



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

β_2 microglobulina como marcador tumoral en pacientes con síndrome linfoproliferativo crónico

Dr. Pedro Javier Sánchez Sánchez. ⁽¹⁾

Dr. Julio Dámaso Fernández Águila. ⁽²⁾

Dr. C. Pedro Sánchez Frenes. ⁽³⁾

Dra. María de Jesús Sánchez Bouza. ⁽⁴⁾

Dra. Karelys Díaz Alfonso ⁽⁵⁾

(1) Hospital General Docente “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos. Cuba. pedrojaversanchez@nauta.cu

(2) Hospital General Docente “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos. Cuba. jfernandez@gal.sld.cu

(3) Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos. Cuba. pedrosf@jagua.cfg.sld.cu

(4) Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba. mf4709@ucm.cfg.sld.cu

(5) Hospital Pediátrico Universitario Provincial “Paquito González Cueto”. Cienfuegos. Cuba.

Resumen:

Introducción: La β_2 microglobulina está reconocida como marcador tumoral en hematopatías malignas de estirpe linfoide; sin embargo, no hay antecedentes de su utilización en la provincia de Cienfuegos.

Objetivo: Describir las características sociodemográficas, clínicas y la distribución de los niveles séricos de β_2 microglobulina en pacientes con síndrome linfoproliferativo crónico y su relación con los estadios clínicos y la respuesta al tratamiento de primera línea.

Material y Métodos: Estudio observacional descriptivo transversal. La serie se conformó con todos los pacientes adultos (universo 50) con recién diagnóstico (sin comenzar terapia antitumoral específica) de mieloma múltiple, leucemia linfoide crónica, linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin ingresados en el Hospital Universitario General “Gustavo Aldereguía Lima” durante el año 2020. La información se obtuvo mediante revisión documental de historias clínicas y ensayos de laboratorio. Se tuvo en cuenta para el análisis de los datos las variables: sexo, edad, color de la piel, niveles de β_2 microglobulina, tipo de enfermedad, estadios clínicos y respuesta al tratamiento.

Resultados. El 84 % de la serie presentó niveles elevados del analito, más acentuado en el mieloma. Se constató relación entre los niveles estratificados de β_2 microglobulina con los estadios clínicos y la respuesta al tratamiento de primera línea.

Conclusiones. Las características sociodemográficas y las variables clínicas observadas, no difieren de forma sustantiva de previos reportes. La distribución de los niveles de la β_2 microglobulina es sugerente a una relación directa entre los estadios clínicos e inversa con la respuesta al tratamiento.

Palabras claves: Marcadores tumorales; β_2 -microglobulina; síndrome linfoproliferativo crónico.

INTRODUCCIÓN

La β 2microglobulina (β 2-M) es una sustancia que integra las moléculas heterotrímeras del sistema HLA (Antígeno leucocitario humano por sus siglas en inglés) de la clase I. Un aumento de su nivel sérico se ha encontrado en diferentes desórdenes que presentan alguna alteración de la regulación de la respuesta inmune, en neoplasias hematológicas, enfermedades renales, artritis, entre otras. ⁽¹⁾

De forma específica, en las malignidades hematológicas, el incremento de los niveles séricos de esta sustancia se relaciona con el aumento de la población de células productoras de esta molécula (carga tumoral), la respuesta del sistema inmune al tumor, o ambos mecanismos. ⁽¹⁻³⁾

La β 2-M es utilizada como marcador tumoral en oncohematología. No obstante, existe pluralidad de su uso clínico en el síndrome linfoproliferativo crónico (SLPC). ⁽³⁻⁷⁾ Las evidencias en tal sentido son escasas y contradictorias sobre todo para los linfomas. ⁽⁸⁻¹⁰⁾ Además, en la provincia de Cienfuegos no hay antecedentes de la utilización de este analito, por ese motivo se desconoce su comportamiento en los pacientes con enfermedades oncohematológicas.

De acuerdo a lo anterior, en el presente trabajo se pretende describir las características sociodemográficas, clínicas y la distribución de los niveles séricos de β 2-M en pacientes con SLPC de recién diagnóstico y su relación con los estadios clínicos de las enfermedades y la respuesta al tratamiento de primera línea.

MÉTODO

Estudio observacional descriptivo transversal realizado en el Hospital General Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de Cienfuegos durante el año 2020. La población estudiada se conformó con los 50 pacientes adultos que ingresaron con diagnóstico reciente (sin comenzar la terapia antitumoral específica) de mieloma múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma no Hodgkin (LNH) y linfoma Hodgkin (LH) y que brindaron su consentimiento para participar en el estudio.

Variables

Edad (años): (\leq 49; entre 50 y 59; entre 60 y 69; y 70 y más).

Sexo: (masculino y femenino).

Color de la piel: (blanca, mestiza y negra).

Tipo de enfermedad: (MM; LLC; LNH; LH).

Niveles de β 2- M (mg/L): (disminuido: \leq 1,0; normal: \geq 1,1 y \leq 2,4; elevado: \geq 2,5 y \leq 3,7; muy elevado: \geq 3,8 y \leq 5,0; marcadamente elevado: $>$ 5,0). Según intervalos de clase calculados a partir del recorrido del rango de normalidad de la β 2- M.

Estadios clínicos: Fases de las enfermedades de acuerdo a criterios establecidos internacionalmente ⁽¹¹⁾ [Durie y Salmon (MM); RAI (LLC) y Ann Arbor (linfomas)] y clasificados para esta investigación en estadios no avanzados (I y II del MM; 0, I y II de LLC y I y II de los linfomas) y estadios avanzados (III del MM y III y IV de la LLC y de los linfomas).

Respuesta al tratamiento: De acuerdo a criterios consensuados para cada enfermedad [MM; ^(5,11) LLC; ^(11,12) Linfomas, ⁽¹¹⁾] agrupados para el presente estudio como respuesta objetiva (parcial o completa) y sin respuesta (enfermedad estable, en progresión o fallecidos).

La información fue obtenida mediante revisión documental de las historias clínicas y la medición de niveles séricos de β 2-M. (Método inmunturbidimétrico) (C.P.M Científica. La Habana Cuba). Se utilizó como valores de referencia de 1,1 a 2,4 mg/L.

Los resultados se presentan mediante tablas y gráficos, en frecuencias absolutas y relativas y en medidas de resumen para variables cualitativas (razón y porcentaje) y para variables cuantitativas (media, desviación estándar y valores mínimos y máximos de la serie).

Se asumió los principios éticos para la investigación en seres humanos aprobados en la Declaración de Helsinki. Se requirió la anuencia del Consejo Científico para ejecutar el trabajo y el consentimiento informado de cada paciente para su inclusión en el estudio. Se mantuvo la confidencialidad de los resultados, solo utilizada con fines investigativos.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes se incluyeron en los grupos de edades de 60 años en adelante. Existió igual cantidad de hombres y mujeres, con un predominio de las personas con la piel de color blanca. La distribución de estas variables, de acuerdo a los tipos de enfermedades, mostró pequeñas diferencias según se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con SLPC de recién diagnóstico según tipo de enfermedad.

Características sociodemográficas		MM	LLC	LNH	LH	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Edad	≤49	0 (0)	1 (12.5)	2 (11.7)	2 (40)	5 (10)
	≥50 y ≤59	6 (30)	1 (12.5)	2 (11.7)	0 (0)	9 (18)
	≥60 y ≤69	8 (40)	1 (12.5)	9 (52.9)	1 (20)	19 (38)
	70 y más	6(30)	5 (62.5)	4 (23.5)	2 (40)	17 (34)
Promedio de edad: (años)		64,2	69,7	63,3	54,8	63,86
Sexo	Masculino	13(65)	4 (50)	6 (35,29)	2 (40)	25 (50)
	Femenino	7 (35)	4 (50)	11 (64,70)	3 (60)	25 (50)
Razón hombre/mujer R		1,85/1	1/1	0,54/1	0,66/1	1/1
Color de la piel	Blanca	16 (80)	6 (75)	13 (76,47)	5 (100)	40 (80)
	Mestiza	1 (5)	1 (12,5)	3 (17,6)	0 (0)	5 (10)
	Negra	3 (15)	1 (12,5)	1 (5,88)	0 (0)	5 (10)
Total		20 (40)	8 (16)	17 (34)	5 (10)	50 (100)

Se observó un predominio de pacientes incluidos en los estadios avanzados del tumor para todas las enfermedades, excepto para la LLC, que en su mayoría, los pacientes estaban en estadios no avanzados de riesgo intermedio.

Existió notable dispersión de los niveles de $\beta 2$ - M dentro de la serie, su valor promedio grupal se situó alejado del límite superior del rango considerado como referencia para esta sustancia; con valor extremo mínimo de 1,20 mg/L en un paciente enfermo de LNH y máximo de 34,68 mg/L en uno aquejado de MM. El 84% de los pacientes tuvieron valores considerados como fuera del rango de la normalidad. De estos, 32% con niveles elevados, 24% con muy elevados y 28% con niveles extremadamente elevados. (Ver figura 1).

Todos los pacientes con MM presentaron valores patológicos de $\beta 2$ - M. El 55% de ellos, mostraron niveles marcadamente elevados de la sustancia, inclusive, con cifras en ese conjunto por encima de 10 mg/L. Este hecho condiciona que el valor promedio y la desviación estándar de la variable en este subconjunto, superó de forma considerable a sus correspondientes en los demás subconjuntos y en la totalidad de los casos. (Figura 1).

Los enfermos con LLC presentaron valores más homogéneos en los resultados de la determinación de $\beta 2$ - M. Estos se agruparon en niveles elevados y muy elevados. Su valor promedio se situó por debajo de la media del analito en el grupo total, pero por encima del rango considerado como normal. Ningún paciente afectado por este tipo de leucemia presentó niveles normales de la proteína estudiada. (Figura 1).

Por último, todos los individuos con valores normales de $\beta 2$ - M, formaron parte de los subconjuntos de sujetos con linfomas. De esta manera, el porcentaje de positividad del ensayo fue de 60% de 5 pacientes con LH y 65% de 17 pacientes con LNH. En estos sujetos el valor promedio calculado de la variable $\beta 2$ - M fue discretamente inferior al de los pacientes con MM, LLC y al grupo total. (Figura 1).

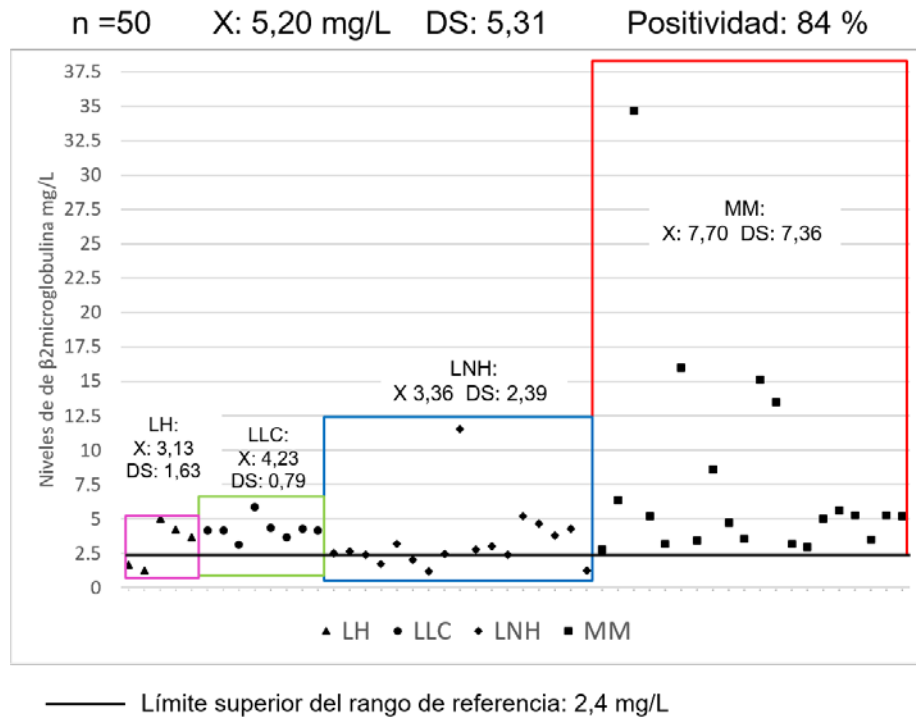


Figura 1. Niveles de β_2 microglobulina en pacientes con SLPC de recién diagnóstico según tipo de enfermedad.

Notas: X: Promedio. DS: Desviación estándar.

En la tabla 2 se observa una interesante correspondencia entre los estadios clínicos de las enfermedades y los niveles estratificados de β_2 -M, la cual apunta hacia una relación directa entre ellos. El porcentaje de pacientes clasificados en los estadios avanzados de las cuatro enfermedades se incrementó a medida que aumentó el nivel sérico de β_2 -M. Mientras que el porcentaje de sujetos incluidos en los estadios no avanzados y con valores patológicos de esa sustancia, disminuyó de forma marcada a medida que aumentó la concentración de la β_2 -M en el suero. El valor promedio grupal del analito en los pacientes en estadios avanzados resultó 1,8 veces superior al de los pacientes en estadios no avanzados.

Del total de pacientes que integraron la serie de estudio, 33 (66%) presentaron una respuesta objetiva al tratamiento antitumoral específico (seis con respuesta parcial y 27 con respuesta total). Mientras que en nueve (18%), no se evidenciaron manifestaciones clínicas humorales de respuesta a esa terapéutica, (cinco fallecidos, dos con enfermedad estable y dos en progresión). En ocho pacientes no pudo ser evaluada esta variable, debido a que la información no estuvo disponible. (Tabla 2).

El porcentaje de pacientes con respuesta objetiva al tratamiento disminuyó de forma marcada a medida que aumentó los niveles de β_2 -M sérica. Por el contrario, la cantidad de sujetos que no tuvieron respuesta se incrementó a medida que aumentó esos niveles. El valor promedio grupal de la sustancia en este último grupo de pacientes resultó 2,8 veces superior al resto de los sujetos estudiados. Estos resultados sugieren una relación inversa entre ambas variables. (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles estratificados de β_2 -M en pacientes con SLPC de recién diagnóstico de acuerdo a los estadios clínicos y a la respuesta al tratamiento antitumoral específico.

Niveles estratificados de β -2M mg/L	Estadios clínicos		Respuesta al tratamiento	
	Estadios no avanzados n=17 (34%)	Estadios avanzados n=33 (66%)	Respuesta objetiva n=33 (66%)	Sin respuesta n=9 (18%)
Normal	1(5,9%)	7(21,2%)	7(21,2%)	1(11,1%)
Elevado	10(58,8%)	6(18,2%)	14(42,4%)	0(0%)
Muy elevado	5(29,4%)	7(21,2%)	8(24,2%)	3(33,3%)
Marcadamente elevado	1(5,9%)	13(39,4%)	4(12,1%)	5(55,5%)
Promedio	3,6mg/L	6,0mg/L	3,6mg/L	10,0mg/L

DISCUSIÓN

Las características sociodemográficas de los pacientes estudiados en cuanto a la edad, no difieren de forma sustantiva, con lo reportado en la bibliografía revisada. ^(11,13) Sin embargo, en la distribución de los pacientes por sexos y por el color de la piel se encontraron ciertas diferencias con otras investigaciones. ^(11,14-16) Estos contrastes pudieran estar originados, en forma fundamental, por el número reducido de pacientes incluidos en el estudio y a la forma utilizada para clasificar la variable color de la piel.

La distribución de los niveles de β 2- M observada es consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas que acompañan a las hematopatías malignas de estirpe linfoide. Dentro de ellas, se sugiere una relación directa entre la cantidad de linfocitos T y B circulantes en sangre periférica y los niveles séricos de esta sustancia. ⁽¹⁷⁾

Se adiciona una segunda explicación centrada en la respuesta del sistema inmune individual frente al crecimiento neoplásico, como parte del mecanismo de inmunovigilancia para mantener la homeostasis del organismo. ⁽¹⁾ Una tercera explicación para los niveles elevados de la β 2- M en estas entidades, se basa en el daño renal que acompañan, por lo general, a estas enfermedades. ⁽¹⁾

Los niveles séricos de la sustancia identificados en pacientes con MM son similares a otros reportes. ⁽¹⁶⁾ Los sistemas de estadificación actuales para el MM, discrepan unos de otros, ya que clasifican en grupos de diferente riesgo a un mismo paciente. Valvert Gamboa plantea que los sistemas que utilizan a la β 2- M como indicador de riesgo, muestran resultados más comparables entre ellos, que los que emplean otras clasificaciones como la de Durie-Salmon que excluye a esa sustancia. ⁽¹⁶⁾ Este elemento reconoce a la β 2- M como el marcador más eficiente para pronosticar el curso clínico de esta entidad, con una buena correlación entre sus valores y el tiempo de supervivencia media. ⁽⁴⁾

En la LLC existieron diferencias entre los resultados reportados en la presente investigación con otros estudios, en los que se muestran un variado por ciento de presentación de pacientes con niveles patológicos de la β 2- M. ^(3,6,7,19)

El tradicional sistema de estadiamiento para la LLC, Rai y Binet, basado en el examen físico y estudios de laboratorio, constituye la base para evaluar el pronóstico de esta enfermedad en la actualidad. El índice de pronóstico internacional de la LLC (CLL-IPI por sus siglas en inglés), a partir de estos sistemas, adicionan marcadores genéticos y los niveles de β 2- M. ^(6,26) En este sentido, las guías clínicas mexicana y española de tratamiento de la LLC, recomiendan la

cuantificación de esta sustancia, como una prueba inicial en los pacientes diagnosticados con este tipo de leucemia. ^(12,22)

La concentración en suero de la β 2- M ha demostrado ser un parámetro robusto y tener un valor pronostico independiente. Tal como se observa en una publicación de González Gascón, que planteó una relación inversa entre los niveles séricos de β 2- M y el pronóstico de los pacientes con LLC, de manera similar a lo definido en la actual investigación. Este autor describió que los individuos con niveles más bajos de la sustancia presentaron el doble de tiempo de supervivencia. ⁽²¹⁾

En los pacientes portadores de linfomas con valores patológicos de β 2- M sérica en la presente investigación, fue discretamente menor que lo reportado en otros estudios. ^(8,20) Varios investigadores reportan una asociación directa entre la β 2- M con el estadio clínico (Ann Arbor), de manera que la mayor concentración de β 2- M fue observada en aquellos pacientes con estado IV con respecto a los que tenían estado I. Además, estos autores observaron una mayor reducción en los niveles de la sustancia en los pacientes que tuvieron remisión de la enfermedad en comparación a los que no presentaron una respuesta objetiva al tratamiento antitumoral. ^(8,18)

A pesar de las evidencias disponibles, la β 2- M no ha sido incluida en los modelos de pronóstico de los linfomas, con excepción de los foliculares. Este hecho está relacionado por varios factores. Los autores del presente trabajo consideran que pueda deberse a la heterogeneidad de los métodos analíticos para cuantificar β 2- M, a diversidad de valores de referencias del analito, a la pluralidad en el diseño de las investigaciones realizadas en este campo con limitaciones con el número de pacientes, y por último a la gran variabilidad biológica de los linfomas. No obstante, en los pacientes que padecen linfomas, un valor superior a 3 mg/L de β 2- M en el suero, es considerado como un factor de mal pronóstico, ⁽⁹⁾ con un riesgo de 1,58 de muerte, de progresión de la enfermedad u otro evento adverso. ⁽¹⁸⁾ Estudios recientes fijan ese valor mayor o igual a 4,0 mg/L. ⁽¹⁰⁾

CONCLUSIONES

Las características sociodemográficas y las variables clínicas observadas, no difieren de forma sustantiva de lo reportado por otros autores. Los niveles más elevados y dispersos de β 2- M se observaron en los pacientes con MM y LLC. La distribución de esos niveles es sugerente a una relación directa entre los estadios clínicos e inversa con la respuesta al tratamiento de primera línea para las cuatro entidades estudiadas.

Aunque es necesario continuar investigando sobre el tema, los resultados obtenidos, constituyen una base de conocimientos para desarrollar futuras investigaciones en el campo de la Patología Clínica, en especial en la utilización clínica de marcadores tumorales en oncohematología.

REFERENCIAS

1. Roche Diagnostics. Tina-quant β 2-Microglobulin. B2MG. Order information. Indianapolis, USA: 2018. Disponible en: [http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/fed8d5c9826920bac12575c5003498b2/\\$FILE/B2MG-2-c5-201903.pdf](http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/fed8d5c9826920bac12575c5003498b2/$FILE/B2MG-2-c5-201903.pdf)

2. Turcsanyi P, Kriegova E, Kudelkac M, Radvanskyc M, Kruzova L, Urbanova R, et al. Improving risk-stratification of patients with chronic lymphocytic leukemia using multivariate patient similarity networks. *Leuk Res.* [Internet]. 2019 [citado 23 sep 2019]; 79(60-68): [aprox. 11 p.]. DOI:org/10.1016/j.leukres.2019.02.005
3. Grupo Cooperativo para el estudio de Gammapatías monoclonales de Castilla y León. *Hematoguía Mieloma.* [Internet]. Castilla, España. 2020. [Citado 1 dic 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/36251844/Grupo_Cooperativo_para_el_Estudio_de_Gammapat%C3%ADas_Monoclonales_de_Castilla_y_Le%C3%B3n
4. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. [Internet]. Buenos Aires: SAH; 2019. [Citado 9 ene 2021]. Disponible en: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Guia_2019-completa.pdf
5. Heng L, Shu-Hua Y, Wen-Jie X, Hui-Min L, Rui L, Ting-Yu W, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Prognostic Index: A New Integrated Scoring System to Predict the Time to First Treatment in Chinese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Chin Med J.* [Internet]. 2017. [citado 19 Sep 2021]; 20; 130(2): 135–142. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28091403/>
6. Mora Raya A. Nuevos marcadores biológicos para el diagnóstico y pronóstico de la Leucemia Linfática Crónica. [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. 2019. Disponible en: <https://www.thesisred.net/handle/10803/669840#page=1>
7. Gupta G, Ghalaut VS, Lokanathan V, Sharma P. Prognostic significance of serum Beta 2 Microglobulin in Non-Hodgkin Lymphoma. *Annals of Oncology.* [Internet]. 2017. [citado 19 Oct 2021]; 28(10). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419560112?via%3Dihub>
8. Dias Koch E, Quispe Reyes JM. Exámenes laboratoriales relacionados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú. [Tesis]. Universidad Peruana Unión. Lima. Perú. 2019. Disponible en: <https://repositorio.upeu.edu.pe/handle/20.500.12840/1260>
9. Shang Y, Fu X, Chang Y, Li Y, Zhang M. B2 microglobulin is a novel prognostic marker of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *SCIenTIFIC Reports.* [Internet]. 2018. [citado 19 Sep 2021]; 8:12907. DOI:10.1038/s41598-018-31212-z
10. Macías Abraham CM, Garrote Santana H, Forrellat Barrios M, Svarch E, Agramonte Llanes OM, Serrano Mirabal J, et al. Enfermedades hematológicas. *La Habana Editorial de Ciencias Médicas;* 2019. p. 225-232. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/enfermedades-hematologicas-diagnostico-y-tratamiento/>
11. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Guía Nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico. [Internet]. Madrid, España, 4 ed, 2020. [Citado 1 dic 2021]. Disponible en: <https://www.sehh.es/445-documentos/guias/123336-guia-nacional-de-leucemia-linfatica-cronica-y-linfoma-linfocitico>
12. Becerra Medina JA, Ortiz JB. Citogenética del cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias linfoproliferativas. *Rev. Fac. Cienc.* [Internet]. 2020; 9 (1), 25–54. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rfc/article/view/74595/73885>

13. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V, Sánchez Ballester A, Díaz Domínguez G. Leucemia linfóide crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* [Internet]. 2019; 35(1): 17-34. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/927>
14. González García S, Lavaut Sánchez K. Leucemia linfóide crónica: aspectos citogenéticos y moleculares. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* [Internet]. 2021; 37(2): e1332. Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1332>
15. Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Macía Pérez I, Lam RM. Caracterización de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* [Internet]. 2020; 36(4): e1225. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1225>
16. Berrebi A, Bassousa L, Haran M, Shtalrida M, Shvidel L. The significance of elevated beta 2-microglobulin (b2-m) in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Evidence of in vitro secretion following activation of CLL cells. *Leuk Res.* [Internet]. 2010 [citado 23 sep 2019]; 34(248-249): [aprox. 10 p.]. DOI:10.1016/j.leukres.2010.03.027
17. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V, Duarte Pérez Y. Diagnóstico por citometría de flujo de paciente con leucemia linfóide crónica. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter.* [Internet]. 2020. [citado 19 Sep 2021]; 36(4):e1244. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1244>
18. Ríos Tamayo R. Factores pronósticos consolidados y emergentes en el mieloma múltiple [tesis doctoral]. España: Universidad de Granada; 2016. Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/26514631.pdf>
19. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* [Internet]. 2003 [citado 23 sep 2020]; 121: 749-757. [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>
20. Chicano Lavilla M. Estudio de metilación en los genes CDH1, P15, P16 y BIK en pacientes afectos de mieloma múltiple. [Tesis doctoral]. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2017. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/458532#page=1>
21. Alvarado Ibarra M, Mena Zepeda V, Nava Villegas L, Estrada Domínguez P, Alcivar Cedeño LM, Martínez Ríos A. Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños. *Rev Hematol Mex.* [Internet]. 2019. [citado 19 Sep 2021]; 20(3): 210-223. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92555>
22. González Gascón I. Nuevas aportaciones de la hibridación in situ fluorescente y el estado mutacional del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas para predecir el curso clínico de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. 2018. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/50166/>