producción del componente M. Según estadio de la enfermedad se

encontró un predominio del estadio III, según subclasificación se encontraron resultados similares entre ambas subclasificaciones y según grado de afectación ósea se encontró un predominio de pacientes con menos de 4 regiones con lesiones.

Palabras Claves: Mieloma Múltiple, Electroforesis de proteínas, estadio de la enfermedad

SUMMARY:

The multiple mieloma circumscribes for the presence of cells plasmáticas itself monoclonales with capability to produce a paraproteína monoclonal and causing clinical alterations. The incidence of this disease is on average yearly of 216 cases in the latter triennium in Cuba. In Granma, do not exist studies on the classification of the multiple mieloma according to the electrophoresis of proteins therefore the authors set for themselves as objective determining the diagnostic value of the electrophoresis of protein in the multiple mieloma in patients of Manzanillo's Hospital Celia Sánchez Manduley in the period understood between the year 2015 and 2017. Transverse court's descriptive retrospective study where the universe was constituted for the 18 patients with multiple mieloma diagnosed during the period came true and it was worked up with 100 % of the same. It was gotten as a result that the multiple mieloma predominates between the 71 and 80 years, in the masculine sex and the race crossbreeds . You found according to result of the electrophoresis of proteins a production raised of the component M worth IgG 5 g dl and of IgA 3 g dl for the female sex, unlike the masculine sex that you yielded reduces production and relating to the age a predominance in the patients between 71-80 found years with marked production of the component M existing. III, according to subclassification found a predominance of the stadium according to the disease's stadium they found similar results between both subclassifications according to grade and of osseous affectation you found patients' predominance with less than 4 regions with injuries.

Key words: Mieloma Múltiple, Electroforesis of proteins, the disease's stadium.

Introducción

El Mieloma Múltiple(MM) se define por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas.¹

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia maligna sanguínea más común (entorno al 10% de los cánceres hematológicos), únicamente superada por el linfoma no Hodgkin, representando a nivel mundial el 1% de los casos de cáncer (presentando una marcada incidencia en personas mayores de 50 años, la cual aumenta con la edad, siendo dos veces más común en poblaciones afroamericanas y de otras etnias) y un 2% de las muertes totales debidas al cáncer.² La American Cancer Society (Asociación Estadounidense contra el Cáncer) estima que durante el 2016 se diagnosticaron cerca de 30000 nuevos casos de mieloma múltiple (aproximadamente 18000 casos en hombres y

12000 en mujeres) y murieron aproximadamente 13000 personas a causa de la enfermedad (con una proporcionalidad aproximada 1:1 entre ambos sexos).³

De los grandes retos sigue siendo el diagnóstico oportuno e integral para mejorar la calidad de vida del paciente, ya que, en la gran mayoría de la población, la enfermedad es detectada en etapas muy avanzadas, cuando ya los síntomas obligan al enfermo a asistir con el médico⁴.

Hasta hace unos años el diagnóstico y seguimiento de los casos afectados por MM, se realizaba fundamentalmente mediante estudios de laboratorio poco sensibles y específicos y por técnicas invasivas como la punción y aspirado para medulograma y biopsia de médula ósea,⁵ sin embargo este tipo de examen va perdiendo protagonismo en la monitorización de estos pacientes por todos los inconvenientes que genera al tratarse de un proceder invasivo, aparejado al desarrollo de nuevas técnicas muy sensibles, específicas y menos traumáticas para los pacientes, dentro de las cuales se destaca la cuantificación directa de las inmunoglobulinas en suero por métodos inmunoturbidimétrico e inmunonefelométrico lo que permiten ahora que, por lo menos en 70 % de estos pacientes, se pueda hacer un seguimiento riguroso de la respuesta al tratamiento sin recurrir a aspirados de médula ósea frecuentes.⁶

En el MM, la evaluación de la proteína monoclonal circulante es un pilar fundamental para diagnóstico, pronóstico y seguimiento y se ha convertido en una herramienta valiosa para el médico porque representa el marcador de producción tumoral.⁷

En la provincia de Granma, no existen estudios previos sobre la clasificación del mieloma múltiple según la inmunoglobulina monoclonal producida y su respuesta al tratamiento por lo tanto los autores de la investigación se proponen como objetivo determinar el valor diagnóstico de la electroforesis de proteína en el mieloma múltiple en pacientes del Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo en el periodo comprendido entre el año 2015 y 2017

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal con la finalidad de determinar el valor diagnóstico de la electroforesis de proteína en el mieloma múltiple, en pacientes del Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo en el periodo comprendido entre el año 2015 y 2017.

Universo de Trabajo

El universo estuvo constituido por los 18 pacientes con mieloma múltiple diagnosticados en el servicio de hematología durante el periodo 2015-2017 y se trabajó de forma intencional con el 100 % del mismo.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que por su voluntad luego de una explicación detallada acerca de la naturaleza y propósitos de la investigación, aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no desearon participar en este estudio.

Operacionalización de las variables:

Se utilizó la variable:

- ✓ Edad: Variable cuantitativa continua, tomada en años cumplidos.
- ✓ Sexo: Según sexo biológico de pertenencia.
- ✓ Color de la piel: Se estableció según etnia.
- ✓ resultado electroforesis de proteína: Se estableció según resultados de la electroforesis de proteínas informándose los mismos como:
 - Componente M no medible con valor de IgG 1.5 a 3.0 y de IgA 2-5 g/dl
 - Baja producción del componente M con valor de IgG < 5 g/dl y de IgA < 3 g/dl.
 - Elevada producción del componente M con valor de IgG > 5 g/dl y de IgA > 3 g/dl.⁸

- ✓ Estadio del mieloma múltiple: Se estableció según estadios del mieloma múltiple o clasificación de Durie y Salmon que define los mismos como:
 - Estadio I: Todos los criterios siguientes:
 - Valor de hemoglobina > 10 g/dL.
 - Valor de calcio sérico normal o < 12 mg/dL.
 - Radiología: estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario.
 - Baja producción de componente M con valor de IgG < 5 g/dL y de IgA < 3 g/dL.
 - Proteinuria de Bence Jones < 4 g/24h.
 - Estadio II:
 - Sin criterios de Estadio I ni de Estadio III.
 - Estadio III: Uno o más de los siguientes criterios:
 - Valor de hemoglobina < 8,5 g/dL.
 - Valor de calcio sérico > 12 mg/dL.
 - Lesiones óseas líticas avanzadas.
 - Elevada producción de componente M con valor de IgG > 7 g/dL y de IgA > 5 g/dL.
 - Proteinuria de Bence Jones > 12 g/24h.⁹

- ✓ Subclasificación: Se estableció según función renal dividiéndose en:
 - A. Función renal relativamente normal (creatinina sérica < 2 mg/dL).
 - B. Creatinina sérica > 2 mg/dL.

- ✓ Grados de afectación ósea: Se estableció según grado de afectación ósea que presentaban los pacientes en el momento del estudio.

Grado (0): Radiología ósea normal.

Grado (1): Osteoporosis generalizada.

Grado (2): < 4 regiones con lesiones óseas.

Grado (3): > 4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

Métodos Científicos Empleados

Teóricos: Análisis y Síntesis, Histórico Lógico, Inducción-Deducción.

Empíricos: Observación no estructurada, Revisión de documentos y Medición.

Estadísticos Matemáticos: Estadística descriptiva (Cálculo porcentual)

Aspectos Éticos de la Investigación:

Se trata de un estudio cuyas fuentes de información fueron documentales y por la vía de la aplicación de pruebas diagnósticas. Se utilizó el mínimo de datos necesarios según los objetivos propuestos, y esa información fue manejada de forma confidencial y únicamente por los investigadores implicados directamente en el proyecto. Se descartó también cualquier procedimiento excluyente o discriminatorio, pues todos los pacientes recibieron la atención que convencionalmente se les tributó, acorde a la prestación de servicios de salud destinada a ese grupo de estudio.

Se solicitó el consentimiento y voluntariedad para participar de la investigación, después de haber sido oportunamente informados del qué, por qué y para qué de la misma. De igual forma se les aseguró total confidencialidad sobre las opiniones emitidas, las que fueron recogidas de manera anónima y utilizada solo con fines científicos y de tratamiento.

Técnicas y Procedimientos para la Recogida de Información:

Durante todo el proceso de investigación fue la autora quien construyó el objeto de estudio particular y lo abordó con enfoque específico, para extraer datos que permitieron arribar a conclusiones. Se utilizaron recursos bibliográficos, revistas, fuentes institucionales, personales y virtuales que proporcionaron información necesaria en torno a la teoría que sustenta la investigación; las que fueron utilizadas para redactar los antecedentes y marco teórico.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, los datos estadísticos del Hospital y la Dirección Municipal de Salud y se realizó un interrogatorio a los pacientes objeto de estudio.

De procesamiento de la información: el análisis estadístico se realizó a partir de las variables objeto de estudio que se obtuvieron después de ser estudiadas en su totalidad a la muestra de pacientes. Los datos obtenidos fueron procesados por una computadora Pentium mediante el paquete de programa estadístico SPSS para Microsoft Windows integrando así la computación aplicada a la medicina en la Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Las técnicas estadísticas utilizadas: Se realizó el cálculo de las frecuencias absolutas, así como el porcentaje que se representó de la población estudiada evaluando en algunos casos si son elementos de incidencia o prevalencia.

Para el análisis de las muestras se utilizaron materiales controles certificados para el control interno de la calidad: multicontrol, para las inmunoglobulinas y las cadenas ligeras libres. Se evitaron todos los factores que afectan la electroforesis de proteínas.

Factores que afectan la electroforesis de proteínas y que pueden constituir sesgos:¹⁰

- La generación de calor: Lo ideal es utilizar fuentes de suministro que provean una potencia constante y eliminen las fluctuaciones de calor.
- Electroendósmosis: Esto afecta la migración electroforética de las moléculas separadas.
- pH.

Resultados

Se distribuyeron, en el estudio realizado, los pacientes con mieloma múltiple según edad, encontrándose el predominio de pacientes entre los 71 y 80 años para un 44.4%, seguidos por los pacientes de 61 a 70 años para un 22.2%, no encontrándose incidencia en pacientes menores de 60 años. Según el sexo predominó el sexo masculino para un 72.2%. Los pacientes, según color de la piel, marcaron una mayor prevalencia de la enfermedad en la raza mestiza para un 50% de los pacientes seguida de la raza negra para un 27.8%. Existió además una mayor frecuencia de pacientes que según resultado de la electroforesis de proteínas presentan elevada producción del componente M con valor de IgG > 5 g/dl y de IgA > 3 g/dl para un 61.1%. En relación con dicho resultado y el sexo, se encontró que el total de los pacientes del sexo femenino presentan elevada producción del componente M con valor de IgG > 5 g/dl y de IgA > 3 g/dl para un 27.8%, existiendo en el sexo masculino un predominio de los pacientes con baja producción del componente M con valor de IgG < 5 g/dl y de IgA < 3 g/dl para un 38.9%. En cuanto a la edad de estos pacientes y su relación con el resultado de la electroforesis de proteínas se encontró que existe un predominio en los pacientes entre 71-80 años a presentar elevada producción del componente M con valor de IgG > 5 g/dl y de IgA > 3 g/dl para un 38.8%, seguidos por los pacientes entre 91 y 100 años con un 11.1%, a diferencia de los pacientes entre 61- 70 años en los cuales predomina la baja producción del componente M con valor de IgG < 5 g/dl y de IgA < 3 g/dl para un 16.6%. Según el estadio de la enfermedad utilizando la clasificación de Durie y Salmon los pacientes con mieloma múltiple en el momento del estudio, mostraron un predominio de los que se encontraban en estadio III para un 55.5 % seguido de los pacientes con estadio I para un 27.8%. Según la función renal se realizó la subclasificación de los pacientes encontrándose resultados similares entre ambas, para un 50% con subclasificación A con función renal relativamente normal, y un 50% con subclasificación B con creatinina mayor de 2mg/dl. En cuanto al grado de afectación ósea predominaron los pacientes con menos de 4 regiones con lesiones óseas (grado 2) para un 38.9% seguido por los pacientes con radiografía normal para un 33.3%.

Discusión

Más de siglo y medio ha transcurrido desde los primeros estudios realizados por Sir Henry Bence Jones 1 pero lo que sí ha quedado demostrado a lo largo de la historia es que el mieloma múltiple es una enfermedad del adulto mayor y con un ligero predominio del sexo masculino. En nuestro estudio se encontró un predominio de pacientes entre los 71 y 80 años, seguidos por los pacientes de 61 a 70 años, no encontrándose incidencia en pacientes menores de 60 años, a diferencia de los resultados obtenidos por el doctor

Luis Remón Rodríguez en el estudio "Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma en el Instituto de Hematología e Inmunología de la Habana donde obtuvo un predominio de los pacientes entre 60 y 69 años, con un 6,8 % de los casos menores de 40 años¹¹, o en el estudio Determinación de marcadores de apoptosis en pacientes con mieloma múltiple de Novo, de la doctora Rita Gutiérrez Hernández donde se encuentra también un predominio de pacientes entre 60 y 69 años con un 5.8% de pacientes menores de 50 años,¹² la autora de este trabajo sugiere que el aumento observado en la edad de presentación de la enfermedad puede estar en relación con el envejecimiento poblacional.

Según el sexo, el predominio del sexo masculino fue similar a lo encontrado por el doctor Luis Remón Rodríguez donde también predominó el sexo masculino o en el estudio de la doctora Rita Gutiérrez Hernández donde también se obtuvo un resultado similar, o el estudio del doctor Octavio Valencia Huerta donde predominó también el sexo masculino⁷³, similar a otros varios autores quedando demostrado que el mieloma múltiple es una neoplasia que afecta con mayor frecuencia a hombres que mujeres comportándose en nuestro estudio con una proporción de 2,6:1.

Según color de la piel se determinó un marcado predominio de la raza mestiza de los pacientes seguida de la raza negra, a diferencia del estudio del profesor Luis Remón Rodríguez donde predominaron los pacientes con el color de la piel blanca¹¹, probablemente por las características de la muestra, también diferenciándose del estudio del doctor Octavio Valencia Huerta denominado Localización inusual de lesiones líticas de mieloma múltiple con resonancia magnética donde el mismo plantea que el mieloma es más común en pacientes afroamericanos¹³, o en el estudio de la doctora Rita Gutiérrez Hernández, donde predominó la raza negra¹², asociamos nuestro resultado al hecho de que nuestro pueblo está formado por una mezcla de razas con un predominio de la raza mestiza.

Según resultado de la electroforesis de proteínas se obtuvo un predominio de pacientes que presenta una elevada producción del componente M con valor de IgG > 5 g/dl y de IgA > 3 g/dl, con diferencia del estudio realizado por el doctor Adalberto Suárez González denominado Comportamiento de las inmunoglobulinas en el seguimiento de pacientes con mieloma múltiple Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez, Matanzas;¹⁴ donde se encontró un predominio de pacientes que con baja producción del componente M para un 38% de los casos, el 50% se encontraba dentro de los valores de referencia y solo el 12% de los casos se encontraban con una producción aumentada del componente M, o el estudio realizado por el DrC. Carlos José Fernández de Larrea Rodríguez denominado Remisión completa del Mieloma Múltiple¹⁵ donde el mismo encontró una elevada producción del componente M en un 85% de los casos y en el 15% la electroforesis sérica es normal, lo que nos permite definir que los laboratorios cuentan con distinta metodología para la detección y tipificación de las Ig monoclonales en las diversas patologías asociadas con la variación en estas estructuras. Independientemente del método utilizado es fundamental que se realice la cuantificación de la Ig, ya que es el parámetro que nos permitirá evaluar la respuesta terapéutica a los distintos tratamientos y para determinar períodos de remisión y recaída.

En la relación de la electroforesis de proteínas, el sexo y la edad de los pacientes, se encontraron resultados similares a los encontrados por el Dr. Luis G. Ramón Rodríguez y en el estudio Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple¹⁶, por lo que se observa que a pesar que este tipo de neoplasia predomina en

pacientes del sexo masculino afecta con mayor gravedad a los pacientes del sexo femenino.

Según estadio de la enfermedad predominando los pacientes en estadio III seguido de los pacientes con estadio I con resultado similar según los valores planteados en el estudio Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología donde en 88 pacientes se encontró un predominio del estadio III¹¹, o con resultado similar a lo analizado en los valores planteados en el estudio Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple donde predominó el estadio III aunque seguido por pacientes en estadio II¹⁶, con diferencia al estudio del Gutiérrez Hernández¹² donde predominó el estadio I en los pacientes, definiendo que el mieloma es una neoplasia con rápida evolución de sus manifestaciones tanto clínicas como hematológicas por lo que es preciso su sospecha ante los primeros síntomas para lograr un diagnóstico oportuno en los estadios precoces de la enfermedad.

En el análisis realizado de la función renal de estos pacientes según subclasificación se encontraron diferencias con el estudio realizado por el Dr. Luis G. Ramón Rodríguez donde solo el 44.3% presento alteración en la función renal, con predominio de los pacientes que presentaron función renal relativamente normal; además diferenciándose del estudio Determinación de los marcadores de apoptosis en pacientes con mieloma múltiple de novo donde se encontró un discreto predominio de los pacientes con alteración de la función renal calculándose según los valores planteados un 56.5%¹². La insuficiencia renal es otra de las manifestaciones del MM que se presentó con resultados que difiere de los encontrados por otros autores pero que nos permite determinar que acompaña al mieloma en un rango de 45 a 60%. Los factores que contribuyen al daño renal incluyen: hipercalcemia, proteinuria de cadenas ligeras libres, deshidratación, hiperuricemia y drogas nefrotóxicas.

Según grado de afectación ósea, los resultados obtenidos difieren de lo encontrado por el doctor Luis G. Ramón Rodríguez donde en el 76.1% se identificaron lesiones osteolíticas avanzadas y en el 45,5% de los casos osteoporosis¹¹, también existió un predominio de pacientes con lesiones ósea avanzadas en el 86.6% de los casos en el estudio Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple¹⁶. En el estudio Síndrome de compresión medular y mieloma múltiple inicialmente mal diagnosticados se plantea que 4 de cada 20 pacientes con lesiones ósea y síndrome compresivo medular son diagnosticados con mieloma múltiple.¹⁷ La lesión ósea tiene una gran relevancia en la morbimortalidad del mieloma. Estas lesiones provocan dolor y los denominados eventos relacionados con el esqueleto que están presentes al diagnóstico en de los pacientes, distribuidos del siguiente modo: fracturas vertebrales, radioterapia ósea, fracturas patológicas no vertebrales, hipercalcemia, compresión espinal y cirugía ósea.

La realización de electroforesis en pacientes con del MM y la clasificación de los pacientes según estadio de la enfermedad, ha permitido personalizar el tratamiento con el objetivo de obtener mejores resultados, además realizar el seguimiento de los mismos sin necesidad de la utilización de métodos invasivos.

Referencias Bibliográficas

1. Pedroza VA, Zamora PA. Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. Rev Mex Patol Clin Med Lab [Internet]. 2015[citado 15 Feb 2020]; 62 (1): 55-62 <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55992>

2. Morales M, Agramonte Llanes OM. Proteinuria en gammapatías monoclonales. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2016 [citado 15 Feb 2020];32(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/355>
3. Peña C, Ortiz M, Voisin J, Peralta A, Balboa V, Delgado F. Sensibilidad diagnóstica de electroforesis de proteínas y cadenas livianas libres séricas en gammapatías monoclonales. Rev Med Chile [Internet]. 2018 [citado 15 Feb 2020]; 146: 64-67 Disponible en : <https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewi-7-2Q0NPnAhWHxVkkHYJkALMOFjABegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Fscielo.conicyt.cl%2Fpdf%2Frmc%2Fv146n1%2F0034-9887-rcm-146-01-0064.pdf&usq=AOvVaw0N2SpuNft3C9JRTITNxSh8>
4. Solís-De la Rosa F, Palma-Carbajal R., Sarre-Álvarez D, Félix-Bulman J, Folch-Padilla JE, Díaz-Greene EJ et al . Nefropatía por mieloma múltiple. Med. interna Méx. [Internet]. 2017 Oct [citado 15 Feb 2020] ; 33(5): 682-689. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000500682&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v33i5.1621>.
5. Mesa Sierra M, Jaramillo Arbeláez PE, Diaz L, Gálvez K. Cadenas ligeras libres en suero en el diagnóstico de Gammapatías Monoclonales. Revista Avances en Salud [Internet]. 2019 [citado 15 Feb 2020] 9; 3(2): 42-53 Disponible en <https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=17&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewj66Pee0tPnAhWurVkkHZSQBOo4ChAWMAZ6BAgIEAE&url=https%3A%2F%2Frevistas.unicordoba.edu.co%2Findex.php%2Favancesalud%2Farticle%2Fdownload%2F1861%2F2267%2F&usq=AOvVaw0LfcoAF-t4QS9ZdG3mDaTj>.
6. Molina Anchatuña AG. Determinación de sensibilidad y especificidad de IgG e IgA en pacientes de 40 a 70 años con Mieloma Múltiple [Internet]. Quito: Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas; 2019 [citado 15 Feb 2020]. Disponible en : <https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=35&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjSncOr0tPnAhWHjFkKHSAPAAg4FBAWMA56BAgDEAE&url=http%3A%2F%2Fwww.dspace.uce.edu.ec%2Fbitstream%2F25000%2F18240%2F1%2FT-UCF-0008-CQU-101.pdf&usq=AOvVaw2KUV1fZir6dMoatcquoieuA>
7. Cuervo J F, Jaramillo P, López J. Importancia de las alteraciones genéticas del mieloma múltiple. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 [citado 15 Feb 2020] ; 35(3): 1067. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000300004&lng=es.
8. Núñez-Enríquez JC, Mejía Aranguré JM. Biología molecular y leucemia: E2A-PBX1 y recaída al sistema nervioso central. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2015 [citado 15 Feb 2020] ;53 Supl 3:S236-9. Disponible en : http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/195/563

9. Valencia Huerta O, Valenzuela Duarte J A, Ortiz Contrera K, Romo Gutierrez C, Zarate Osorno A, Gómez Perez M, et al. Localización inusual de lesiones líticas de mieloma múltiple con resonancia magnética nuclear. Rev Facultad de Medic de la UNAM[Internet].2015 [citado 15 Feb 2020]; 58 (1): 40-7 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55178>

10. Suárez González A, González Gil A, García Menéndez R, Álvarez Vega N, Estrada Vaillant A, Hernández Ugalde F. Comportamiento de las inmunoglobulinas en el seguimiento de pacientes con mieloma múltiple. Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez. Matanzas. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 [citado: 14 Feb 2020];40(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2501/3691>

11. Suárez González A, González Gil A, García Menéndez R, Álvarez Vega N, Estrada Vaillant A, Hernández Ugalde F. Comportamiento de las inmunoglobulinas en el seguimiento de pacientes con mieloma múltiple. Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez. Matanzas. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2018 [citado 15 Feb 2020] ; 40(1): 69-80. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100008&lng=es.

12. Brousse C. Anomalías de la electroforesis de las proteínas sanguíneas. En Tratado de Medicina. Masson París SAS: Elsevier; 2014.

13. Duarte P. Importancia clínica de la evaluación de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. HEMATOLOGÍA [Internet].2017 [citado 15 Feb 2020] ; 21 (Extraordinario): 152-157. Disponible en: https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=17&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwixurni2tPnAhVKuVvKkHWfjCC04ChAWMAZ6BAGHEAE&url=http%3A%2F%2Fwww.sah.org.ar%2Frevista%2Fnumeros%2Fvol21%2Fextra3%2F22-vol21-extra_noviembre.pdf&usq=AOvVaw1gYeAhMzUX3tOpwPizoK3r

14. Agreda Pantoja A, Chao Pereira C, Hernández Barraza D, Roca Campaña V. Mieloma múltiple en paciente joven. Rev cubana med [Internet]. 2016 Dic [citado 15 Feb 2020] ; 55(4): 319-323. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000400006&lng=es.

15. Ramón Rodríguez L G, Avila Cabrera O, Izquierdo Cano L, Espinosa Estrada, González Pinedo L, Quintero Sierra Y... et al . Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2013 [citado 17 Feb 2020] ; 29(3): 259-271. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300006&lng=es

16 Nava Rodriguez M A. Síndrome de compresión medular y mieloma múltiple inicialmente mal diagnosticado. Med Int Mex [Internet]. 2013[citado 17 Feb 2020]; 29: 318-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41862>