

Electroforesis de proteínas séricas asociadas a disproteinemias en pacientes ecuatorianos

Serum protein electrophoresis associated with dysproteinemia in ecuadorian patients

Diego Armando Vélez Arteaga¹ Lilian Sosa Fernández-Aballí²

Jorge Zambrano Mera³ Ivón Howland Álvarez^{4*}

Resumen

En este trabajo se caracterizaron los resultados patológicos de las electroforesis de proteínas (ELP) de pacientes atendidos en el Hospital Dr. Julio Villacreses Colmont (SOLCA-Manabí) entre 2015 y 2018. Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo de las características analíticas, clínicas y demográficas de los pacientes con resultados de ELP patológicas obtenidas en equipo Minicap (Sebia). La población estuvo conformada por 992 ELP y la muestra quedó constituida por 629 que resultaron patológicas (89 %). Se encontró que en el periodo evaluado se solicitaron ELP a menos del 1 % del total de pacientes atendidos a pesar de las facilidades diagnósticas que ofrece la prueba. En el estudio predominaron las mujeres y la edad media fue de 63 años, con mayor frecuencia de presentación entre la cuarta y octava décadas de vida. La mayoría de las electroforesis patológicas fueron gammopatías policlonales (GP), seguidas por gammopatías monoclonales (GM) lideradas por el mieloma múltiple. Se observaron componentes monoclonales débiles y componentes oligoclonales no relacionados a diagnóstico de GM. Se concluyó que un examen de proteínas totales no sería suficiente para poder diferenciar entre GM y GP; sin embargo, en caso de no disponer de un resultado inmediato de ELP, lo cual sería óptimo, una hiperproteinemia con hipoalbuminemia y una relación del coeficiente albúmina/globulinas disminuido, orientarían hacia el diagnóstico precoz del tipo de gammopatía.

Palabras clave: Electroforesis capilar, electroforesis de proteínas, gammopatía, hipoproteinemia.

Abstract

In this work, the pathological results of protein electrophoresis (PEL) of patients treated at the Dr. Julio Villacreses Colmont Hospital (SOLCA-Manabí) between 2015 and 2018 were characterized. A retrospective, longitudinal and descriptive study of the analytical characteristics, clinical and demographic of patients with pathological PEL results obtained in Minicap equipment (Sebia). The population consisted of 992 PEL and the sample consisted of 629 that were pathological (89%). It was found that in the evaluated period, PEL was requested from less than 1% of the total patients seen despite the diagnostic facilities offered by the test. In the study, women predominated and the mean age was 63 years, with the highest frequency of presentation between the fourth and eighth decades of life. The majority of pathological electrophoreses were polyclonal gammopathies (PG), followed by monoclonal gammopathies (MG) led by multiple myeloma. Weak monoclonal components and oligoclonal components not related to GM diagnosis were observed. It was concluded that a total protein test would not be sufficient to differentiate between MG and PG; however, in the absence of an immediate PEL result, which would be optimal, hyperproteinemia with hypoalbuminemia and a decreased albumin/globulin ratio would guide the early diagnosis of the type of gammopathy.

Keywords: Capillary electrophoresis, protein electrophoresis, gammopathy, hypoproteinemia.

*Dirección para correspondencia: ihowlandalvarez@gmail.com

Artículo recibido el 19-10-2020 Artículo aceptado el 07-12-2020 Artículo publicado el 15-01-2021

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

¹ Laboratorio Human Labs, Medicina Diagnóstica. Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, Portoviejo, Manabí, Ecuador, diegaovelezao-1994@hotmail.es, <https://orcid.org/0000-0002-1000-1918>

² Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador, lilian.sosa@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0002-3460-4297>

³ Laboratorio Clínico, Hospital de Especialidades, Portoviejo, Manabí, Ecuador, jmlaboratorio@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4025-5246>

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador, ivon.howland@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0003-0958-5562>

Introducción

Las modificaciones en la ELP dependen de múltiples factores como consecuencia de diferentes patrones proteicos, que en algunos casos indican la presencia de GM, GP, procesos inflamatorios agudos e hipogammaglobulinemias. El desequilibrio de las proteínas se conoce como disproteinemias, y depende del resultado se denominan hiperproteinemias o hipoproteinemias. Si el valor de las proteínas totales se encuentra fuera del intervalo de referencia, se deben realizar más exámenes para identificar la fracción involucrada en el aumento o disminución de este parámetro para luego identificar la proteína cuyo valor está alterado. Esto se logra mediante la realización de un proteinograma electroforético o ELP¹.

El proteinograma es fundamental debido a que es una gráfica que refleja las fracciones proteicas del suero sanguíneo. Se utiliza suero en vez de plasma, porque en el suero el fibrinógeno se ha consumido en la coagulación. Para la separación de las proteínas del suero se han utilizado a lo largo del tiempo diferentes soportes (papel, acetato de celulosa, agarosa) que han ido mejorando la calidad de la separación. En estos métodos se depositaba la muestra sobre el soporte y se sometía a este a una corriente eléctrica, de tal manera que las proteínas se separaban en función de su carga eléctrica; posteriormente, se sumergía el soporte en un colorante (negro amido, rojo Congo, azul de *Coomassie*) para que este se fijase a las diferentes fracciones electroforéticas y, posteriormente, se cuantificaban de forma semicuantitativa en un densitómetro².

Actualmente, se dispone de un sistema de realización de los proteinogramas, utilizando una técnica diferente, denominada electroforesis capilar, donde la muestra se hace pasar por un capilar y las proteínas se separan debido a un fuerte voltaje electro-osmótico y las bandas se estiman mediante la medición a 214 nm del enlace peptídico. La introducción de esta tecnología ha permitido aumentar la calidad del proteinograma y una mayor rapidez, comodidad y precisión con menos contaminación al medio ambiente pues no se utilizan colorantes. La proteinemia total se puede cuantificar con el método clásico del Biuret de Weischselbaum o similares, siendo en el adulto normal de 6-7,5 g/100 ml con las variaciones inherentes al método de cada laboratorio, el cual debe de establecer sus valores de referencia propios, y los relativos a diferentes circunstancias como edad, sexo, edad gestacional, entre los más importantes. Las diferentes fracciones en la ELP se expresan en g/100 ml o también en porcentajes relativos; los primeros se obtienen multiplicando la concentración de la proteína sérica total por el porcentaje relativo. Las modificaciones en la electroforesis de proteínas dependen de multitud de factores, obteniéndose como consecuencia diferentes patrones proteicos, de los cuales se van a describir los agudos y los crónicos².

El exceso o carencia de proteínas en la sangre son muy frecuentes en los pacientes ingresados por diversas causas y están estrechamente conexos a las tasas de mortalidad y morbilidad de los pacientes en estado crítico. Diversos factores predisponen al desarrollo de disproteinemias, cuando su causa es una GM, se relaciona a la proliferación desproporcionada de un clon único de células B y la presencia de una inmunoglobulina o subunidad polipeptídica estructural y electroforéticamente homogénea (monoclonal) en suero, orina o ambos³ y cuando se asocia a GP moderada a severa puede ser la representación de una enfermedad subyacente, principalmente hepatopatías, enfermedades del tejido conectivo, trastornos hematológicos, infecciones o neoplasias⁴. Por lo anteriormente expuesto, las disproteinemias pueden ser la causa de importantes complicaciones de salud en la población y se detectan de forma sensible y específica por los patrones de la electroforesis en la ELP. La adecuada interpretación, de este tipo de examen repercute de forma favorable en el diagnóstico precoz de enfermedades que producen disproteinemias. El presente trabajo tuvo como objetivo caracterizar los resultados patológicos de las ELP pacientes atendidos en Hospital Dr. Julio Villacreses Colmont (SOLCA-Manabí) entre 2015 y 2018 mediante la revisión de sus historias clínicas.

Metodología

Se trató de un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo de las características analíticas, clínicas y demográficas de pacientes atendidos en el Hospital SOLCA-Manabí con resultados patológicos de ELP. Los resultados de las ELP capilares se revisaron en Laboratorios Gamma de Portoviejo y se obtuvieron a partir del equipo Minicap de Sebia. El procesamiento de datos se realizó con el apoyo del programa SPSS versión 23.0. Se empleó la prueba Kolmogorov-Smirnov, para determinar si las variables seguían una distribución normal. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de una variable en dos muestras independientes, cuando las variables en las muestras a comparar no seguían distribución normal, y se aplicó la prueba *t-Student* para muestras independientes cuando las variables seguían una distribución normal. El nivel de significación fue 95 % ($\alpha=0,05$). El estudio estuvo justificado desde el punto de vista ético, pues se respetó la confidencialidad de los pacientes dentro de la investigación.

Resultados y discusión

El método de elección para realizar una evaluación visual y semicuantitativa de las proteínas séricas es el proteinograma sérico (ELP). Las alteraciones observadas pueden ser el signo o manifestación de una enfermedad subyacente o ser atribuidas a alguna causa en particular, como a un determinado tratamiento y esto es lo que le da importancia a la técnica como complemento del diagnóstico clínico. En el presente trabajo, las electroforesis patológicas (ELP-P) correspondieron a la modificación patológica de cualquiera de las fracciones del proteinograma, con énfasis en modificaciones de la fracción gamma.

En la Tabla 1 se muestra por años, como a pesar del aumento de la cantidad de pacientes atendidos, el porcentaje de electroforesis que se han solicitado, no ha variado de forma considerable, se le realizó este tipo de prueba a menos del 1 % de la población atendida, a pesar de que existe evidencia científica suficiente de su utilidad como examen complementario adicional al hemograma y la bioquímica sanguínea en el diagnóstico de múltiples enfermedades. La diferencia entre 2017 y 2018 fue de aproximadamente 11 000 pacientes; sin embargo, solo fueron realizadas 60 electroforesis más en el año 2018. En la Figura 1 se observa el incremento por años en la indicación de las ELP.

Tabla 1. Frecuencia y causas de presentación de electroforesis patológicas en la población estudiada

Año	Pacientes totales	ELP totales	ELP/Pacientes atendidos (%)	ELP-P/Muestra estudiada	ELP-P/Pacientes atendidos (%)	ELP-P/ELP totales (%)
2015	65850	111	0,2	75	0,1	68
2016	68500	196	0,3	140	0,2	71
2017	71146	387	0,5	241	0,3	62
2018	54770	298	0,5	173	0,3	58
Total	Total	Total	Promedio	Total	Promedio	Promedio
	260266	992	0,4	629	0,2	63

ELP: electroforesis de proteínas; ELP-P: electroforesis de proteínas patológicas.

La solicitud de electroforesis en este medio se realiza cuando se encuentra una disproteinemia en los exámenes de rutina. El porcentaje promedio de ELP-P encontrado con respecto a la cantidad de electroforesis realizadas, de 63 %, fue mayor, si se compara con el 6,4 % informado en un estudio similar en Argentina³, en el que se incluyeron 8 907 resultados de electroforesis que correspondieron a una única determinación electroforética y que reflejó diferentes situaciones clínicas o distintos estadios de la enfermedad y tratamientos, en el que el 6,4 % de los pacientes tuvo alguna alteración de la zona gamma.

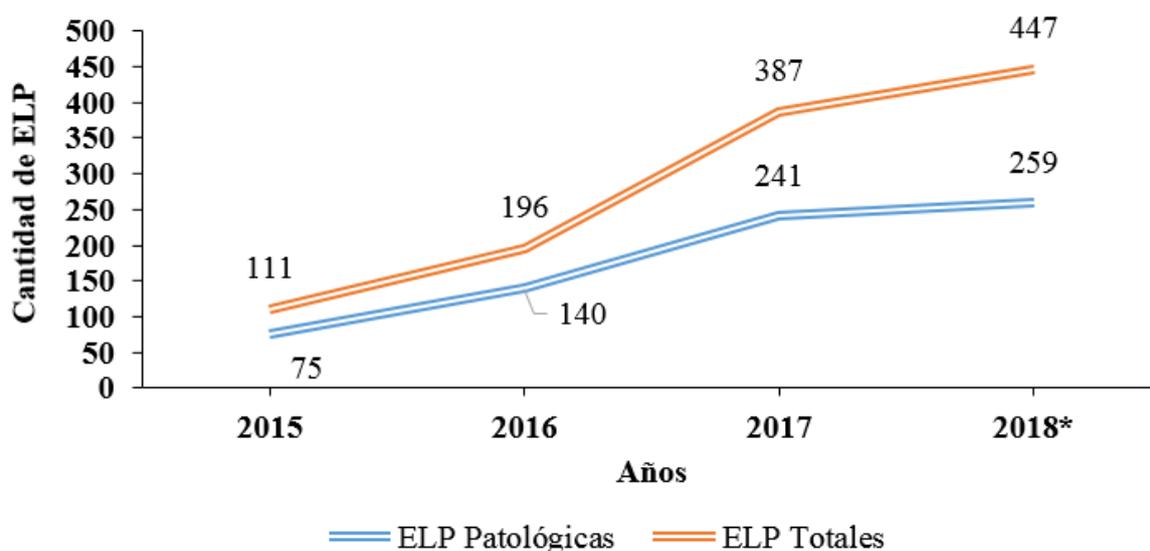


Figura 1. Electroforesis de proteínas (ELP) realizadas por año. *Corresponde al valor anual aproximado, pues el estudio contempló los resultados hasta el mes de agosto de 2018.

La Figura 2 muestra el promedio por género de la muestra; la edad media fue de 63 años y a las mujeres se les realizó mayor cantidad de ELP patológicas.

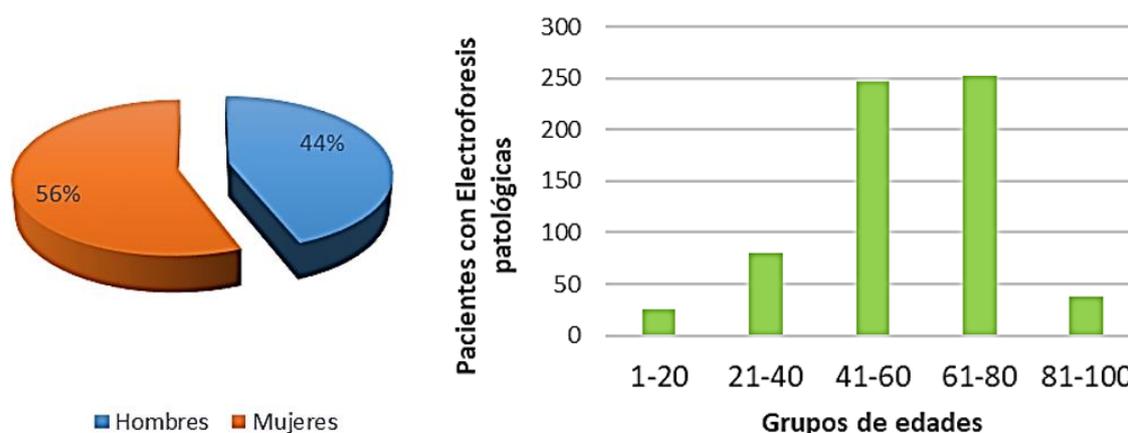


Figura 2. Variables demográficas de las electroforesis patológicas estudiadas.

No se encontraron, en la bibliografía consultada, claras diferencias en cuanto al género. En un artículo publicado en el 2017 por la Organización Panamericana de la Salud⁴, sobre cómo las mujeres y los hombres enfrentan diferentes riesgos de enfermedades crónicas, se señala que las mujeres presentan una incidencia más alta de enfermedad y de discapacidad durante su vida, sobre todo porque acumulan muchas más enfermedades crónicas. Este hecho se justifica por los patrones de socialización, roles familiares, obligaciones, expectativas laborales y tipos de ocupación, que frecuentemente generan situaciones de sobrecarga física y emocional en las mujeres y que tienen una marcada influencia sobre su salud. Además, se señala que tradicionalmente las mujeres usan los servicios de salud con mayor frecuencia que los hombres a lo largo de su vida, debido a las necesidades de atención derivadas de la reproducción y el cuidado de los hijos. Estas enfermedades y los factores de riesgo están muy influenciados por los roles y las expectativas de la sociedad.

Por otra parte, la edad avanzada incrementa el riesgo de los pacientes de ser diagnosticados con enfermedades crónicas. El análisis de las 629 ELP patológicas de este estudio permitió valorar a un

grupo heterogéneo que incluyó desde niños hasta pacientes con 98 años, siendo 63 años la edad media del grupo, ligeramente diferente a la informada por Boban et al.³ con pacientes con edades entre 1 y 89 años, con un predominio de los mayores 69 años.

En la Figura 3 se muestran los tipos de alteraciones en las ELP patológicas, en las que se observó que el 53 % de los casos fueron GM o patrones inflamatorios crónicos, el 14 % fue GM, el 12 % con patrones inflamatorios agudos, 4 % de hipogammaglobulinemias y un 17 % de otras alteraciones en las ELP en las que ocurría una alteración de alguna fracción de forma independiente.

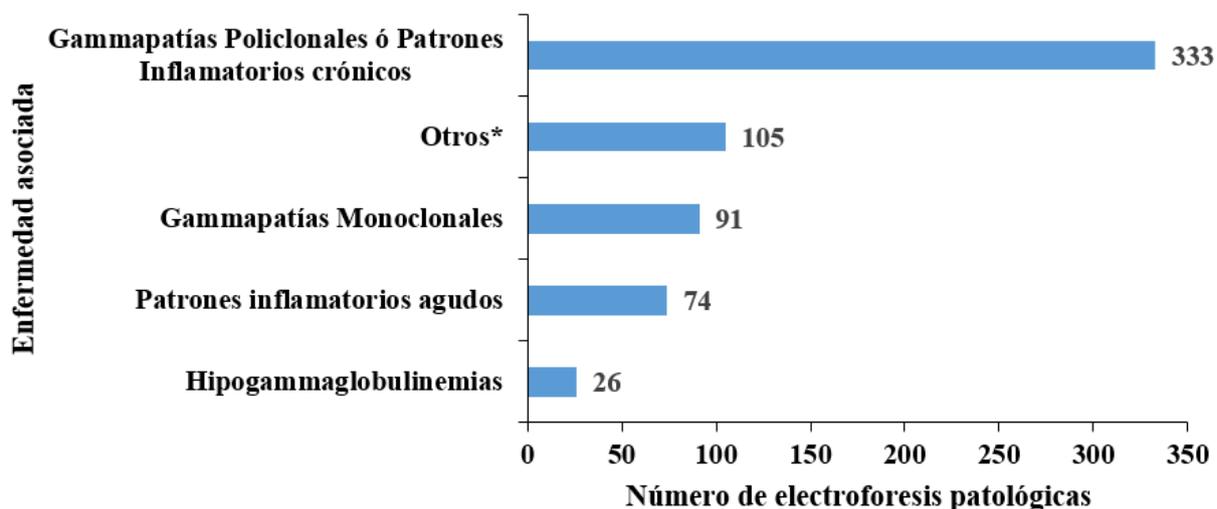


Figura 3. Distribución de diagnósticos de las electroforesis patológicas.

*Disminución o aumento de algunas de las fracciones (no gammaglobulinas) por separado.

Existen diferentes enfermedades que cursan con una ELP patológica. En el caso de las GP (se muestran ejemplos en la Figura 4), se describen por manifestar la existencia de una hipergammaglobulinemia difusa, en la que se encuentran elevados todos los tipos de inmunoglobulinas, tal como se presenta en enfermedades inflamatorias crónicas, hepáticas (cirrosis), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), infecciones parasitarias y enfermedades malignas.

Según Álvarez de Cienfuegos et al.², el patrón inflamatorio crónico tiene puntos comunes con el patrón agudo, del cual es en ocasiones una continuidad. Se caracteriza por un descenso de la fracción albúmina en relación con la desnutrición por anorexia e hipercatabolismo, que puede o no estar acompañado de hiperalfaglobulinemia, entre las que se encuentran la mayoría de los reactantes de fase aguda, en este caso, a expensas de las alfa-1-globulinas (alfa-1-glicoproteína ácida, alfa-1-antitripsina, etc.) y mucho más de las alfa-2-globulinas (ceruloplasmina, haptoglobina, etc.) y que al igual que en el patrón inflamatorio agudo, es secundaria a factores de reacción de fase biológica y stress hormonal. La hipergammaglobulinemia de morfología policlonal se manifiesta electroforéticamente como una curva de base ancha y pendientes suaves, expresión de la respuesta reactiva del sistema mononuclear fagocítico (sistema retículo endotelial) ante estímulos antigénicos persistentes. El ascenso se produce en varias de las inmunoglobulinas (IgG, IgA o IgM, fundamentalmente) y aumento del fibrinógeno, que se comporta también como reactante. Las circunstancias etiológicas son muchas, aunque desde el punto de vista patogénico pueden resumirse en dos: procesos inflamatorios agudos que se cronifican o procesos que afectan primariamente o de forma secundaria al tejido conectivo.

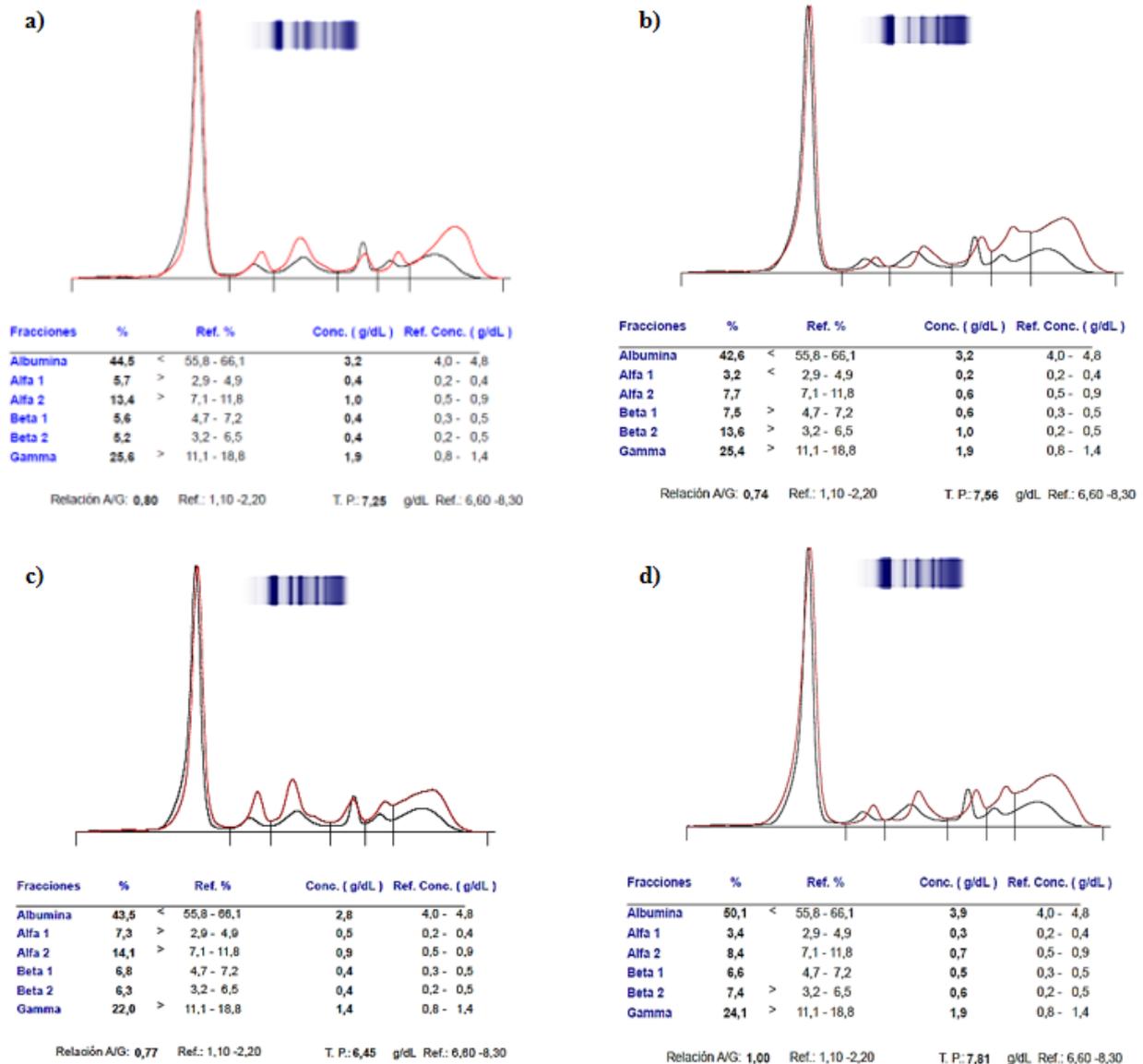


Figura 4. Electroforesis de proteínas séricas con patrones inflamatorios crónicos (gammapatías policlonales). El trazado de color rojo pertenece al paciente y el de color negro a una curva de referencia. a) Enfermedad del tejido conectivo; b, c y d) Enfermedades hepáticas.

En un estudio realizado en la Clínica Mayo⁵, en la que se cuantificaron las condiciones clínicas y bioquímicas que se asocian con una GP moderada a severa, se identificaron 148 pacientes cuya edad media fue de 58 años y las enfermedades hepáticas fueron las de asociación más común, 79 de los 130 pacientes (61 %), seguidas por enfermedades del tejido conectivo en 28 pacientes (22 %), infecciones crónicas en 8 (6 %), trastornos hematológicos en 6 (5 %) y neoplasias no hematológicas en 4 (3 %). Los grupos no presentaron diferencias en los niveles de gammaglobulina encontrados. En otro estudio similar² se determinó que la hipergammaglobulinemia policlonal fue el hallazgo más frecuente. En su mayoría las GP fueron enfermedades hepáticas con uno o más de los siguientes signos: movilización de enzimas hepáticas, sobrepeso y dislipemia, y todos tuvieron en común una ecografía con distintos grados de esteatosis hepática. El segundo grupo de patologías más prevalentes fueron las enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, seguidas por las enfermedades infecciosas. Las GM siguieron a las GP y estuvieron caracterizadas por una banda monoclonal. En menor proporción siguieron las hipogammaglobulinemias como las encontradas en este trabajo (Figura 5); de estas últimas, la mayoría fueron niños que tuvieron manifestaciones clínicas como: enfermedades alérgicas, diarrea e infecciones de vías aéreas superiores que requirieron solo

tratamiento sintomático. También la hipogammaglobulinemia correspondió a pacientes que recibieron terapia inmunosupresora o quimioterapia por su enfermedad de base².

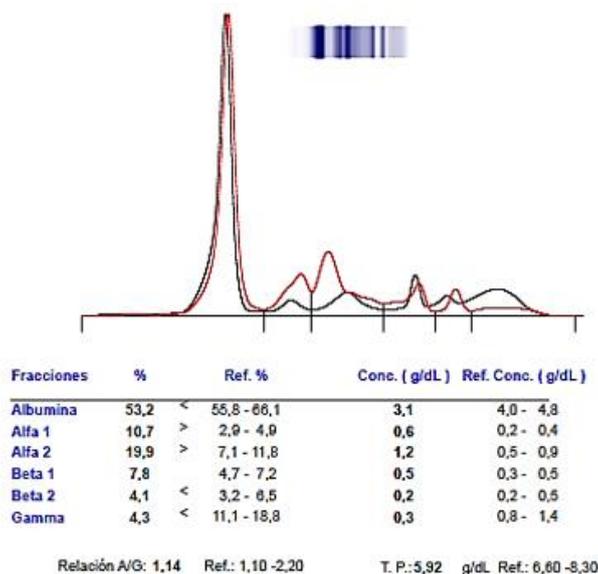


Figura 5. Electroforesis de proteína sérica con hipogammaglobulinemia debido a síndrome nefrótico. El trazado de color rojo pertenece al paciente y el de color negro a una curva de referencia.

En este trabajo se observó que la electroforesis de 74 pacientes tuvo un patrón inflamatorio agudo (Figura 6) y en el diagnóstico clínico se observaron múltiples enfermedades asociadas a este tipo de patrón, entre las que predominaron el cáncer, infecciones y sepsis de diversa etiología y enfermedades autoinmunes.

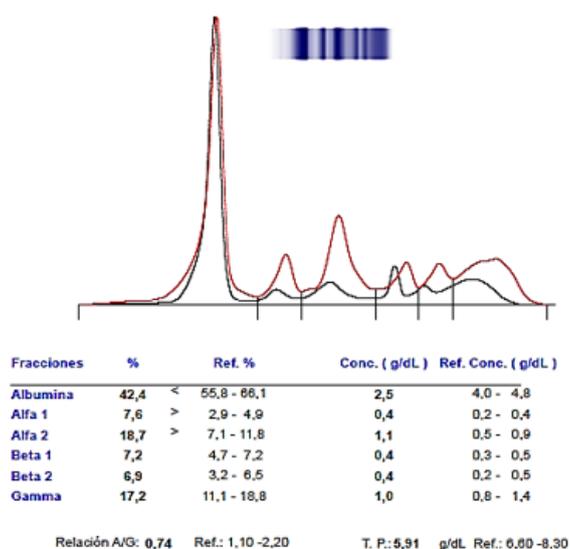


Figura 6. Electroforesis de proteína sérica con patrón inflamatorio agudo. El trazado de color rojo pertenece al paciente y el de color negro a una curva de referencia.

El patrón de inflamación aguda se caracteriza por la disminución de albúmina y elevación de las alfas 1 y 2 globulinas. Este tipo de patrón según Campuzano et al.⁶, se presenta especialmente en las infecciones a partir de las primeras horas, en algunos casos de infarto de miocardio, enfermedades con necrosis tisular, quemados, cirugía extensa y situaciones de alto estrés y en algunos casos de

artritis reumatoide. En este tipo de patrones, usualmente no hay tiempo para que se presente un aumento importante de las gamma globulinas y en los casos que se presenta es mínimo. Esto ha sido confirmado por Álvarez de Cienfuegos et al.² quienes mencionaron que estos patrones también aparecen como respuesta hormonal secundaria a trastornos que afectan a la hipófisis y las glándulas suprarrenales o tras la administración de ACTH o corticosteroides, por la intervención del eje diencéfalo-hipófisis suprarrenales, tales como los mecanismos osmóticos, sobre todo en los casos en los que hay hipoalbuminemia como respuesta al descenso de la presión osmótica y, por ende, existe aumento de algunas de las alfa-1-globulinas, sobre todo la alfa-1-glicoproteína ácida, que tiende a compensar homeostáticamente el descenso de la presión oncótica del plasma.

La presencia de aumento de la alfa-1 y 2-macroglobulina como respuesta específica secundaria a embarazo, lactancia y neoplasias donde el ascenso es de causa mixta y compleja y que cualquiera de estas causas produce manifestaciones de dos tipos, aunque de diferente intensidad que pueden ser locales (en forma de vasodilatación, edema, aflujo leucocitario, agregación de plaquetas y fibrina en las zonas afectadas, liberación de quininas vasoactivas, serotonina, histamina, prostaglandinas, enzimas lisosomales o sistémicas: en forma de fiebre, dolor, leucocitosis, alteración del espectro proteico)⁷.

En cuanto a la elevación o disminución de algunas de las fracciones aisladas de la electroforesis, que no incluyeron alteraciones de la albúmina ni de las gamma globulinas y que en esta casuística fue del 17 % del total de ELP patológicas, Álvarez de Cienfuegos et al.² plantearon que existen múltiples factores que modifican el proteinograma y que están en su mayoría relacionados con la fase preanalítica de la extracción de sangre, como son: la diferencia de hemoconcentración entre sangre venosa y arterial, la aplicación del torniquete que si es prolongada se obtienen valores proteicos ligeramente elevados, las oscilaciones posturales, por ejemplo, el decúbito favorece la hemodilución y, por tanto, el descenso de las proteínas totales y de las diferentes fracciones, las hiperlipoproteinemias por hiperquilomicronemias, sin mencionar que la turbidez típica del suero, puede hacer que se observe en la electroforesis un pico agudo próximo a la fracción gamma. Además, pueden afectar las muestras hemolizadas, pues las alteraciones se deben a la hemoglobina y las proteínas del estroma eritrocitario no hemoglobínicas, la presencia de inmunocomplejos que producen en la electroforesis una zona más densa que puede imitar una paraproteína monoclonal, la extracción después de la administración de contrastes yodados y otros medicamentos que producen descenso de la albúmina y ascensos de las gammaglobulinas o de la administración de diuréticos que ocasionan elevaciones de la proteinemia y de las diferentes fracciones proteicas por hemoconcentración. Otros factores que afectan son los nutricionales y étnicos relacionados con los hábitos alimentarios y con las infecciones endémicas, el ejercicio físico intenso y el estrés modifican las proteínas plasmáticas por acentuación del metabolismo.

En la Figura 7 se pueden observar las enfermedades asociadas a las 91 GM (14 % de las ELP patológicas) que se observaron en esta investigación. El intervalo de edad para esta enfermedad osciló entre de 15 a 90 años y el 27 % de los pacientes tenía una edad menor a 60 años. La GM predominante fue el mieloma múltiple (MM) con el 33 % de casos, seguido de las GM sin diagnóstico en las historias clínicas con el 29 % de casos; las GM de significado incierto secundarias presentaron el 27 % de casos, la leucemia linfoide crónica y linfoma no Hodgkin con el 7 % de casos, y con un menor porcentaje el lupus eritematoso sistemático y hepatitis autoinmune con 4 % de casos. Dentro de las GMSI secundarias se encontraron las siguientes enfermedades en el diagnóstico clínico: cáncer de columna, próstata, tiroides, testículo, pulmón, páncreas, leucemia mieloide, esplenomegalia, neumonía, septicemia, trombocitopenia, pénfigo y fascitis.

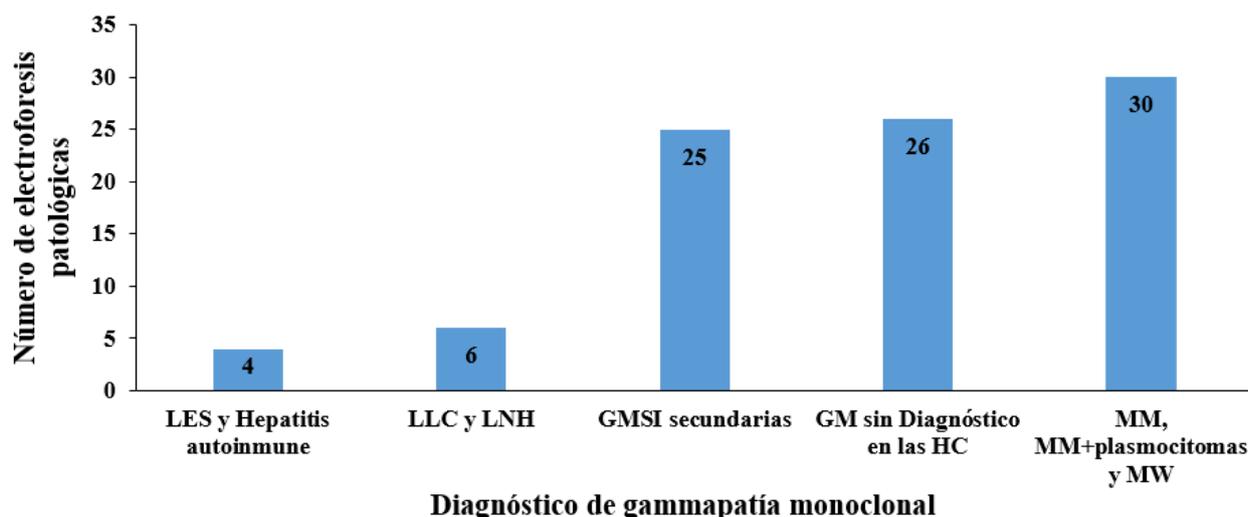


Figura 7. Distribución de diagnósticos en las electroforesis patológicas con Gammapatía monoclonal.

LES: Lupus eritematoso sistémico, LLC: Leucemia linfóide crónica, LNH: Linfoma no Hodgkin, GM: Gammapatía Monoclonal, GMSI: GM de significado indeterminado, HC: Historias Clínicas, MM: Mieloma Múltiple, MW: Macroglobulinemia de Waldenström.

La electroforesis de proteínas séricas es una de las pruebas más importantes utilizadas como tamizaje para el diagnóstico de MM y otras GM. Peña et al.⁷ en Chile evaluaron a 191 pacientes con sospecha de GM, 75 tuvieron diagnóstico final de GM, entre los que se encontraron 53 MM: 39 MM cadena intacta, 12 MM cadena liviana y 2 MM no secretor, 8 plasmocitomas, 9 amiloidosis primaria (AL) y 5 macroglobulinemia de Waldenström (MW).

En las Figuras 8 y 9 se muestran el número de casos con componente monoclonal fuerte que fueron 67 (74 %) y también los componentes monoclonales débiles que fueron 12 (13 %) y además los componentes oligoclonales, de los cuales se encontraron 12 (2 %) del total de ELP patológicas.

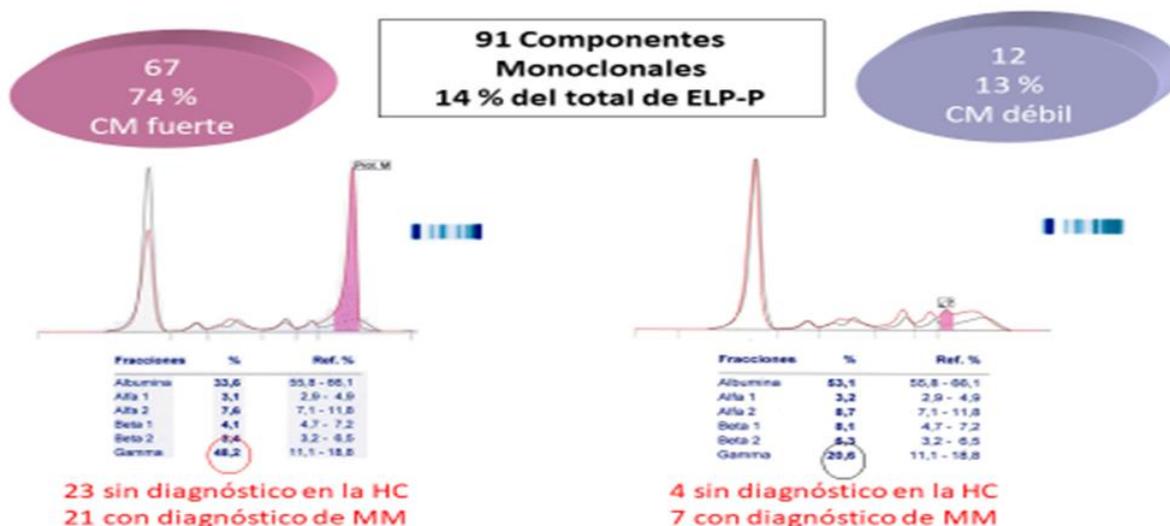


Figura 8. Aspectos cualitativos de los componentes monoclonales en las electroforesis patológicas.

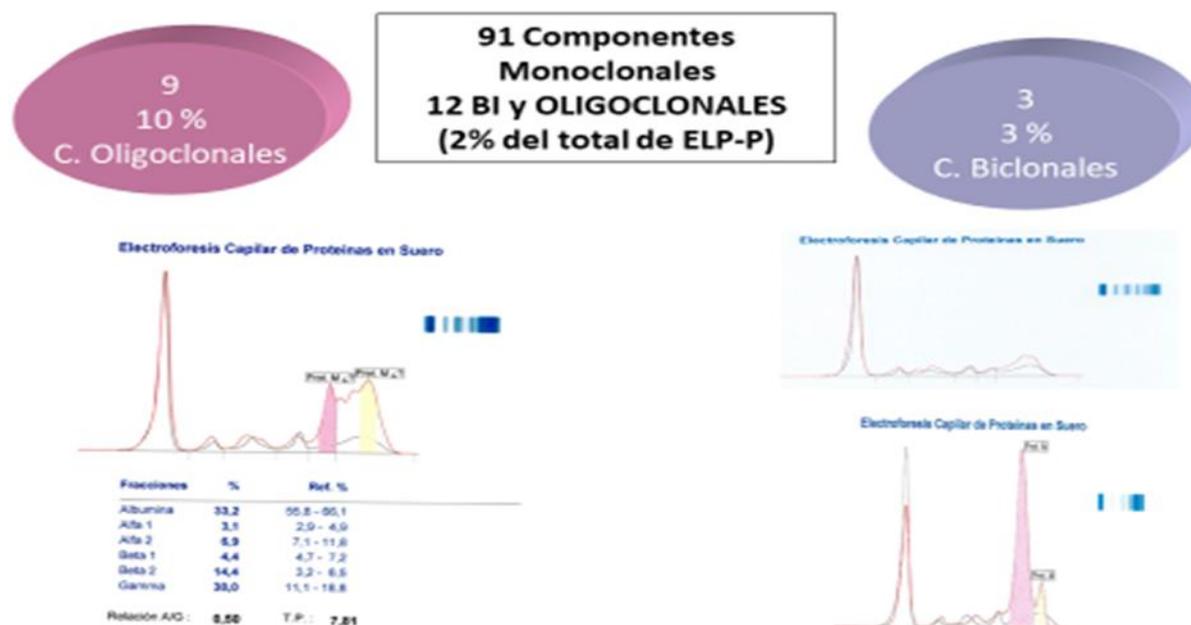


Figura 9. Componentes oligoclonales en las electroforesis de proteínas patológicas.

Estos hallazgos indican que el que recibe un resultado de electroforesis de proteína debe prestar atención a los componentes débiles monoclonales que se informen en el examen, para evitar que se escape al diagnóstico una GM potencialmente mortal, generalmente cuando se encuentran resultados débiles monoclonales se debe indicar una electroforesis por inmunofijación o una inmunotipificación para confirmar la GM. La interpretación final del proteinograma sérico y la valoración de las distintas fracciones obtenidas por densitometría, efectuadas por personal con experiencia demostrada en la técnica, en conjunto con la sospecha clínica y otros datos de laboratorio, son factores importantes para decidir la inmunofijación en suero u orina como prueba de confirmación de GM; sin embargo, dicha técnica suele ser costosa, lo cual hace que sea poco implementada a pesar de su enorme utilidad. En los últimos años, la incidencia de GM ha aumentado debido a la generalización de estudios electroforéticos y a la utilización de sistemas de separación proteica con mayor sensibilidad y especificidad. La resolución final se encuentra fuertemente influida por el tipo de soporte y las características físicas de la técnica electroforética utilizada (pH, temperatura, voltaje). La sensibilidad analítica del método también se relaciona con el colorante o tinción empleada y su afinidad con las proteínas⁸.

La oligoclonalidad observada en algunos casos, indica la proliferación de diversos clones de células B que se identifican como varias bandas en el electroforetograma. En los casos encontrados en este estudio, la mayoría fallecidos al momento de la recolección de los datos, lamentablemente no se pudo encontrar evidencia de diagnósticos clínicos asociados a la oligoclonalidad. En el trabajo realizado por Boban et al.² a pesar de ser mayor la casuística, solo tres pacientes presentaron bandas oligoclonales en la zona gamma; uno de ellos de 62 años, post-autotrasplante de médula ósea, debido a un MM, otra paciente de 48 años con HIV y la restante de 17 años, que al momento de la ELP cursaba una infección por citomegalovirus.

García et al.⁹ estudiaron 47 pacientes con gammopatía biclonal donde la de origen indeterminado fue la variante patológica relacionada con mayor frecuencia y en ningún caso evolucionó a malignidad. Ellos realizaron una mediana de seguimiento de 2 años. Por otra parte, en un estudio realizado en Cuba, un paciente fue diagnosticado con gammopatía oligoclonal y se encontraba en tratamiento con diálisis en estado delicado, lo que demuestra que las bandas oligoclonales pueden ensombrecer el pronóstico cuando son visualizadas en la electroforesis⁸.

En la Tabla 2 se muestran los valores promedios de las variables analíticas con respecto a los diagnósticos electroforéticos del total de la muestra.

Tabla 2. Valores promedio de las variables analíticas analizadas para los diferentes diagnósticos realizados en las electroforesis de proteínas

Diagnóstico electroforético	Media (Desviación estándar)				
	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)	Alfa 2 globulinas (g/dl)	Gamma globulinas (g/dl)	Relación albúmina/globulinas
Hipogamma globulinemia	5,93 (0,83)	3,73(0,70)	0,76 (0,20)	0,50 (0,15)	1,72 (0,35)
Patrón inflamatorio agudo	6,16 (1,16)	3,24 (0,78)	0,87 (0,26)	0,96 (0,30)	1,11 (0,26)
Gammapatía policlonal	7,25 (0,01)	3,7 (0,82)	1,58 (0,18)	1,86 (0,75)	1,06 (0,32)
Gammapatía monoclonal	7,97 (0,20)	3,2 (0,51)	0,72 (0,24)	2,75 (2,08)	0,82 (0,45)
Valores de referencia	6,10-7,90	3,40-5,40	0,40-1,00	0,70-1,60	1,30-2,50

La relación albúmina-globulinas en sangre u orina se ha utilizado para expresar los cambios de las proteínas en diferentes enfermedades y antes del advenimiento de las técnicas de electroforesis e inmunoforesis fue el mejor indicador disponible para apreciar la relación entre los componentes de las proteínas séricas, que para un individuo cualquiera es constante. En general, la concentración de albúmina tiende a decrecer en condiciones anormales y las globulinas muestran un aumento simultáneo, por lo que esta proporción disminuye en cualquier trastorno que reduzca la fracción de albúmina de las proteínas totales y que aumente en cualquier trastorno que reduzca la globulina.

Las GP presentaron también, como promedio en este trabajo, mayor concentración de reactantes de fase aguda en región alfa-2-globulinas; como anteriormente se mencionó, el patrón inflamatorio crónico tiene puntos comunes con el patrón agudo al que en ocasiones sigue. En este caso, las alfa-2-globulinas, al igual que en el patrón inflamatorio agudo, es secundaria a factores de reacción de fase biológica, stress hormonal, etc.; las circunstancias etiológicas son muchas, aunque desde el punto de vista patogénico, puede resumirse en este caso, como procesos inflamatorios agudos que se cronifican².

En cuanto a la región gamma, se obtuvo en las GM un valor promedio menor a 3 g/dl (Tabla 2); un valor ≥ 3 g/dl constituye en sí mismo, diagnóstico de MM según el Grupo Internacional de Trabajo sobre el mieloma¹⁰, sin embargo, en este trabajo se demostró (Figura 8) que habían bandas monoclonales con el diagnóstico de la enfermedad y otras en las que se requieren más estudios, que, de hacerse en el menor tiempo posible, pudieran impactar precozmente sobre el diagnóstico de esa terrible enfermedad.

Las GM fueron las enfermedades que mostraron mayor valor promedio de proteínas totales; sin embargo, no existieron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las GM y las GP en cuanto a las concentraciones de proteínas totales, pero sí las hubo en cuanto a la concentración de albúmina y el coeficiente albúmina/globulina que fue mayor en las GP (Tabla 3).

En cuanto a la albúmina y el coeficiente albúmina/globulinas, las GM y los patrones inflamatorios agudos tuvieron los menores valores promedio (Tabla 4), pero no existieron diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$), pero en cuanto a las concentraciones de alfa-2-globulinas entre GM y patrones inflamatorios agudos, sí se presentaron diferencias significativas ($p \leq 0,05$).

Tabla 3. Comparación entre las GM y las GP en cuanto a las concentraciones de proteínas totales, albúmina y la relación albúmina/globulinas

Analito		Media	Desviación estándar	U-Mann-Whitney Valor p
Proteínas totales	GM	7,97	2,00	0,086
	GP	7,25	1,01	
Albúmina	GM	3,21	0,89	0,000
	GP	3,70	0,82	
Relación albúmina/globulinas	GM	0,82	0,45	0,000
	GP	1,06	0,32	

Estos resultados demuestran que un examen de proteínas totales por encima de los valores de referencia, no sería suficiente para poder diferenciar entre GM y GP. En cambio, se puede observar que una hiperproteinemia con hipoalbuminemia y una relación del coeficiente albúmina/globulinas menor a 1, orientaría más al facultativo hacia una GM que hacia una GP.

Tabla 4. Comparación entre las gammapatías monoclonales (GM) y patrones inflamatorios agudos (PIA) en cuanto a las concentraciones albúmina y alfa-2-globulinas

Analito		Media	Desviación estándar	t-student (Valor p)
Albúmina	GM	3,21	0,892	0,823
	PIA	3,24	0,780	
		Media	Desviación estándar	U-Mann-Whitney (Valor p)
alfa-2-globulinas	GM	0,72	0,243	0,000
	PIA	0,86	0,259	

Todo lo expuesto ratifica el hecho de que el resultado de esta prueba de laboratorio no significa un diagnóstico en sí misma, sino que es un examen complementario al diagnóstico clínico y que, a pesar de indicar el inicio de alguna enfermedad, sólo tiene valor si persiste una situación clínica determinada, entonces se debe hacer seguimiento de los casos para detectar a tiempo algún tipo de enfermedad aguda o crónica y que no escape al diagnóstico que finalmente realice el facultativo que interpreta los exámenes de laboratorio.

Conclusiones

La mayoría de los resultados de electroforesis resultaron ser patológicos. En el periodo de estudio se solicitó una electroforesis de proteínas en suero a menos del 1 % del total de pacientes atendidos en el Laboratorio de SOLCA-Manabí. En este estudio predominaron las mujeres y la edad media fue de 63 años, con mayor frecuencia de presentación entre la cuarta y octava décadas de vida. La mayoría de las electroforesis patológicas fueron GP, seguidas por las GM lideradas por el mieloma múltiple. Se observaron componentes monoclonales débiles y componentes oligoclonales no relacionados a diagnóstico de GM. Se concluyó que un examen de proteínas totales no sería suficiente para diferenciar entre GM y GP. Sin embargo, una hiperproteinemia con hipoalbuminemia y una relación del coeficiente albúmina/globulinas disminuidos, orientarían hacia el diagnóstico por laboratorio, del tipo de gammapatía, lo cual sería más eficaz si se realiza la electroforesis de proteínas en la valoración del resultado final.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Cidoncha A, Pérez E, Vinuesa A, Zaro MJ, Zafra A, Valencia C. El proteinograma en la práctica clínica. *Medicina Integral* [Internet]. 2001;38(3):127-32. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-el-proteinograma-practica-clinica-13016401>
2. Álvarez de Cienfuegos R, Tevar S. Electroforesis de proteínas plasmáticas: proteinograma. *Rev Sociedad Val Reuma* [Internet]. 2017;7(1):5-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6416587.pdf>
3. Boban MJ, de Elías R, Kiener O, Kiener G, Jarmi V, Barzón S. Evaluación de la zona gamma del proteinograma por electroforesis: correspondencia clínico-patológica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2017;51(2):213-20. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53552508006.pdf>
4. OPS Uruguay. Las mujeres y los hombres enfrentan diferentes riesgos de enfermedades crónicas. Disponible en: https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=309:las-mujeres-hombres-enfrentan-diferentes-riesgos-enfermedades-cronicas&Itemid=227; 2019 [Consultada 2019.01.25]
5. Intra Med. Gammapatía policlonal, estudio retrospectivo sobre sus asociaciones con diversas enfermedades. Division of hematology and Internal Medicine and Section of Biostatistics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=13716>; 2001 [Consultada 2019.01.29]
6. Campuzano-Maya G. La electroforesis de proteínas: más que una prueba de laboratorio. *Med Lab* [Internet]. 2006;12:47-70. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=473054&indexSearch=ID>
7. Peña C, Ortiz M, Voisin J, Peralta A, Balboa V, Delgado F. Sensibilidad diagnóstica de electroforesis de proteínas y cadenas livianas libres séricas en gammapatías monoclonales. *Rev Médica Chile* [Internet]. 2018;146(1):64-7. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872018000100064&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Howland I, Gómez YC, Zambrano JG. Daño renal asociado con componentes monoclonales débiles en pacientes cubanos con gammapatía monoclonal. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2018;78(4). Disponible en: <http://www.revisionporpares.com/index.php/RMUrol/article/view/2135>
9. García P, Enciso K, Díaz F, Vargas JA, Moraru M, Yebra M. Gammapatías biclonales: estudio retrospectivo de 47 pacientes. *Rev Clínica Esp* [Internet]. 2015;215(1):18-24. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es-gammapatias-biclonales-estudio-retrospectivo-47-articulo-S0014256514003002>
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(12):e538-48. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)