

ARTÍCULO ORIGINAL

Variables analíticas y clínicas en un estudio de gammopatías monoclonales

Analytical and clinical variables in a study of monoclonal gammopathies

Ivón Howland Álvarez^I, Julio César Hernández Perera^{II}, Liliam Becherán Marón^{III}, Clara Luna Conde^{IV}, Yrving Ernesto Figueredo Peguero^V, Nairobi Fonseca Torres^{VI}, Yolanda Cruz Gómez^{VII}.

- I Licenciada en Bioquímica, Máster en Ciencias. Profesor Auxiliar, Investigador agregado. 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 (IMRE). Universidad de 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, Diplomado en Hematología, Máster en Urgencias Médicas, Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- VI Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- VII Licenciada en Bioquímica, Máster en Ciencias. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Las gammopatías monoclonales (GM) constituyen un conjunto de enfermedades tan dispares como una neoplasia o una infección y pueden mantenerse de forma estable a lo largo de los años, o bien corresponder a la fase inicial preclínica de un mieloma múltiple u otra neoplasia maligna.

Métodos: En este trabajo se analizaron los datos obtenidos de los pacientes a los que se indicó proteinograma en el Laboratorio Clínico del CIMEQ durante los años 2010 y 2012 por sospecha de discrasia de células plasmáticas. Se compararon los valores de variables analíticas y clínicas en cada grupo diagnóstico con GM y se analizaron las manifestaciones clínicas y antecedentes patológicos personales asociados. **Resultados:** Solo se observaron diferencias significativas entre los grupos

gammapatía monoclonal de significación indeterminada y mieloma múltiple para la hemoglobina, la eritrosedimentación y el calcio. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos en las variables estudiadas son similares a los obtenidos por investigadores de otras latitudes. **Palabras clave:** gammapatía monoclonal, discrasia de células plasmáticas, mieloma múltiple

ABSTRACT

Introduction: The monoclonal gammopathies are comprised of wide range of different identities in which the diagnostic backbone is the detection and characterization of a monoclonal protein produced by an abnormal plasma cell. **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 laboratory analytical variables in all the monoclonal gammopathies that was found and its relationship with the different diagnosis. **Results:** Only were observed significant difference between MGUS and MM for following assays: hemoglobin's concentration, globular sedimentation velocity and calcium concentration. **Conclusions:** The performance of this analytical assay in this clinical laboratory data is consistent with results from published retrospective studies. **Key words:** monoclonal gammopathies, plasma cells dyscrasias, multiple myeloma.

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad clínica del mieloma múltiple (MM) puede generar confusión en el diagnóstico definitivo, ya que, aunque el diagnóstico es generalmente sencillo, no es raro encontrar casos cerca del difuso límite que hay entre el MM y otras gammopatías (gammapatía monoclonal de significación indeterminada) (GMSI), amiloidosis primaria (AL), etc. En los criterios del Grupo internacional de trabajo sobre el mieloma (IMWG) se puede observar la importancia de factores como la concentración del pico monoclonal, el porcentaje de células plasmáticas en médula y el ROTI definido como el compromiso de órganos o tejidos relacionados y que se manifiesta como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia ($Hb < 100$ g/dL), lesiones osteolíticas u osteoporosis con fracturas, hiperviscosidad, amiloidosis e infecciones recurrentes con más de dos episodios por año⁽¹⁾.

Al parecer, el MM es una fase evolutiva de la GMSI, y por ello, los pacientes sintomáticos con sospecha de MM deben ser referidos con urgencia a un especialista en Hematología. Constituyen urgencias oncológicas la compresión de la columna vertebral, la hipercalcemia y la insuficiencia renal⁽¹⁾. La anemia desproporcionada y la elevación de la eritrosedimentación son características de este padecimiento, si bien se han descrito pacientes con anemia muy leve y donde la elevación de la eritrosedimentación no ha sido llamativa⁽¹⁾. Los valores superiores a 150 mm/h son extremadamente raros, probablemente debido a la combinación de una enfermedad infecciosa y la existencia de un mieloma de base⁽²⁾.

A pesar de que el perfeccionamiento de los métodos de trasplante hematopoyético y de los agentes terapéuticos parecen haber incrementado la supervivencia, el MM continúa siendo una enfermedad incurable⁽³⁾. La mediana de supervivencia de los pacientes es de 6-12 meses en ausencia de tratamiento y de tres a cuatro años con quimioterapia estándar. A pesar de las respuestas comunes a la terapia, las recaídas son inevitables. De ahí que, en los últimos tiempos, hematólogos de todo el mundo con experiencia en MM hayan decidido dar mayor difusión a la importancia de estandarizar criterios de diagnóstico y tratamiento oportuno que sirvan de experiencia a los médicos que tienen el primer contacto con los pacientes, para incrementar las posibilidades de supervivencia de los pacientes⁽¹⁻⁷⁾.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo a partir de los resultados de electroforesis de proteínas (ELP) realizadas en el área de Laboratorio de Diagnóstico Clínico (LDC) del CIMEQ, entre enero de 2010 y diciembre de 2012, de las cuales 83 fueron confirmatorias de GM por la presencia de componente monoclonal (CM). Todas las determinaciones químicas se realizaron en el autoanalizador de química clínica Hitachi 912. Para la hemoglobina se utilizó el complejo hematológico Sysmex XE 2100. La eritrosedimentación se realizó en un equipo automatizado Monitor 20-E, Electa Lab. En el análisis estadístico para la comparación de las medias entre dos grupos se utilizó la prueba de la t de Student, mientras que para comparar las medias entre los grupos de diagnóstico se realizó un análisis de varianzas ANOVA unifactorial. Se realizó además la prueba LSD de Fisher para la comparación múltiple (prueba "post hoc") de medias de variables analíticas. Las pruebas estadísticas se realizaron para un nivel de significación del 95% ($\alpha=0.05$). Para todos los análisis estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS (del inglés: Statistic Package for Social Sciences for Windows): PASW Statistic 18, versión 18.0.0 (30-jul-2009).

RESULTADOS

El análisis de los parámetros analíticos en los grupos diagnóstico de GM se expone en la Tabla I. En esta serie se incluyeron siete pacientes diagnosticados con insuficiencia renal asociada al CM, de los cuales cuatro padecían de insuficiencia renal aguda (IRA), uno de insuficiencia renal crónica (IRC) y dos con IRC terminal (IRCT).

El 27.6 % de los 47 pacientes con GMSI presentó valores elevados de creatinina. Los valores mayores de este parámetro se observaron en cuatro casos: uno por IRCT, en el cual no se pudo comprobar la presencia en sangre u orina de cadenas ligeras libres (CLL), y dos con IRA, proteinuria positiva y presencia de Bence Jones en orina. El otro paciente con creatinina más elevada presentó variaciones en otros parámetros analíticos e impresión diagnóstica de síndrome endocrino-metabólico.

En el grupo de los MM, se observaron valores elevados de creatinina en el 23.5 % de los 17 casos. Este resultado se debió, por una parte, a dos MM con CLL detectadas en IF de Bence Jones (en orina de 24 horas), de los cuales uno resultó ser Bence Jones puro (kappa libre) y el otro estaba asociado a cadenas pesadas IgD (MM IgD kappa + kappa libre) y, por otra parte, se encontraron 2 casos con IRCT. De los 10 casos correspondientes a SLP y otras GM, el 50 % tenía la creatinina elevada, dentro de cuyo grupo se incluyeron los dos casos diagnosticados con AL.

Los casos con hipoalbuminemia constituyeron el 51.1 % de las GMSI, el 58.2 % de los MM y el 10 % de los SLP y otras GM, y solamente se detectó hipercalcemia en el 17.6 % de los MM. Este último grupo fue el que presentó el mayor porcentaje de PT elevadas, con 47.1 %. Respecto a la proteinuria en orina de 24 horas, en la cual se mide la filtración de albúmina y otras proteínas en total por el riñón, se obtuvieron resultados positivos en el 19.1 %, el 29.4 % y el 30 % de las GMSI, los MM y los SLP, respectivamente. En cuanto a la cuantificación del CM como uno de los criterios diagnósticos a tener en cuenta en la clasificación actual de una GM, los grupos tuvieron diferentes porcentajes de acuerdo a la cantidad total de pacientes correspondiente a cada uno.

Al comparar las medias de las variables estudiadas en los grupos de GMSI, MM, y SLP y otras GM se puede afirmar, con un 95 % de confianza, que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) para los parámetros, excepto para la hemoglobina, la eritrosedimentación y el contenido de calcio

Tabla I. Distribución de las diagnósticos.

Variable	Interpretación del resultado*	GMSI (%)	MM (%)	SLP y otras GM (%)
Hb	Baja	36.2	82.4	70.0
VSG	Elevada	38.3	64.7	90.0
Cre	Elevada	27.6	23.5	30.0
Alb	Baja	51.1	58.2	10.0
Ca	Elevado	0	17.6	0
PT	Elevadas	44.7	47.1	30.0
Prot 24h	Positivas	19.1	29.4	30.0
CM	Bajo	72.3	52.9	80.0
	Elevado	27.7	47.1	20.0

(Tabla II).

variables analíticas según el

* Según los valores de referencia del laboratorio.

Hb: hemoglobina, **VSG:** eritrosedimentación, **Cre:** creatinina, **Alb:** albúmina, **Ca:** calcio, **PT:** proteínas totales, **Prot 24 h:** proteinuria de 24 horas, **CM:** componente monoclonal, **GMSI:** gammapatía monoclonal de significación indeterminada, **MM:** mieloma múltiple, **SLP:** síndrome linfoproliferativo, **GM:** gammapatía monoclonal.

Tabla II. Relación del diagnóstico con las variables analíticas.

Variable	GMSI		MM		SLP y otras GM		Significación estadística ($\alpha = 0.05$)
	M \pm EM	DS	M \pm EM	DS	M \pm EM	DS	
Hb	115 \pm 4	23.3	98 \pm 5	17.6	100 \pm 5	13.9	0.033
VSG	46 \pm 8	39.9	88 \pm 16	48.0	47 \pm 13	38.4	0.038
Cre	117 \pm 26	134.0	129 \pm 46	103.4	90 \pm 7	21.3	0.793
Alb	35 \pm 1	8.1	33 \pm 2	6.2	36 \pm 3	9.2	0.650
Ca	2.2 \pm 0.3	0.1	2.7 \pm 0.2	0.4	2.28 \pm 0.04	0.13	0.000
PT	84 \pm 2	16.2	91 \pm 6	22.9	78 \pm 5	15.6	0.191
CM	26 \pm 2	14.8	32 \pm 6	22.2	20 \pm 3	8.7	0.197

Hb: hemoglobina, VSG: eritrosedimentación, Cre: creatinina, Alb: albumina, Ca: calcio, PT: proteínas totales, CM: componente monoclonal, GMSI: gammapatía monoclonal de significación indeterminada, MM: mieloma múltiple, SLP: síndrome linfoproliferativo, GM: gammapatía monoclonal, M: media, EM: error típico o estándar de la media, DS: desviación estándar.

En la tabla III se muestra el resultado de las pruebas ANOVA “post hoc” realizadas a los grupos de datos correspondientes a estas variables. Se observaron diferencias significativas entre los grupos GMSI y MM ($p < 0.05$) para las tres variables, mientras que no hubo diferencias significativas cuando se compararon los grupos GMSI y SLP y otras GM ($p > 0.05$). En cuanto a la comparación entre los grupos MM y SLP y otras GM, solo en la eritrosedimentación y el contenido de calcio, los valores difirieron significativamente ($p < 0.05$).

Tabla III. Resultados de las pruebas “post hoc” de las variables analíticas significativas en relación con el diagnóstico.

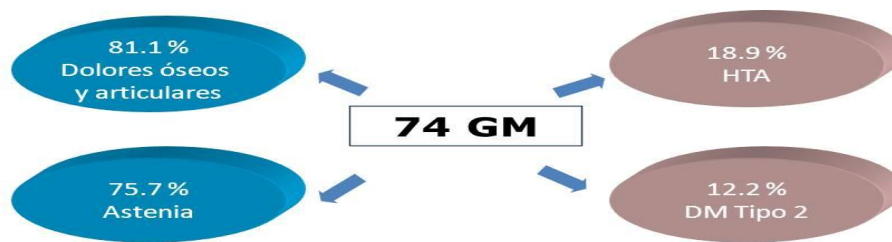
Variable	Significación estadística ($\alpha = 0.05$)		
	GMSI -MM	GMSI -SLP y otras GM	MM -SLP y otras GM
Hb	0.021	0.064	0.832
VSG	0.013	0.967	0.043
Ca	0.000	0.450	0.003

Hb: hemoglobina, VSG: eritrosedimentación, Ca: calcio, GMSI: gammapatía monoclonal de significación indeterminada, MM: mieloma múltiple, SLP: síndrome linfoproliferativo, GM: gammapatía monoclonal.

Al analizar manifestaciones clínicas y antecedentes patológicos personales (APP) en las historias clínicas o en las indicaciones de ELP al momento del diagnóstico de la GM, se observó que los pacientes podían tener uno o varios síntomas, signos y padecimientos asociados (Fig 1). El 81.1 % de los pacientes refirieron tener dolores óseos y/o articulares al momento del diagnóstico, y el 75.7 % refirieron astenia, lo cual evidencia claramente el predominio de dichos síntomas en este tipo de trastorno. Nueve pacientes, todos con MM (el 52.9 % de todos los casos de MM) presentaron lesiones osteolíticas en las pruebas imagenológicas. Además, siete pacientes presentaban una insuficiencia renal de menor o mayor

gravedad que estaba siendo tratada al momento del diagnóstico de la GM, de los cuales tres eran GMSI y cuatro MM (el 23.5 % del total de MM). Un caso presentó fractura espontánea (MM no secretor), en ocho casos las pruebas imagenológicas reportaron osteoporosis y un caso estaba siendo estudiado además por poliglobulia (un síndrome mieloproliferativo).

Fig 1. Distribución de las manifestaciones clínicas y los antecedentes patológicos personales.



Al analizar los APP se observó que 14 pacientes eran hipertensos (HTA) y nueve padecían de diabetes mellitus tipo 2 (DM); además, en siete casos se encontraron ambas enfermedades (HTA y DM) en el mismo paciente. Por otra parte, de siete pacientes con hábitos tóxicos, uno era alcohólico (fallecido por intoxicación con polietilenglicol), uno consumía antiinflamatorios no esteroideos con frecuencia (por lo que adquirió una pancitopenia) y cinco pacientes eran fumadores activos por más de 20 años (dos con GMSI y tres con MM, uno de ellos fallecido por LCP). Otros APP aislados encontrados fueron un caso con dislipidemia, una paciente con hipotiroidismo, una hernia hiatal, una gastritis, una cirugía anterior de carcinoma infiltrante ductal de mama que había recibido anteriormente quimio y radioterapia y un paciente con carcinoma de vejiga también tratado anteriormente.

DISCUSIÓN

Con respecto a las variables analíticas hematológicas, se observaron diferencias significativas entre los grupos GMSI y MM para la hemoglobina, la eritrosedimentación y el contenido de calcio. La mayoría de los casos con MM presentó anemia con respecto a un reducido grupo de los pacientes con GMSI, pues la proliferación de las células plasmáticas interfiere con la producción normal de células en la médula ósea. R. A. Kyle y col⁽⁸⁾, encontraron en un trabajo similar publicado en el año 2003 que suele haber anemia normocítica normocrómica en el 80% de los MM. Según R. García-Sanz y col⁽⁹⁾, hasta el 50 % de los pacientes presenta anemia moderada (aproximadamente 10 g/dL) y un 25 % de los casos, anemia grave (< 8 g/dL). Como en tantas enfermedades neoplásicas, su causa es multifactorial, si bien los mecanismos más importantes son dos, reducción de la concentración de eritropoyetina circulante, debido al aumento de citocinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa e IL-1 y a la posible existencia de lesión renal asociada; y activación de la apoptosis. Otras causas de anemia pueden ser la invasión masiva de la médula ósea, la presencia de carencias de vitamina B12 o folatoasociadas, y el efecto

diluyente de la hiperproteinemia plasmática. Junto a la anemia, también son frecuentes los síntomas constitucionales (astenia y pérdida de peso)⁽⁹⁾.

Los valores de la eritrosedimentación y el calcio sérico para MM encontrados en este trabajo son característicos de este padecimiento. Según R. García-Sanz y col.⁽¹⁰⁾, la hipercalcemia está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico y otro tercio adicional la desarrolla durante la evolución de la enfermedad. La posible patogenia está relacionada con la secreción de ciertas sustancias estimuladoras de los osteoclastos e inhibidoras de los osteoblastos, que trae como consecuencia la destrucción acelerada del tejido óseo⁽⁹⁾.

La hiperproteinemia que aparece en casi la mitad de los casos con MM es consecuencia de la síntesis excesiva del CM. Este fenómeno condiciona, en parte, el aumento de la velocidad de sedimentación globular, generalmente hasta valores mayores que 80 mm/h^(3,9).

La nefropatía de las GM se debe principalmente al depósito de cadenas ligeras, aunque en ocasiones esto no pueda comprobarse. En caso de GMSI, debe buscarse una posible afectación renal, lo cual se correspondería a un estadio premaligno más avanzado. La comprobación del depósito renal de cadenas ligeras plantea la necesidad de un tratamiento precoz, ya que la evolución a la insuficiencia renal terminal es frecuente⁽¹⁰⁾. Algunos autores consideran que las manifestaciones sistémicas del MM con síntesis de cadenas ligeras son poco relevantes y predomina la proteinuria y la insuficiencia renal, que se ha visto en el 21 % de los pacientes⁽¹¹⁾. En este trabajo, el grupo de los MM presenta valores elevados de proteinuria en orina de 24 horas en el 29.4 % de los casos y en el 23.5 % se observaron valores elevados de creatinina. Los casos con hipoalbuminemia constituyeron el 58.2 % de los MM. La albúmina es otro de los factores de mal pronóstico en el MM citado por la mayoría de los autores^(6,9) y tiene importancia en uno de los sistemas utilizados actualmente para la estadificación del MM, en conjunto con la β 2-microglobulina⁽⁶⁾.

En cuanto a la cuantificación del CM como uno de los criterios diagnósticos a tener en cuenta en la clasificación de una GM, los grupos tuvieron diferentes porcentajes de acuerdo a la cantidad total de pacientes correspondientes a cada uno. Se ha descrito que la concentración inicial de proteína monoclonal es estadísticamente significativa de la progresión a término hacia un mieloma⁽¹²⁾. El riesgo más bajo de progresión hacia MM descrito para una GM se caracteriza por la presencia de un CM de tipo IgG con una concentración menor de 15 g/L⁽¹²⁾.

En este trabajo, el 25.5 % de los pacientes con GMSI tuvieron ese riesgo de progresión teniendo en cuenta la concentración del CM. Si bien la ausencia de un porcentaje superior al 10% de plasmocitos en la médula ósea o de una paraproteína monoclonal circulante mayor de 30 g/L, y de manifestaciones sistémicas características, aleja el diagnóstico de MM, debe tenerse en cuenta un área de "incertidumbre" entre GMSI y MM, y sólo una reevaluación clínica y de laboratorio periódica y a largo plazo, permitirá diferenciar estas GM. El CM constituye un marcador bioquímico esencial (con excepción del mieloma no secretor) tanto en el momento del diagnóstico del MM como en la monitorización y en la evaluación de la respuesta al tratamiento⁽⁶⁾. Así, es muy importante que el laboratorio disponga de un

fichero para registrar los datos evolutivos de cada paciente, de forma que la concentración del CM adquiriera el significado de marcador tumoral para el seguimiento de estos pacientes⁽⁷⁾.

El dolor óseo es quizás una de las manifestaciones más comunes de las GM y un motivo de consulta recurrente en Hematología y, en el caso del MM, se debe a la activación excesiva de los osteoclastos con la subsiguiente pérdida de tejido óseo. Las fracturas patológicas y en ocasiones un dolor repentino y brusco, expresivo de una fractura patológica, son las primeras manifestaciones clínicas de un mieloma previamente asintomático, como sucedió en el caso de MM no secretor reportado en este trabajo. La triada clásica del mieloma es: plasmocitosis medular, lesiones osteolíticas y un CM en el suero, orina, o ambos, aunque esto último puede variar. Si no hay lesiones óseas, el diagnóstico puede hacerse cuando la plasmocitosis se asocia a un incremento progresivo del CM en el tiempo y cuando aparecen masas extramedulares⁽³⁾. Algunos autores refieren, en cuanto a los aspectos clínicos, que más del 70 % de los casos presenta dolores óseos, localizados sobre todo en la espalda y el tórax^(3,13). Se ha descrito también que los pacientes con GMSI tienen un riesgo incrementado de osteoporosis y osteopenia con una tendencia creciente durante su vida a desarrollar fracturas, especialmente en la columna vertebral⁽¹⁴⁾.

En cuanto a los APP, es ampliamente conocido que después de los 50 años, aproximadamente el 50 % de la población puede padecer una HTA y el número de diabéticos (DM tipo 2) es cada vez mayor, y que la prevalencia de estas enfermedades en la población es elevada.

La etiopatogenia de las GM no se conoce bien. Se ha sugerido que hay una relación entre la existencia de enfermedades inflamatorias crónicas y la aparición de discrasias de células plasmáticas. Todo parece indicar que las GM son consecuencia de un trastorno de la regulación del sistema inmune, relacionado con la edad o después de recibir un estímulo antigénico prolongado⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico temprano de las GM garantiza un tratamiento oportuno lo cual mejoraría la salud y aumentaría la vida activa de los pacientes, lo que nos obliga a profundizar en su investigación y estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nadal M, Sivak L, Robaina J, Seijo L, De Rosa G. Ateneo de Nefrología. Rev Arg Nefrol. 2008;6(1):53-68.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso E, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113:5412-7.
3. Carnot J, De Castro R. Mieloma múltiple diagnóstico, estudio y tratamiento. II Edición. Manual de Prácticas Médicas HCQ "Hermanos Ameijeiras". Servicio de Hematología; 2008 (consultado en julio 2011). Disponible en: URL: <http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/HEMATOLOGIA/PA/MIELOMA%20MULTIPLE.pdf>.
4. Castellote FJ. Velocidad de sedimentación "extrema" vs. proteína C reactiva. An Med Inter. 2008;25(5):250-1 (consultado en abril 2010). Disponible en: URL: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000500018&lng=en
Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.4321/S0212-71992008000500018>.
5. Llompart 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.

6. Gómez D, Cano R, Cedillo JL, Garcés OM, Limón A, López M. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple 2009. *Hematolog.* 2010;11(1):40-62.
7. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol.* 2006;132:410-51.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with new diagnosed Multiple Myeloma. *Clin Proc.* 2003;78:21-33.
9. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. *Med Clin.* 2007;129(3):104-15.
10. Ramos R, Poveda R, Bernís C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, et al. Afectación renal en las gammopatías monoclonales benignas: ¿una entidad infradiagnosticada? *Nefrología.* 2008;5:525-30.
11. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(2):337-41.
12. Giraudeau V. Actuación ante el hallazgo fortuito de una gammapatía monoclonal. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2004;38(2):207-10 (consultado en septiembre 2011). Disponible en: URL: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572004000200010&lng=es
13. Ramón LG, Agramonte O, Hernández C, Espinosa E, Losada R, Ávila O, et al. Mieloma Múltiple y embarazo. Primer reporte de caso en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2010;26(1):70-5 (consultado en octubre 2011). Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100008&lng=es
14. 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;150:28-38.
15. Lopez A, Arocha CL, Campos CC, Parreira A, Pavlovsky S, Ruiz G, et al. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 1993. p.120-23.

Recibido. 22 de diciembre del 2013

Aceptado. 12 de marzo del 2014

Ivón Howland Álvarez. Calle 216 y 11b, Siboney, Playa, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: ihowlanda@infomed.sld.cu