



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba  
15 al 19 de mayo de 2023

## Valor predictivo de algunos biomarcadores en suero para el diagnóstico del mieloma múltiple.

Yudania Reyes Cepero<sup>1\*</sup>. yudaniar@infomed.sld.cu  
Abel Alfonso Aquino Reyes<sup>1</sup>. abelaquinoreyes28@gmail.com  
Edisley Zaila Lago<sup>1</sup>. zailalagoedisleyelena@gmail.com  
Gloritza Rodríguez Matos<sup>1</sup>. gloritzarodriguez1974@gmail.com  
Angel Aquino Perna<sup>2</sup>. angelaquinoperna@gmail.com

<sup>1</sup>Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Sancti Spíritus “José Martí Pérez”, Sancti Spíritus, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** El grupo internacional de trabajo para el diagnóstico del MM recomienda la cuantificación de varios biomarcadores; sin embargo el valor predictivo positivo y negativo puede variar según el método empleado y condiciones reales del medio donde se realicen.

**Objetivo:** Determinar el valor predictivo positivo y negativo de la electroforesis de proteínas, cadenas ligeras libres, cociente kappa-lambda, cuantificación de inmunoglobulinas y de la proteína C reactiva en suero para el diagnóstico del mieloma múltiple.

**Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los parámetros antes mencionados en 65 pacientes con sospecha de mieloma múltiple. La electroforesis de proteínas se realizó por el método convencional de separación de proteínas sobre papel de acetato de celulosa y para la cuantificación de las cadenas ligeras libres, cociente kappa-lambda, inmunoglobulinas y de la proteína C reactiva se aplicó un ensayo inmunturbidimétrico en el que se usó un analizador químico (Cobas 311). Se calculó el valor predictivo positivo y negativo para cada prueba con un intervalo de confianza del 95%.

**Resultados:** El valor predictivo positivo de cada biomarcador se encontró por encima del 80%. Todos no mostraron buenos resultados en el valor predictivo negativo; excepto las cadenas ligeras libres con un 93,7% seguida por la proteína C reactiva con un 86,7%.

**Conclusiones:** De forma general los biomarcadores analizados tienen mejor utilidad para confirmar que para descartar la enfermedad.

**Palabras clave:** Mieloma múltiple y diagnóstico; electroforesis en acetato de celulosa; cadenas ligeras libres en suero; inmunoglobulinas; proteína C reactiva; valor predictivo positivo; valor predictivo negativo.

**DeCS:** MIELOMA MÚLTIPLE/diagnóstico; ELECTROFORESIS EN ACETATO DE CELULOSA; CADENAS LIGERAS LIBRES KAPPA Y LAMBDA; INMUNOGLOBULINAS; PROTEÍNA C REACTIVA; VALOR PREDICTIVO POSITIVO; VALOR PREDICTIVO NEGATIVO.

## INTRODUCCIÓN

Notables progresos en el entendimiento de la patobiología del Mieloma Múltiple (MM) han proporcionado la interpretación adecuada de los resultados de laboratorio y transformado terapias convencionales con la consiguiente mejora en la calidad de vida de los pacientes. <sup>(1)</sup>

Entre las pruebas inmunológicas realizadas en suero que recomienda el grupo internacional de trabajo para el diagnóstico del MM se encuentra la electroforesis de proteínas (EPs), la cuantificación de cadenas ligeras libres (CLLs) haciendo énfasis en el cociente kappa/lambda y la de inmunoglobulinas. <sup>(2,3)</sup> Aunque no ampliamente incorporada a la práctica clínica es útil la determinación de los niveles de proteína C reactiva (PCR) para valorar cuán activa está la enfermedad.

Sin embargo algunas de las bibliografías revisadas refieren controversia en cuanto a la confiabilidad de algunos de los diagnosticadores. <sup>(4-7)</sup>

Debido a que estos parámetros bioquímicos pueden variar según mutaciones ocurridas en las células plasmáticas, estadios y variantes de la gammapatía monoclonal y método empleado; <sup>(8,9)</sup> el objetivo del presente estudio es: determinar el valor predictivo y positivo y negativo de algunos biomarcadores en el diagnóstico del Mieloma Múltiple.

## MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de algunos biomarcadores en suero para el diagnóstico del Mieloma Múltiple. La muestra estuvo conformada por 65 pacientes con sospecha de MM; éstos se sometieron a una aspiración de médula ósea (usada como estándar de referencia) en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos durante el período enero 2018-enero 2020.

Los pacientes enfermos fueron considerados los que tenían un 10 % o más de células plasmáticas en médula ósea y con uno o más de los siguientes criterios clínicos: datos de lesión orgánica atribuible al trastorno de células plasmáticas subyacentes, específicamente hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas.

Se excluyó a pacientes con diagnóstico previo de la enfermedad y que habían recibido tratamiento médico que pudiera alterar los valores de los ensayos en suero. Los datos se extrajeron de las historias clínicas y registros de laboratorio.

La técnica de electroforesis de proteínas en suero se realizó con el método convencional de separación de proteínas sobre papel de acetato de celulosa; luego las fracciones fueron teñidas y cuantificadas (g/L). La presencia de un pico M en la región gamma globulina clasificó como positiva y la ausencia como negativa la prueba.

Para la cuantificación de las cadenas ligeras libres en suero se usó un ensayo inmunoturbidimétrico con reactivos suministrados por la firma Roche en un analizador químico (Cobas Integra) que utiliza antisuero policlonal (Freelite, The Binding Site Group, Birmingham, UK; los valores de referencias para el tipo kappa y lambda son 3.30 - 19.40 mg/L y 5.71 - 26.30 mg/L respectivamente. El exceso en la producción de cadenas ligeras kappa o lambda altera la relación kappa / lambda.

El cociente kappa-lambda se calculó dividiendo la concentración de la cadena ligera libre involucrada sobre la no involucrada. Valores fuera del rango 0,26-1,65 mg/L se consideraron como positivos.

La cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) y PCR se realizó en un analizador químico (Cobas 311) a través de un ensayo inmunoturbidimétrico con los reactivos IGG2, IGA2, IGM2 y CRPL3 respectivamente, ambos suministrado por la firma Roche. Los niveles de referencia para los anticuerpos son: IgG: 7-16 g/L; IgA: 0,7-4,0g/L; IgM: 0,4-2,3g/L. Valores mayores o iguales que 5 mg/L se considerados positivos para la PCR.

Los datos fueron obtenidos de los registros de información del laboratorio clínico.

Aunque no fue el objetivo principal de la presente investigación pudimos cuantificar otras variables como la incidencia por año, prevalencia de la edad, del género y color de la piel.

Las variables que identificaron a los biomarcadores inmunológicos fueron: electroforesis de proteínas, cadenas ligeras libres, cociente kappa-lambda, cuantificación de inmunoglobulinas y de proteína C reactiva media.

Se empleó la estadística descriptiva para expresar los resultados en frecuencias absolutas y relativas porcentuales y se calculó el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los biomarcadores. Se tuvieron en cuenta los principios éticos para este tipo de estudio.

## RESULTADOS

En el período 2018-enero 2020 se diagnosticaron 43 nuevos casos con MM confirmados con el estándar de referencia (medulograma). La incidencia por año de la enfermedad en Sancti Spiritus fue de 4,6 % por cada 100 000 habitantes.

En la serie de pacientes confirmados la edad promedio en el diagnóstico fue 66 años, predominó en el género masculino (60%) y fue el doble y un poco más en los de color de la piel negra (72%). (Tabla 1)

**Tabla 1.** Distribución de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según grupos de edades, género y color de la piel en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos durante el período enero 2018-enero 2020.

VARIABLES.	Total. (n=43)	≤65 años. (n=19; 45 %)	>65 años. (n=24; 55%)
Edad en el diagnóstico. X (IC).	66 (59-75)	59 (54-62)	74 (69-79)
Género			
Femenino. n(%).	17(40)	9(47,4)	8(33,3)
Masculino. n(%).	26(60)	10(52,6)	16(66,7)
Color de la piel			
Blanca. n(%).	12(28)	6(31,6)	6(25)
Negra. n(%).	31(72)	13(68,4)	18(75)

X: media; IC: Intervalos de confianza; n: número de casos.

Fuente: Historia Clínica

La Tabla 2. muestra los resultados obtenidos tanto positivos como negativos de cada diagnóstico evaluado y se compara con el estándar de referencia (medulograma) que es la prueba que define a enfermos y no enfermos. Ninguna técnica fue totalmente capaz de identificar y descartar la enfermedad.

**Tabla 2.** Comparación de los resultados positivos y negativos por cada biomarcador usando como estándar de referencia el medulograma para el diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos durante el período enero 2018-enero 2020.

Biomarcadores	Estándar de Referencia (Medulograma)														
	EPs			CLLs			Kappa/Lambda			C.Inmunoglobulinas			PCR		
	E	N.E	Total	E	N.E	Total	E	N.E	Total	E	N.E	Total	E	N.E	Total
Positivos	36	7	43	42	7	49	25	5	30	36	8	44	41	9	50
Negativos	7	15	22	1	15	16	18	17	35	7	14	21	2	13	15
Total	43	22	65	43	22	65	43	22	65	43	22	65	43	22	65

EPs: Electroforesis de Proteínas en suero. CLLs: Cadenas Ligeras Libres en suero. Kappa/Lambda: Cociente Kappa/Lambda. C. Inmunoglobulinas: Cuantificación de Inmunoglobulinas. PCR: Proteína C Reactiva.

Fuente: Laboratorio de Inmunología

Los VPP y VPN se muestran en la Tabla 3. EL VPP de cada biomarcador estuvo por encima del 80 % lo cual es considerado como bueno para confirmar diagnóstico. Lo contrario resultó con el VPN; evidenciándose que los diagnosticadores más factible para descartar la enfermedad es la las CLLs seguida por la PCR.

**Tabla 3.** Valor predictivo positivo y negativo de los biomarcadores en suero de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos durante el período enero 2018-enero 2020.

Biomarcadores	VPP (%)	IC (95%)	VPN (%)	IC (95 %)
Electroforesis de Proteínas.	83,7	68,2-94,5	68,2	59,8-89,5
Cadenas Ligeras Libres.	85,7	70,2-95,7	93,7	80,2-98,9
Cociente kappa/lamba	83,3	67,3-95,1	48,6	20,4-78,6
Cuantificación de Inmunoglobulinas.	81,2	64,2-94,3	66,7	58,3-92,3
Proteína C Reactiva.	82	65,2-96,1	86,7	72,3-95,7

VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo. IC: Intervalo de confianza al 95%.

Fuente: Laboratorio de Inmunología

## DISCUSIÓN

Del total de pacientes estudiados en dicho período por sospecha de padecer MM, sólo 43 son confirmados a través del medulograma; siendo la incidencia de la enfermedad por año en nuestra provincia de 4,6 por cada 100 000 habitantes similar a la reportada por los Estados Unidos de América (aproximadamente 4 por cada 100 000 habitantes).<sup>(10)</sup> En Latinoamérica la incidencia más alta de la región se encuentra en Cali (Colombia) con 14.2 casos por 100,000 habitantes; encontrándose diferencias entre los países estudiados.<sup>(11)</sup> Algunas investigaciones informan que existe correlación positiva entre la susceptibilidad genética, obesidad, hábito de fumar, con incidencia del MM, otras plantean una correlación inversa con el consumo de alcohol, baja exposición a la radiación ultravioleta B y bajos niveles de vitamina D; lo cual podría explicar la variabilidad de los resultados. Por otro lado también se comenta la hipótesis del limitado acceso al diagnóstico y el registro no adecuado de la base de datos.<sup>(12-14)</sup>

Entre los factores de riesgo asociados al huésped está: edad, género y color de piel.<sup>(3)</sup>

El MM es una enfermedad que afecta mucho más al adulto mayor. En la presente investigación la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 66 años, similares hallazgos han sido publicados por otras investigaciones.<sup>(11,13,15,16)</sup> En nuestra serie de casos el 55% tienen más de 65 y el 45% tienen menos de 65 años de edad. Es sabido que los beneficios de la inmunoterapia son más consistentes en los pacientes jóvenes; siendo la edad uno de los factores a tener en cuenta por el médico para escoger el tratamiento idóneo y la intensidad ya que mientras más envejecido esté el paciente mayor heterogeneidad se encontrará en sus comorbilidades, estado de fragilidad y reserva funcional.<sup>(16)</sup>

El género que mayor número de pacientes aporta es el masculino; coincidiendo con lo que publican otros autores.<sup>(13,17)</sup> De forma general los hombres tienen mayor riesgo de padecer cáncer y aún no es totalmente comprendido las razones pero es probable que sea por la mayor exposición a factores biológicos y medioambientales causantes de malignidad como la obesidad y hábito de fumar; además se explica que las diferencias en las hormonas endógenas y en la función de la respuesta inmune podrían desempeñar un importante papel.<sup>(18)</sup> Sin embargo otros plantean que no hay una preferencia por el género.<sup>(11)</sup>

Resulta ser superior el número de pacientes de color de la piel negra con la enfermedad. Curado y cols.<sup>(11)</sup>, Bunk y cols.<sup>(13)</sup> y Ordoñez y cols.<sup>(17)</sup> también reportan cifras similares en este grupo. La razón subyacente para la disparidad encontrada es multifactorial (biología de la enfermedad, comorbilidades, susceptibilidad genética entre otras). Existen diferencias en las alteraciones citogenéticas y moleculares entre individuos negros y blancos; siendo notablemente más frecuentes las translocaciones ocurridas en el cromosoma 14 (t[11;14], t[14;16], y[14;20]) en los sujetos primeramente mencionados; además de ser más agresiva la enfermedad para éstos.<sup>(19-22)</sup>

El análisis de la tabla de contingencia arroja que ningún biomarcador es capaz de detectar a todos los que padecen la enfermedad e incluso hubo pacientes que resultan ser falsos positivos. La literatura revisada refiere que la utilidad de los diagnosticadores varía de acuerdo al estadio en el momento del diagnóstico y variantes de la enfermedad.<sup>(4-9)</sup> La distribución de casos positivos y negativos se hace con el objetivo de determinar el VPP y VPN

Los VPP y VPN varían con la prevalencia y son los que sientan o descartan finalmente el diagnóstico; si la prevalencia de la enfermedad aumenta también lo hace el valor predictivo positivo mientras que disminuye el valor predictivo negativo. Es necesario aclarar que los VPP y VPN son parámetros más relevantes que la sensibilidad y la especificidad cuando los pacientes están siendo estudiados; éstos no pueden ser utilizados como índices en el momento de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco cuando se extrapolan los resultados de otros estudios a datos propios. <sup>(9)</sup>

Todos los VPP se encuentran por encima del porcentaje considerado (80%) para que una prueba sea aceptada como buena para confirmar diagnóstico.

El VPP es mayor que el VPN en la electroforesis de proteínas (83,7 % y 68,2 % respectivamente) debido a que hay una mayor prevalencia de la variedad de MM que secretan la paraproteína completa. <sup>(7)</sup>

En cambio la prueba de cadenas ligeras libres demuestra valores superiores en el VPN (93,7 %) con respecto al VPP (85,7 %) ya que el número de pacientes con aumento en la secreción de cadenas ligeras libres en el MM es menor. <sup>(23)</sup>

Cuando analizamos el VPP de la razón del cociente kappa- lambda (involucradas sobre las no involucradas) encontramos buen desempeño (83,3 %) del método para confirmar la enfermedad; sin embargo fue pobre para el VPN (48,6 %). Existen diferencias y semejanzas en cuanto a nuestros resultados y la bibliografía revisada. <sup>(4-6)</sup> Varias hipótesis pueden explicar estos hallazgos: tipo de método empleado, número de lote del reactivo, exceso de antígenos, entre otras. <sup>(23,24)</sup>

Cuantificar la clase de inmunoglobulina es de gran importancia en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MM haciendo énfasis en el de tipo IgA ya que este puede migrar en la región beta o alpha globulina quedando desapercibido. <sup>(23,25)</sup> El presente estudio encuentra buenos resultados en el VPP (81,2 %); no así para el VPN (66,7 %) lo que es de esperar por la alta prevalencia de la enfermedad que secretan la paraproteína completa. Por otro lado es conocido que las enfermedades inflamatorias e infecciosas pueden elevar los niveles de anticuerpos lo cual podría explicar el bajo VPN del biomarcador.

La determinación de la concentración de PCR obtiene buenos resultados para confirmar y descartar la enfermedad en pacientes no sanos y sanos respectivamente (VPP: 82 % y VPN: 86,7 %). El nivel de PCR es una de las variables pronósticas para evaluar la puntuación de debilidad del paciente geriátrico con MM lo cual podría ayudar para futuras estrategias de tratamiento personalizadas; sin embargo no está ampliamente incorporado a la práctica médica a pesar de que es de fácil adquisición en los centros de salud. <sup>(16)</sup>

Una limitación de nuestro estudio es que se incluyen pacientes internados en un único centro perteneciente al Hospital Camilo Cienfuegos de Sancti-Spíritus por lo que los resultados que se obtienen pueden no ser extrapolables a otras poblaciones.

## CONCLUSIONES

El resultado del estudio proporciona evidencias que apoyan que los métodos evaluados son útiles para confirmar diagnóstico en individuos con MM; aunque se debe tener presente que ninguna técnica permitió identificar a todos los enfermos.

## REFERENCIAS

1. Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into the future. *Haematologica*. 2020; 105(10):2358-2367. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054076/>
2. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 18]; 97(8): 1086–1107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/295733>
3. Figueredo Peguero YE, Cuétara Lugo EB, Pérez Benitez MJ. Predictores de mortalidad precoz en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2022; 38(3):e1662. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892022000300012&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000300012&lng=es&nrm=iso)
4. Singh G. Serum Free Light Chain Assay and K/ $\lambda$  Ratio: Performance in Patients With Monoclonal Gammopathy-High False Negative Rate for K/ $\lambda$  Ratio. *J Clin Med Res* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 2]; 3(2): 42-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127215/>
5. Singh G. Serum Free Light Chain Assay and K/ $\lambda$  Ratio Performance in Patients Without Monoclonal Gammopathies High False-Positive Rate. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 15];146(2):207-14. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/146/2/207/1730908>
6. Singh KK, Silverman M, Farooq U, Tricot A, Dozeman L, Nadiminti K, et al. Potential pitfalls of serum free light chain analysis to assess treatment response for multiple myeloma. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 [cited 2020Jan 15];174(4):536-40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.14081>
7. Reyes Cepero Y, Zaila Lago E, Aquino Perna A, Rodríguez Matos G, Aquino Reyes AA, Herrera Mendoza G. Valor diagnóstico de la electroforesis de proteínas y cadenas ligeras libres en suero en el mieloma múltiple. *Gac. Méd. Espirit. Spíritus*2022; 24(1):16-25, Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v24n1/1608-8921-gme-24-01-16.pdf>
8. Díaz-García L, Medina-Vera I, García-de la Puente S, González-Garay A, Murata C. Estudios de exactitud diagnóstica. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2019 [citado 15 Ene 2020];40(6):342-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2019/apm196e.pdf>
9. Revethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Reearch and Practice. *Front Public Health* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jan 15];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701930/pdf/fpubh-05-00307.pdf>
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* [Internet]. 2004 [cited 18 August 2022]; 97(8): 1086–1107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35560063/>
11. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med*. [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun ]; 25(2):93-102. Available from: <https://doi.org/10.35509/01239015.140> [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-90152021000200093](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152021000200093)
12. Mohr, S. B., E. D. Gorham, C. F. Garland, W. B. Grant, F. C. Garland, and R. E. Are low ultraviolet B and vitamin D associated with higher incidence of multiple myeloma? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol* [Internet] 2015. [cited 2018 Mar 25];7(5):2101-2108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573332/>

13. Kanapuru B, Fernandes LL, Fashoyin-Aje LA, Baines AC, Bhatnagar V, Ershler R et al. Analysis of racial and ethnic disparities in multiple myeloma US FDA drug approval trials. *Blood Adv.* 2022; 6 (6): 1684–1691. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/6/1684/483828/Analysis-of-racial-and-ethnic-disparities-in>
14. Andreotti G, Birmann B, De Roos AJ, Spinelli J, Cozen W, Camp NJ, et al. A pooled analysis of alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the international multiple myeloma consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* [Internet] 2013. [cited 2018 Mar 25]; 7(5):2101–2108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573332/>
15. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* [Internet]. 2003 [cited 2022 Aug 18]; 97(8): 1086–1107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573332/>
16. Francesca Bonello, Mario Boccadoro and Alessandra Larocca Review Diagnostic and Therapeutic Challenges in the Management of Intermediate and Frail Elderly Multiple Myeloma Patients. *Cancers.* 2020; 12(11): 3106 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114320/#article-details>
17. Ordoñez Álvarez LY, Díaz Alfonso H, Hernández Gálvez JC, Junco Labrador L, Hernández Castro JM. Mieloma múltiple en pacientes hospitalizados en hospital provincial pinareño. *Rev Ciencias Médicas.* 2020; 24(1):e4150. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4150>
18. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Ene 15]; 72:7–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020204/>
19. Ailawadhi S, Jacobus S, Sexton R, Stewart AK, Dispenzieri A, Hussein MA, et al. Disease and outcome disparities in multiple myeloma: exploring the role of race/ethnicity in the cooperative group clinical trials. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 22]; 6 (6):1684–1691. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/6/1684/483828/Analysis-of-racial-and-ethnic-disparities-in>
20. Kazandjian D, Hill E, Hultcrantz M, Rustad EH, Venkata Yellapantula V, Theresia Akhlaghi T, et al. Molecular underpinnings of clinical disparity patterns in African American vs. Caucasian American multiple myeloma patients. *Blood Cancer J* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 22]; 6 (6):1684–1691. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/6/1684/483828/Analysis-of-racial-and-ethnic-disparities-in>
21. Manojlovic Z, Christofferson A, Liang WS, Aldrich J, Washington M, Wong S, et al. Comprehensive molecular profiling of 718 multiple myelomas reveals significant differences in mutation frequencies between African and European descent cases. *PLoS Genet* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 22]; 6 (6):1684–1691. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/6/1684/483828/Analysis-of-racial-and-ethnic-disparities-in>
22. Baughn LB, Pearce K, Larson D, Polley MY, Elhaik E, Baird M, et al. Differences in genomic abnormalities among African individuals with monoclonal gammopathies using calculated ancestry. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 22]; 6 (6):1684–1691. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/6/1684/483828/Analysis-of-racial-and-ethnic-disparities-in>

23. Singh G. Serum and Urine Protein Electrophoresis and Serum-Free Light Chain Assays in the Diagnosis and Monitoring of Monoclonal Gammopathies. *J Appl Lab Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 20];5(6):1358-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150391>
24. Lee WS, Singh G. Serum Free Light Chains in Neoplastic Monoclonal Gammopathies: Relative Under-Detection of Lambda Dominant Kappa/Lambda Ratio, and Underproduction of Free Lambda Light Chains, as Compared to Kappa Light Chains, in Patients With Neoplastic Monoclonal Gammopathies. *J Clin Med Res*. 2018; 10(7): 562–569. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997416/>
25. Han E, Yoo J, Lee J, Lee JJ, Cha K, Kim M, et al. Heavy/light chain assay as a biomarker for diagnosis and follow-up of multiple myeloma. *Clin Chim Acta*. 2018; 479:7-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324245/#article-details>