



Cadenas ligeras libres en sangre de sujetos de zonas rurales de la provincia Manabí, Ecuador

Free light chains in the blood of subjects in rural areas of the Manabí province, Ecuador

Jorge César Cairo-Martínez^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-3732-2105>

Ivón Álvarez-Howland¹  <https://orcid.org/0000-0003-0958-5562>

Oswaldo Fosado-Téllez¹  <https://orcid.org/0000-0002-2245-2943>

Yaneska Paola Ponce-Ibarra¹  <https://orcid.org/0009-0001-0271-9065>

Mónica Elizabeth Solórzano-Andrade¹  <https://orcid.org/0009-0007-7805-5481>

Gusdanis Alberto Campos-García¹  <https://orcid.org/0000-0001-8178-7973>

¹ Universidad Técnica de Manabí. Manabí, Ecuador.

* Autor para la correspondencia: jcairo8265@utm.edu.ec

RESUMEN

Introducción: Las gammopatías monoclonales se caracterizan por la proliferación estable o progresiva de un clon de células plasmáticas. La de mayor prevalencia es la gammapatía monoclonal de significado incierto, con riesgo de desarrollar mieloma múltiple; la exposición a agroquímicos puede ser un factor predisponente. La secreción excesiva de cadenas ligeras libres en estas enfermedades se produce antes de que aparezcan los síntomas de una gammapatía monoclonal y puede causar daño renal, entre otras complicaciones.



Objetivo: Analizar los niveles de cadenas ligeras libres en sangre de sujetos de zonas rurales de Manabí.

Métodos: Estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo. Se seleccionaron 88 muestras que presentaron resultados de picos monoclonales y/o distorsiones en el perfil del proteinograma, y se realizó la prueba de cadenas ligeras libres.

Resultados: El intervalo de edad con mayor frecuencia de casos patológicos fue el comprendido entre 56-62 años; predominaron el sexo femenino, la etnia montubia y personas vinculadas al trabajo agrícola. El cociente κ/λ libre fue patológico en el 77 % de los sujetos, con predominio de kappa. No hubo diferencia significativa entre el cociente κ/λ libre en cuanto al sexo, pero sí entre sujetos mestizos y montubios, y fue altamente significativa en agricultores con respecto a otras ocupaciones.

Conclusiones: Los niveles del cociente κ/λ libre en sangre de sujetos de zonas rurales de Manabí demostraron ser superiores estadísticamente en personas autodeclaradas mestizas y en agricultores que están expuestos a sustancias tóxicas. Los resultados encontrados indican la presencia de una posible gammapatía monoclonal en esta población.

Palabras clave: cadenas ligeras libres; componente monoclonal; gammapatía monoclonal; mieloma múltiple.

ABSTRACT

Introduction: Monoclonal gammopathies are characterized by the stable or progressive proliferation of a clone of plasma cells. The most prevalent is monoclonal gammopathy of uncertain significance, with a risk of developing multiple myeloma; exposure to agrochemicals may be a predisposing factor. Excessive secretion of free light chains in these diseases occurs before the symptoms of a monoclonal gammopathy appear and can cause kidney damage, among other complications.

Objective: To analyze the levels of free light chains in the blood of subjects from rural areas of Manabí.

Methods: Descriptive, observational, cross-sectional and prospective study. 88 samples that presented results of monoclonal peaks and/or distortions in the proteinogram profile were chosen and the free light chains test was performed.

Results: The age range with the highest frequency of pathological cases was between 56-62 years. The female sex, the Montubia ethnic group and people linked to agricultural work predominated. The free κ/λ ratio was pathological in 77% of the subjects, with kappa predominating. There was no significant difference between the free κ/λ ratio in terms of sex, but there was a significant difference between mestizo and montubio subjects, and it was highly significant in farmers with respect to other occupations.



Conclusions: The levels of the free κ/λ ratio in the blood of subjects from rural areas of Manabí demonstrated to be statistically higher in self-declared mestizo people and in farmers who are exposed to toxic substances. The results found indicate the presence of a possible monoclonal gammopathy in this population.

Key words: free light chains; monoclonal component; monoclonal gammopathy; multiple myeloma.

Recibido: 28/11/2024.

Aceptado: 25/01/2025.

INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales (GM) representan un heterogéneo grupo de alteraciones, caracterizadas por la proliferación estable o progresiva de células plasmáticas, produciendo inmunoglobulinas (Ig) iguales entre sí, que reciben el nombre de Ig monoclonales o componente M. A nivel mundial, la de mayor prevalencia es la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), con riesgo variable de progresión a mieloma múltiple (MM).⁽¹⁾

La GMSI se define como una alteración benigna o premaligna de las células plasmáticas, presenta proteína M sérica < 3 g/dL con ausencia de síntomas, y puede estar asociada a enfermedades dermatológicas, endocrinas, trastornos del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes, hepáticas, entre otras. La GMSI tiene el riesgo de progresar a MM en una tasa del 1 % por año, una vez que se diagnostica.⁽¹⁾

El MM es un tipo de cáncer degenerativo, caracterizado por la existencia de proteína M sérica > 3 g/dL. Dentro de este se encuentra el mieloma múltiple asintomático y el MM, que presenta un conjunto de síntomas denominado CRAB, por sus siglas en inglés (hipercalcemia, daño renal, anemia y lesiones óseas).⁽²⁾

En la mayoría de los casos de MM, el diagnóstico se realiza en estadios avanzados, debiéndose esto a que no hay presencia de síntomas hasta que se presenta un estadio muy desarrollado. Por otra parte, Ecuador tiene una etnia mestiza, con un factor de riesgo elevado para el desarrollo de la enfermedad por el uso indiscriminado de agroquímicos en la exposición directa o indirecta a estos. En un registro de una investigación de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, se comprobó que el MM estaba asociado al curtido de cuero y la agricultura.⁽³⁾

En un estudio genético de pacientes con MM, Leone et al.⁽⁴⁾ reportaron que los nativos americanos tuvieron más riesgo de desarrollar MM en la población ecuatoriana —se considera una mezcla compleja de nativos americanos, europeos y africanos. Sin embargo, en la literatura se hace alusión a este tipo de cáncer con mayor frecuencia en afrodescendientes.



Cada anticuerpo o inmunoglobulina está formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras idénticas, de las cuales cada una contiene una región variable y una región constante que forman el sitio de unión al antígeno. Existen cinco tipos de cadenas pesadas: gamma (IgG), alfa (IgA), mu (IgM), delta (IgD) o épsilon (IgE). Así mismo, existen dos isotipos de cadenas ligeras: kappa (κ) monoméricas o lambda (λ) diméricas. Tanto las cadenas pesadas como las ligeras se producen de forma asincrónica y son ensambladas en el retículo endoplasmático de los linfocitos B, produciéndose de forma fisiológica cadenas ligeras libres (CLL), entre un 10 y 40 % superior a las pesadas. Este exceso es secretado por las células plasmáticas de forma libre al suero, lo que equivale aproximadamente a 500 mg/día de CLL policlonales, en contraste con la cantidad de IgG que es de alrededor de 33 mg/kg/d. En condiciones normales, las CLL se producen en pequeñas cantidades y son eliminadas rápidamente por el riñón.⁽⁵⁾

A principios de la década de los 2000, la introducción del ensayo FreeLite (Binding Site, Reino Unido) para cuantificar las CLL κ y λ libres en suero, revolucionó el diagnóstico de las GM. El ensayo, basado en anticuerpos policlonales obtenidos de ovejas inmunizadas con CLL humanas, utilizó por primera vez el reconocimiento del antígeno oculto situado en el interior de la cadena ligera. Con esto se mejoró significativamente la sensibilidad de la medición de las CLL. Este método está incluido por el International Myeloma Working Group (IMWG) entre los recomendados para la medición de CLL, y es el más ampliamente validado y utilizado.⁽⁶⁾

El método desarrollado por Sebia (Sebia FLC, Francia) es de ensayo inmunoenzimático (ELISA) en fase sólida tipo sándwich, que emplea placas κ y λ listas para usar; los pocillos están recubiertos con anticuerpos policlonales dirigidos contra epítomos de las CLL.⁽⁷⁾ FreeLite y Sebia utilizan anticuerpos policlonales, pero a diferencia del ensayo FreeLite, que depende de la nefelometría o la turbidimetría, el de Sebia se puede automatizar en múltiples plataformas sin cambiar la forma en que se procesan las muestras. Willrich et al.⁽⁸⁾ demostraron que el valor diagnóstico de la determinación de CLL se mantuvo con la misma especificidad para Sebia que para los reactivos FreeLite, en una cohorte de 284 pacientes, que cumplieron con los criterios del IMWG de 2003 para mieloma asintomático y con la clasificación de 2014. Esta conmutabilidad de los puntos de corte de CLL para ambas técnicas, proporcionó información significativa a los hematólogos que ven por primera vez a estos pacientes y los categorizan como portadores de GM premalignas o malignas.

Una relación κ/λ normal, en caso de aumento de CLL, hace referencia a una proliferación policlonal de linfocitos, lo que puede deberse a enfermedades autoinmunes, infecciones virales crónicas, insuficiencia renal o a adultos mayores. Por otro lado, una relación κ/λ anormal hace referencia a un exceso en la producción de cualquiera de estos dos isotipos por encima del otro, asociado a la proliferación de un clon de linfocitos B.⁽⁸⁾

En MM, la secreción excesiva de CLL puede causar un desequilibrio, lo que lleva a complicaciones clínicas graves. La capacidad de medir estas CLL ha mejorado con la introducción de ensayos inmunológicos específicos, lo que ha proporcionado una herramienta valiosa para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades hematológicas.

En la provincia de Manabí no se han desarrollado estudios prospectivos en la identificación de estas enfermedades; es por ello que existe la necesidad de la detección temprana mediante un diagnóstico oportuno, para reducir la gravedad de la enfermedad.



El ensayo de CLL es una herramienta importante en el diagnóstico de este tipo de discrasias plasmáticas, pues produce una alta sensibilidad en el diagnóstico cuando se combinan junto con la electroforesis de proteínas y la inmunofijación, teniendo así un gran valor pronóstico en todos los trastornos de células plasmáticas.⁽⁹⁾

Por lo antes expuesto, la investigación tiene como objetivo analizar los niveles de cadenas ligeras libres en sangre de sujetos de zonas rurales de Manabí.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo, en el período de junio de 2023 a junio de 2024. Se evaluó una población de 586 sujetos que habitan zonas rurales de la provincia Manabí, Ecuador, mayores de 35 años, que consintieron en participar de la investigación, sin distinción de sexo ni etnia, y de todas las ocupaciones. Para ello se realizó una entrevista médica, en la que se indagó, además, sobre los antecedentes patológicos personales. Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia y se escogió una muestra de 88 individuos que, como criterio de inclusión, presentaron resultados de picos monoclonales y/o distorsiones (CM) en el perfil del proteinograma. Se excluyeron los sujetos que presentaron en la entrevista médica diagnóstico previo de gammapatía monoclonal.

Los resultados de electroforesis se obtuvieron del equipo Minicap Flex-Piercing, de la casa comercial Sebia, presente en el Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades Portoviejo. Se consideraron los criterios de presencia de CM en las electroforesis según la casa comercial Sebia, basándose en: 1) presencia de pico o distorsión visible en fracción gamma; 2) pico o distorsión visible en fracción beta; 3) fracción beta dos, mayor que beta uno en ausencia de inflamación o enfermedad hepática; 4) aumento aislado de la fracción beta uno en ausencia de deficiencia de hierro o hemólisis, y 5) aumento aislado de la fracción alfa dos en ausencia de inflamación o síndrome nefrótico.

La detección de CLL se realizó en el Laboratorio de Biomedicina de la Universidad Técnica de Manabí, por el método Sebia FLC (ELISA), y se utilizó un lector de microplacas Rayto RT-6100, de la casa comercial RECOR. Los valores de referencia utilizados y el procesamiento de las muestras se realizaron siguiendo los procedimientos del hospital antes mencionado y las recomendaciones de la casa comercial Sebia.

Los resultados fueron descritos a través de medidas de tendencia central y dispersión. Una vez que se realizó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk (al ser muestras menores de 50) y comprobar homocedasticidad (prueba de Levene), a fin de establecer una relación estadística entre variables, se realizó la comparación de medias de cociente κ/λ libres con respecto al sexo, la ocupación y la etnia, con un nivel de confianza del 95,0 %. Para realizar la prueba de hipótesis de diferencia, se plantearon las siguientes hipótesis: hipótesis nula (H_0): no hay diferencia en las medias del cociente κ/λ libres, considerando como factores influyentes el sexo; las dos etnias autodeclaradas, y las ocupaciones. Para realizar la prueba, se utilizó una prueba t de Student para muestras independientes. Se utilizaron el Microsoft Excel y el *software* EPIDAT 3.1.



Se cumplió en todo momento con los principios éticos para la investigación médica en humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki, enmendada en la 52 Asamblea General de Edimburgo, en octubre de 2002. Se destacan consideraciones bioéticas, como el principio de autonomía, ya que se respetaron los derechos de cada persona a tomar sus propias decisiones; el principio de beneficencia y no maleficencia, pues no le hizo daño a los sujetos que participaron en la investigación, al contrario, se maximizaron los beneficios y se previeron todas las acciones que produjeran riesgo a la población.

Por otra parte, la información recolectada se trató con reserva y confidencialidad, pues los datos obtenidos fueron manejados únicamente por los autores del estudio. Asimismo, los datos personales se manejaron con iniciales de nombres completos con los primeros dígitos de la cédula de identificación.

RESULTADOS

A continuación, se muestran en las tablas 1 y 2 las características sociodemográficas que presentaron los 88 sujetos en estudio.

En la tabla 1 se presenta la distribución de la muestra por grupo etario, donde se constata que el sujeto con mayor edad fue de 88 años, y el de menor de 35. El intervalo más alto de edades se encontró entre 56-62 años, mientras que el menor porcentaje lo ocuparon las edades de 35-41.

Tabla 1. Distribución por grupos etarios de sujetos con posible componente monoclonal de la zona rural de Manabí

Intervalo de edades	No.	%
35-41	2	2,3
42-48	11	12,5
49-55	11	12,5
56-62	25	28,4
63-69	11	12,5
70-76	15	17,0
77-83	10	11,4
Mayor de 83	3	3,4
Total	88	100

En la tabla 2 se evidencia un predominio del sexo femenino, con 56 %, frente al masculino, con 44 %. Se logró constatar que gran parte de la población se considera



montubio (70 %), y el 30 % se identifica como mestizo; para los demás grupos étnicos, la población no se sintió identificada. La mayor parte de estos eran agricultores y amas de casa, con una pequeña parte distribuida en otros tipos de ocupaciones.

Tabla 2. Distribución por sexo, etnia y ocupación de sujetos con posible componente monoclonal de la zona rural de Manabí

Variables	Categoría	No.	%
Sexo	Femenino	49	56
	Masculino	39	44
Etnia	Montubio	62	70
	Mestizo	26	30
Ocupación	Agricultor	40	45,5
	Ama de casa	37	42,0
	Otras*	7	8,0
	Desempleado	3	3,4
	Albañil	1	1,1

*Se consideraron dentro de "otras" las ocupaciones como custodio, comerciante, docente.

En la entrevista realizada se pudo constatar que los agricultores trabajan con sustancias agroquímicas, que la mayoría de las veces tienen en sus domicilios, donde preparan las mezclas para las labores de fumigación; por lo que las esposas que se dedican a labores del hogar también se consideran expuestas indirectamente a estas sustancias.

En las electroforesis realizadas, se encontraron distorsiones en las fracciones de beta y gammaglobulinas, además de otras alteraciones como hipergammaglobulinemia. En la figura se pueden observar algunos de los resultados de electroforesis de los casos estudiados.



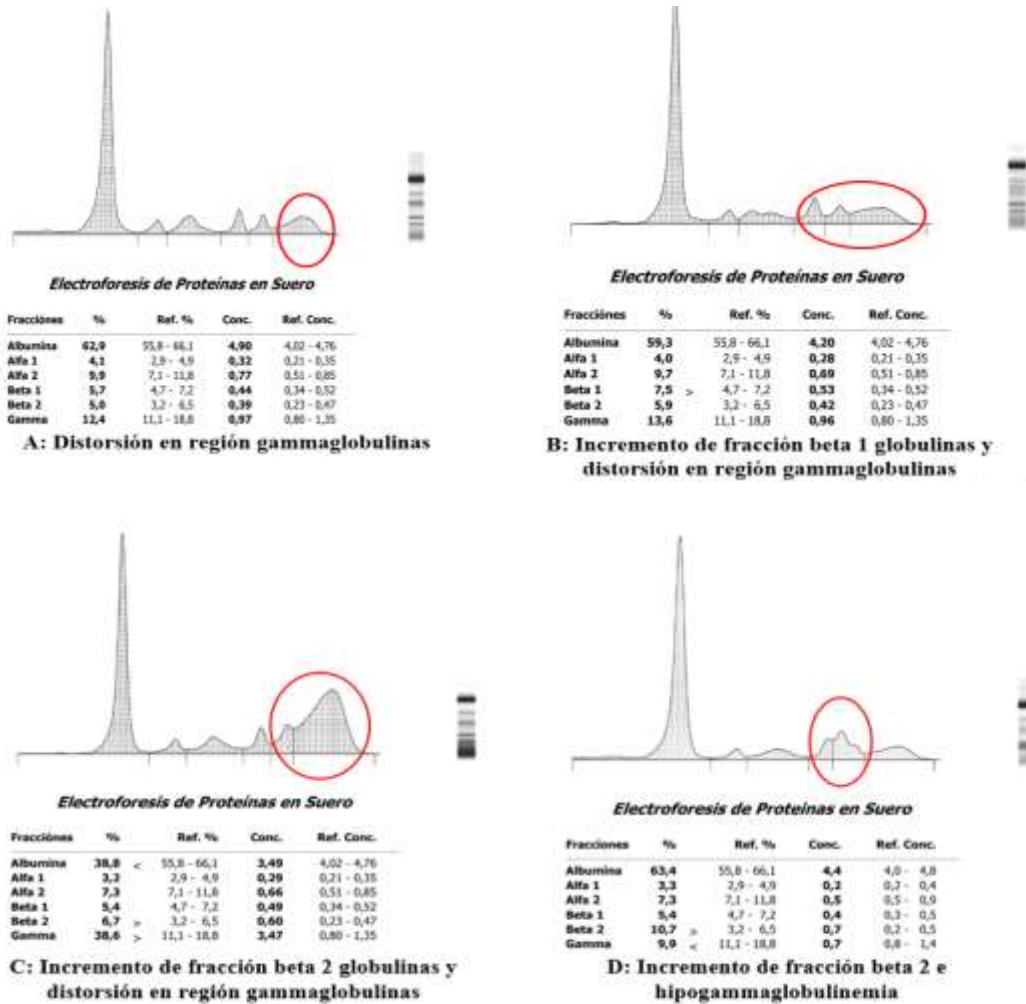
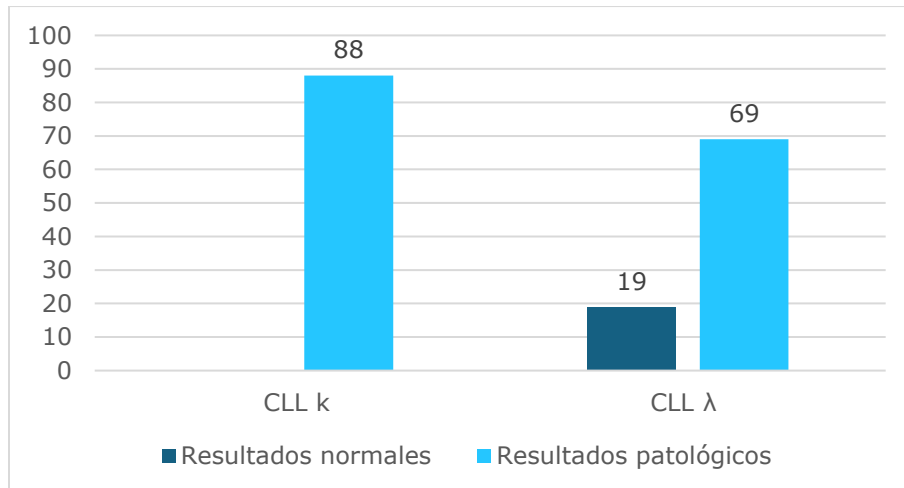


Fig. Proteinogramas con posible componente monoclonal en fracciones beta y gammaglobulinas (concentraciones en g/dL).

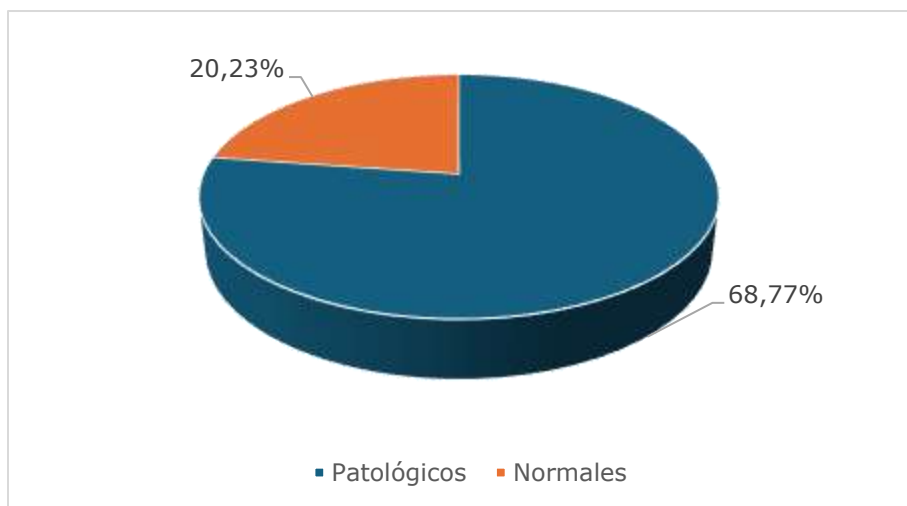
Todos los resultados de concentración de CLL k fueron patológicos, o sea, por encima del intervalo de referencia, que es de 4,91-13,72 mg/L; y la media para los 88 casos fue de $82,36 \pm 10,47$ mg/L. En cuanto a las concentraciones de CLL λ , con un intervalo de referencia entre 7,60-19,5 mg/L, la media de los 19 (22 %) resultados normales fue de $15,89 \pm 1,99$ y el promedio de los 69 (78 %) resultados patológicos fue de $40,73 \pm 21,06$. (Gráfico 1)





Gráf. 1. Distribución de resultados de las concentraciones de cadenas ligeras libres κ y λ en los pacientes estudiados.

En cuanto a la distribución de los resultados del cociente o ratio κ/λ libres, los valores patológicos, que fueron mayoría en este caso (77 %), correspondieron a $> 1,65$; de hecho, el promedio de resultados del cociente para los resultados patológicos fue de $3,60 \pm 1,27$; y para resultados normales, de $1,30 \pm 0,22$. (Gráfico 2)



Gráf. 2. Distribución de resultados del cociente κ/λ libres en los pacientes estudiados.

Los promedios de cociente κ/λ libres fueron altos en ambos sexos, y no hubo diferencia significativa entre el cociente κ/λ libres entre hombres y mujeres ($p = 0,2307$; $> 0,05$).



En cuanto a la etnia, en ambos grupos autodeclarados (mestizo y montubio), fueron altos los niveles del cociente κ/λ libres, con diferencia significativa si es montubio o mestizo ($p = 0,0224$; $< 0,05$). Sin embargo, sí hubo diferencia altamente significativa entre el cociente κ/λ libres si es agricultor o no ($p = 0,0002$; $< 0,05$), por lo que se concluye que los agricultores y personas autodeclaradas mestizas exponen niveles patológicos significativamente mayores del cociente κ/λ libres. (Tabla 3)

Tabla 3. Comparación de medias del cociente κ/λ con respecto al sexo, ocupación y etnia

Variable		Media cociente κ/λ libres	Desviación estándar	Tamaño de muestra	Valor de p para la prueba t**
Sexo	Femenino	3,220	1,560	49	0,2307
	Masculino	2,840	2,840	39	
Etnia	Montubio	2,822	1,425	62	0,0224
	Mestizo	3,610	1,513	26	
Ocupación	Agricultor	2,850	2,850	40	0,0002
	Otras*	1,620	1,620	48	

*Se consideraron dentro de "otras" las ocupaciones de albañil, ama de casa, comerciante y docente.

** Con varianzas iguales.

DISCUSIÓN

Para evaluar la posible presencia de CM en la electroforesis, se requiere experticia del técnico observador y, una vez que se detecta anomalía en alguna de las fracciones, se realiza la cuantificación de CLL. Es de aclarar que algunos pacientes con GM, cuando se evalúan primariamente mediante electroforesis, como se ha hecho en este trabajo, pareciera que no secretan proteína M (CM) en absoluto, porque las células de mieloma de ellos no secretan proteína de cadena pesada, y solo secretan una cantidad muy pequeña de proteína de cadena ligera indetectable en la electroforesis. La prueba de detección de CLL en este caso es fundamental para el diagnóstico de GM, porque posee mayor sensibilidad.

De las 586 electroforesis analizadas en búsqueda de CM, se seleccionaron resultados de pacientes con presencia de picos monoclonales sospechosos que pudieran corresponder a una GMSI, según los criterios internacionales.⁽¹⁰⁾ A estas muestras se les realizó la prueba confirmatoria de CLL. Debe quedar esclarecido que puede haber existido el sesgo de una GM cuyo resultado de electroforesis haya sido "normal" y, por tanto, haya escapado al diagnóstico.



Las características sociodemográficas constituyen un dato importante, porque la prevalencia de la GMSI es muy variable en diversas poblaciones de distintos países, entre el 0,05 y 6,1 %; esta variación se ve afectada por factores como edad, etnia, sexo y exposición a pesticidas.⁽¹¹⁾

El riesgo para desarrollar GMSI incrementa conforme la edad. Un estudio realizado por Barrachina et al.⁽¹²⁾ evaluó la prevalencia de GMSI en una población estadounidense en 2022, y evidenció que el 5 % de los pacientes con GMSI tenían menos de 50 años (13 % >50 años y 18 % >70). Asimismo, se encuentra otro estudio realizado en España en 2023, por Alejo et al.,⁽¹³⁾ en el que indicaron que la incidencia de GMSI tenía una mayor frecuencia en personas de edad avanzada: el 50 % de los casos correspondían a pacientes con edad > 75 años, mientras que había una menor frecuencia en la población < 40 años.

En un estudio realizado por Han et al.,⁽¹⁴⁾ en China, donde se diagnosticaron a sujetos supuestamente sanos con GMSI, se encontró que hubo una mayor prevalencia en hombres (543 diagnosticados) frente a las mujeres (280 diagnosticadas).

A pesar de que la mayor parte de los artículos revisados hacen referencia a un predominio de la enfermedad en el sexo masculino, no todos los estudios respaldan esta tendencia; en una investigación realizada por Bertrand et al.,⁽¹⁵⁾ en Estados Unidos, encontraron prevalencia de GMSI en mujeres afrodescendientes. Estos resultados sugieren que la relación entre el sexo y la prevalencia de enfermedades relacionadas con CM puede variar según el contexto o la población predominante de estudio, y requiere una consideración cuidadosa en futuras investigaciones.

Un estudio de disparidades étnicas en la prevalencia de GMSI realizado en ese mismo país durante 2020, por Huber et al.,⁽¹⁶⁾ concluyó que la mayor prevalencia de GMSI e incidencia de MM se mostró en los grupos negros, en comparación con los blancos.

Como se observan en estas investigaciones, la prevalencia en el desarrollo de GMSI se da mayoritariamente en las personas negras; sin embargo, existen limitaciones en cuanto a las otras etnias. Este trabajo contribuye a informar sobre la necesidad de estudiar la presencia de la enfermedad en otros grupos étnicos específicos, como los montubios y mestizos, y al conocimiento sobre la distribución de esta enfermedad en contextos específicos dentro del Ecuador. Un estudio multicéntrico realizado por Leone et al.,⁽¹⁷⁾ en el propio Ecuador, analizan los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple entre 1984 y 2013, a los cuales se les realizó el estudio genético, correspondieron en su mayoría al grupo étnico mestizo.

La exposición ocupacional a agrotóxicos aumenta el riesgo de padecer neoplasias hematológicas, sobre todo en individuos con mayor período de exposición.⁽¹⁸⁾ A partir de los resultados obtenidos, se comparó con un estudio de uso de pesticidas durante toda la vida y GMSI, realizado por Hofmann et al.,⁽¹⁹⁾ en 2021, en una cohorte prospectiva de 1638 agricultores varones en Iowa y Carolina del Norte. Se encontró que el uso reciente de permetrina estaba asociado con GMSI, especialmente entre aquellos que también la habían utilizado en el pasado. Igualmente, el uso de insecticidas organoclorados aldrín y dieldrín a lo largo de la vida se asoció con GMSI, en comparación con aquellos que nunca los habían usado.



Existen indicaciones precisas para el ensayo de CLL en la evaluación y manejo del diagnóstico de una GM, y una de ellas es realizarlas en el contexto de cribado de la enfermedad, en combinación con la electroforesis,⁽²⁰⁾ como se realizó en este estudio.

Conocer la relación κ/λ es una etapa importante del diagnóstico y monitoreo del MM. Cuando el nivel de κ o λ es muy alto y el de la otra cadena ligera es normal o bajo, el cociente indica que el mieloma pudiera estar activo y se debe hacer seguimiento. Si los dos niveles de cadenas ligeras son altos, esto suele indicar una enfermedad distinta al mieloma, como la disfunción renal. Si el cociente es anómalo, aunque los niveles individuales de kappa y lambda estén dentro del intervalo normal, puede indicar un nivel bajo de mieloma activo.⁽²¹⁾

En esta investigación llama la atención el porcentaje de resultados patológicos de estos pacientes, pues esta prueba constituye un marcador importante de laboratorio en una enfermedad como MM, donde según sus síntomas, complicaciones e índice de mortalidad, la detección rápida y oportuna es una prioridad. El pronóstico de las GM como enfermedades hematológicas que son, depende del diagnóstico temprano y la determinación de las CLL permite esto.

Según Bermudo et al.,⁽²²⁾ la utilización del cociente κ/λ libres es de utilidad para obviar la realización de un aspirado de médula ósea en pacientes con criterios clínicos y analíticos de GMSI, pues si el resultado es normal no habría criterio para estudiar la médula del paciente, y solo con seguimiento de 6 meses a 1 año sería suficiente.

Medina et al.⁽²³⁾ mostraron la validez de la cuantificación de CLL como marcadores que predicen la evolución de pacientes con GMSI, y confirmaron el papel de los niveles de inmunoglobulina monoclonal y el ratio de cadenas ligeras en el pronóstico de esta enfermedad. Según estos autores, la GMSI es la alteración de células plasmáticas (CP) más frecuente, y su incidencia aumenta con la edad y afecta aproximadamente al 3 % de la población mayor de 50 años. Ellos reafirman lo que dice el Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma, que es un estado asintomático, de etiología no muy clara, caracterizado por presentar un porcentaje de CP menor del 10 % en la médula ósea, y la presencia de una inmunoglobulina monoclonal.

Es por ello que estos pacientes requieren un seguimiento indefinido debido al riesgo (1 % al año) de progresión a MM, riesgo que incrementa con el tiempo. En ellos, la progresión ocurre cuando el clon de CP escapa a los mecanismos reguladores. Se han descrito una serie de alteraciones genéticas que promueven la inestabilidad genómica de la célula, como traslocaciones que afectan a la cadena pesada de la inmunoglobulina, deleciones del cromosoma 13, desregulación de la ciclina D y fenómenos de hiperdiploidía.

La población en estudio de esta investigación, con valores patológicos del cociente κ/λ libres, necesitará un seguimiento y estudios genéticos para entender el proceso de lo que está sucediendo a nivel somático y celular, y si está incidiendo el ambiente unido a una predisposición genética en estos casos.

Hay que tener en cuenta que muchos pacientes con GMSI comprobada clínicamente nunca progresan a MM, y sus niveles de inmunoglobulina monoclonal permanecen estables a lo largo de su vida. Por ello, es de gran importancia, una vez que se han



identificado a los pacientes, hacerles seguimiento para detectar a tiempo la mayor probabilidad de progresión a MM u otra GM.

En cuanto al riesgo ocupacional, los agricultores ecuatorianos están constantemente expuestos al uso de sustancias químicas sin la protección adecuada, lo que puede afectar su salud. Esto, unido a su ancestría genética, los pudiera condicionar a padecer enfermedades laborales. Por otra parte, los ecuatorianos tienen orígenes diversos: unos descienden de los conquistadores españoles como producto del mestizaje, otros de los esclavos africanos traídos durante la colonia, y algunos proceden indirectamente de la población autóctona de América Latina.⁽²⁴⁾

Se ha reportado que la prevalencia de GMSI es más alta en hombres que en mujeres; sin embargo, para ambos sexos la probabilidad de desarrollarla aumenta con la edad. Está reportado que los afroamericanos tienen más probabilidad de desarrollar GMSI en comparación con las demás etnias, y ya se ha tratado en este trabajo que la genética de los ecuatorianos ha resultado particular para el MM; la etnia mestiza es la de más afectada.

Es por ello que se requieren estudios exhaustivos sobre la afectación directa del uso de agroquímicos a la médula de los huesos, y en especial sobre las células plasmáticas, así como estudios genéticos de la población ecuatoriana de las zonas rurales expuestas directamente a estas sustancias.

El costo de la atención para el MM es alto y está creciendo; por otra parte, los desafíos económicos que enfrenta una persona con MM son desalentadores, pero sus perspectivas de un futuro mejor continúan avanzando, y este trabajo contribuye a dar visión sobre esta problemática. Por su parte, Rajkumar,⁽²⁵⁾ autor consagrado en GM, ha informado que las nuevas medicinas cuestan más de 100 000 dólares por año, y aunque los beneficios en la terapia MM mejoren de forma importante la supervivencia de los pacientes, los medicamentos están disponibles solo para una parte de ellos, debido a las diferencias socioeconómicas.

Se hace necesario una adecuada preparación por parte del personal de salud para detectar tempranamente las GM y hacer un diagnóstico diferencial. Un gran porcentaje de los casos cursa asintomático hasta estadios avanzados de la enfermedad. Es por ello que, además de la clínica, los estudios complementarios representan un pilar fundamental en el diagnóstico correcto de estas patologías, haciendo énfasis en el laboratorio clínico para la temprana detección, tratamiento y seguimiento.

Se concluye que los niveles del cociente κ/λ libres en sangre de sujetos de zonas rurales de Manabí demostraron ser superiores estadísticamente en personas autodeclaradas mestizas y en agricultores que están expuestos a sustancias tóxicas. Los resultados encontrados indican la presencia de una posible gammapatía monoclonal en esta población.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaseb H, Annamaraju P, Babiker HM. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 25/09/2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507880/>
2. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. JAMA [Internet]. 2022 [citado 25/09/2024];327(5):464-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35103762/>
3. Altamirano P, Leone PE. Estudios genéticos del mieloma múltiple en el Ecuador [Internet]. Salamanca: Agencia Iberoamericana para la Difusión de la Ciencia y la Tecnología; 2016 [citado 03/10/2024]. Disponible en: <https://www.dicyt.com/noticias/estudios-geneticos-del-mieloma-multiple-en-el-ecuador>
4. Leone PE, Cabrera-Andrade A, García-Cárdenas JM, et al. Ancestry study in Ecuadorian population with multiple myeloma. Forensic Sci Int Genet [Internet]. 2017 [citado 03/10/2024];6:e435-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1875176817302743>
5. Martellosio JP, Leleu X, Roblot P, et al. Dosage des chaînes légères libres: indications et méthodes. Rev Med Interne [Internet]. 2019 [citado 03/10/2024];40(5):297-305. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866319300451>
6. Sarto C, Intra J, Fania C, et al. Monoclonal free light chain detection and quantification: Performances and limits of available laboratory assays. Clin Biochem [Internet]. 2021 [citado 03/10/2024];95:28-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991536/>
7. Lutteri L, Aldenhoff MC, Cavalier E. Evaluation of the new Sebia free light chain assay using the AP22 ELITE instrument. Clin Chim Acta [Internet]. 2018 [citado 03/10/2024];487:161-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243748/>
8. Willrich MAV, Murray DL, Rajkumar SV, et al. Comparison of two free light chain assays: performance of the involved free light chain ratio and implications for diagnosis of multiple myeloma. Blood Cancer J [Internet]. 2022 [citado 03/10/2024];12(9):127. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055996/>
9. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia [Internet]. 2009 [citado 03/10/2024];23(2):215-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020545/>
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol [Internet]. 2014 [citado 03/10/2024];15(12):e538-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/>



11. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2010 [citado 03/10/2024];85(10):933-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713974/>
12. Barrachina NC. Prevalencia de gammopatías monoclonales en una población estadounidense de alto riesgo. *MPG Journal* [Internet]. 2023 [citado 03/10/2024];4(60). Disponible en: <https://mpgjournal.mpg.es/index.php/journal/article/view/753>
13. Alejo E, Puertas B, Mateos MV. Gammopatía monoclonal de significado incierto. *Med Clín* [Internet]. 2023 [citado 03/10/2024];161(5):217-24. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-224739>
14. Han JH, Wang JN, Zhang YL, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in a large population with annual medical check-ups in China. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 [citado 03/10/2024];10(3):34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152278/>
15. Bertrand KA, Zirpoli G, Niharika Pillalamarri B, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in US black women. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 [citado 03/10/2024];97(9):E341-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35723873/>
16. Huber JH, Ji M, Shih YH, et al. Disentangling age, gender, and racial/ethnic disparities in multiple myeloma burden: a modeling study. *Nat Commun* [Internet]. 2023 [citado 03/10/2024];14(1):5768. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730703/>
17. Leone PE, Belén M, Diana C, et al. Datos de Ecuador en la Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple. *Oncología* [Internet]. 2013 [citado 03/10/2024];23(1):7-16. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=110266>
18. Moura LTR, Bedor CNG, Lopez RVM, et al. Occupational exposure to organophosphate pesticides and hematologic neoplasms: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2020 [citado 03/10/2024];23:e200022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32401913/>
19. Hofmann JN, Beane Freeman LE, Murata K, et al. Lifetime Pesticide Use and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in a Prospective Cohort of Male Farmers. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2021 [citado 03/10/2024];129(1):17003. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404262/>
20. International Myeloma Foundation. Tests to assess monoclonal protein [Internet]. California: International Myeloma Foundation; 2024 [citado 25/09/2024]. Disponible en: <https://www.myeloma.org/monoclonal-protein-tests>



21. Binding Site Latinoamérica. Why is it necessary to measure kappa and lambda free light chains? [Internet]. Naucalpan: Binding Site Latinoamérica; 2022 [citado 25/09/2024]. Disponible en: <https://www.bindingsitelatam.com/cadenas-ligeras-libres-kappa-lambda/>

22. Bermudo C, Cárdenas MC, Cortés M, et al. Valor diagnóstico del cociente de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero en las gammapatías monoclonales de significado incierto. Rev Lab Clín [Internet]. 2012 [citado 03/10/2024];5(3):111-5. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-105598>

23. Medina S, Espiño M, Alenda R, et al. Marcadores pronósticos en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto. Inmunología [Internet]. 1987 [citado 03/10/2024];33(1):6-10. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en;/ibc-125458>

24. Zambrano AK, Gaviria A, Cobos-Navarrete S, et al. The three-hybrid genetic composition of an Ecuadorian population using AIMS-InDels compared with autosomes, mitochondrial DNA and Y chromosome data. Sci Rep [Internet]. 2019 [citado 03/10/2024];9(1):9247. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239502/>

25. Rajkumar SV. Value and Cost of Myeloma Therapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. 2018 [citado 03/10/2024];38:662-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231405/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Jorge César Cairo-Martínez: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción y edición.

Ivón Álvarez-Howland: conceptualización, metodología, investigación, recursos, análisis formal, redacción y edición.

Oswaldo Fosado-Téllez: metodología y análisis formal.

Yaneska Paola Ponce-Ibarra: investigación.

Mónica Elizabeth Solórzano-Andrade: investigación.

Gusdanis Alberto Campos-García: análisis formal.



Editor responsable: Silvio Soler-Cárdenas.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cairo-Martínez JC, Álvarez-Howland I, Fosado-Téllez O, Ponce-Ibarra YP, Solórzano-Andrade ME, Campos-García GA. Cadenas ligeras libres en sangre de sujetos de zonas rurales de la provincia Manabí, Ecuador. Rev Méd Electrón [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso];47:e6288. Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/6288/6107>

