

## ARTÍCULO ORIGINAL

### **Caracterización de gammopatías monoclonales Monoclonal gammopathies characterization.**

**Ivón Howland Álvarez,<sup>I</sup> Julio César Hernández Perera,<sup>II</sup> Liliam Becherán Marón,<sup>III</sup> Clara Luna Conde,<sup>IV</sup> Yrving Figueredo Peguero,<sup>V</sup> Nairobis Fonseca Torres.<sup>VI</sup>**

- I** Licenciada en Bioquímica, Máster en Ciencias, Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- II** Especialista de II Grado en Medicina Interna, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- III** Licenciada en Química, Doctora en Ciencias. Instituto de Materiales y Reactivos, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.
- IV** Especialista de I Grado en Hematología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- V** Especialista de I Grado en Medicina Interna, Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- VI** Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

#### **RESUMEN**

Introducción. En la actualidad existe interés clínico por el estudio de las gammopatías monoclonales. Este se basa en la posibilidad de estudiar diferentes enfermedades como las enfermedades malignas y las infecciones. Métodos. El siguiente estudio fue realizado entre los años 2010 y 2011, y se analizaron los proteinogramas de pacientes del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas con el fin de caracterizar las gammopatías monoclonales que se presentaron en los mismos (11.3 %). La edad media de los enfermos fue de 59 años con mayor predominio en el sexo femenino. Se determinó la frecuencia de presentación de las gammopatías monoclonales y se describieron las mismas en términos de variables demográficas: sexo y edad. Resultados. En el 52.7% de los pacientes no constaba una estimación diagnóstica sobre la gammopatía monoclonal en las historias clínicas, ni propuesta de seguimiento

evolutivo. Conclusiones. La causa más frecuente de gammopatía monoclonal fue la de significado incierto, y le siguió el mieloma múltiple. Palabras clave: gammopatía monoclonal, gammopatía monoclonal de significado incierto, discrasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, electroforesis de las proteínas sanguíneas.

## **ABSTRACT**

Introduction. At present there exists clinical interest in the study of the monoclonal gammopathies. This bases on the possibility of studying different illnesses as the malignant diseases and the infections. Methods.The following study was realized between the 2010 and 2011, and there were analyzed the patient's proteinograms of the Medical & Surgical Research Center in order to characterize the monoclonal gammopathies that appeared in the same ones (11.3 %). The middle age of the patients was 59 years with major predominance in females. There decided the frequency of presentation of the monoclonal gammopathies and the same ones were described in terms of demographic variables: sex and age. Results. In 52.7 % of the patients a diagnostic estimation was consisting on the monoclonal gammopathies neither in the clinical histories, nor proposal of evolutionary pursuit. Conclusions. The most frequent cause of monoclonal gammopathies was that of uncertain meaning, and the multiple mieloma followed him. Key words: monoclonal gammopathy, discrasia of plasmatic cells, monoclonal component, monoclonal gammopathy of uncertain meaning, multiple mieloma, blood protein electrophoresis.

## **INTRODUCCIÓN**

Las gammopatías monoclonales (GM), también conocidas como discrasias de células plasmáticas, constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación anómala de células plasmáticas.<sup>1</sup> Este clon de células evade el control normal de la

homeostasis inmunoglobulínica y produce inmunoglobulinas normales o sus fragmentos. Su incremento en la sangre se detecta por la aparición de una banda homogénea en el trazado electroforético: el componente monoclonal (CM).<sup>2</sup>

Algunas GM tienen carácter transitorio y se asocian con frecuencia a estímulos antigénicos agudos como las infecciones, las reacciones de hipersensibilidad causadas por fármacos y el periodo postrasplante (renal, médula ósea). Otras, pueden permanecer estables a lo largo de la vida del paciente o pueden evolucionar a procesos malignos.<sup>3, 4</sup>

Varios autores han señalado, que del total de las GM, cerca del 60% se corresponden con una GM esencial o de significado incierto (GMSI).<sup>5,6</sup> Según diferentes datos, su prevalencia aumenta con la edad.<sup>7</sup> De igual manera, el riesgo de progresión a una gammapatía maligna, se incrementa también con la edad.

El mieloma múltiple (MM) es la enfermedad maligna que con más frecuencia se describe.<sup>8,9</sup> Por esta razón, algunos autores consideran que la GMSI constituye una etapa premaligna del MM.<sup>2,10</sup>

El cáncer se ha convertido en un importante problema de salud. Desde el año 1958, constituye la segunda causa de muerte en Cuba, y han logrado desplazar a las enfermedades cardiacas como primera causa de mortalidad, cuando se cuantifican los años de vida perdidos.<sup>11,12</sup>

El MM es responsable de aproximadamente el 1% de las muertes por cáncer en los países occidentales<sup>13</sup> y el 10 % del tipo hematológico.<sup>14</sup> Además, posee el índice de mortalidad más elevado de todos los tipos de neoplasias malignas.<sup>15</sup>

Es una enfermedad grave, con una media de supervivencia de 33 meses desde su diagnóstico.<sup>16</sup> Estos indicadores han mejorado en los últimos tiempos por los avances alcanzados con el trasplante hematopoyético y el uso de novedosos agentes terapéuticos. No obstante, continúa siendo una enfermedad incurable.<sup>15</sup>

El seguimiento y registro sistemático de los casos, es de gran importancia para el conocimiento de las características de este trastorno. Por otra parte, el descubrimiento y exploración detallada de las bandas y picos monoclonales débiles, que se detectan

gracias a la sensibilidad de los métodos electroforéticos modernos, evitan que una GM maligna, o potencialmente maligna, no sea diagnosticada oportunamente.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo a partir de los resultados de un total de 49 280 pacientes que acudieron al Servicio de Laboratorio Clínico del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). El periodo de estudio fue entre enero de 2010 y diciembre de 2011.

Se analizaron 656 electroforesis de proteína (ELP) y 136 inmunofijaciones (IF). De ellas, 83 fueron confirmatorias de GM por la presencia de CM. Las ELP en suero y orina de 24 horas se realizaron sobre gel de agarosa, en el sistema automatizado Hydrasys.

Los resultados se expresan en porcentajes para las variables cualitativas y medias y desviación estándar para las cuantitativas. Para las comparaciones de porcentajes se aplicó la prueba de  $\chi^2$ . Para la comparación de las medias entre dos grupos se utilizó la prueba de la t de Student. Las pruebas estadísticas se realizaron para un nivel de significación de  $\alpha=0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS (del inglés: Statistic Package for Social Sciencies for Windows): PASW Statistic 18, versión 18.0.0 (30-jul-2009).

## **RESULTADOS**

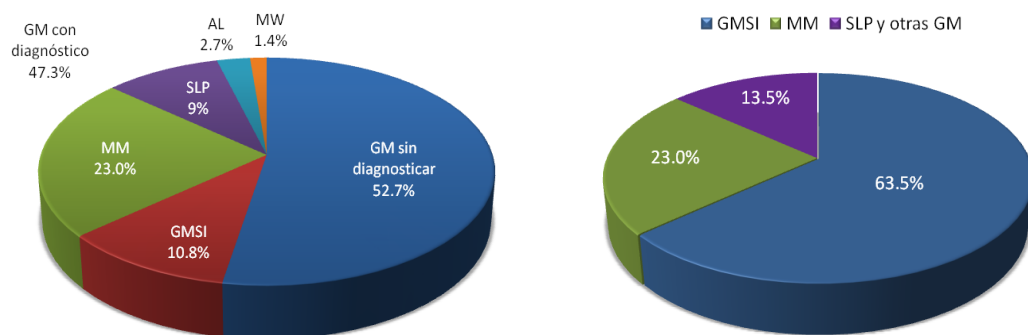
De las muestras procesadas en el LDC, se solicitó una ELP en el 1.3% de los enfermos. Se realizaron un total de 136 IF. De ellas, 73 fueron positivas. Sin embargo, se diagnosticaron 74 GM que constituyeron el 11.3% del total de las ELP realizadas, pues hubo un paciente con diagnóstico de MM no secretor.

De las 74 GM diagnosticadas, 71 (10.8%) fueron casos nuevos. En la tabla 1 se muestra el número de pacientes con GM nuevas detectadas. En cuanto a la edad, el promedio fue de  $59\pm 13.5$  años. Se comprobó que no existían diferencias significativas entre las medias de edad según el sexo y se obtuvo una media de  $58\pm 15$  años para las mujeres y  $62\pm 9$  años para los hombres.

**Tabla 1. Enfermos con gammopatías monoclonales detectadas por año.**

Año	Cantidad estimada (año <sup>-1</sup> )
2010	17.5 x 10 <sup>-4</sup>
2011	12.7 x 10 <sup>-4</sup>
<b>Total</b>	<b>15.0 x 10<sup>-4</sup></b>

En la figura 1 se puede observar la clasificación de las GM según el diagnóstico encontrado en las historias clínicas (HC). El linfoma no Hodgkin (LNH) y la leucemia linfocítica crónica (LLC) se agruparon como síndromes linfoproliferativos (SLP).

**Figura 1. Distribución de las gammopatías monoclonales según diagnóstico.**

GM: gammapatía monoclonal, GMSI: gammapatía monoclonal de significación indeterminada, MM: mieloma múltiple, SLP: síndrome linfoproliferativo, AL: amiloidosis primaria, MW: macroglobulinemia de Waldeström.

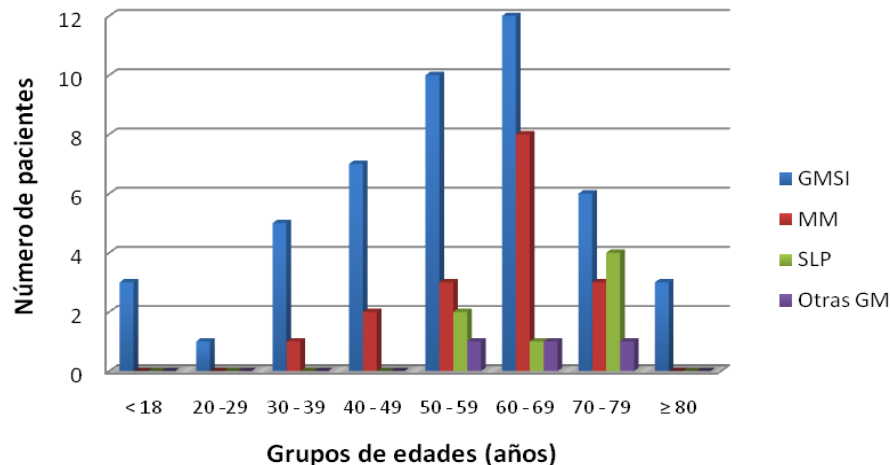
Solo en 35 pacientes (47.3 %), la GM aparecía diagnosticada en la HC. En el resto – clasificados como GMSI para este trabajo –, no se encontraron evidencias de diagnóstico relacionado con la presencia del CM en las HC, ni propuesta de seguimiento evolutivo para el estudio y evaluación de la GM en el tiempo.

Los 74 pacientes estudiados, se agruparon en tres grupos fundamentales para el mejor procesamiento de los datos: GMSI, MM, SLP y otras GM.

Al realizar la distribución según el sexo de los pacientes, de acuerdo con el diagnóstico de las GM realizado, se pudo apreciar que en todos los grupos de GM existió un predominio del sexo femenino.

La distribución de las edades de los pacientes según los diagnósticos de GM se muestra en la figura 2. No se encontraron diferencias significativas entre las edades de los pacientes con diferentes diagnósticos de GM ( $p=0.152$ ).

**Figura 2. Distribución de los pacientes por grupos de edades según diagnóstico.**



GMSI: gammapatía monoclonal de significación indeterminada, MM: mieloma múltiple, SLP: síndrome linfoproliferativo, GM: gammapatía monoclonal.

En la tabla 2 se puede observar la distribución por diagnóstico de las GM de forma más detallada. En ella se muestran las variantes de MM encontradas en este estudio. No está reflejado que uno de los MM estaba asociado a un carcinoma de próstata, lo cual representa el 5.9% de los casos con MM y el 1.4% de las GM.

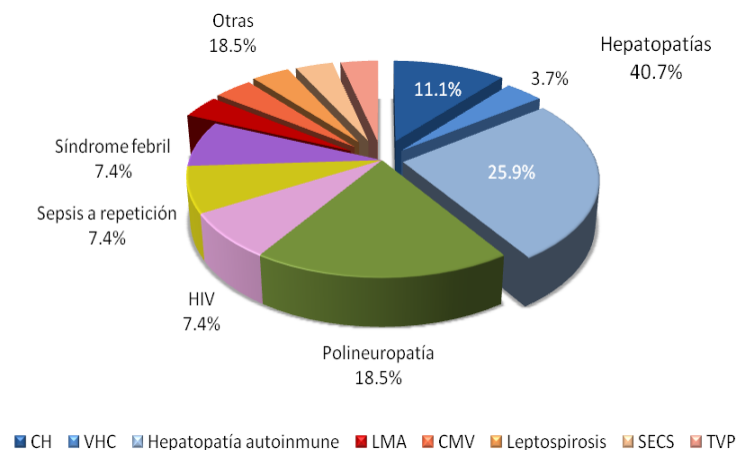
En este estudio se encontraron GMSI asociadas de forma general a enfermedades autoinmunes, neurológicas, infecciosas, hepáticas y a un síndrome mieloproliferativo (SMP). Las enfermedades principales asociadas al CM en estos pacientes en el momento del hallazgo de la GM se pueden observar en la figura 3.

El padecimiento más frecuente asociado a las GMSI correspondió a las enfermedades hepáticas. El segundo lugar lo ocuparon las polineuropatías y, a continuación, el síndrome febril y las infecciones a repetición (por neumonías bacterianas).

**Tabla 2. Distribución de las gammopatías monoclonales según diagnóstico.**

Grupo de GM	Subgrupo	Cantidad de pacientes con respecto a la GM	Porcentaje con respecto al grupo de GM (%)	Porcentaje con respecto al total de GM (%)
<b>GMSI (47)</b>	Primaria	23	49.0	31.1
	Asociada	24	58.5	32.4
<b>MM (17)</b>	MM no secretor	1	5.9	1.4
	LCP	3	17.6	4.0
	Otros MM	13	76.5	17.6
<b>SLP y otras GM (10)</b>	LLC	4	57.1	5.4
	LNH	3	42.9	4.0
	AL	2	66.7	2.7
	MW	1	33.3	1.4

GM: gammapatía monoclonal, GMSI: gammapatía monoclonal de significación indeterminada, MM: mieloma múltiple, SLP: síndrome linfoproliferativo, LCP: leucemia de células plasmáticas, LLC: leucemia linfocítica crónica, LNH: linfoma no Hodgkin, AL: amiloidosis primaria, MW: macroglobulinemia de Waldeström.

**Figura 3. Distribución de las enfermedades asociadas a gammopatías monoclonales de significado incierto.**

CH: cirrosis hepática, VHC: virus C de la hepatitis, LMA: leucemia mieloide aguda, CMV: citomegalovirus, SECS: síndrome de extravasación capilar sistémica, TVP: trombosis venosa profunda, HIV: virus de inmunodeficiencia humana.

## **DISCUSIÓN**

En este estudio, la estimación de la frecuencia de presentación de las GM se determinó a partir de los casos nuevos detectados con respecto al número total de pacientes atendidos en el laboratorio clínico (10.8 %) y estuvo condicionada por la frecuencia con la que los clínicos solicitan una ELP (pacientes con impresión diagnóstica de discrasia de células plasmáticas).

En un estudio de este tipo realizado en Palma de Mallorca en el año 2010,<sup>2</sup> se obtuvo una frecuencia de 1.43% de nuevas GM. Al referirse a la población seleccionada, los autores plantearon que los resultados proceden de revisiones rutinarias solicitadas a pacientes sin una significación clínica relevante y, en la conclusión de su trabajo, instaban a que se adoptaran medidas para racionalizar la solicitud de proteinogramas al laboratorio.<sup>2</sup>

Con respecto a las diferencias de género, algunos autores hablan de un predominio del sexo masculino, aunque otros plantean que no existen claras diferencias entre uno u otro.<sup>2, 15</sup>. En este trabajo se pudo observar que predominó el sexo femenino.

La edad avanzada incrementa el riesgo de los pacientes de ser diagnosticados con una GM.<sup>2, 15 - 20</sup> El análisis de los 74 pacientes con presencia de GM de este estudio permite valorar que es un grupo heterogéneo que incluye desde niños hasta pacientes con 94 años, siendo la edad media del grupo estudiado, ligeramente menor con respecto a la descrita por otros autores.

En el estudio del 2010, de Llompart y col.<sup>2</sup> los pacientes con GM tuvieron edades entre 18-107 años, un predominio de los mayores de 40 años y una edad media de 69 años. En otra serie mexicana, la edad media del total de los enfermos con GM estudiados en el 2005 por Batuecas y col.,<sup>21</sup> fue más elevada: 74 años (rango: 41-97).

La edad media de 57 años de los pacientes con GMSI es inferior que la descrita por Kyle y col.<sup>9</sup> y por Batuecas y col.<sup>21</sup> La mediana para la edad en el momento del diagnóstico para MM que aparece descrita en la literatura es de alrededor de 62 años.<sup>14,15</sup> Pero recientemente se ha observado un incremento en el número de pacientes menores de 40 años, posiblemente relacionado con el diagnóstico más



precoz.<sup>15</sup> La edad media del subgrupo con MM en este trabajo (60 años) es ligeramente inferior a la descrita en el 2008 por Carnot y de Castro.<sup>17</sup> Ellos refieren que la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 65 años. Además, en este estudio se encontró un paciente de 39 años (MM no secretor). Según lo descrito por algunos autores,<sup>15,18</sup> solo el 2-3 % de los casos son menores de 40 años.

El estudio de la distribución de las GM según diagnóstico muestra que actualmente, del total de las GM que se detectan en el laboratorio durante exámenes rutinarios o la evaluación de otros procesos no relacionados, cerca del 60 % se corresponde a una GMSI.<sup>2, 5, 16, 22</sup>

La GMSI puede ser primaria o secundaria a enfermedades. Es un trastorno no maligno que tiene un origen desconocido y su prevalencia aumenta con la edad.<sup>23</sup> El pronóstico y la evolución son inciertos y, en ocasiones, evolucionan a enfermedades malignas. En otras, desaparece espontáneamente.

Los pacientes diagnosticados con GMSI, a diferencia de los que padecen MM, no presentan células plasmáticas alteradas en médula ósea, ni hipercalcemia o lesiones óseas.<sup>3, 4</sup> En este trabajo no existen discrepancias con respecto a lo que se reporta en la literatura acerca de la mayor frecuencia de las GMSI, seguida por los MM.

Las enfermedades linfoproliferativas, presentaron una frecuencia superior que la amiloidosis, en discordancia con la incidencia relativa descrita por Kyle y col. en el 2006.<sup>7</sup> Pero los resultados de este trabajo concuerdan con la baja incidencia para la MW. Con respecto a los SLP, se ha descrito la presencia de GM en alrededor del 5% de LNH y LLC.<sup>23</sup> Resultó interesante que la LCP primaria o sin evidencia previa de discrasia plasmocitaria representó el 17.6 % del total de MM diagnosticados. A las tres pacientes se les detectó el mismo CM biclonal IgA lambda asociado a cadenas ligeras lambda libre. La LCP, denominada así por primera vez por Foa en 1904.

Si bien las series publicadas son escasas, en general, presentan las características de un MM de curso agresivo con escasa respuesta al tratamiento y corta supervivencia (inferior a 6 meses) en la mayoría de los casos.<sup>24</sup> Su incidencia es de 1-5 % de los casos de MM.<sup>25</sup>

Los métodos inmunocitoquímicos permiten demostrar, en la mayoría de los casos con esta forma clínica, la presencia del CM dentro del citoplasma de las células plasmáticas.<sup>26</sup> Los ensayos de cadenas ligeras libres en suero desarrollados en la última década ofrecen también una alternativa de diagnóstico.<sup>27,28</sup> En este trabajo se encontró además que uno de los MM estaba asociado a un carcinoma de próstata, relación que aunque poco frecuente se ha descrito previamente en la literatura.<sup>29</sup>

El elevado porcentaje de las GM sin diagnóstico en las HC y sin propuestas de seguimiento evolutivo coincide con lo reportado por otros autores. Actualmente se considera que la principal indicación de un análisis de ELP debería ser la sospecha de la existencia de una GM.<sup>30</sup> Al aplicar estos criterios, quedarían sin ser diagnosticadas parte de las GMSI. Sin embargo, investigadores de otras latitudes demostraron que la falta de manifestaciones clínicas relacionadas con la GM ocasionó que no se realizaran estudios posteriores.<sup>2, 21</sup>

Llompart y col. observaron en el 2010 que en el 62.8 % de los pacientes que presentaban un CM no existía un diagnóstico.<sup>2</sup> En un estudio de dos años realizado en el Hospital Universitario de Guadalajara en el 2005, se encontró que solo en el 40.5% de los casos evaluados con GM se establecía en su historia clínica una estimación diagnóstica explícita, aunque no siempre asociada a una propuesta de seguimiento evolutivo.<sup>21</sup> La GMSI precede al MM en la mayoría de los pacientes, por lo que su seguimiento debe ser periódico y vitalicio mientras no desaparezca el CM.<sup>28</sup>

Con respecto al diagnóstico más preciso de las GM estudiadas, se encontró que la investigación presentada coincide con los trabajos que describen la existencia de bandas monoclonales de origen incierto en asociación o en coincidencia con neuropatías periféricas,<sup>31</sup> eventos tromboembólicos y enfermedades virales crónicas como las producidas por el citomegalovirus y por los virus de la hepatitis B y C.<sup>32,33</sup>

En los pacientes con sida es bastante frecuente que exista GM, que no suele tener importancia pronóstica.<sup>34</sup> Con respecto al caso de GMSI asociado a leptospirosis que se incluye en este trabajo, no se encontró en la literatura un reporte similar, aunque sí se ha descrito la frecuencia de GM con infecciones agudas.<sup>35</sup>

El caso encontrado con GMSI asociado a síndrome de extravasación capilar sistémica (SECS) forma parte de una rara condición, con manifestaciones clínicas determinadas y la presencia de GM. Desde la descripción inicial de la enfermedad por Clarkson y col. en 1960, se han publicado menos de 130 casos en todo el mundo. Los 13 pacientes descritos en 1997 se caracterizaron por presentar un mal pronóstico de la enfermedad.<sup>36</sup>

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Suardíaz J, Cruz C, Colina A. *Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.p. 32-38.*
2. Llopart I, Maffiotte E, Belmonte M, Barcelo B, Riera B, Sastre P. *Estudio retrospectivo de 1.193 componentes monoclonales detectados en Palma de Mallorca. Rev Lab Clin. 2010;3(2):69-75.*
3. Dispenzieri A, Rajkumar VS, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. *Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Riskadapted Therapy (mSMART): Consensus Statement. Mayo Clin Proc. 2007;82(3):323-41.*
4. Bladé J. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2006;355(3):2765-8.*
5. Amor M, Sánchez P, Diez M, Batlle FJ, Martínez A. *Gammopatías Monoclonales. Guías Clínicas (revista en Internet) 2006 (consultado en mayo de 2011): Disponible en: URL: <http://www.guiasclinicas.es/sit/>*
6. Vázquez FJ, Funtowicz G, García H, Schutz N, Fantl D, Nucifora E. *Compromiso nodular hepático secundario a mieloma múltiple. Medicina. 2010;70(4):311-5.*
7. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar V, Larson DR, Plevak MF, Oxford JR, et al. *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354(13):1362-9.*
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. *Review of 1027 patients with new diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.*
9. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Oxford JR, Larson DR, Plevak MF, et al. *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002;346(8):564-69.*
10. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. *Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2007;356(25):2582-90.*

11. Sansó FJ, Alonso P, Torres RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. *Rev. Cubana Salud Pub.* 2010;36(1):78-94.
12. Martín AA, Soriano JL, Galán YH, Rodríguez AJ y Fernández LM. Incidencia de las leucemias y los mielomas en Cuba (1986-1990). *Rev Cubana Oncol.* 1998;14(1):63-70.
13. Bladé J, Rosiñol L. Mieloma múltiple. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Editores. *Clínica Hematológica. 5ed. Barcelona: Elsevier España 2006.p. 636-7.*
14. Gómez D, Cano R, Cedillo JL, Garcés OM, Limón A, López M. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). *Hematología.* 2010;11(1):40-62.
15. The Internacional Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma, and related disorders. A report of the Internacional Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-57.
16. Bladé J, López-Guillermo A, Rozman C, Cervantes F, Salgado C, Aguilar JL, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 1992;81(3):391-4.
17. Carnot J, Castro R. Mieloma múltiple diagnóstico, estudio y tratamiento. *Manual de Prácticas Médicas HCQ "Hermanos Ameijeiras", II ed, 2008 (consultado en julio de 2011). Servicio de Hematología. Disponible en: URL: <http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/HEMATOLOGIA/PA/MIELOMA%20MULTIPLE.pdf>.*
18. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):945-8.
19. Corral A, Castañeda IE, Barzaga M, Santana MC. Determinantes sociales en la diferencia de mortalidad entre mujeres y hombres en Cuba. *Rev Cubana Salud Pub.* 2010;36(1):66-77.
20. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the Internacional Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood.* 2011;117(18):4701-5.
21. Batuecas M, Piqueras JA, Carballo F. Gammopatía monoclonal: un diagnóstico frecuentemente soslayado. *Rev Clin Esp.* 2005;205(5):207-11.
22. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Bladé J, Boccadoro M, et al. Myeloma Management Guide lines: a consensus report from the Scientific Advisors of the Internacional Myeloma Foundation. *The Hematol J.* 2003;4(6):397-98.

23. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol.* 2010;150(1):28-38.
24. Corral A, Castañeda IE, Barzaga M, Santana MC. Determinantes sociales en la diferencia de mortalidad entre mujeres y hombres en Cuba. *Rev Cubana Salud Pub.* 2010;36(1):66-77.
25. Gómez R, Clarós IJ, Rubio S, Zanabili Y. Leucemia de células plasmáticas secundaria como evolución de gammapatía monoclonal de significado incierto. *An. Med. Interna (Madrid) (revista en Internet).* Mar 2003 (consultado en feb. 2010) 20(3):57-58. Disponible en: URL: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992003000300012&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000300012&lng=es).
26. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. *Med Clin.* 2007;129(3):104-15.
27. Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR. Detection of Light Chain Monoclonal Proteins in Human Serum: Automated Immunoassay versus Immunofixation Electrophoresis. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(2):277-80.
28. Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum free-light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009;23(2):215-24.
29. Prabhakaran S, Gutin PH, Holodny A, Raizer JJ. Isolated primary intracerebral mycetoma: presenting as a mass lesion in a patient with prostate cancer and multiple myeloma. *J Neurooncol.* 2005;71(1):49-52.
30. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(4):637-64.
31. Oterino A. Actualización. Neuropatías periféricas. *JANO (página en Internet).* 6-12 de junio de 2008 (consultada en octubre de 2011);699(1):20-24. Disponible en: URL: [http:// www.jano.es](http://www.jano.es).
32. Jadoon NA, Shahzad MA, Yaqoob R, Hussain M, Ali N. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. *Virology.* 2010;7(6):304-8.
33. García RD, Alonso MM, Oramas J, Alonso B, Batista N. Sepsis de repetición en un paciente con gammapatía monoclonal de significado incierto. *An Med Interna. (Madrid) (revista en Internet).* Sep 2006 (consultado en marzo de 2010);20(9):452. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.4321/S0212-71992006000900015>
34. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006000900015&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000900015&lng=es).
35. Amara S, Dezube BJ, Aboulafia DM. Monoclonal Gammopathy and HIV. *Clin Infect Dis.* 2006;43(9):1198-205.

36. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood.* 2003;101(10):3818-26.
37. Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P. Síndrome de extravasación capilar sistémica. *Ann Intern Med.* 2011;154(7):464-71.

Recibido: 17 de agosto del 2012

Aceptado: 17 de octubre del 2012

Ivón Howland Álvarez. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, 216 y 11 B, Siboney, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [ihowlanda@infomed.sld.cu](mailto:ihowlanda@infomed.sld.cu)