



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

**Gammopatías monoclonales: un enfoque
práctico**

Monoclonal gammopathies: a practical approach.

**Perlas
Clínicas**

en Medicina





Gammapatías monoclonales: un enfoque práctico Monoclonal gammopathies: a practical approach.

Daniel Andrés Ribero Vargas

Residente Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

DOI: <https://doi.org/10.59473/medudea.pc.2023.05>

Palabras clave: Anticuerpos Monoclonales, Mieloma Múltiple, Linfocitos.

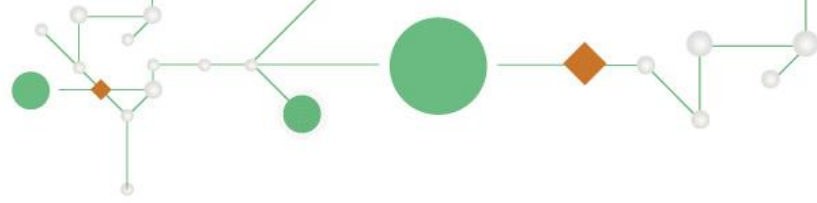
Keyword: Monoclonal Antibodies, Multiple Myeloma, Lymphocytes.

Cómo citar este artículo: Ribero DA. Gammapatías monoclonales: un enfoque práctico [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2023 [acceso día de mes de año]. Disponible en: <https://doi.org/10.59473/medudea.pc.2023.05>

Introducción

Las células plasmáticas se diferencian a partir de la exposición antigénica de los linfocitos B (**Figura 1**) para producir proteínas con función de anticuerpos llamadas inmunoglobulinas (1). Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica formada por dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas (L) y dos cadenas polipeptídicas pesadas idénticas (H), unidas entre sí por enlaces disulfuro. Tanto las cadenas pesadas como las ligeras tienen dos regiones bien definidas: región constante (Fc: fracción cristalizable), la cual ejerce su acción efectora al unirse a los receptores del complemento y de otras células del sistema inmunitario como los





macrófagos, y la región variable (fragmento Fab), la cual es la que se une a los antígenos (**Figura 2**) (2). Se diferencian cinco clases o isotipos de inmunoglobulina según el tipo de cadena pesada, cada una con características bioquímicas distintas: IgG (gamma), IgA (alfa), IgM (mu), IgD (delta) e IgE (épsilon) (**Tabla 1**) (1). Cada molécula de inmunoglobulina posee dos cadenas ligeras, bien sea kappa o lambda, pero nunca se combinan. Normalmente, la exposición a un patógeno estimula varias clonas de linfocitos B, cada uno de los cuales sintetiza su inmunoglobulina específica, lo que da lugar a una mezcla heterogénea de anticuerpos, es decir, policlonal, con inmunoglobulinas que pueden ser de un mismo isotipo, pero unas con cadenas ligeras kappa y otras con lambda (1). Por el contrario, si un solo clon de células plasmáticas prolifera, se produce una inmunoglobulina homogénea o monoclonal, bien sea porque produce:

- Sólo un tipo de cadena pesada y un tipo de cadena ligera (por ejemplo: IgA kappa).
- Sólo un tipo de cadena pesada (por ejemplo: IgG) sin tener cadena liviana.
- Sólo un tipo de cadena liviana (por ejemplo: lambda) sin tener cadena pesada.

A este tipo de proteínas se le denomina componente monoclonal o componente M, y cuando se producen, generan las gammapatías monoclonales, las cuales pueden no tener un significado clínico, estar asociadas a neoplasias hematológicas o a procesos inflamatorios diversos, mientras que cuando hay aumento de inmunoglobulinas de distintos isotipos y con cadenas livianas distintas, usualmente de manera reactiva





por hepatopatías o enfermedades inflamatorias, se produce una gammapatía policlonal (**Tablas 3 y 4**) (3).

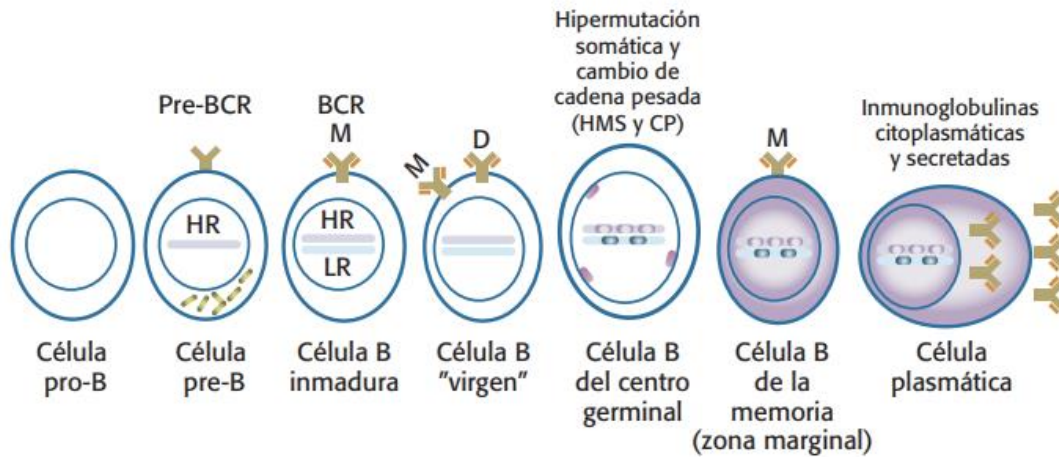


Figura 1. Evolución de los linfocitos B hacia célula plasmática.

*La célula pro-B es producida en la médula ósea. Por defecto el linfocito B inicialmente produce IgM e IgD y luego madura en los ganglios linfáticos donde se expone a antígenos, cambiando el isotipo de las inmunoglobulinas secretadas las cuales tienen selectividad a antígenos, lo que se conoce como anticuerpos. Tomado de (1).

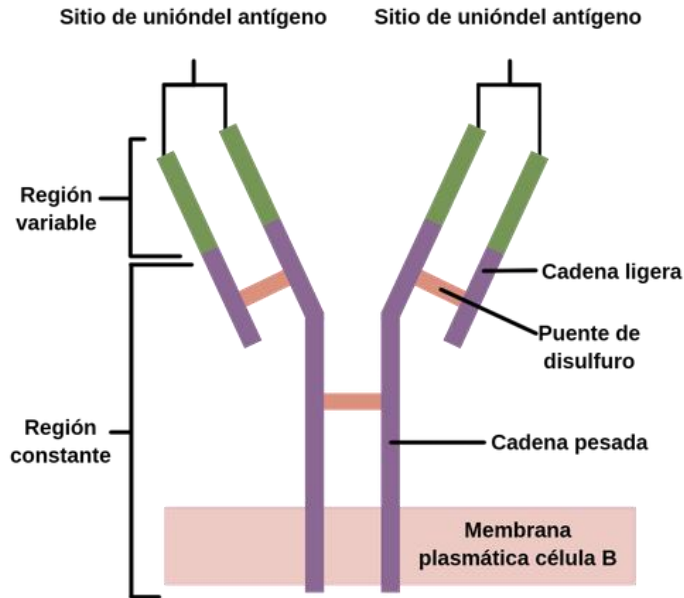


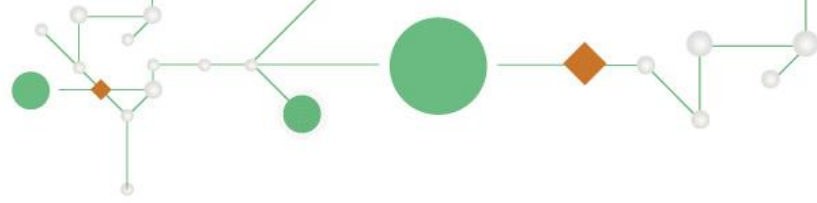
Figura 2. Estructura de la inmunoglobulina.

*Está conformada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, cada una con una región constante (Fc) que ejerce su acción efectora, y región variable (Fab) que se une al antígeno. Tomado de (2).

Tabla 1. Inmunoglobulina

Inmunoglobulinas	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Cadena pesada	Gamma	Alfa	Mu	Delta	Épsilon
Subclases	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2			
Cadena ligera	Kappa o Lambda	Kappa o Lambda	Kappa o Lambda	Kappa o Lambda	Kappa o Lambda
Peso molecular (kDa)	150	170	900	180	200
Concentración sérica (mg/dL)	700-1500	140-400	50-200	0-40	0-0.03
Vida media (días)	21	6	5	3	2





Fracción intravascular	45%	40%	80%	75%	50%	
Unidad estructural	básica	Monómero	Monómero	Pentámero	Monómero	Monómero
		o	o	o	o	o
			Dímero			

Tabla 2. Características de las Inmunoglobulinas

Tipo de gammapatía	de Enfermedades malignas	Enfermedades benignas	Procesos de significado incierto
Gammapatía monoclonal	Mieloma múltiple Macroglobulinemia Waldenström Amiloidosis AL Adenocarcinomas	Vasculitis crioglobulinémica Síndrome de Sjögren Tiroiditis de Hashimoto Sarcoidosis Cirrosis biliar primaria Fibrosis pulmonar idiopática	Gammapatía monoclonal de significado incierto Proteinuria de Bence-Jones idiopática
Gammapatía policlonal	Linfomas	Hepatopatías (60%) Enfermedades autoinmunes (20%) Infecciones crónicas (5%)	

*Adaptado de (1).





Tabla 3. Clasificación de las gammopatías y condiciones clínicas asociadas

Gammapatía monoclonal	Inmunoglobulina comprometida en sangre (g/dL)	Plasmocitos (%) en médula ósea ³	Daño orgánico
MGUS¹	<3	<10	No
SMM²	>3	10-60	No
Mieloma múltiple	>3	>10	CRAB ⁴
Mieloma no secretor	<3	>10	CRAB
Macroglobulinemia Waldenström asintomático	>3 (tipo IgM)	>10	No
Macroglobulinemia Waldenström	>3 (tipo IgM)	>10	Adenopatías Visceromegalias Hiperviscosidad Síndrome constitucional Polineuropatía
Amiloidosis AL	Variable	Variable	Cardiaco Nervio periférico Renal Piel

*Adaptado de (3).

1. MGUS: por sus siglas en inglés, gammapatía monoclonal de significado incierto.

2. SMM: por sus siglas en inglés, mieloma múltiple asintomático.

3. Determinado por citometría de flujo, biopsia de médula ósea o mielograma.





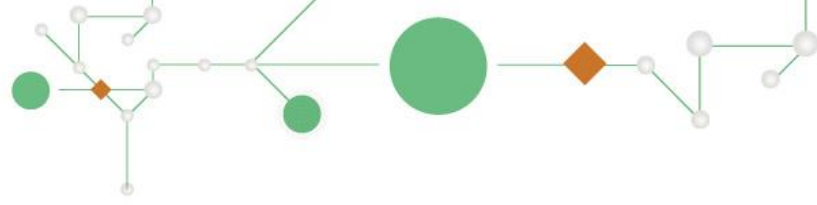
4. CRAB: por sus siglas en inglés, hipercalcemia, falla renal, anemia, lesiones óseas.

Métodos de laboratorio

La detección de proteínas monoclonales se puede lograr a partir de múltiples técnicas de laboratorio y en distintos fluidos corporales, principalmente suero y orina.

A. Electroforesis de proteínas

La electroforesis es una técnica de laboratorio que permite la separación de las proteínas del suero de acuerdo con su carga eléctrica y su peso molecular. El acetato de celulosa es el medio de solución más utilizado en la práctica, en el cual es posible identificar cinco grupos de proteínas, a saber: albúmina, alfa-1-globulinas, alfa-2-globulinas, beta-1-globulinas, beta-2-globulinas y gammaglobulinas (**Figura 3**) (4). Se deben analizar los valores absolutos para evaluar cuáles grupos de proteínas están aumentadas o disminuidas (**Tabla 4**), y también evaluar visualmente qué patrón electroforético se presenta. En el caso de las gammapatías monoclonales, como su nombre lo indica, están aumentadas las proteínas en la región gamma, y sugiere ser monoclonal cuando se ve la forma de "pico de campanario" con base estrecha (**Figura 4**), mientras que cuando es policlonal se ve un aumento de la región gamma pero sin ningún pico evidente y con una base ancha, lo que ocurre en enfermedad hepática, autoinmune, cáncer o infecciones crónicas (**Figura 5**) (4). En ocasiones se pueden ver otros patrones en pacientes con gammapatía monoclonal, como tener 2 picos que sugiere gammapatía biclonal (**Figura 6**) (5), hipogammaglobulinemia como puede ocurrir en mieloma múltiple (MM)



dada la disminución en la producción de las otras proteínas distintas a la monoclonal (inmunoparesia) (**Figura 7**), o tener el pico en otra región distinta a la gamma (en región alfa o beta). Este estudio puede arrojar falsos negativos cuando el componente M es de pequeña cantidad (especialmente si son isotipos IgM o IgD o de sólo cadenas livianas) o cuando la proteína monoclonal forma complejos con otros componentes del plasma, se forman dímeros o pentámeros de IgM, polímeros de IgA o agregados de IgG, que dan un patrón policlonal. Los falsos positivos pueden aparecer cuando hay aumento del fibrinógeno, aumento de transferrina en estados ferropénicos (región beta) (**Figura 8**), o aumento de las alfa-2-macroglobulinas y las lipoproteínas en el síndrome nefrótico (región alfa-2) (**Figura 9**), aumento de niveles de IgG4 (región beta) o muy rara vez un factor reumatoide a niveles muy altos (4). La electroforesis de proteínas en orina no aumenta el rendimiento de forma significativa para el diagnóstico, por lo que se reserva para pacientes que ya tienen el diagnóstico de MM y requieren seguimiento (5).

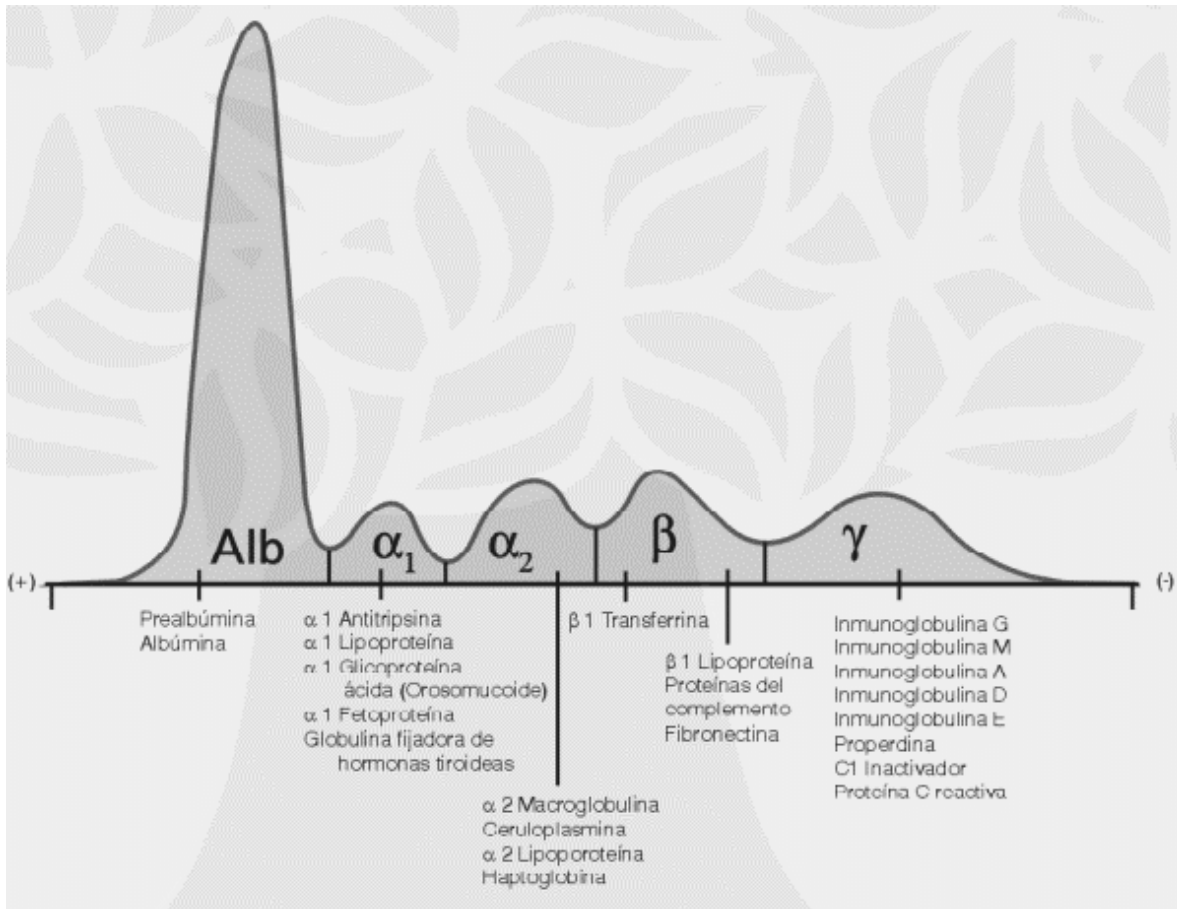


Figura 3. Patrón visual electroforético normal y las proteínas representadas en cada región.

*Tomado de (4).

Tabla 4. Valores normales en la electroforesis de proteínas en suero

Fracción	Valor relativo (%)	Valor absoluto (g/dL)
Albúmina	60 - 71	4.3 - 5.1
Alfa-1-globulinas	1.4 - 2.7	0.1 - 0.2
Alfa-2-globulinas	7 - 11	0.5 - 0.8
Beta-1-globulinas	6 - 9	0.4 - 0.6
Beta-2-globulinas	2 - 5	0.1 - 0.4
Gamma-globulinas	8 - 16	Ver tabla 1

*Adaptado de (4).



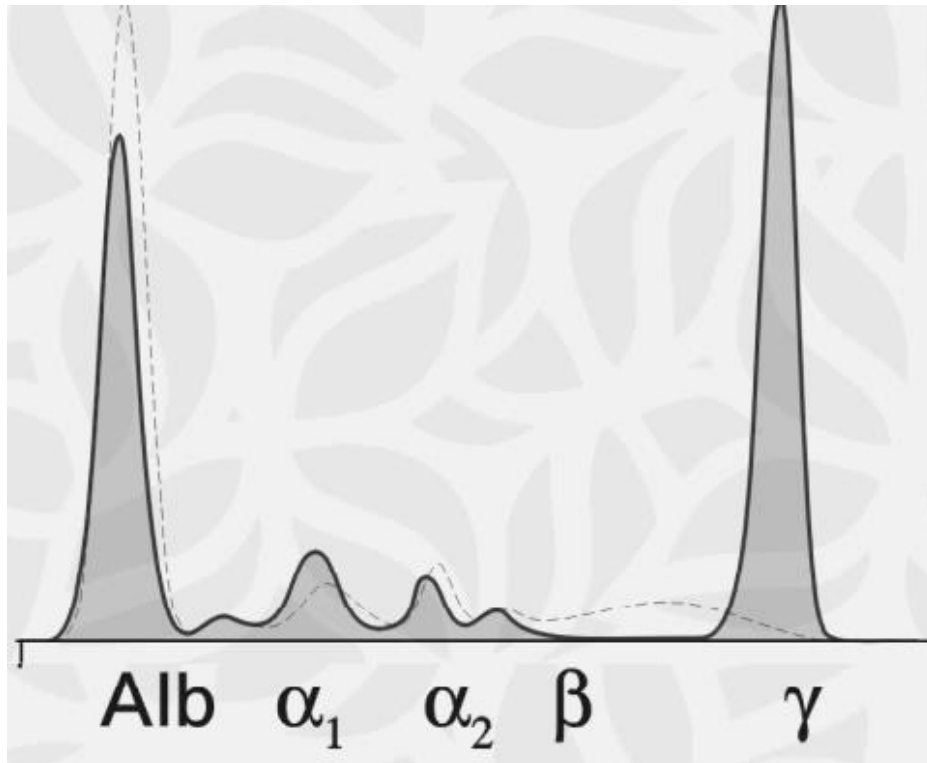
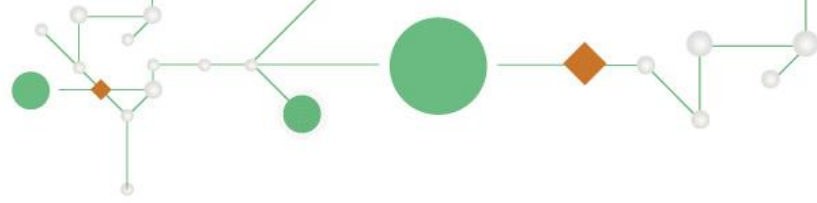


Figura 4. Patrón visual electroforético de gammapatía monoclonal.

*Se observa el típico pico en campanario. Alb: Albúmina.

*Tomado de (4).

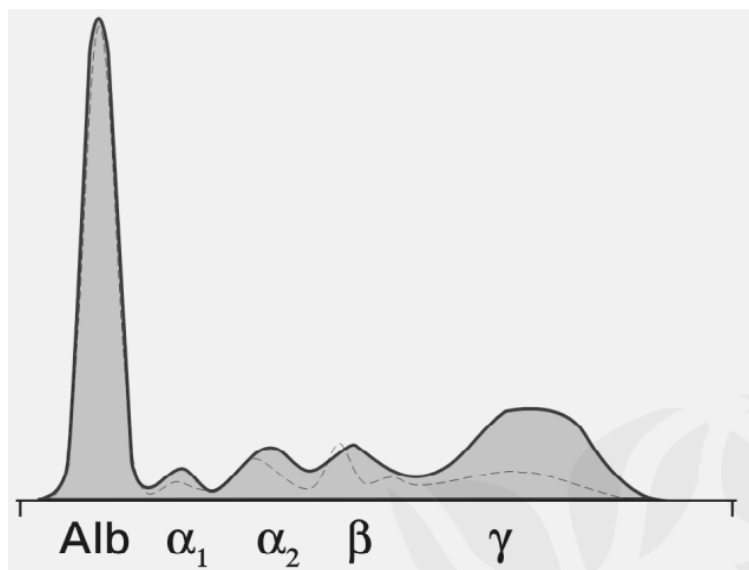


Figura 5. Patrón visual electroforético de gammapatía policlonal.





*Se observa un aumento de la región gamma de base ancha.

*Alb: Albúmina.

*Tomado de (4).

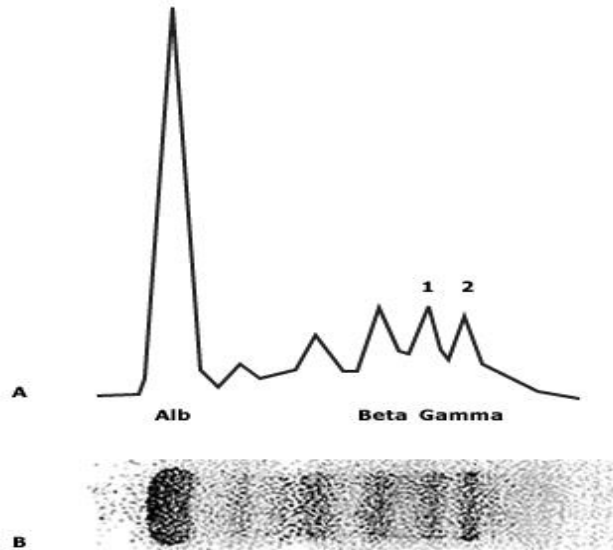


Figura 6. Patrón visual electroforético de gammapatía biclonal.

*En este caso hay 2 componentes monoclonales.

*Alb: Albúmina.

*Tomado de (5).



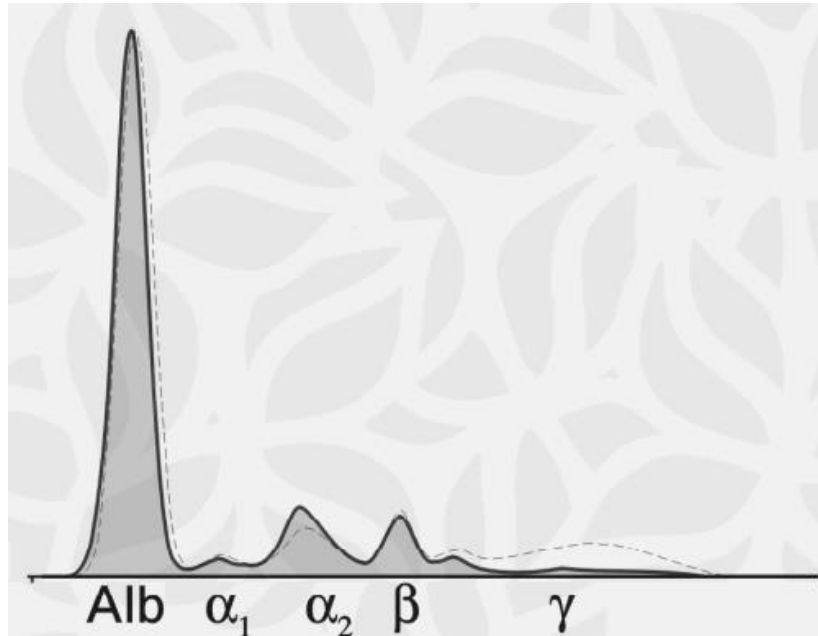


Figura 7. Patrón visual electroforético de hipogammaglobulinemia.

*Esta puede ser congénita o asociada a MM.

*Alb: Albúmina.

*Tomado de (4).

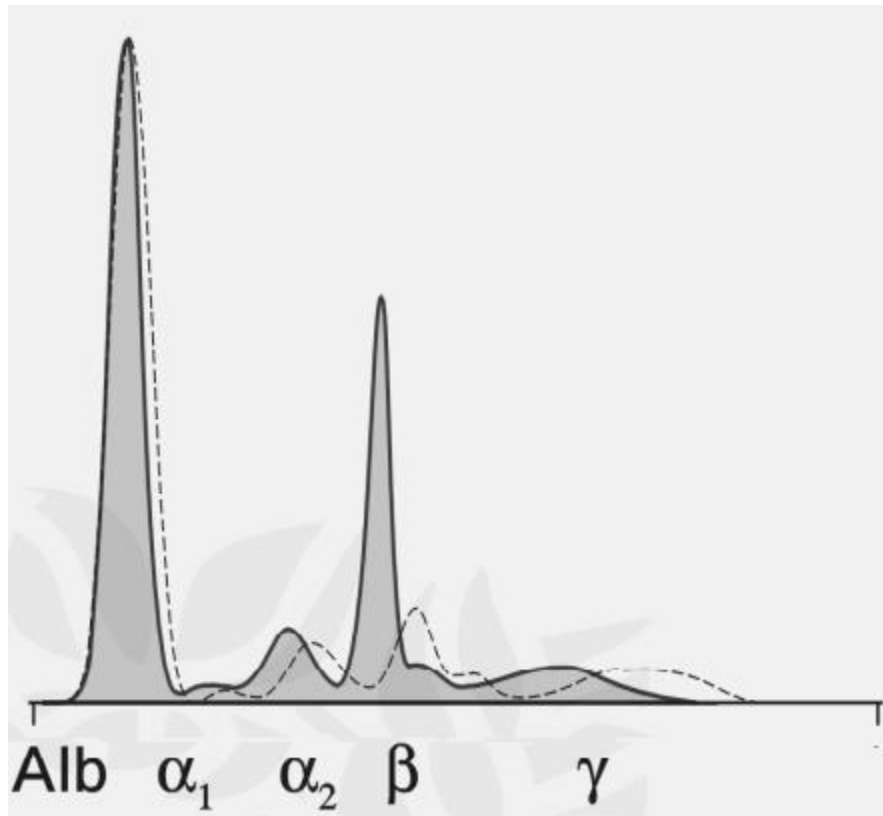


Figura 8. Patrón visual electroforético de anemia ferropénica.

*Se observa el pico en la región beta por aumento de la transferrina.

*Alb: Albúmina.

*Tomado de (4).

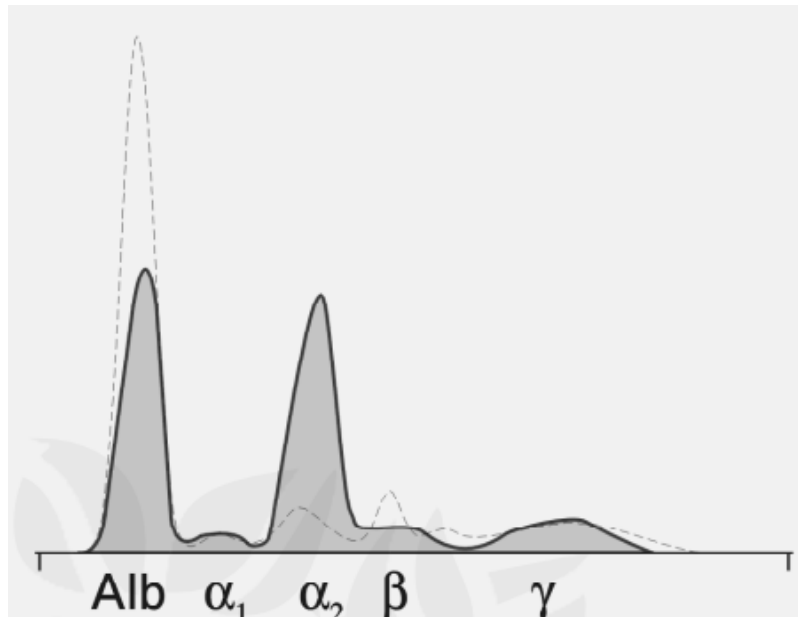
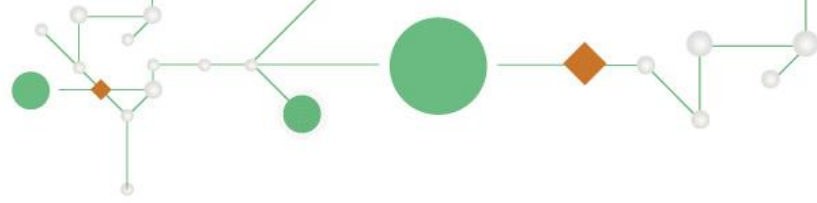


Figura 9. Patrón visual electroforético del síndrome nefrótico.

*Se observa el pico en la región alfa 2 por aumento de las lipoproteínas y las alfa-2-macroglobulinas.

*Alb: Albúmina.

*Tomado de (4).

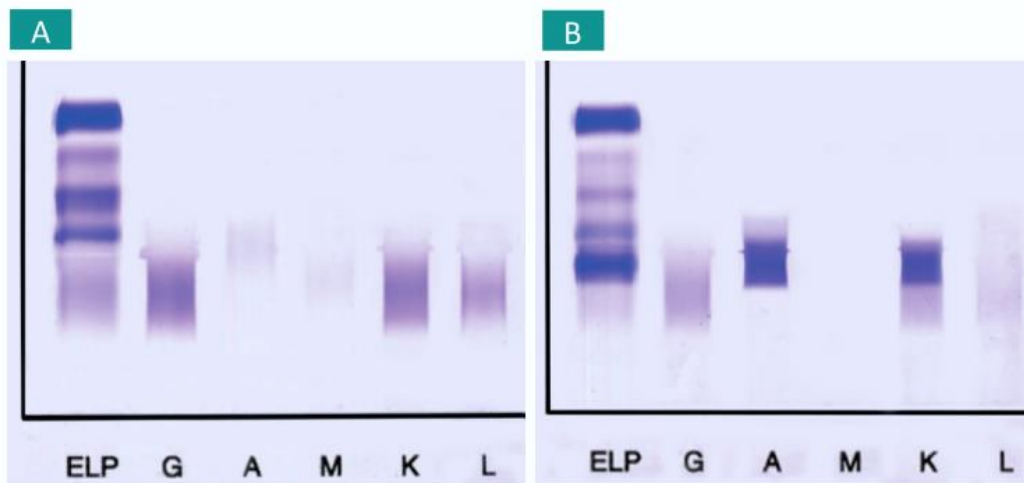
B. Inmunofijación

Se realiza también una electroforesis alcalina en gel de agarosa y luego se inmunofijan con sueros que contienen anticuerpos contra los distintos isotipos de inmunoglobulinas y las cadenas livianas. Una vez fijadas y precipitadas, se tiñen con violeta ácido para permitir la visualización (**Figura 10**) (6). La ventaja de esta técnica es que es más sensible que la electroforesis convencional, confirma la gammapatía monoclonal sospechada inicialmente por electroforesis y precisa el isotipo de la inmunoglobulina y cadena liviana involucrada. Tiene la limitación de que no cuantifica la proteína M involucrada, y también pueden ocurrir falsos





negativos cuando la proteína secretada sea de baja cantidad (5). Al igual que sucede con la electroforesis de proteínas, el estudio en orina rara vez tiene utilidad, y más cuando se cuenta con la medición de cadenas livianas en suero, por lo que su uso en el enfoque diagnóstico ha venido disminuyendo y se prefiere para el seguimiento en pacientes que ya tienen una neoplasia hematológica establecida.



Inmunofijación en suero. A. Patrón normal; no se observa componente monotípico. B. Se observa componente monotípico IgA con restricción de cadenas kappa. Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia

Figura 10. Inmunofijación en suero.
*Tomado de (6).

C. Medición de cadenas livianas

Consiste en la cuantificación de la cadena liviana libre monoclonal (involucrada) y la cadena liviana libre policlonal (no involucrada) a partir de un antisuero policlonal que sólo reconoce un epítipo en la región oculta de la cadena liviana. Luego se calcula el cociente entre ambos valores que se expresa como la relación kappa/lambda, cuyos intervalos de referencia son 0,25 a 1,65 (5). La alteración de esta relación resalta que hay una





cadena liviana predominante y por ende una posible gammapatía monoclonal. Es el método más sensible de los mencionados. Sus valores se pueden afectar con la enfermedad renal (particularmente cuando hay dependencia de diálisis) lo que genera falsos positivos o negativos al aumentar la relación kappa/lambda (5).

D. Medición de inmunoglobulinas

Con nefelometría o turbidimetría se pueden cuantificar los niveles de los isotipos de las inmunoglobulinas. Es útil en el enfoque inicial cuando hay elevación de una inmunoglobulina de forma particular, aunque la monoclonalidad se debe confirmar con la inmunofijación. También sirve como herramienta de seguimiento en los pacientes que ya tienen un diagnóstico de neoplasia hematológica para evaluar el grado de inmunoparesia o la respuesta al tratamiento (7).

E. Otros estudios de laboratorio

No determinan la proteína M como tal, pero si se tiene un extendido de sangre periférica con fenómeno de Rouleaux (**Figura 11**) o la eritrosedimentación muy alta, deben hacer sospechar una gammapatía monoclonal (7). La viscosidad, es decir, la resistencia al flujo sanguíneo aumentada se define como más de 1,5 centipoise (CP). Puede ocurrir especialmente cuando los niveles de IgM son mayores a 4,0 g/dL o de IgG o IgA mayores a 6,0 g/dL, y predice complicaciones principalmente neurológicas (cefalea, visión borrosa, estupor) con valores mayores a 4 CP (5). Cuando la tirilla del citoquímico de orina no muestra proteinuria o es mínima con respecto al recuento total de proteínas en orina se debe





sospechar que lo que se está excretando sean cadenas livianas, ya que esta prueba bioquímica detecta albúmina.

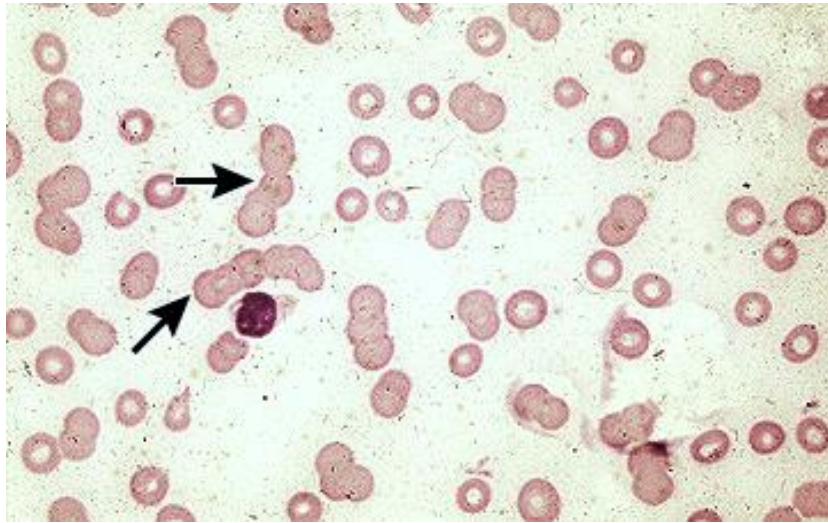


Figura 11. Fenómeno de Rouleaux.

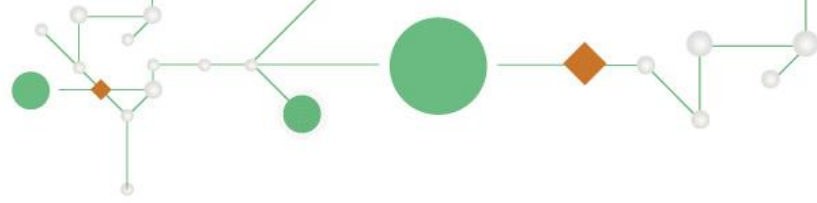
*Las flechas señalan glóbulos rojos como en "apilamiento de monedas", lo que se puede ver en un extendido de sangre periférica en paciente con MM.

*Tomado de (7).

E. Aspirado y biopsia de médula ósea

Útil para evaluar si se encuentra una población anormal de células plasmáticas. Cuando es mayor del 10 % confirma que la gammapatía monoclonal es debida a MM. Si se involucran linfoplasmocitos el diagnóstico es Macroglobulinemia de Waldenström (MW) (3).





F. Histopatología de otros órganos

En trastornos como Amiloidosis AL, la clona de plasmocitos aberrantes puede ser muy pequeña en médula ósea, por lo que pueden dar falsos negativos en las pruebas de electroforesis e inmunofijación en suero, dado que las proteínas se encuentran depositadas principalmente en órganos blanco. Es aquí donde la histología con inmunohistoquímica e inmunofluorescencia demuestra el depósito del componente M y la espectrometría de masas ayuda a discernir el tipo exacto de inmunoglobulina involucrada (8). Hay otros tipos de trastornos donde no se cumplen criterios de malignidad hematológica, pero se demuestra daño orgánico por inmunoglobulinas monoclonales, como está descrito en las gammopatías monoclonales de significado renal (GMSR) (Tabla 5) o neurológico (polineuropatía periférica), y que obligan a indicar un tratamiento para controlar la clona anormal de linfocitos B o plasmocitos (no maligna o premaligna) (9).

Tabla 5. Esquema de clasificación de la enfermedad asociada a la gammopatías monoclonales de significado renal (GMSR) de acuerdo con la presencia de depósitos organizados o no organizados

Depósitos organizados	Depósitos no organizados	No depósitos
Fibrillas Amiloidosis Glomerulonefritis fibrilar	Enfermedad depósitos monoclonales	por Glomerulonefritis C3 asociada a componente monoclonal
Microtúbulos Glomerulonefritis inmunotactoide Glomerulonefritis crioglobulinémica tipo 1 y 2	Glomerulonefritis proliferativa depósitos monoclonales	con Microangiopatía trombótica





Cristales o inclusiones
Tubulopatía proximal con o sin síndrome de Fanconi
Histiocitosis con depósitos de cristales
Glomerulonefritis cristalglobulinas

*Adaptado de (11).

Escenarios clínicos

Como se había mencionado, las gammopatías monoclonales pueden ser manifestación de una neoplasia hematológica que produce una clona anormal de células productoras de inmunoglobulinas, o ser un hallazgo incidental en una persona asintomática, donde a mayor edad es más frecuente encontrarlo. Independientemente de su origen, estas inmunoglobulinas anormales pueden por sí mismas ocasionar repercusiones fisiológicas y clínicas dado su potencial de aglutinar glóbulos rojos, volverse insolubles a bajas temperaturas, aumentar la viscosidad sanguínea y depositarse y dañar órganos (como en riñón y nervios periféricos). A continuación, se describirán varios escenarios clínicos donde el médico puede enfrentarse a una gammapatía monoclonal, por lo que será necesario tener conceptos claros a la hora de enfocar a estos pacientes.

A. Mujer asintomática con estudios de laboratorio alterados

Mujer de 51 años, le realizaron múltiples estudios por quejas de fatiga, le encontraron: Hemoglobina 13 g/dL, creatinina 0,6 mg/dL, calcio 8,5 mmol/L, albúmina 4,2 g/dL, electroforesis de proteínas en suero con pequeño pico monoclonal en región gamma. Inmunofijación en suero con





restricción IgA lambda, niveles de IgA de 20 g/L, relación kappa/lambda de 0,1.

Se trata de una paciente asintomática con una gammapatía monoclonal pero que no tiene evidencia de compromiso orgánico por MM (CRAB, por sus siglas en inglés: hipercalcemia, falla renal, anemia, lesiones óseas). Se realizó resonancia magnética (RM) corporal total sin lesiones óseas y un estudio en médula ósea con una clona de plasmocitos del 5 %. En este caso hablamos de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés); se realiza seguimiento según la estratificación del riesgo (**Figura 12**) (10), que en este caso es de alto riesgo de progresión a MM al tener niveles de proteína monoclonal mayores a 15 g/L, el isotipo de inmunoglobulina comprometida es distinta a IgG y la relación kappa/lambda está alterada. Requiere seguimiento al menos cada 6 meses por 2 años con electroforesis de proteínas, inmunofijación en suero, cadenas livianas y paraclínicos para descartar compromiso de órgano blanco.

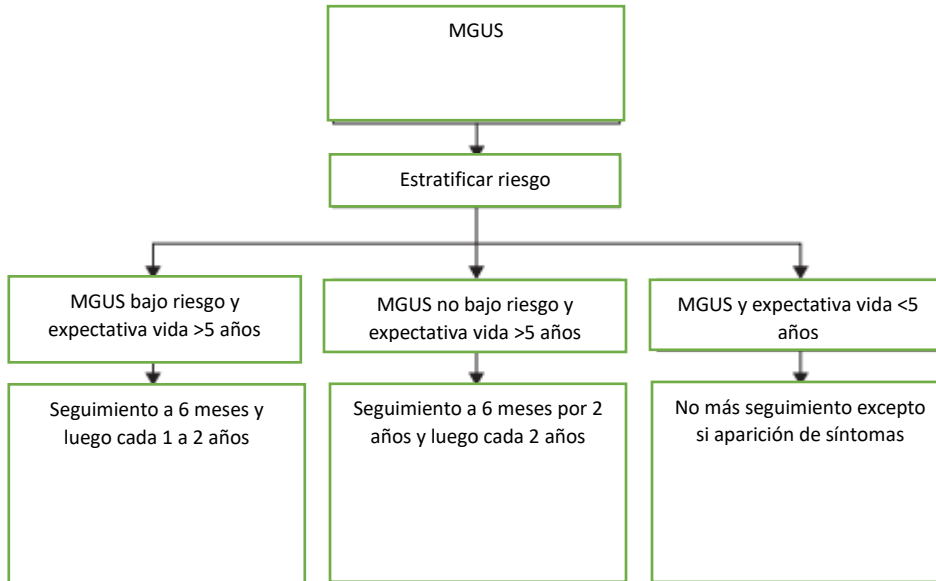


Figura 12. Modelo de estratificación del riesgo de MGUS de la Clínica Mayo y ruta.

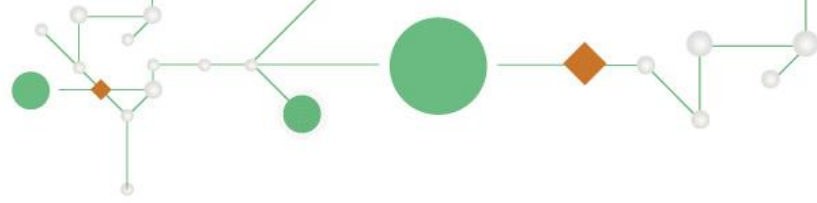
*Adaptado de (10).

*MGUS: por sus siglas en inglés, gammapatía monoclonal de significado incierto.

Tabla 6. Factores de riesgo

Factores de riesgo	Riesgo de progresión a mieloma múltiple a 20 años
<ul style="list-style-type: none"> • Proteína M >1.5 g/dL • Subtipo no IgG • Relación cadenas livianas alteradas 	
Riesgo bajo: 0	5%
Riesgo bajo-intermedio: 1	21%
Riesgo intermedio-alto: 2	37%





Riesgo alto: 3

58%

B. Hombre con dolor lumbar e hipercalcemia

Hombre de 70 años, dolor lumbar inflamatorio de 3 meses de evolución, le encontraron: Hemoglobina 8g/dL, creatinina 2,1 mg/dL, calcio 11 mmol/L, albúmina 2,5 g/dL, electroforesis de proteínas en suero con pico monoclonal en región gamma.

Paciente con claro compromiso orgánico del CRAB, por lo que aparte de completar los estudios de gammapatía monoclonal con electroforesis de proteínas en orina, inmunofijación en suero y orina, cadenas livianas en suero, niveles de inmunoglobulinas; requiere estudios en médula ósea y una imagen corporal total del esqueleto (resonancia, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones [PET-CT]) para evaluar extensión de compromiso óseo.

C. Hombre con síndrome nefrótico

Hombre de 60 años, consultó por 1 mes de anasarca, paraclínicos con: Hemoglobina 12 g/dL, creatinina 0,5 mg/dL, calcio 7,4 mmol/L, albúmina 2,4 g/dL, HbA1C 5%, uroanálisis con sedimento negativo y proteínas ++++, proteinuria en 24 horas de 5 g. electroforesis de proteínas en suero con hipoalbuminemia, pico alfa 2 e hipogammaglobulinemia.

Paciente con síndrome nefrótico sin compromiso de la función renal. A parte de descartar diabetes, enfermedad autoinmune y realizar biopsia renal, requiere estudios con inmunofijación en suero y orina, además de





medición de cadenas livianas en suero para descartar gammapatía monoclonal tipo Amiloidosis AL. Aunque no tiene componente monoclonal en la región gamma en la electroforesis de proteínas sino en la región alfa-2, debido al patrón usual que se presenta en el síndrome nefrótico. En Amiloidosis AL la proteinuria es principalmente a expensas de albuminuria, a distinción del MM donde es por cadenas livianas (proteinuria de Bence Jones), por lo que la inmunofijación en orina también puede ser normal y en consecuencia la biopsia renal será obligatoria para confirmar el diagnóstico.

D. Mujer con falla renal

Mujer de 65 años, refiere edemas en miembros inferiores y disnea, le encontraron: cifras tensionales de 180/90 mmHg, Hemoglobina 11 g/dL, creatinina 3,4 mg/dL, calcio 9 mmol/L, albúmina 3,4 g/dL, uroanálisis con proteínas ++ y hematuria, electroforesis de proteínas en suero con pico monoclonal en región gamma, inmunofijación en suero con restricción de IgG kappa. Resonancia corporal total sin lesiones óseas, aspirado y biopsia de médula ósea con 3 % de plasmocitos aberrantes.

Paciente con síndrome nefrítico y gammapatía monoclonal. No tiene criterios de daño de órgano ni porcentaje de plasmocitos aberrantes que confirmen MM ni otra neoplasia hematológica. Se le realizó biopsia renal que reportó glomerulonefritis membrano - proliferativa. La microscopía electrónica demostró depósitos granulares no organizados y la inmunofluorescencia evidenció restricción de depósitos IgG kappa, similar a lo encontrado en suero, lo que confirmó GMSR tipo glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal.





Conclusiones

- Gammapatía monoclonal se refiere a la presencia de una inmunoglobulina monotípica aumentada en su cantidad y cualitativamente anómala.
- Las gammapatías monoclonales se pueden presentar en el contexto de una persona asintomática donde la edad es el principal factor de riesgo, como manifestación de una neoplasia hematológica (MM, MW), de una enfermedad inflamatoria o de forma aislada que genera daño de órgano blanco (GMSR).
- Las cadenas livianas constituyen el estudio inicial más sensible y junto con la electroforesis de proteínas y la inmunofijación en suero, el estudio más básico para iniciar el enfoque de un paciente con una posible gammapatía monoclonal.
- En el paciente asintomático con gammapatía monoclonal se debe buscar daño de órgano asintomático, y si se descarta, estratificar el riesgo para definir la frecuencia de seguimiento.
- La presencia de lesiones líticas, falla renal de causa incierta, hipercalcemia, síndrome nefrótico o polineuropatía periférica son algunos de los escenarios clínicos que deben obligar a descartar una gammapatía monoclonal.





Bibliografía

1. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de hematología. 4°. 2017.
2. Labster Theory. Estructura de un anticuerpo. https://theory.labster.com/ab-structure-es/_info/. 2021.
3. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado-Risueño M, Martínez y Sevilla M, Carrato Mena A. Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales. An Med Interna [Internet]. noviembre de 2006;11. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006001100010
4. Campuzano Maya G. La electroforesis de proteínas: más que una prueba de laboratorio. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2006;12(1-2). Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/520>
5. Murray DL. Laboratory methods for analyzing monoclonal proteins. 2022. (UptoDate). https://www.uptodate.com/contents/laboratory-methods-for-analyzing-monoclonal-proteins?source=history_widget
6. Campuzano Maya G. Inmunofijación en suero. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2013;19(7-8). Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/239>
7. Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. 2022. (UptoDate). <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and->





[diagnosis?search=mieloma%20multiple&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#)

8. Derman B, Castillo JJ, Sarosiek S, Beksac M. When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. 2022;(42):655–64. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_349643?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
9. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. Am J Hematol [Internet]. 2021 Jul 1;96(7):846-853. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/udea.lookproxy.com/pmc/articles/PMC8252623/>
10. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. The Lancet [Internet]. 2021;397(10272):410–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516340/>
11. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. Nefrología [Internet]. 2017;37(5):465–77. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952017000500465