

Perfil de cadenas livianas libres en suero: consideraciones pre-analíticas, analíticas y post-analíticas para su adecuada interpretación clínica

Serum free light chains profile: pre-analytical, analytical, and post-analytical considerations for proper clinical interpretation

Barakian BF¹ ; Viniegra JC¹ ; Bravo M¹ ; Facio ML¹ ; Alejandro ME¹⁻² .

¹ Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas "José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica e Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica, Laboratorio de Proteínas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Centro de Hematología Pavlovsky, Laboratorio de Análisis Proteicos Especializados. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

bbarakian@docente.ffyba.uba.ar

Fecha recepción: 23/7/2025
Fecha aprobación: 7/8/2025



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 2: 87-94
Mayo - Agosto 2025

Palabras claves: biomarcador de mieloma, remisión completa estricta, cadenas livianas libres.

Keywords: myeloma biomarker, stringent complete response, free light chains.

Resumen

Las gammapatías monoclonales (GM) se caracterizan por la producción clonal de inmunoglobulinas o sus subunidades, incluyendo cadenas livianas libres (CLL). La cuantificación de CLL séricas ha demostrado ser una herramienta altamente sensible para el diagnóstico precoz, monitoreo y pronóstico de distintas GM, como la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, el mieloma múltiple y la amiloidosis AL. Su vida media corta permite una evaluación dinámica de la respuesta terapéutica y la detección temprana de recaídas. Existen diferentes métodos comerciales para su cuantificación,

basados en interacción inmunológica de tipo secundaria (inmunoturbidimetría o inmunonefelometría) o primaria (ELISA), que presentan variabilidad en su desempeño analítico y no son comparables entre sí. La interpretación clínica de los resultados requiere considerar aspectos metodológicos y factores fisiopatológicos individuales, tales como la función renal y la síntesis policlonal de inmunoglobulinas. El seguimiento consistente en un mismo laboratorio resulta fundamental para garantizar la comparabilidad y confiabilidad de los resultados en el manejo clínico de los pacientes.

Abstract

Monoclonal gammopathies (MGs) are characterized by the clonal production of immunoglobulins or their subunits, including free light chains (FLCs). The quantification of serum FLCs has proven to be a highly sensitive tool for the early diagnosis, monitoring, and prognosis of various MGs, such as monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and AL amyloidosis. Their short half-life allows for a dynamic assessment of therapeutic response and early detection of relapse. Several commercial methods are available for FLC quantification, based on either secondary immunologic interaction (immunoturbidimetry or immunonephelometry) or primary interaction (ELISA), which show variability in analytical performance and are not interchangeable. Clinical interpretation of the results requires consideration of both methodological aspects and individual pathophysiological factors, such as renal function and polyclonal immunoglobulin synthesis. Consistent follow-up within the same laboratory is essential to ensure comparability and reliability of results in the clinical management of patients.

Introducción

Las gammopatías monoclonales (GM) se definen como la presencia de inmunoglobulinas monoclonales intactas o sus subunidades, cadenas livianas libres (CLL) o cadenas pesadas; producidas por la proliferación clonal de células del linaje B, típicamente células plasmáticas o linfoplasmocitos. Las inmunoglobulinas monoclonales (peso molecular 150-900 kDa, dependiendo del isotipo) se detectan como componentes monoclonales (CM) en suero mediante proteinograma e inmunofijación sérica. Tradicionalmente, las CLL (peso molecular de 25 o 50 kDa, según sean monómeros o dímeros) se identifican en orina mediante proteinograma e inmunofijación urinaria.

Desde 2001, la introducción y comercialización de ensayos para la cuantificación de CLL en suero (CLLs), ha permitido la detección precoz del aumento de la CLL involucrada en el proceso clonal. Dicho incremento, en un rango de concentraciones que no superan el umbral renal de metabolización tubular (por lo que aún no aparecen concomitantemente en orina), lo convierte en el método más sensible para su detección.

Utilidad clínica

El perfil de CLLs es una herramienta fundamental para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de las GM, incluyendo la gammopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), el mieloma múltiple indolente (MMI), mieloma múltiple (MM) y la amiloidosis AL.

Desde el año 2014 fue incorporada a los criterios diagnósticos del *International Myeloma Working Group* (IMWG), constituyéndose en un biomarcador de MM aún en ausencia de signos y síntomas clínicos; y como criterio diagnóstico de GMSI a cadenas livianas⁽¹⁾.

Las guías de diagnóstico inicial de GM del Colegio Americano de Patólogos en colaboración con otras sociedades estadounidenses, basadas en estudios previos de la Clínica Mayo, recomiendan el panel de proteinograma + perfil de CLLs como estrategia adecuada para el diagnóstico de MM. En cambio, para amiloidosis AL es necesario emplear un panel completo de estudios proteicos que incluyen el proteinograma y la inmunofijación, en suero y orina, junto al perfil de CLLs, para alcanzar una sensibilidad adecuada superior al 95%⁽²⁾.

Más allá del diagnóstico inicial, el perfil de CLLs es útil para establecer pronóstico de evolución en GMSI⁽³⁾ y MMI⁽⁴⁾. Además, siendo la vida media de las CLLs (2-6 horas), significativamente menor que la de las inmunoglobulinas intactas (IgG: 21 días), el ensayo permite realizar el seguimiento clínico y terapéutico detectando cambios precoces en la evolución clonal. Al tratarse de la determinación más sensible del panel para aquellos pacientes que producen un exceso de CLL, permite establecer la profundidad de respuesta terapéutica y monitorear recaídas (especialmente en casos de escape clonal con secreción exclusiva de CLL)⁽⁵⁾. En el caso particular de la amiloidosis AL, la diferencia entre la CLL involucradas (CLLi) y no involucradas (CLLni) suma particular importancia en el pronóstico y seguimiento terapéutico. En la **tabla 1**, se resume la utilidad clínica del perfil de CLLs en diversas GM⁽¹⁻⁵⁾.

Actualmente las CLLs están siendo estudiadas en el abordaje de otras enfermedades, incluyendo linfomas y diversas enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas, en las que su alteración puede reflejar disfunción inmune o compromiso orgánico específico.

Tabla 1. Resumen de la utilidad clínica del perfil de CLL en GM. En todos los casos deben interpretarse en el contexto del resto de los parámetros diagnósticos, pronósticos y de seguimiento (no mostrados).

Abreviaturas: GMSI-CL: gammapatía monoclonal de significado indeterminado a cadena liviana;

R κ / λ : relación entre las cadenas livianas libres kappa/lambda; RCLi/ni: relación entre cadenas livianas libres involucrada/no involucrada en el proceso clonal; dCLL: diferencia entre cadenas livianas libres involucrada y no involucrada en el proceso clonal; CM: componente monoclonal; RC: respuesta completa;

RCe: respuesta completa estricta; RP: respuesta parcial; EP: enfermedad progresiva.

Utilidad clínica	GMSI	MMI	MM	Amiloidosis AL
Diagnóstico	GMSI-CL: R κ / λ anormal	RCLLi/ni < 100	RCLLi/ni > 100	Demostrar proceso clonal en cualquier instancia de evolución
Pronóstico	GMSI-no CL: R κ / λ Anormal vs. normal	RCLLi/ni > 20 vs < 20	---	dCLL > 180 mg/L vs < 180 mg/L
Seguimiento clínico	Personalizado en función del pronóstico			
Evaluación de respuesta al tratamiento	---	---	RCe: ausencia de CM en suero y orina por inmunofijación + normalización Rκ/λ RP (si CM suero y orina son no medibles): disminución $\geq$ 50% de dCLL EP (si CM suero y orina son no medibles): aumento $\geq$ 100 mg/L de dCLL	RC: ausencia de CM en suero y orina por inmunofijación + normalización Rκ/λ Muy buena RP: dCLL < 40 mg/L RP: Reducción 50% en dCLL

Utilidad en otros líquidos biológicos

Las CLL han sido estudiadas en otros líquidos biológicos distintos al suero:

a- Líquidos de derrame: la cuantificación de CLL en dichos líquidos y su comparación con los niveles séricos han sido postuladas como criterio para el diagnóstico de derrames mielomatosos, complicación poco frecuente del MM.

b- Orina: hasta el momento, la determinación cuantitativa de CLL en orina no ha demostrado una utilidad clínica consolidada, fundamentalmente debido a la ausencia de valores de referencia universalmente aceptados para esta matriz y a la diversidad de mecanismos fisiopatológicos que pueden originar su incremento. Entre ellos se incluyen: 1- síntesis monoclonal asociada a GM; 2- síntesis policlonal sistémica exacerbada; 3- síntesis policlonal a nivel

del intersticio renal y 4- daño tubular, que compromete la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular. Estos mecanismos pueden coexistir en un mismo paciente, lo que añade complejidad a la interpretación de los resultados.

c- Líquido cefalorraquídeo (LCR): múltiples estudios han propuesto al índice kappa en relación a albumina ([K-LCR/K-suero]/[albúmina-LCR/albúmina-suero]) como un marcador sensible y específico de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en esclerosis múltiple, que podría reemplazar o acompañar a la determinación de bandas oligoclonales por isoelectroenfoque en LCR.

Fundamento de los ensayos

Vale la pena distinguir el concepto de cuantificación de CLL, de la cuantificación de cadenas livianas

(CL) totales. En el primer caso, se utilizan antiseros dirigidos contra epítopes de la CL (kappa o lambda) que se encontrarían ocultos/inaccesibles si las mismas estuvieran unidas a una cadena pesada formando una inmunoglobulina intacta. Mientras que, en el segundo caso, se utilizan antiseros capaces de reconocer cualquier epítipo de las CL, independientemente de su unión a una cadena pesada. Por ejemplo, un valor normal medio de CLL-kappa es de 11 mg/L (0,02% de la proteinemia total), mientras que un valor normal medio de CL total kappa es de 10.000 mg/L (14%).

Existen en el mercado distintos ensayos que permiten la cuantificación de CLL, basándose la mayoría de ellos en métodos de interacción secundaria automatizada (inmunoturbidimetría o inmunonefelometría) que utilizan partículas de látex recubiertas en anticuerpos anti-kappa o anti-lambda libre, respectivamente. Dichos anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales. La presencia de la CLL en la celda de reacción genera la formación de inmunocomplejos que dispersan un haz de luz incidente, permitiendo la detección de una disminución de la luz transmitida (inmunoturbidimetría) o un aumento de la luz dispersada (inmunonefelometría). Más recientemente, se han diseñado ensayos de interacción primaria (ELISA) que permiten la cuantificación de CLL. En la **tabla 2** se resumen las características principales de los métodos más relevantes.

Pre-analítica

Las muestras de elección son suero/plasma y pueden refrigerarse en heladera (2-8°C) hasta 21 días o congelarse de -20 a -80°C para almacenamiento

prolongado, evitando múltiples ciclos de congelamiento/descongelamiento.

Las principales interferencias descritas son sueros con turbidez y/o coloraciones endógenas (hemólisis e hiperlipemia marcadas, sueros con partículas en suspensión, entre otras). Si bien la administración de anticuerpos monoclonales terapéuticos, como daratumumab / isatuximab / elotuzumab no interfiere en la determinación de CLLs, los mismos sí pueden interferir en el proteinograma / inmunofijación sérica, que suelen ser técnicas evaluadas en los mismos puntos de control.

Al margen de instancias de diagnóstico y pronóstico de GM, el momento de elección de la toma de muestra para la evaluación de pacientes en seguimiento terapéutico con enfermedad no medible por electroforesis sérica/urinaria se ha establecido cada 1 o 2 ciclos antes de comenzar un nuevo ciclo⁽⁶⁾.

Analítica

Debido al amplio rango de resultados reportables, en el orden de 0,5 a 150.000 mg/L para cada una de las CLLs, los distintos métodos comerciales disponibles emplean un algoritmo de procesamiento con una dilución inicial (por ej. 1/10 para Freelite®) y, en caso de obtener un resultado menor al límite inferior o mayor al límite superior del rango medible en dicha dilución, la muestra se reprocesa con una dilución menor o mayor a la inicial, respectivamente. Dependiendo del grado de incremento de la CLLi en el proceso clonal, puede ser necesario diluir secuencialmente hasta 4 veces. Los métodos basados en interacción secundaria son susceptibles de verse afectados por fenómenos de prozona, por lo que es

Tabla 2. Principales características de los métodos más difundidos para la cuantificación de las CLL.

Año de lanzamiento	Método (Marca)	MMI	MM	Amiloidosis AL
2001	Freelite® (The Binding Site)	Policlonales	Inmunoturbidimetría	Optilite SpaPlus (discont.) Otras adaptaciones
			Inmunoturbidimetría	Distintas adaptaciones
2011	N-latex® (Siemens)	Monoclonales	Inmunoturbidimetría	ProSpec BN II Atellica
2018	Sebia FLC® (Sebia)	Policlonales	ELISA	Manual o automatizable

importante que el autoanalizador permita hacer su detección a través de la evaluación de la cinética de la reacción.

Existen distintas fuentes de variabilidad que afectan la comparabilidad entre distintos métodos. Se pueden destacar variables propias de los ensayos, como el fundamento de detección, el uso de antisueros policlonales/monoclonales, la variabilidad interlote y los distintos autoanalizadores donde son implementados los métodos. Se suman, además, las variables propias de los analitos, que son heterogéneos, debido a que no todas las CLL son iguales y, más aún, no son iguales entre distintos pacientes. Particularmente, las CLLs monoclonales pueden tener alteraciones estructurales que le son propias, afectando principalmente su grado de polimerización, lo que tiende a sobreestimar los valores en métodos basados en interacción secundaria.

Distintos estudios han realizado comparaciones metodológicas, evidenciando correlaciones lineales aceptables, pero con mala concordancia, con sesgos

no proporcionales a lo largo de todo el rango reportable, que pueden consistir en sobreestimaciones a niveles bajos y subestimaciones a niveles altos, o viceversa⁽⁷⁾.

La **tabla 3** resume las características analíticas declaradas por los fabricantes en sus respectivos insertos comerciales.

Post-analítica

Informes:

Los reportes de laboratorio deben incluir, además del método y los intervalos de referencia correspondientes al mismo, al menos estos tres resultados para cualquier paciente:

- **CLL-kappa:** cantidad de CLL-kappa en suero, medida en mg/L,
- **CLL-lambda:** cantidad de CLL-lambda en suero, medida en mg/L,
- **Rκ/λ:** cociente entre ambas cantidades individuales. Su valor fuera del intervalo de referencia es el indicador de clonalidad.

Tabla 3. Características analíticas y valores de referencia declarados por los fabricantes en sus respectivos insertos comerciales (*se permiten diluciones mayores no especificadas en el inserto comercial. **estimado según diluciones propuestas y rango medible en dilución inicial). Abreviaturas: Rκ/λ: relación de CLL-kappa/lambda), CV: coeficiente de variación, LSN: límite superior normal.

Método <i>Equipo</i>	Analito	Analítica						Post-analítica
		Dilución de procesamiento		Rango de medición (mg/L)		CV% en LSN		Intervalos de referencia
		Inicial	Sucesivas (min-max)	Inicial	Global	Intra ensayo	Inter ensayo	
Freelite® <i>Optilite</i>	κ libre	1/10	½ - 1/10.000	2,9-127	0,6-127.000	1,5	2,7	3,30-19,40 mg/L
	λ libre	1/8	½ - 1/8.000	5,2-139	1,3-139.000	2,0	2,6	5,71-26,30 mg/L
	Rκ/λ							0,26-1,65
N- Latex® <i>Atellica</i>	κ libre	1/5	1/1,5 - 1/10 *	3,91-60	1,17-600*	1,5	1,9	6,70-22,40 mg/L
	λ libre	1/5	1/1,5 - 1/10 *	5,47-70	1,64-700*	2,1	3,5	8,30-27,00 mg/L
	Rκ/λ							0,31-1,56
Sebia FLC®	κ libre	1/1.000	1/250 - 1/100.000	4,5-76,2	1,13-7.620**	3,7	5,6	6,4-17,4 mg/L
	λ libre	1/1.000	1/250 - 1/100.000	3,8-66,8	0,95-6.680**	4,1	3,7	8,4-21,8 mg/L
	Rκ/λ							0,46-1,51

En reportes de muestras de pacientes donde haya evidencias de un proceso clonal, pueden incorporarse en los reportes los siguientes resultados:

- **CLLi:** cantidad de la CLL (kappa o lambda) que ha sido evidenciada en el proceso clonal (ej. CLL-lambda en un MM IgG- λ)
- **CLLni:** cantidad de la CLL (kappa o lambda) que no es expresada por el clon tumoral (ej. CLL-kappa en un MM IgG- λ)
- **RCLLi/ni:** cociente entre la CLLi y CLLni, particularmente útil cuando el clon expresa CLL-lambda, permitiendo obtener valores de relaciones mayores a 1, en vez de valores menores de 1 de la $R_{\kappa/\lambda}$ que son difíciles de interpretar en el contexto clínico.
- **dCCL (diferencia entre CLLi y CLLni):** valor obtenido de la resta entre el valor de la CLLi y la CLLni (ej. $CLL\lambda - CLL\kappa$, en un MM IgG- λ). Es un indicador de carga tumoral independiente de la función renal y/o la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal concomitante.

Intervalos de referencia:

La interpretación correcta de los resultados obtenidos requiere la comparación con intervalos de referencia correspondientes a la metodología empleada. Los intervalos de referencia incluidos en las publicaciones del IMWG, tanto para las CLLs como para la $R_{\kappa/\lambda}$, así como los puntos de corte de decisión clínica de $RCLLi/ni > 20$ (factor de mal pronóstico en MMI) o $RCLLi/ni > 100$ (biomarcador para el diagnóstico de MM), son los correspondientes a la marca comercial Freelite® y no necesariamente son transferibles a otras marcas comerciales. Estos intervalos fueron establecidos por Katzmán y colaboradores (2002), utilizando Freelite® en la plataforma BN II, estudiando 282 sueros y considerando un percentil 95 para las CLLs y un percentil 100 para la $R_{\kappa/\lambda}$ ⁽⁸⁾. Recientemente, han sido publicados, como un resultado secundario del estudio iStopMM, valores de referencia poblacionales obtenidos con un percentil 99 y diferenciando por edad (corte en 70 años)⁽⁹⁾.

Como se ha mencionado, los valores de CLLs no sólo dependen de su nivel de síntesis (monoclonal y/o policlonal), sino también de su depuración a nivel renal, ya que filtran libremente por glomérulo y son reabsorbidas en los túbulos renales. En ausencia de clonalidad, ante una disminución de la capacidad de filtración glomerular, aumentan las concentra-

ciones individuales de las CLLs, pudiendo impactar en los valores de la $R_{\kappa/\lambda}$, los que pueden encontrarse ligeramente por fuera del rango hematológico habitualmente considerado. En 2008, Hutchison y colaboradores establecieron una $R_{\kappa/\lambda}$ revisada para pacientes con enfermedad renal crónica (depuración de creatinina < 60 mL/min), establecida en $0,37-3,10$ ⁽¹⁰⁾. En 2022, Long y colaboradores publicaron intervalos de referencia por nivel de tasa de filtración glomerular estimada, también como un resultado secundario del estudio iStopMM⁽¹¹⁾.

Posibles alteraciones del perfil de CLLs:

En la figura 1 se muestra la interrelación entre los tres resultados del perfil de CLLs incluidos en los informes de laboratorio. Un mismo valor de $R_{\kappa/\lambda}$ puede darse con distintas combinaciones de las cuantificaciones individuales de las CLLs kappa y lambda. Por ejemplo, una $R_{\kappa/\lambda} = 10$ puede darse con valores de $CLL\text{-kappa} = 200$ mg/L / $CLL\text{-lambda} = 20$ mg/L; con valores de 20 mg/L / 2 mg/L o, incluso, 2.000 mg/L / 200 mg/L, respectivamente.

En ausencia de GM, insuficiencia renal e hipergammaglobulinemia policlonal, es esperable obtener resultados dentro del intervalo de referencia hematológico para los tres parámetros (CLL-kappa, CLL-lambda y la $R_{\kappa/\lambda}$). En presencia de hipergammaglobulinemia policlonal o insuficiencia renal, es esperable un incremento leve-moderado de los niveles de ambas CLLs, manteniéndose la $R_{\kappa/\lambda}$ dentro del intervalo de referencia hematológico o renal, respectivamente. En presencia de ambos cuadros, hipergammaglobulinemia policlonal e insuficiencia renal, se pueden observar aumentos moderados/marcados de los niveles de ambas CLLs y una $R_{\kappa/\lambda}$ que caerá dentro del rango renal de referencia.

En pacientes con GM, independientemente de las movilizaciones propias del tratamiento instaurado, que afectan tanto a la CLLi como a la CLLni, se suma como variable de interpretación la presencia de inmunoparesia, entendida como la disminución de las inmunoglobulinas no involucradas en el proceso clonal. Si bien este concepto aplica principalmente a las inmunoglobulinas intactas, también es trasladable a las CLLs, pudiendo observarse valores en el límite inferior o ligeramente disminuidos de la CLLni. En presencia de afectación renal, este efecto puede ser contrarrestado, obteniéndose resultados de CLLni dentro del rango de referencia.

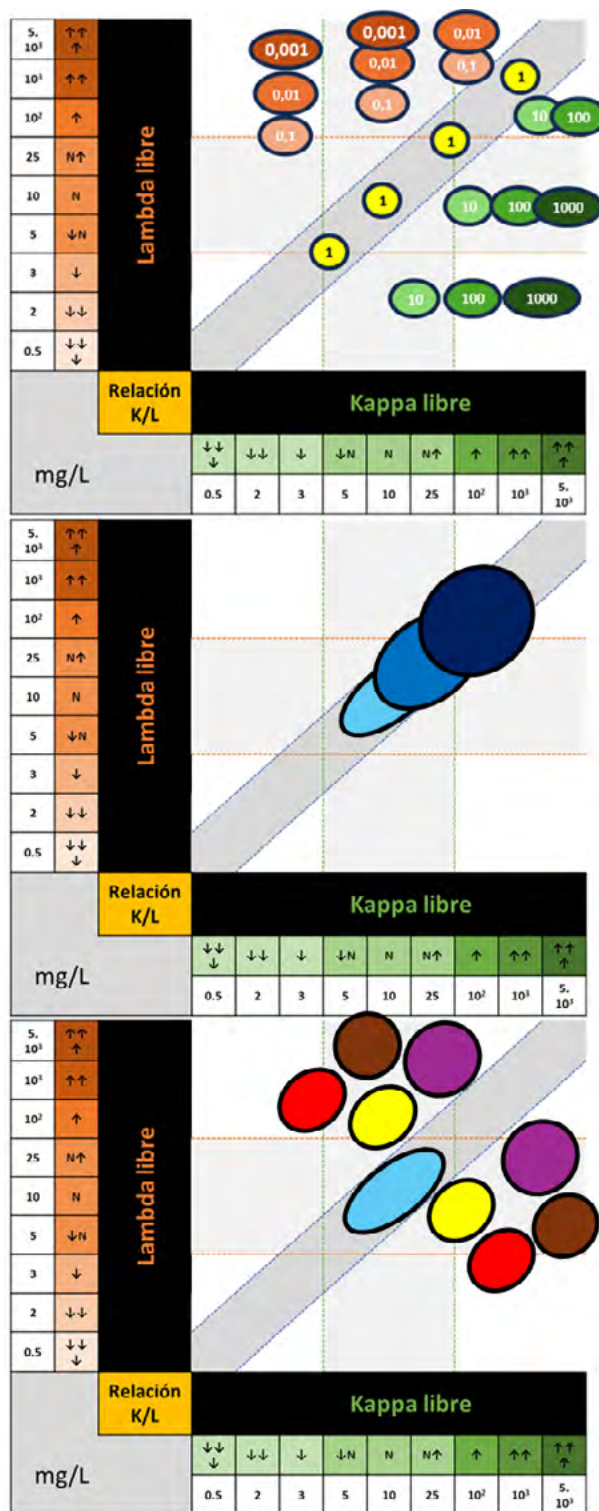


Figura 1. Relación entre los niveles de CLLs en mg/L y la $R_{\kappa/\lambda}$. Las líneas punteadas se corresponden con los intervalos de referencia para CLL- κ , CLL- λ y $R_{\kappa/\lambda}$.

A: perfiles con $R_{\kappa/\lambda}$ dentro del intervalo de referencia en toda la diagonal (círculos amarillos), desplazamientos hacia abajo/derecha (círculos verde claro a oscuro) con valores $R_{\kappa/\lambda} > 1,65$ ante excesos de CLL-kappa (ej. GM IgG- κ) y desplazamientos hacia arriba/izquierda (círculos naranja claro a oscuro) con valores $R_{\kappa/\lambda} < 0,26$ por exceso de CLL-lambda (ej. GM IgG- λ).

B: perfiles con $R_{\kappa/\lambda}$ en rango hematológico o renal (ausencia de GM). Población sin insuficiencia renal ni hipergammaglobulinemia policlonal, niveles normales de CLLs (círculo celeste); población con insuficiencia renal o hipergammaglobulinemia policlonal, aumento leve/moderado de ambas CLLs (círculo azul) y población con insuficiencia renal e hipergammaglobulinemia policlonal, aumentos moderado-marcado de ambas CLLs (círculo azul oscuro).

C: perfiles con $R_{\kappa/\lambda}$ fuera de rango hematológico o renal (presencia de GM): GM sin inmunoparesia ni insuficiencia renal (círculos amarillos), GM con inmunoparesia y sin insuficiencia renal (círculos rojos), GM sin inmunoparesia y con insuficiencia renal (círculos violetas) y con inmunoparesia e insuficiencia renal (círculos marrones).

Abreviaturas: GM: gammapatía monoclonal, CLLs: cadenas livianas libres en suero, $R_{\kappa/\lambda}$: relación de cadenas livianas libres kappa/lambda.

Conclusión

A la hora de decidir la incorporación de un método para la cuantificación de CLLs en el laboratorio clínico, será necesario evaluar las diversas plataformas y la validación en trabajos internacionales de sus resultados. Como en toda práctica de laboratorio, deberán validarse las series analíticas mediante los resultados de controles internos junto con el informe de errores emitidos por el instrumental y/o reportado por el personal.

La multiplicidad de factores -metodológicos y clínicos (nivel de síntesis policlonal de inmunoglobulinas y afectación renal)- que impactan en la

cuantificación de las CLLs y, a su vez, en los cálculos de relaciones y diferencias que pueden realizarse a partir de ellas, hacen indispensable la evaluación bioquímica de los resultados en el contexto individualizado de los pacientes.

Finalmente, para que los valores del perfil de CLLs sean comparables y reflejen la situación real de los pacientes en seguimiento, es imprescindible que las determinaciones sean realizadas por la misma metodología e, idealmente, en el mismo laboratorio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A y col. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5).
2. Keren DF, Bocsi G, Billman BL y col. Laboratory Detection and Initial Diagnosis of Monoclonal Gammopathies: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the American Association for Clinical Chemistry and the American Society for Clinical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146 (5):575-590. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0794-CP>.
3. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM y col. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-817. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1038>.
4. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA y col. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J.* 2020;10,102. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3>.
5. Kumar S, Paiva B, Anderson KC y col. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6).
6. Shanley C y Duarte P. Sociedad Argentina de Hematología. Gammopatías monoclonales: Guías de diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2023.
7. Schieferdecker A, Hörber S, Ums M y col. Comparison of three different serum-free light-chain assays-implications on diagnostic and therapeutic monitoring of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020;10(1):2. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0267-8>.
8. Katzmán JA, Clark RJ, Abraham RS y col. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48(9):1437-1444.
9. Einarsson Long T, Rognvaldsson S, Thorsteinsdóttir S y col. New Definition of Light Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *JAMA Oncol.* 2025;11(7):e1-e9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.1285>.
10. Hutchison CA, Harding S, Hewins P y col. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1684-1690. <https://doi.org/10.2215/CJN.02290508>.
11. Long TE, Indridason OS, Pálsson R y col. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study. *Blood Cancer J.* 2022;12(9):133. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00732-3>.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.