

ARTÍCULO ORIGINAL

Nuevas evidencias de gammopatías monoclonales a partir de hiperbilirrubinemia facticia

New Insights into Monoclonal Gammopathies Associated with Spurious Hyperbilirubinemia.

Prener, Paola Claudia^{1,2*}; Gazzeli, Luciana Soledad³; Soriano, María de los Angeles¹; Gálvez, Silvia Mabel¹

¹Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos "San Juan de Dios". La Plata, Buenos Aires, Argentina.

²Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

³Hospital Municipal Dr. Guillermo del Soldato. Pellegrini, Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Prener, Paola Claudia. Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos "San Juan de Dios", Calle 27, entre 70 y 71, CP 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina; prenerpaola@yahoo.com.ar

Resumen

En la determinación de la bilirrubina total, artículos científicos han documentado la interferencia positiva de las paraproteínas. Esta interferencia, reportada como un problema, podría ser utilizada como indicador temprano de una patología insospechada. En 2024, nuestro grupo de trabajo publicó un artículo sobre los primeros casos detectados de gammopatías monoclonales no sospechadas clínicamente por pseudohiperbilirrubinemia. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue reportar nuevos casos de hiperbilirrubinemia facticia y describir su presentación clínica y bioquímica. **Materiales y métodos:** En un hospital público de la provincia de Buenos Aires, Argentina, se detectaron siete nuevos casos de pseudohiperbilirrubinemia, que, sumados a los reportados previamente, contabilizan un total de trece. Se implementó el panel de determinaciones y estudios recomendado en la publicación previa: proteínas totales, dosaje de inmunoglobulinas y proteinograma electroforético. **Resultados:** En cinco de los casos, se reportó presencia de banda homogénea; en uno, aumento policlonal y se sugirió seguimiento; el restante no pudo ser evaluado. Se detectó que la interferencia en la bilirrubina total por un componente monoclonal podría anteceder a la hiperproteinemia sérica. **Conclusiones:** Es importante capacitar y entrenar a los profesionales de laboratorio en la detección de la interferencia, implementar sistemas de alertas, seguimiento de pacientes y mejorar la comunicación con el equipo médico. Se considera relevante gestionar la creación de una plataforma de laboratorio para el reporte de casos de interferencia positiva por paraproteínas en el dosaje de bilirrubina que contribuirá a registrar casos en el ámbito nacional y también, a la detección temprana de las gammopatías monoclonales.

Palabras clave: pseudohiperbilirrubinemia; gammopatías monoclonales.

Abstract

Introduction: Scientific articles have reported positive interference from paraproteins in the determination of total bilirubin. This interference, reported as a problem, could potentially be used as an early indicator of an unsuspected pathology. In 2024, our research group published an article on the first cases of monoclonal gammopathies, clinically undiagnosed, based on the detection of spurious hyperbilirubinemia (pseudohyperbilirubinemia). **Aim:** The aim of this article is to report new cases based of spurious hyperbilirubinemia and describe aspects of its clinical-biochemical presentation. **Materials and Methods:** In a public hospital in the Province of Buenos Aires, Argentina, seven new cases of pseudohyperbilirubinemia were studied. Combined with the previously reported cases, this brings the total to thirteen. The determinations and studies recommended in the prior publication were implemented: seric total protein, immunoglobulin assay, and electrophoretic proteinogram. **Results:** Five cases exhibited the presence of a homogeneous band; one case exhibited a polyclonal increase, suggesting follow-up; and the remaining case could not be evaluated. Results showed that interference in total bilirubin by the monoclonal component could precede serum hyperproteinemia. **Conclusions:** It is crucial to train and educate laboratory professionals in detecting this interference, implementing alert systems, patient follow-up, and improving communication with the medical team. It is considered relevant to manage the creation of a laboratory platform to report cases of positive interference from paraproteins in bilirubin assays, contributing to national case report and early detection of monoclonal gammopathies.

Keywords: Pseudohyperbilirubinemia; Monoclonal Gammopathy; Analytical Interference.

Introducción

Las neoplasias de células plasmáticas, de las cuales el mieloma múltiple (MM) es la más frecuente de las gammopatías monoclonales (GM), se caracterizan por presentar una banda monoclonal, infiltración de la médula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco¹⁻⁴. El MM representa el 10% de todos los cánceres de sangre y es el segundo cáncer hematológico más frecuente en todo el mundo. Su incidencia aumenta con la edad, alcanza un pico entre los 50 y 70 años y es rara su presentación antes de los 35 años. En las últimas tres décadas, se han duplicado la incidencia y la mortalidad mundial del mieloma, con un incremento más pronunciado en los países de ingresos bajos y medianos. Varios países de América Latina han documentado el aumento de la incidencia y la mortalidad debido al MM⁴. Una mayor sobrevivencia de la población, concientización sobre la patología y una mejor identificación de casos contribuyen al aumento de la incidencia, mientras que la falta de diagnóstico oportuno y el acceso inadecuado a las terapias serían responsables del incremento en la mortalidad. Las proyecciones sugieren que, en las próximas décadas, los nuevos casos y muertes por MM aumentarán entre 1,7 y 1,8 veces en América incluyendo Argentina¹⁻⁴.

La supervivencia a cinco años para el MM ha aumentado del 25% al 40% desde los años setenta debido a la quimioterapia de dosis alta seguida del trasplante autólogo de células madre y los nuevos medicamentos que se introdujeron en la última década, como los inmunomoduladores^{1,2}.

El MM es una neoplasia caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea ($\geq 10\%$), la detección de una inmunoglobulina monoclonal en suero u ori-

na y la presencia de anemia, lesiones óseas, hipercalcemia o insuficiencia renal². Es una enfermedad de presentación clínica heterogénea, ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras que otros sobreviven más de una década.

El diagnóstico de MM requiere del estado de alerta del equipo multidisciplinario de salud. Los estudios diagnósticos de MM incluyen: historia clínica y examen físico, estudios de médula ósea, laboratorio e imágenes. Los parámetros bioquímicos abarcan: i) en suero: urea, creatinina, glucemia, electrolitos, hepatograma (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada), lactato deshidrogenasa, 2-microglobulina, calcio iónico y total, péptidos natriuréticos, troponinas cardíacas, crioglobulinemias, proteinograma electroforético, inmunofijación, y ii) en orina: filtrado glomerular renal (*clearance* de creatinina), orina completa, proteinuria de 24 h y proteinuria de Bence Jones^{5,6}.

En la determinación de bilirrubina total, en particular, diferentes artículos científicos han documentado la interferencia positiva de las paraproteínas⁷⁻¹⁶. La concentración de bilirrubina sérica total medida en presencia de paraproteínas es superior a la real. En estos casos, el valor de bilirrubina total en presencia de interferencia excede el límite de referencia (1 mg/dL), fenómeno conocido como pseudohiperbilirrubinemia o hiperbilirrubinemia espuria o facticia. Esta interferencia, reportada como un problema, podría, sin embargo, ser utilizada como indicador temprano de una patología insospechada.

En 2018, se inició el seguimiento de pacientes con pseudohiperbilirrubinemia, que derivó en la publicación en 2024 de un trabajo sobre la detección de gammopatías monoclonales insospechadas clínicamente por interferencia positiva

Tabla I. Características demográficas y clínicas de los nuevos casos.

Caso	Género/Edad (años)	Procedencia	Antecedentes
7	Varón/22	Ambulatorio Servicio de Infectología	VIH-Control clínico
8	Varón/83	Hospitalizado Cuidados Intermedios	SRG-Reacción leucemoide
9	Varón/52	Ambulatorio Servicio de Neumonología	VIH-Control clínico
10	Mujer/43	Ambulatorio Servicio de Oncología	Cáncer avanzado no hematológico. *
11	Mujer/57	Ambulatorio Interconsulta Servicios de Neumonología y Reumatología	SD
12	Varón/68	Hospitalizado Cuidados Intermedios	Cirrosis Hipertensión portal
13	Mujer/50	Ambulatorio Servicio de Infectología	VIH-Hepatitis C-ETS Control clínico

► SD, sin datos; VIH, infección por virus de inmunodeficiencia humana; SRG, síndrome de repercusión general; ETS, enfermedad de transmisión sexual

del componente monoclonal en la determinación de bilirrubina total¹⁷. Se recomendó, con base en los hallazgos, un perfil mínimo de laboratorio para el diagnóstico de gammapatía monoclonal y se planteó la necesidad de contar con una base de datos que centralizara los casos detectados por hiperbilirrubinemia facticia para generar un estadístico laboral y contribuir a la detección de la patología. Hasta la actualidad, siete nuevos casos fueron detectados en las instituciones participantes, a partir de la interferencia en el laboratorio, y se recibieron consultas de colegas de distintos puntos del país por el mismo hallazgo.

El objetivo de este estudio fue reportar nuevos casos de hiperbilirrubinemia facticia y describir sus principales manifestaciones clínicas y bioquímicas.

Período y protocolo para la identificación de nuevos casos

En este estudio descriptivo, siete nuevos casos se detectaron en el hospital provincial, integrante del trabajo original¹⁷, con base en la inconsistencia entre la determinación de bilirrubina total en un autoanalizador CMD 600 (Wiener Lab) y el color del suero por inspección visual. Los reportes corresponden al período de agosto 2023 - julio 2024. La interferencia se corroboró por la precipitación de paraproteínas en el ensayo manual de bilirrubina total (precipitado blanquecino). Para complementar la evaluación, se incorporó el protocolo sugerido en nuestro trabajo previo¹⁷, basado en la cuantificación sérica de proteínas totales (PT), albúmina, inmunoglobulinas totales (IgG, IgA, IgM) y proteinograma electroforético¹⁷.

Determinaciones bioquímicas

La determinación de bilirrubina total se basó en el ensayo de bilirrubina total de Wiener Lab para autoanalizador CMD 600 y método manual. En este método, la bilirrubina indirecta (unida a la albúmina) es liberada por un tensioactivo y luego, por agregado de una sal de diclorofenildiazonio, se cuantifica la bilirrubina total por formación de un azocompuesto de color rojo en solución ácida medido espectrofotométricamente a 546 nm. El ensayo utiliza dos reactivos, una solución acuosa con ácido clorhídrico: 150 mmol/L y tensioactivo, y una solución acuosa que contiene sal de diclorofenildiazonio: 1,5 mmol/L en ácido clorhídrico: 150 mmol/L. Hasta el momento, las únicas interferencias informadas por el fabricante son lipemia y hemólisis. La cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) se realizó mediante inmunoturbidimetría con el mismo equipamiento, y la corrida del proteinograma electroforético (PEF), en soporte de agarosa con equipo Microgel automatizado (Interlab). La determinación de proteínas totales y albúmina se llevó a cabo con reactivos Wiener Lab. En todos los casos con presencia de banda homogénea o sospechosa en el PEF, se sugirió la realización de inmunofijación (IF), y se derivaron las muestras (suero/orina) a otro hospital público de la ciudad, perteneciente al circuito de derivación para la realización de la IF con equipamiento Interlab G26 y la cuantificación de cadenas kappa-lambda e Ig por nefelometría.

Resultados

Durante el período de seguimiento, se detectaron siete nuevos casos de hiperbilirrubinemia facticia. En la Tabla I, se detallan las características demográficas y clínicas de los nuevos casos identificados asignándoles numeración continua por orden de aparición temporal respecto de los reportados en nuestra publicación previa¹⁷. En todos los casos, los sueros presentaron valores de bilirrubina total en autoanalizador CMD 600 mayores que el valor de referencia (1,00 mg/dL), a pesar de ser anictéricos por inspección visual (Tabla II). Los informes de laboratorio se emitieron como *anictéricos* para el analito bilirrubina total con la observación: "Se detecta una interferencia positiva en la determinación de bilirrubina total, compatible con proteínas totales aumentadas a expensas de gammaglobulinas. Se sugiere continuar evaluación".

Luego de la detección de los casos de hiperbilirrubinemia facticia, el protocolo de trabajo¹⁷ se implementó de forma completa o parcial. A continuación, se describen aspectos relevantes de laboratorio y el contexto clínico en cada caso.

- **Caso 7.** Sujeto con niveles de PT séricas en el límite superior del rango de referencia, dosaje de Ig normales, sin proteinograma sérico, en dicha oportunidad (Tabla I, II). No existe constancia en el sistema informático del laboratorio de su retorno a la institución de salud.
- **Caso 8.** Paciente hospitalizado por deterioro del estado de salud sin causa aparente. En controles periódicos, se detectaron cuadro anémico moderado a severo y leucocitosis compatible con reacción leucemoide. En los parámetros de la química clínica sérica, hubo PT en rango de referencia acompañado de aumento de fosfatasa alcalina total y creatinina, alteración del metabolismo fosfocálcico e hipoalbuminemia leve (Tabla I, II). En PEF, presencia de banda homogénea en zona de gammaglobulinas de movilidad lenta (10,5%), con disminución del resto de las inmunoglobulinas y leve incremento de inmunoglobulina G (IgG) (Figura 1). Por IF, la banda se correspondió con componente IgG kappa.
- **Caso 9.** Paciente con antecedente de internación, con parámetros de laboratorio compatibles con anemia, leucopenia, enfermedad renal (proteinuria, albuminuria), serologías no reactivas para hepatitis B y C, sin alteración del hepatograma ni pseudohiperbilirrubinemia, en ese momento. Tras la externación hospitalaria, a los dos meses, se detectó la interferencia positiva en bilirrubina total, acompañada de hiperproteinemia a expensas de aumento de IgG (Tabla II). Se observó en el PEF banda homogénea en zona gamma (27,4%) y se sugirió estudio por inmunofijación (Figura 1). En nuevos controles, se constató persistencia de la banda homogénea en el proteinograma.
- **Caso 10.** Paciente bajo seguimiento con laboratorios por patología oncológica (cáncer de mama). En el período actual del trabajo, se detectó la inconsistencia entre la medida de bilirrubina total automatizada y visual,

acompañada de aumento de PT, moderado descenso de albúmina, hepatograma alterado con aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina total, descenso de hemoglobina. En el dosaje de Ig séricas, se determinó incremento de los tres isotipos IgM, IgA e IgG (Tabla I, II) y, en el PEF, presencia de banda homogénea en zona gamma (17,7%) (Figura 1).

- **Caso 11.** Paciente con antecedente de internación por cuadro pulmonar el año previo, con controles de laboratorio ambulatorios que mostraban leve hiperbilirrubinemia, con hepatograma y PT normales, sin sospecha en dicha instancia de la interferencia por paraproteínas. Continuó bajo seguimiento por consulta externa y, en rutinas posteriores de laboratorio, en dos oportunidades, apareció la pseudohiperbilirrubinemia acompañada de enzimas hepáticas normales, PT aumentadas, al igual que el dosaje de IgG: tres veces el límite superior del rango de referencia (Tabla I, II). Además, presentó incremento del factor reumatoideo. En el PEF, se observó un aumento policlonal en la zona gamma, y se sugirió seguimiento ante la presencia de hiperbilirrubinemia facticia (Figura 1).
- **Caso 12.** Paciente hospitalizado con cuidados intermedios desde marzo del presente año y antecedentes personales de lesión hepática crónica por etilismo. En los controles de laboratorio, descenso de hemoglobina con

macrocitosis, leucocitosis, hepatograma con aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina total y gamaglutamiltranspeptidasa, PT normales e hipoalbuminemia (Tabla I, II). En el PEF, se informó banda homogénea en zona gamma (4,4%) con aumento de IgA e IgG (Figura 1). Los resultados de la IF mostraron aumento de cadenas livianas kappa y lambda séricas. En controles posteriores, persistió la discordancia entre la bilirrubina total, medida y visual, junto con la aparición de hiperproteïnemia (89,0 g/L).

- **Caso 13.** Mujer que concurrió al laboratorio con posterioridad a una consulta con el Servicio de Infectología, con solicitud de serologías para enfermedades infecciosas y reactividad serológica para sífilis y hepatitis C. En el control posterior al inicio de tratamiento para lúes, se observó hepatograma sin alteraciones con presencia de pseudohiperbilirrubinemia, incremento de PT e inmunoglobulinas IgG e IgM (Tabla I, II); en el PEF, banda homogénea en zona gamma (12,1%) con sugerencia de IF para confirmar (Figura 1).

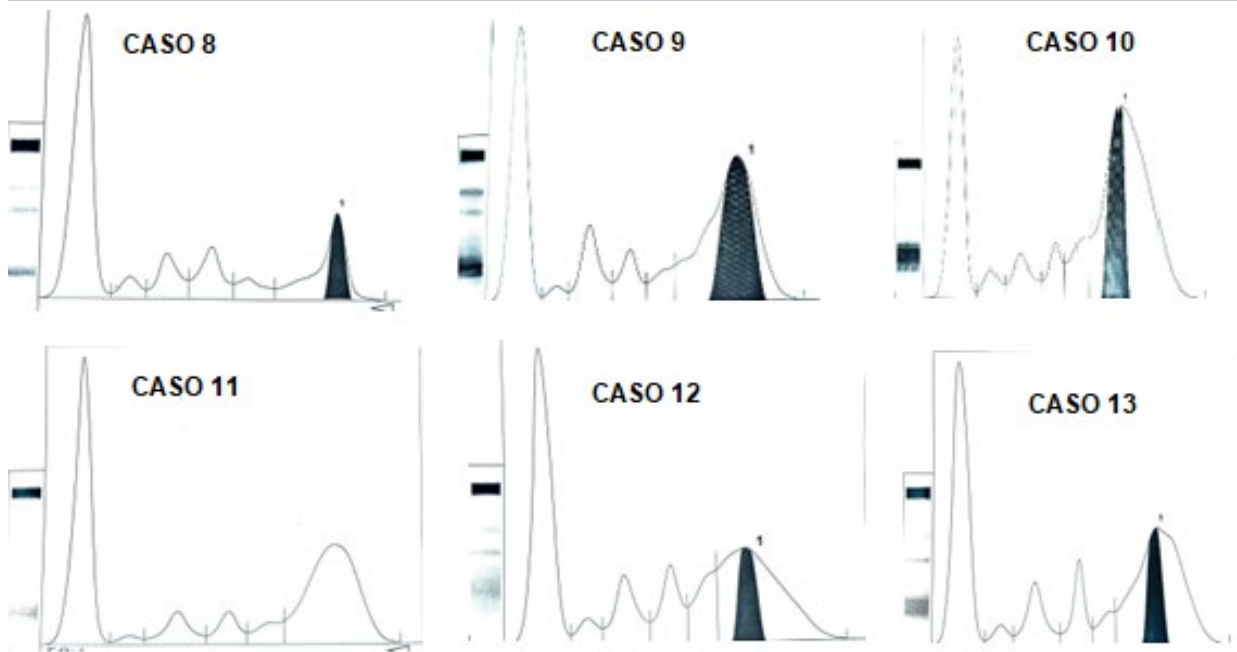
Discusión

La incidencia de gammopatías monoclonales (GM), en especial mieloma múltiple (MM), ha aumentado en el ámbito mundial más de un 126% en los últimos años. Actualmente, existe información sobre la incidencia de MM en

Tabla II. Parámetros bioquímicos de los nuevos casos.

Parámetros bioquímicos (Valor de Referencia)	Casos						
	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13
Hepatograma	Normal	Alterado	Normal	Alterado	Normal	Alterado	Normal
Bilirrubina Total (<1,00 mg/dL)	2,02	1,21	2,27	7,00	2,54	2,00	1,12
Color del suero (visual)	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico
PT (61-79 g/L)	79	62	99	98	95	74*	83
Alb (35-48 g/L)	47	37	42	29	39	23	37
Alb/G	1,47	1,06	0,74	0,42	0,70	0,45	0,80
IgA (61-348 mg/dL)	304	159	235	642	247	876	175
IgG (700-1600 mg/dL)	1067	1640	3609	3982	3960	2260	2919
IgM (40-250 mg/dL)	57	73	124	755	82	112	418
PEF	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
% Banda homogénea		10,5	27,4	17,7	-	10,5	12,1

► PT, proteínas totales; Alb, albúmina; Alb/G, relación albúmina/globulinas; IgA, inmunoglobulina A; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; PEF, proteinograma electroforético. En negrita, se resalta la inmunoglobulina con valor anormal. * Presenta un segundo dato al mes de PT: 89,0 g/L

Figura 1. Perfil electroforético de seroproteínas de los casos 8 al 13.

América del Sur, donde la tasa fue de 1,7 casos y su mortalidad de 1,3/100.000. Las GM son patologías que afectan cada día más a nuestra población, y su incidencia aumenta con la edad (principalmente, en mayores de 65 años), así como la capacidad de las instituciones de salud de diagnosticar y tratar a tiempo^{4,18-23}. En este trabajo, se detectaron siete nuevos casos con interferencia positiva en bilirrubina total que, sumados a los reportados entre 2018 y mediados de 2023, totalizan 13 casos acumulados.¹⁷. El rango etario del grupo de estudio fue amplio, con edad promedio de 53 años y una relación mujer-varón de 0,75. De los siete casos, cinco presentaron una banda homogénea, uno tuvo una evaluación incompleta y el restante mostró un patrón policlonal con interferencia en bilirrubina, sin completarse el seguimiento recomendado.

Las GM, principalmente el MM, son una enfermedad con múltiples caras que se solapa con la presentación de patologías no cancerosas, lo que incrementa la complejidad de su diagnóstico. Por lo general, el diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas y de laboratorio que incluyen dolor óseo, debilidad, hipercalcemia, daño renal, anemia y lesiones osteolíticas. La presencia de más del 10% de células plasmáticas neoplásicas en la médula ósea y la secreción anormal de citocinas y gammaglobulina clonal explican la presentación clínica. Sin embargo, no es raro observar pacientes sin signos ni síntomas, pero con anomalías de laboratorio, radiológicas o biomarcadores de malignidad^{4,18-23}. En nuestro grupo, la interferencia, definida por el aumento de bilirrubina total con suero anictérico, se acompañó en la mayoría de los casos con hiperproteinemia, relación albúmina/globulina menor de 1 alteraciones del hepatograma y hematológicas (serie roja y leucocitaria), entre otros hallazgos de laboratorio y en contextos clínicos diversos. Con nuestro protocolo diseñado para la interferencia¹⁷, se procedió

a realizar la corrida electroforética y la cuantificación de inmunoglobulinas séricas. En cinco pacientes, por PEF, se visualizó presencia de banda homogénea en zona de gammaglobulinas y, en dos casos, por solicitud médica posterior a la emisión del informe, la inmunofijación confirmó la presencia de componente monoclonal. En el 85% de los casos (6/7), se detectó incremento de IgG aislado o combinado con otra inmunoglobulina. Los diagnósticos definitivos acumulados hasta el momento de interferencia positiva por paraproteínas para GM son MM y macroglobulinemia de Waldenström, aunque, en este estudio, se ha detectado que aumentos policlonales u oligoclonales de inmunoglobulinas pueden causar también pseudohiperbilirrubinemia, tal como se observa en el caso 11.

Los pacientes con discrasias de células plasmáticas permanecen en el primer nivel de atención de salud durante mucho tiempo sin diagnóstico y son transferidos a un nivel de mayor complejidad donde aproximadamente la mitad confirma su diagnóstico. En la descripción de nuestros casos, detectamos que la hiperbilirrubinemia facticia antecede en algunos pacientes al aumento de las proteínas séricas y a la aparición de la GM, lo que refuerza la importancia de capacitar y entrenar a los profesionales de laboratorio en su detección y de contar con un sistema de alertas y registro de seguimiento de los pacientes intralaboratorial que agilice la comunicación del hallazgo no sospechado. Cuando se establece el diagnóstico definitivo, el paciente se encuentra, por lo general, en fases avanzadas de la enfermedad o ha sido perdido por el sistema de salud⁴.

El tiempo es esencial en la terapia de las gammapatías. Al ser un gran imitador de otros trastornos, es necesario un alto nivel de sospecha para permitir el diagnóstico, un tratamiento oportuno y reducir la morbilidad - mortalidad. Es importante trabajar en la mejora de las observaciones de alerta emitidas en los informes de laboratorio para que sean oportunamente

visualizadas y contempladas por el profesional médico²⁴⁻²⁶. Es necesario diseñar mecanismos de comunicación bidireccional eficientes y efectivos entre el laboratorio y el equipo de salud en pos de la detección temprana de las gammopatías o seguimiento evolutivo de otras situaciones clínicas que se presentan con pseudohiperbilirrubinemia de causa no linfoproliferativa²⁷⁻²⁸.

El acceso a una atención sanitaria de avanzada en los países de ingresos bajos y medios está lejos de ser ideal, con sistemas de información poblacional incompletos^{18,22,23}. El desarrollo de registros clínicos sólidos es clave para proyectar la carga de enfermedad futura y las necesidades del sistema de atención en salud. Hasta la actualidad, las GM no son una enfermedad de notificación obligatoria, lo que complica conocer con certeza la prevalencia real de estas patologías²⁹. Al ser un país federal, las provincias tienen diferentes métodos de trabajo, y es difícil lograr una coordinación nacional⁴.

La determinación de bilirrubina está presente como un parámetro básico en todas las rutinas de laboratorio, lo que la convierte en una herramienta de fácil acceso y económica si tenemos al equipo de salud entrenado para detectar inconsistencias entre lo medido y la visualización o la incorporación en los autoanalizadores de índices de ictericia. Desde la publicación de nuestro estudio¹⁷, hemos sido consultadas por colegas de todo el país y, por esta razón, continuamos gestionando la posibilidad de la creación de una plataforma de laboratorio para reporte de casos de interferencia positiva por paraproteínas en el dosaje de bilirrubina que comunique e interpele a todos los profesionales bioquímicos contribuyendo a generar una estadística robusta de casos en el ámbito nacional y que ayude a la medicina de precisión para gammopatías monoclonales.

Conclusiones

Este estudio confirma la contribución de la hiperbilirrubinemia facticia en la detección temprana de gammopatías monoclonales. Los nuevos casos reportados amplían la base de datos existente y permiten una mejor caracterización de los cuadros clínicos y bioquímicos asociados. Resulta necesario avanzar en estrategias de comunicación de esta herramienta y del protocolo de trabajo propuesto, con el fin de alertar al equipo médico y favorecer la detección precoz, el seguimiento y el tratamiento oportuno de estas patologías.

Agradecimientos

A la Dra. Verónica El Mujtar por sus contribuciones para la preparación del manuscrito.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Nagy Z. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. *Magyar Onkológia* 2016; 60:154-63. Disponible en: <https://huon.hu/2016/60/2/0154/0154a.pdf>
- González Calle V, Fonseca R. Retos y avances hacia la medicina de precisión en el mieloma múltiple. *Medicina [B. Aires]* 2017; 77:222-6. Disponible en: <https://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v77n3/v77n3a11.pdf>
- Curutchet MC, Kusminsky G, Labanca V, Quiroga L, Sánchez-Avalos JC, Slavutsky I. Mieloma Múltiple. *Sociedad Argentina de Hematología* 2012; 291-315.
- The Economist Impact. Mieloma múltiple en América Latina: Apoyo al acceso temprano y equitativo a la atención para mejorar los resultados de los pacientes. TheEconomisGroup2023. Disponible en: https://www.cancerdesangre.com/anexos/Mieloma_Multiple_en_America_Latina_The_Economist.pdf
- Arriola, JD, Fantl P, Garate D, Lopresti G, Ochoa S, Quiroga P y col. Guías de diagnóstico y Tratamiento. *Sociedad Argentina de Hematología* 2019; 131-176.
- Pizzolatto M. El laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de las Gammopatías Monoclonales. *Hematología* 2014; 18 (Número Extraordinario): 9–11. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/2014/vol18/ex/01-9-11.pdf>
- Yang Y, Howanitz PJ, Howanitz JH, Gorfajin H, Wong K. Paraproteins are a common cause of interferences with automated chemistry methods. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132 (2): 217-23, <https://doi.org/10.5858/2008-132-217-PAACCO>
- Dalal BI, Brigden ML. Factitious biochemical measurements resulting from hematologic conditions. *Am J Clin Pathol* 2009; 131 (2): 195-204, <https://doi.org/10.1309/AJCPY9RP5QYTYFWC>
- Pantanowitz L, Horowitz GL, Upalakalin JN, Beckwith BA. Artifactual hyperbilirubinemia due to paraprotein interference. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (1): 55-9, <https://doi.org/10.5858/2003-127-55-AHDTP>
- Berth M, Delanghe J. Protein precipitation as a possible important pitfall in clinical chemistry analysis of blood samples containing monoclonal immunoglobulins: 2 case reports and a review of the literature. *Acta Clin Belg* 2004; 59 (5): 263-73, <https://doi.org/10.1179/acb.2004.039>
- Sheppard CA, Allen RC, Austin GE, Young AN, Ribeiro MA, Fantz CR. Paraprotein interference in automated chemistry analyzers. *Clin Chem* 2005; 51 (6): 1077-8, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.045740>
- Alberti MO, Drake TA, Song L. The pH of chemistry assays plays an important role in monoclonal immunoglobulin interferences. *Pract Lab Med* 2015; 3: 8-16, <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2015.09.001>
- Cascavilla N, Falcone A, Sanpaolo G, D'Arena G. Increased serum bilirubin level without jaundice in patients with monoclonal gammopathy. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (8): 1392-4, <https://doi.org/10.1080/10428190903046730>
- Dutta AK. A curious case of hyperbilirubinemia. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27 (2): 200-1, <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0160-0>
- Seimiya M, Suzuki Y, Yoshida T, Sawabe Y, Matsushita K, Nomura F. The abnormal reaction data-detecting function of the automated biochemical analyzer was useful to prevent erroneous total-bilirubin measurement and to identify monoclonal proteins. *Clin Chim Acta* 2015; 441: 44-6, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.12.013>
- Chen Y, Graham L, Bouhtiauy I, Watts G, Hamilton M. Hyperbilirubinemia in anicteric blood? *Clin Chem* 2014; 60 (11):1457-8, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.223495>
- Gazzeli LS, Galvez SM, Prener PC. Interferencia positiva de las paraproteínas en la determinación de bilirrubina total y su rol en el diagnóstico de gammopatías monoclonales. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2024; 58 (1): 43-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/revista.oa?id=535&numero=76131>
- Riva E, Schütz N, Peña C, Ruiz-Argüelles G, Hopkins CR, Bove V, et al. Significant differences in access to tests and treatments for multiple myeloma between public and private systems in Latin America. Results of a Latin American survey. *GELAMM (Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple)*. *Annals of hematology* 2020; 99: 1025–1030, <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03983-x>
- Gómez-Almaguer D, Tietsche de Moraes Hungria V. Multiple myeloma in Latin America. *Hematology* 2022; 27(1):928-3, <https://doi.org/10.10>

[80/16078454.2022.2112643](https://doi.org/10.16078454.2022.2112643)

20. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple: una revisión. JAMA 2022;327(5):464–477, <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
21. De Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study. Br J Haematol 2020;188(3):383–393, <https://doi.org/10.1111/bjh.16124>
22. Tarín Arzaga L, Arredondo Campos D, Martínez Pacheco V, Martínez González O, Ramírez López A, Gómez De León A et al. Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: Real-world data of current clinical practice in Mexico. Cancer 2018;124(9):1946–1953, <https://doi.org/10.1002/cncr.31305>
23. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. Cancer Med 2018;7(5):2101–08, <https://doi.org/10.1002/cam4.1347>
24. Briozzo G, Perego MC. El rol del bioquímico clínico en los comentarios interpretativos. Criterios para su desarrollo. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá 2005; 24(3):117-9, <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91224304>
25. The Royal College of Pathologists. Guidelines for the provision of interpretative comments on biochemical reports. Bull R Coll Pathol 1998; 104:25, <https://doi.org/10.1258/0004563001900066>
26. Marshall WJ, Challand GS. Provision of interpretative comments on biochemical report forms. Ann Clin Biochem 2000; 37 (Pt6):758-63, <https://doi.org/10.1258/0004563001900066>
27. Dartiguelonguea JB, Cafierob PJ. Communication in health care teams. Arch Argent Pediatr 2021;119(6):e589-e593, <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e589>
28. Ceriani Cernadas JM. Communication among health care teams: a major challenge for the improvement of patient safety. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (2):114-5, <https://doi.org/10.5546/aap.2014.eng.114>
29. Listado de Eventos de Notificación Obligatoria Actualización. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud Argentina. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/infoleg/res2827-1-195093.pdf>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución-Non-Comercia-Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir [copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato] y adaptar [remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra] siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.