Descargado el: 9-09-2025 ISSN 1727-897X

ARTÍCULO ORIGINAL

Niveles de β2microglobulina, variables clínicas y sociodemográficas en pacientes con síndrome linfoproliferativo crónico de reciente diagnóstico

β2microglobulin levels, clinical and sociodemographic variables in patients with recently diagnosed chronic lymphoproliferative syndrome

Pedro Javier Sánchez Sánchez[1] Julio Dámaso Fernández Águila[1] Pedro Sánchez Frenes[2] María de Jesús Sánchez Bouza[3] Karelys Díaz Alfonso[4]

[1] Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba
[2] Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos, Cuba
[3] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba
[4] Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Sánchez-Sánchez P, Fernández-Águila J, Sánchez-Frenes P, Sánchez-Bouza M, Díaz-Alfonso K. Niveles de β2microglobulina, variables clínicas y sociodemográficas en pacientes con síndrome linfoproliferativo crónico de reciente diagnóstico. **Medisur** [revista en Internet]. 2023 [citado 2025 Sep 9]; 21(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5576

Resumen

Fundamento: la β2microglobulina está reconocida como marcador tumoral para diferentes propósitos en hematopatías malignas de estirpe linfoide; sin embargo, no hay antecedentes de su utilización en la provincia de Cienfuegos.
Objetivo: describir las características sociodemográficas, clínicas y la distribución de los niveles séricos de β2microglobulina en pacientes con síndrome linfoproliferativo crónico y su relación con los estadios clínicos y la respuesta al tratamiento de primera línea.
Métodos: estudio observacional descriptivo transversal. La serie se conformó con todos los pacientes adultos con diagnóstico reciente (sin comenzar terapia antitumoral específica) de mieloma múltiple, leucemia linfoide crónica, linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin, ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguìa Lima, durante el año 2020. La información se obtuvo mediante revisión documental de historias clínicas y ensayos de laboratorio. Se analizaron las variables: sexo, edad, color de la piel, niveles de β2microglobulina, tipo de enfermedad, estadios clínicos y respuesta al tratamiento.
Resultados: el 84 % de la serie presentó niveles elevados del analito, más acentuado en el mieloma. Se constató relación entre los niveles estratificados de β2microglobulina con los estadios clínicos y la respuesta al tratamiento de primera línea.
Conclusiones: las características sociodemográficas y las variables clínicas observadas no difieren de forma sustantiva con lo reportado. La distribución de los niveles de la β2microglobulina es sugerente de una relación directa entre los estadios clínicos e inversa con la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: trastornos linfoproliferativos, biomarcadores de tumor

Abstract

Background: β2microglobulin is recognized as a tumor marker for different purposes in malignant hematopathies of lymphoid lineage; however, there is no history of its use in the Cienfuegos province.
Objective: to describe the sociodemographic and clinical characteristics and the distribution of serum β2microglobulin levels in patients with chronic lymphoproliferative syndrome and their relationship with clinical stages and response to first-line treatment.
Methods: cross-sectional descriptive observational study. The series was made up of all adult patients (universe 50) recently diagnosed (without starting specific antitumor therapy) of multiple myeloma, chronic lymphoid leukemia, non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma, admitted to the Hematology Service of the Dr. Gustavo Aldereguìa Lima General University Hospital, during the year 2020. The information was obtained through documentary review of medical records and laboratory tests. The analyzed variables were: sex, age, skin color, β2microglobulin levels, type of disease, clinical stages and response to treatment.
Results: 84% of the series presented high levels of the analyte, more accentuated in myeloma. A relationship was found between the stratified levels of β2microglobulin with the clinical stages and the response to first-line treatment.
Conclusions: the sociodemographic characteristics and the clinical variables observed do not differ substantially from what was reported. The distribution of β2microglobulin levels is suggestive of a direct relationship between clinical stages and an inverse relationship with response to treatment.

Key words: lymphoproliferative disorders, biomarkers, tumor

Aprobado: 2023-02-16 08:44:32

Correspondencia: Pedro Javier Sánchez Sánchez. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba. pedrojaviersanchez@nauta.cu

INTRODUCCIÓN

La $\beta_2$microglobulina (β2-M) es un péptido globular pequeño de bajo peso molecular, compuesto por 100 aminoácidos. Se halla en la superficie de casi todas las células corporales que constan de núcleos y los linfocitos constituyen su principal sitio de síntesis; pequeñas cantidades son liberadas de forma constante al torrente sanguíneo.[1,2]

Esta sustancia integra las moléculas heterotrímeras del sistema antígeno leucocitario humano (HLA por sus siglas en inglés, de *Human Leukocyte Antigens*) de la clase I. Se asocia de manera no covalente a las cadenas pesadas α y a un péptido antigénico, lo cual permite la expresión estable de los tres componentes en la membrana celular. Su función fundamental es la presentación de los antígenos y su reconocimiento por las células inmunes.[1,2]

Un aumento del nivel sérico de β2-M se ha encontrado en diferentes desórdenes que presentan alguna alteración de la regulación de la respuesta inmune, en neoplasias hematológicas, enfermedades renales, artritis, entre otras. De forma específica, en las hematológicas, el incremento de los niveles séricos de esta sustancia se relaciona con el aumento de la población de células productoras de esta molécula (carga tumoral), la respuesta del sistema inmune al tumor, o ambos mecanismos.[1,2,3,4,5,6]

De esta manera la β2-M es utilizada como marcador tumoral en oncohematología desde hace algún tiempo. No obstante, existe pluralidad de su uso clínico en el síndrome linfoproliferativo crónico (SLPC).[6,7,8,9,10] Las evidencias en tal sentido son escasas y contradictorias, sobre todo para los linfomas.[11,12,13,14] Además, en la provincia de Cienfuegos no hay antecedentes de la utilización de este analito, por ese motivo se desconoce su comportamiento en los pacientes con enfermedades oncohematológicas.

De acuerdo con lo anterior, en el presente trabajo se pretende describir las características sociodemográficas, clínicas y la distribución de los niveles séricos de β2-M en pacientes con SLPC de recién diagnóstico y su relación con los estadios clínicos de las enfermedades y la respuesta al tratamiento de primera línea.

MÉTODOS

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

Los individuos fueron clasificados de acuerdo al comportamiento de las siguientes variables:

- Edad: (≤ 49 años; entre 50 y 59 años; entre 60 y 69 años; y 70 años y más).
- Sexo: (masculino y femenino).
- Color de la piel: (blanca, mestiza y negra).
- Tipo de enfermedad: (MM; LLC; LNH; LH).
- Niveles de β2-M (mg/L): (disminuido: ≤ 1,0; normal: ≥ 1,1 y ≤ 2,4; elevado: ≥ 2,5 y ≤ 3,7; muy elevado: ≥ 3,8 y ≤ 5,0; marcadamente elevado: > 5,0). Según intervalos de clase calculados a partir del recorrido del rango de normalidad de la β2-M. [a]
- Estadios clínicos: fases de las enfermedades de acuerdo a criterios establecidos internacionalmente.[15] [Durie y Salmon para el MM; RAI para LLC y Ann Arbor para linfomas] y clasificados para esta investigación en estadios no avanzados (incluyen los estadios I y II del MM; 0, I y II de LLC y I y II de los linfomas) y estadios avanzados (incluyen el estadio III del MM y los estadios III y IV de la LLC y de los linfomas).

Respuesta al tratamiento: de acuerdo a criterios consensuados para cada enfermedad [MM;[8,15] LLC;[15,16] linfomas,[15]] agrupados para el presente estudio como respuesta objetiva (sujetos con respuesta parcial o completa) y sin respuesta (sujetos con enfermedad estable, en progresión o fallecidos).

La información fue obtenida mediante revisión documental de las historias clínicas y a través de ensayo de laboratorio para cuantificar niveles séricos de β2-M por método inmunoturbidimétrico (CPM Científica. La Habana, Cuba). Se utilizaron como valores de referencia

de 1,1 a 2,4 mg/L y hasta un 4 % de coeficiente de variación como nivel máximo permitido de imprecisión.[a]

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

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

[a] CPM Scientifica Tecnologie Biomediche. β2-Microglobulin. Order information. Roma, Italia: 2015.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes se incluyeron en los grupos de edades de 60 años en adelante. Existió igual cantidad de hombres y mujeres incluidas en el estudio, con un predominio de las personas con la piel de color blanca. Sin embargo, la distribución de estas variables, de acuerdo a los tipos de enfermedades, mostró pequeñas diferencias. (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con SLPC de recién diagnóstico según tipo de enfermedad. Cienfuegos, 2020

Características sociodemográficas		MM n (%)	LLC n (%)	LNH n (%)	LH n (%)	Total n (%)
Edad	≤ 49	0 (0 %)	1 (12,5 %)	2 (11,7 %)	2 (40 %)	**5 (10 %)**
	≥ 50 y ≤ 59	6 (30 %)	1 (12,5 %)	2 (11,7 %)	0 (0 %)	**9 (18 %)**
	≥ 60 y ≤ 69	8 (40 %)	1 (12,5 %)	9 (52,9 %)	1 (20 %)	**19 (38 %)**
	70 y más	6 (30 %)	5 (62,5 %)	4 (23,5 %)	2 (40 %)	**17 (34 %)**
Promedio de edad: (años)		64,2	69,7	63,3	54,8	**63,86**
Sexo	Masculino	13 (65 %)	4 (50 %)	6 (35,29 %)	2 (40 %)	**25 (50 %)**
	Femenino	7 (35 %)	4 (50 %)	11 (64,70 %)	3 (60 %)	**25 (50 %)**
Razón hombre/mujer R		1,85/1	1/1	0,54/1	0,66/1	**1/1**
Color de la piel	Blanca	16 (80 %)	6 (75 %)	13 (76,47 %)	5 (100%)	**40 (80 %)**
	Mestiza	1 (5 %)	1 (12,5 %)	3 (17,6 %)	0 (0 %)	**5 (10 %)**
	Negra	3 (15 %)	1 (12,5 %)	1 (5,88%)	0 (0 %)	**5 (10 %)**
Total		**20 (40 %)**	**8 (16 %)**	**17 (34 %)**	**5 (10 %)**	**50 (100 %)**

Según se observa en la figura 1, existió un notable predominio de pacientes incluidos en los estadios avanzados del tumor para todas las enfermedades, excepto para la LLC, que en su mayoría, los pacientes quedaron incluidos en los estadios no avanzados de riesgo intermedio.

(Fig.1).

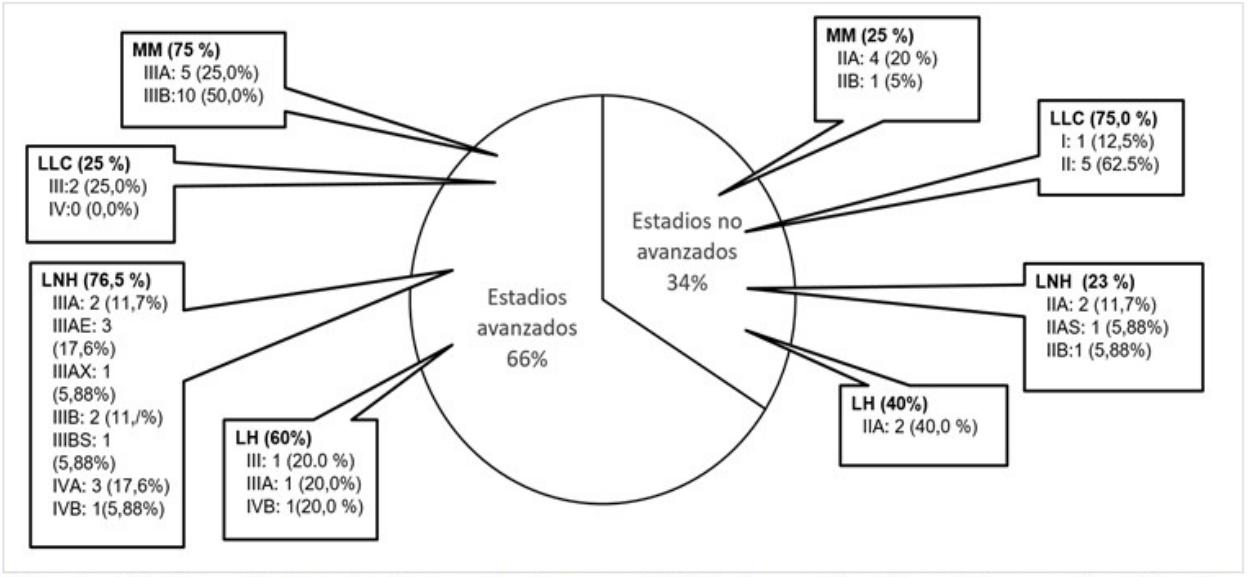

Fig. 1. Estadios clínicos de los pacientes con SLPC de recién diagnóstico, según tipo de enfermedad. Cienfuegos, 2020

Existió notable dispersión de los niveles de β2-M sérica dentro de la serie, su valor promedio grupal se situó alejado del límite superior del rango considerado como referencia para esta sustancia; con valor extremo mínimo de 1,20 mg/L en un paciente enfermo de LNH y máximo de 34,68 mg/L en uno aquejado de MM. No existió ningún paciente con resultados de β2-M por debajo de 1 mg/L. El 16 % (8) de los individuos presentaron cifras normales de la sustancia y 42 pacientes (84 %) tuvieron valores considerados como fuera del rango de la normalidad. De estos, 16 (32 %) con niveles elevados, 12 (24 %) con muy elevados y 14 (28 %) con niveles extremadamente elevados. (Fig. 2).

Todos los pacientes con MM presentaron valores patológicos de β2-M. Más de la mitad (55 %) de ellos, mostraron niveles marcadamente elevados de la sustancia, inclusive, con cifras en ese conjunto por encima de 10 mg/L. Este hecho condiciona que el valor promedio y la desviación estándar de la variable en este subconjunto superó de forma considerable a sus correspondientes en los demás subconjuntos y en la totalidad de los casos. (Fig. 2).

Los enfermos con LLC presentaron valores más homogéneos en los resultados de la determinación de β2-M. Estos se agruparon en niveles elevados y muy elevados entre 2,5 y 5 mg/L. Su valor promedio se situó por debajo de la media del analito en el grupo total, pero por encima del rango considerado como normal. Es preciso anotar que ningún paciente afectado por este tipo de leucemia presentó niveles normales de la proteína estudiada. (Fig. 2).

Por último, todos los individuos con valores normales de β2-M, formaron parte de los subconjuntos de sujetos con linfomas. De esta manera, el porcentaje de positividad del ensayo fue de 60 % de 5 pacientes con LH y 65 % de 17 pacientes con LNH. En estos sujetos el valor promedio calculado de la variable β2-M fue discretamente inferior al de los pacientes con MM, LLC y al grupo total. (Fig. 2).

Existió notable dispersión de los niveles de β2-M sérica dentro de la serie, su valor promedio grupal (5,20 mg/L) se situó alejado del límite superior del rango considerado como referencia para esta sustancia; con valor extremo mínimo de 1,20 mg/L en un paciente enfermo de LNH y máximo de 34,68 mg/L en uno aquejado de MM.

No existió ningún paciente con resultados de β2-M por debajo de 1 mg/L. El 16 % (8) de los individuos presentaron cifras normales de la sustancia y 42 pacientes (84 %) tuvieron valores considerados como fuera del rango de la normalidad. De estos, 16 (32 %) con niveles elevados, 12 (24 %) con muy elevados y 14 (28 %) con niveles extremadamente elevados. (Fig. 2).

Todos los pacientes con MM presentaron valores patológicos de β2-M. Más de la mitad (55 %) de ellos, mostraron niveles marcadamente elevados de la sustancia, inclusive, con cifras en ese conjunto por encima de 10 mg/L. Este hecho condiciona que el valor promedio (7,70 mg/L) y la desviación estándar (7,36 mg/L) de la variable en este subconjunto, superó de forma considerable a sus correspondientes en los demás subconjuntos y en la totalidad de los casos. (Fig. 2).

Los enfermos con LLC presentaron valores más homogéneos en los resultados de la determinación de β2-M. Estos se agruparon en niveles elevados y muy elevados entre 2,5 y 5 mg/L. Su valor promedio (4,23 mg/L) se situó por debajo de la media del analito en el grupo total, pero por encima del rango considerado como normal. Es preciso anotar que ningún paciente afectado por este tipo de leucemia presentó niveles normales de la proteína estudiada. (Fig. 2).

Por último, todos los individuos con valores normales de β2-M, formaron parte de los subconjuntos de sujetos con linfomas. De esta manera, el porcentaje de positividad del ensayo fue de 60 % de 5 pacientes con LH y 65 % de 17 pacientes con LNH. En estos sujetos el valor promedio calculado de la variable β2-M (LNH 3,36 mg/L)(LH 3,13 mg/L) fue discretamente inferior al de los pacientes con MM, LLC y al grupo total. (Fig. 2).

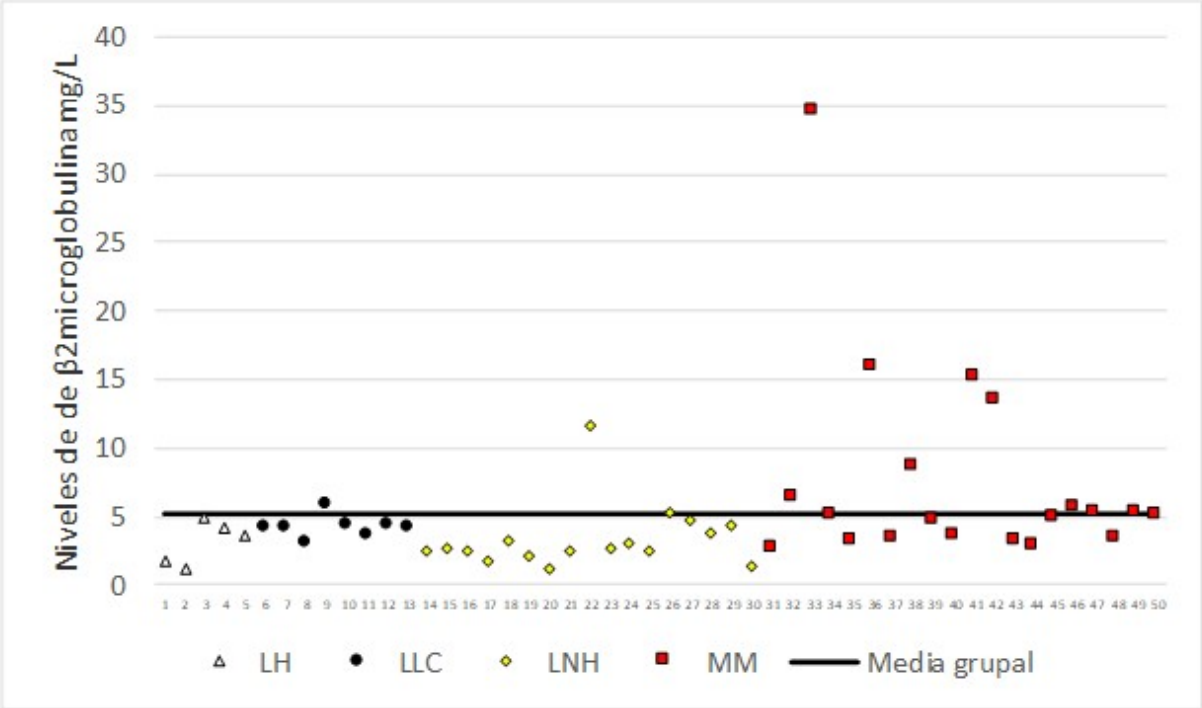

Fig. 2. Niveles de β_2 microglobulina en pacientes con SLPC de recién diagnóstico según tipo de enfermedad. Cienfuegos, 2020

Se observó correspondencia entre los estadios clínicos de las enfermedades y los niveles estratificados de β2-M, la cual apunta hacia una relación directa entre ellos. El porcentaje de pacientes clasificados en los estadios avanzados de las cuatro enfermedades se incrementó a medida que aumentó el nivel sérico de β2-M. Mientras que, el por ciento de sujetos incluidos en los estadios no avanzados y con valores patológicos de esa sustancia, disminuyó de forma marcada a medida que aumentó la concentración de la β2-M en el suero. El valor promedio grupal del analito en los pacientes en estadios avanzados resultó 1,8 veces superior al de los pacientes en estadios no avanzados. (Tabla 2).

Del total de pacientes que integraron la serie de estudio, 33 (66 %) presentaron una respuesta objetiva al tratamiento antitumoral específico (seis con respuesta parcial y 27 con respuesta total). Mientras, en nueve (18 %), no se evidenciaron manifestaciones clínicas humorales de respuesta a esa terapéutica (cinco fallecidos, dos con enfermedad estable y dos en progresión). Es necesario acotar que en ocho pacientes no pudo ser evaluada esta variable, debido a que la información para ello no estuvo disponible por diferentes causas. Dentro de ellas se encontraron el abandono al tratamiento, el traslado del individuo hacia otras provincias o la negación del paciente o sus familiares a recibir la terapéutica antitumoral específica. (Tabla 2).

El porcentaje de pacientes con respuesta objetiva al tratamiento disminuyó de forma marcada a medida que aumentaron los niveles de β2-M sérica. También, la cantidad de sujetos que no tuvieron respuesta se incrementó a medida que aumentaron esos niveles. El valor promedio grupal de la sustancia en este último grupo de pacientes resultó 2,8 veces superior al resto de los sujetos estudiados. Estos resultados sugieren una relación inversa entre ambas variables. (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles estratificados de β-2M en pacientes con SLPC de recién diagnóstico de acuerdo a los estadios clínicos y a la respuesta al tratamiento antitumoral específico. Cienfuegos, 2020

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

DISCUSIÓN

Las características sociodemográficas de los pacientes estudiados en cuanto a la edad, no difieren de forma sustantiva, con lo reportado en la bibliografía revisada.[15,17] Sin embargo, en la distribución de los pacientes por sexos y por el color de la piel se encontraron ciertas diferencias con otras investigaciones.[15,18,19,20,21,22] Estos contrastes pudieran estar originados, fundamentalmente, por el número reducido de pacientes incluidos en el estudio, sobre todo en la LLC y el LH y a la forma utilizada para clasificar la variable color de la piel.

La distribución de los niveles de β2-M en la serie de casos es consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas que acompañan a las hematopatías malignas de estirpe linfoide. Dentro de ellas, Berrebi sugiere una relación directa entre la cantidad de linfocitos T y B circulantes en sangre periférica y los niveles séricos de esta sustancia. Esta afirmación encuentra su basamento en que los linfocitos constituyen el principal sitio de síntesis de la β2-M, por lo tanto, al aumentar la población de

células productoras de esta molécula (carga tumoral), se incrementa la cantidad de la sustancia en el suero. [23]

Varios autores han relacionado la carga tumoral con los niveles séricos de β2-M. De hecho, en la LLC, el incremento en sus niveles se ha correlacionado con el aumento en el número de linfocitos circulando en sangre periférica, debido a defectos en la apoptosis en los linfocitos atípicos, con su consecuente vida media más larga.[23,24]

De manera similar, en los linfomas se ha relacionado los niveles séricos de β2-M con la infiltración de médula ósea, siendo los valores más altos en aquellos pacientes con mayor infiltración de células tumorales.[25,26]

Además, para la estimación de la masa tumoral en el MM, el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés-*International Myeloma Working Group*), sugiere la utilización de los niveles séricos de este analito para clasificar por estadios la enfermedad y estimar la carga tumoral.[27]

Otros autores adicionan una segunda explicación para el incremento de la concentración de β2-M sérica en los pacientes con enfermedades malignas linfoproliferativas. Estos se centran en la respuesta del sistema inmune individual frente al crecimiento neoplásico, como parte del mecanismo de inmunovigilancia para mantener la homeostasis del organismo. De esta forma, el reconocimiento como extraño de los antígenos tumorales por el sistema inmune y su presentación a los linfocitos T y B inactivos, desencadenan un proceso complejo que conduce a la activación de estas células.[2,3,28]

El hecho que la β2-M constituya la cadena ligera del antígeno leucocitario humano clase I, presente en todas las células nucleadas y su participación en la presentación antigénica a células del sistema inmune, refuerzan la idea que la elevación de los niveles séricos de esta proteína, se relacione con la activación de los linfocitos.[23]

En adición, la utilización de anticuerpos contra la β2-M en estudios *in vitro*, han sugerido que esta sustancia, además, está involucrada en la estimulación y diferenciación de los linfocitos y en la regulación funcional de la sobrevida, la proliferación, la apoptosis y la metástasis de células cancerosas.[2,23]

Una tercera explicación para los niveles elevados de la β2-M, en estas entidades, se basa en el daño renal que acompaña, por lo general, a estas enfermedades. Esta molécula es filtrada casi en su totalidad por los glomérulos renales, de ahí que cuando se afectan estas estructuras, se comprometa su filtración glomerular y como consecuencia, se incremente la concentración en el suero de β2-M. De hecho, este analito se ha utilizado para monitorear el funcionamiento renal en otras enfermedades que cursan con daños en los glomérulos y en los túbulos renales.[2]

Es notable que los pacientes con MM, incluidos en la presente investigación, presentaran los mayores niveles séricos de la β2-M, en comparación con el resto de los sujetos estudiados. No fue posible contrastar este resultado con antecedentes investigativos de otros autores, debido a que no se encontraron trabajos publicados que cotejen la concentración de esta molécula entre las diferentes entidades que conforman el SLPC.

Sin embargo, los autores de este trabajo especulan que este hallazgo pueda estar condicionado, entre otros factores, por los daños renales que con frecuencia acompañan a las discrasias de células plasmáticas.

En este orden de ideas, se constataron similares resultados referidos con los niveles séricos elevados de β2-M en los pacientes con MM. Por ejemplo, Valvert Gamboa[22] en una serie de 66 pacientes, publicó un valor promedio grupal de la sustancia de 6,9 mg/L, con niveles hasta 40 mg/L. Chicano Lavilla[29] por su parte, halló un valor promedio de β2-M de 4,54 mg/L. Por último, Bermudo C,[30] en una serie de casos, observó que la mediana de los niveles de β2-M fue de 4,5 mg/L con valores de hasta 35,2 mg/L.

Por otra parte, los sistemas de estadificación actuales para el MM, discrepan unos de otros, ya que clasifican en grupos de diferente riesgo a un mismo paciente. Valvert Gamboa plantea que los sistemas que utilizan a la β2-M como indicador de riesgo, muestran resultados más comparables entre ellos, que los que emplean otras clasificaciones como la de Durie-Salmon, que excluye a esa sustancia.[22] Este elemento refuerza la importancia de este analito en el manejo clínico de los pacientes afectados por MM y reconoce a la β2-M como el marcador más eficiente para pronosticar el curso clínico de esta entidad, con una buena correlación entre sus valores y el tiempo de supervivencia media.[7]

En la LLC existieron diferencias entre los resultados reportados en la presente investigación con otros estudios, en los que se muestran un variado por ciento de presentación de pacientes con niveles patológicos de la β2-M. Por ejemplo, Turcsanyi reportó en una serie de casos con esta enfermedad un 41 % de los pacientes con valores superiores o igual 3,5 mg/L del analito,[6] mientras que Heng y colaboradores estudiaron una cohorte de 173 pacientes con LLC de recién diagnóstico y de ellos el 42 % de los individuos presentaron cifras elevadas de β2-M.[9] Resultado similar observó Mora Raya que en 125 sujetos encontró una incidencia de 35 % de valores patológicos de esa proteína.[10]

Baumann y colaboradores, en una serie de 949 casos diagnosticados con este tipo de leucemia, observaron que los pacientes con edades superiores a los 70 años, presentaron niveles séricos más elevados de β2-M (valor promedio de 3,41 mg/L) y estadios clínicos más avanzados de la enfermedad que aquellos más "jóvenes" de la misma serie.[31]

Se debe señalar que el tradicional sistema de estadiamiento para la LLC, Rai y Binet, basado en el examen físico y simples estudios de laboratorio, constituye la base para evaluar el pronóstico de esta enfermedad en la actualidad. El índice de pronóstico internacional de la LLC (CLL-IPI, por sus siglas en inglés), a partir de estos sistemas, adicionan marcadores genéticos y los niveles de β2-M.[9,32] En este sentido, las guías clínicas mexicana y española de tratamiento de la LLC, recomiendan la cuantificación de esta sustancia, como una prueba inicial en los pacientes diagnosticados con este tipo de leucemia.[16,32]

La concentración en suero de la β2-M ha demostrado ser un parámetro robusto y tener un valor pronóstico independiente.[31] Tal como se observa en una publicación de González Gascón, que planteó una relación inversa entre los niveles séricos de β2-M y el pronóstico de los pacientes con LLC, de manera similar a lo definido en la actual investigación. Este autor describió que los individuos con niveles más bajos de la sustancia presentaron el doble de tiempo de supervivencia.[33]

En el orden de las ideas anteriores, Mora Raya planteó que los pacientes con LLC y niveles de esta sustancia por encima de 3,5 mg/L tienen menor tiempo hasta la progresión comparados con aquellos pacientes con recuentos menores a ese valor. Además, niveles altos de β2-M se asocian con tasas de respuestas completas más bajas y supervivencia libre de tratamiento más cortas tras el tratamiento con quimioterapia.[10]

Este mismo sentido, Baumann y colaboradores, observaron que la supervivencia en un grupo de individuos aquejados de LLC, dependió, de forma fundamental, de la carga tumoral reflejada en el estadio de la enfermedad y los niveles de β2-M sérica.[31]

Por otra parte, en los pacientes portadores de linfomas con valores patológicos de β2-M sérica en la presente investigación, fue discretamente menor que lo reportado en otros estudios.

De esta manera, Guevara y colaboradores observaron que el 82,5 % de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), presentaron concentraciones por encima del valor de referencia y el 69,6 % tenían concentraciones séricas de β2-M superiores a 3 mg/L. En esta serie se observó una asociación entre los niveles séricos de β2-M y la infiltración de médula ósea, siendo los valores más altos en aquellos pacientes con mayor infiltración de células tumorales.[25] Además, Gupta y colaboradores publicaron un valor medio de la proteína de 5,66 mg/L en pacientes con LNH.[11]

Por el contrario, existen otras investigaciones que señalan valores discretamente inferiores a los obtenidos en la presente investigación y al reportado por otros autores. Días Koch reportó en una serie de casos con linfomas, un valor medio de esta sustancia de 2,9 mg/L.[12]

Varios investigadores reportan una asociación directa entre la β2-M con el estadio clínico (Ann Arbor), de manera que la mayor concentración de β2-M fue observada en aquellos pacientes con estado IV con respecto a los que tenían estado I. Además, estos autores observaron una mayor reducción en los niveles de la sustancia en los pacientes que tuvieron remisión de la enfermedad en comparación a los que no presentaron una respuesta objetiva al tratamiento antitumoral.[11, 25]

Resultados no tan evidentes fueron hallados con los pacientes portadores de linfomas que participaron en la presente investigación. De manera que los niveles estratificados de β2-M no evidenciaron una correspondencia directa con los estadios clínicos.

A pesar de las evidencias disponibles, la β2-M no ha sido incluida en los modelos de pronóstico de los linfomas, con excepción de los foliculares. Este hecho está relacionado con varios factores. Los autores del presente trabajo consideran que pueda deberse a la heterogeneidad de los métodos analíticos para cuantificar β2-M, a diversidad de valores de referencias del analito, a la pluralidad en el diseño de las investigaciones realizadas en este campo con limitaciones con el número de pacientes y, por último, a la gran variabilidad biológica de los linfomas. No obstante, en los pacientes que padecen linfomas, un valor superior a 3 mg/L de β2-M en el suero, es considerado como un factor de mal pronóstico,[13] con un riesgo de 1,58 de muerte, de progresión de la enfermedad u otro evento adverso.[25] Estudios recientes fijan ese valor mayor o igual a 4,0 mg/L.[14]

Se puede concluir que las características sociodemográficas y las variables clínicas observadas, no difieren de forma sustantiva de lo reportado por otros autores. Los niveles más elevados y dispersos de β2-M se observaron en los pacientes con MM y LLC. La distribución de esos niveles es sugerente a una relación directa entre los estadios clínicos e inversa con la respuesta al tratamiento de primera línea para las cuatro entidades estudiadas.

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

Se plantea como limitación del estudio el número de individuos incluidos en la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para ninguno de los aspectos que se relacionan en esta investigación.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Pedro Javier Sánchez Sánchez.

Curación de datos: María de Jesús Sánchez Bouza, Julio D. Fernández Águila.

Análisis formal: María de Jesús Sánchez Bouza, Karelys Díaz Alfonso.

Investigación: Karelys Díaz Alfonso, Pedro Javier Sánchez Sánchez.

Metodología: María de Jesús Sánchez Bouza.

Administración del proyecto: Pedro Javier Sánchez Sánchez.

Supervisión: María de Jesús Sánchez Bouza.

Validación: Julio D. Fernández Águila, Pedro Sánchez Frenes.

Visualización: Pedro Sánchez Frenes, María de Jesús Sánchez Bouza.

Redacción–borrador original: Pedro Javier Sánchez Sánchez.

Redacción–revisión y edición: Julio D. Fernández Águila, Pedro Sánchez Frenes.

Financiación

Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguìa Lima. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roche Diagnostics. Tina-quant β2-Microglobulin. B2MG. Order information [Internet]. Rotkreuz: Rochers Diagnosis; 2018. [cited 20 Dic 2022] Available from: https://mbmc.testcatalog.org/show/LAB49.

2. Li L, Dong M, Wang XG. The implication and significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative multifunctional regulator. Chin Med J (Engl). 2016 ; 129 (4): 448-55.

3. Rubio González T. Genética del cáncer [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. [cited 23 Oct 2021] Available from: http://www.bvs.cu/libros/genética_cancer/inidice_p.htm.

4. Gaspar Blázquez MJ, Trapé Pujol J, Augé Fradera JM, Barco Sánchez A, Carbonell Muñoz R, Filella Pla X, et al. Recomendaciones para la optimización del uso de marcadores tumorales de utilización frecuente. Recomendación 2018. Rev Lab Clin. 2019 ; 12 (1): 38-52.

5. Conca W, Alabdely M, Albaiz F, Foster MW,

Alamri M, Alkaff M, et al. Serum β2-microglobulin levels in Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Another prognosticator of disease severity?. PLoS ONE. 2021 ; 16 (3): e0247758.

6. Turcsanyi P, Kriegova E, Kudelkac M, Radvanskyc M, Kruzova L, Urbanova R, et al. Improving risk-stratification of patients with chronic lymphocytic leukemia using multivariate patient similarity networks. Leuk Res. 2019 ; 79: 60-8.

7. Grupo Cooperativo para el estudio de Gammapatías monoclonales de Castilla y León. Hematoguía Mieloma [Internet]. Castilla: GCG; 2020. [cited 1 Dic 2021] Available from: https://www.academia.edu/36251844/Grupo_Cooperativo_para_el_Estudio_de_Gammapatias_Monoclonales_de_Castilla_y_Leon.

8. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento [Internet]. Buenos Aires: SAH; 2019. [cited 9 Ene 2021] Available from: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Guia_2019-completa.pdf.

9. Heng L, Shu-Hua Y, Wen-Jie X, Hui-Min L, Rui L, Ting-Yu W, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Prognostic Index: A New Integrated Scoring System to Predict the Time to First Treatment in Chinese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Chin Med J [revista en Internet]. 2017 [cited 19 Sep 2021] ; 130 (2): 135-142. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28091403/.

10. Mora Raya A. Nuevos marcadores biológicos para el diagnóstico y pronóstico de la Leucemia Linfática Crónica [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2019. [cited 19 Sep 2021] Available from: https://www.tesisenred.net/handle/10803/669840#page=1.

11. Gupta G, Ghalaut VS, Lokanathan V, Sharma P. Prognostic significance of serum Beta 2 Microglobulin in Non-Hodgkin Lymphoma. Annals of Oncology [revista en Internet]. 2017 [cited 19 Oct 2021] ; 28 (10): [aprox. 9p]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419560112?via3Dihub.

12. Dias Koch E, Quispe Reyes JM. Exámenes laboratoriales relacionados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Unión; 2019. [cited Oct 19] Available from: https://repositorio.upeu.edu.pe/handle/20.500.12840/1260.

13. Claudio Loayza CN. Metástasis en tomografía por emisión de positrones con 18F - FGG y elevación de beta 2–microglobulina en linfoma difuso de células B grandes. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Tesis]. Lima: Universidad San Martín de Porres; 2019. [cited 19 Oct 2021] Available from: https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/5637.

14. Shang Y, Fu X, Chang Y, Li Y, Zhang M. B2 microglobulin is a novel prognostic marker of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. SCIenTIFIC Reports. 2018 ; 8: 12907.

15. Macías Abraham CM, Garrote Santana H, Forrellat Barrios M, Svarch E, Agramonte Llanes OM, Serrano Mirabal J, et al. Enfermedades hematológicas [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019. [cited 19 Oct 2021] Available from: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/enfermedades-hematologicas-diagnostico-y-tratamiento/.

16. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica. Guía Nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico [Internet]. Madrid: GELLC; 2020. [cited 1 Dic 2021] Available from: https://www.sehh.es/445-documentos/guias/123336-guia-nacional-de-leucemia-linfatica-cronica-y-linfoma-linfocitico.

17. Becerra Medina JA, Ortiz JB. Citogenética del cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias linfoproliferativas. Rev Fac Cienc. 2020 ; 9 (1): 25-54.

18. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V, Sánchez Ballester A, Díaz Domínguez G. Leucemia linfoide crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter [revista en Internet]. 2019 [cited 12 Dic 2021] ; 35 (1): [aprox. 18p]. Available from: http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/927.

19. González García S, Lavaut Sánchez K. Leucemia linfoide crónica: aspectos citogenéticos y moleculares. Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter [revista en Internet]. 2021 ; 37 (2):

e1332. Available from: http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1332.

20. Ramón Rodríguez LG, Rivera Keeling C, Arencibia Núñez A, Avila Cabrera OM, Izquierdo Cano L, Espinosa Estrada E, et al. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter [revista en Internet]. 2013 [cited 1 Dic 2021] ; 29 (4): [aprox. 7p]. Available from: http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/53/78.

21. Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Macia Pérez I, Lam RM. Caracterización de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter [revista en Internet]. 2020 [cited 1 Dic 2021] ; 36 (4): e1225. Available from: http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1225.

22. Valvert Gamboa CF. Mieloma múltiple: rendimiento del estudio del cariotipo por técnicas convencionales y de hibridación in situ fluorescente. Significado pronóstico de las ganancias de 1q [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2011. [cited 1 Dic 2021] Available from: https://core.ac.uk/download/pdf/13317811.pdf.

23. Berrebi A, Bassousa L, Haran M, Shtalrida M, Shvidel L. The significance of elevated beta 2-microglobulin (b2-m) in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Evidence of in vitro secretion following activation of CLL cells. Leuk Res. 2010 ; 34 (248-249): 234-9.

24. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V, Duarte Pérez Y. Diagnóstico por citometría de flujo de paciente con leucemia linfoide crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2020 [cited 19 Sep 2021] ; 36 (4): e1244. Available from: http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1244.

25. Guevara NM, Jaramillo PE, Rendón J, Gaviria LM. Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. Acta Med Colomb [revista en Internet]. 2014 [cited 19 Oct 2020] ; 39 (2): [aprox. 3p]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-24482014000200009&script=sci_abstract&tlng=es.

26. Ríos Tamayo R. Factores pronósticos consolidados y emergentes en el mieloma múltiple [Tesis]. España: Universidad de Granada; 2016. [cited 19 Oct 2020] Available from: https://hera.ugr.es/tesisugr/26514631.pdf.

27. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple mieloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol [revista en Internet]. 2003 [cited 23 Sep 2020] ; 121: 749-57. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.

28. Villarrubia Lor MB. Valoración de un nuevo índice pronóstico internacional en pacientes con mieloma en dos áreas de salud [Tesis doctoral]. San Juan Alicante: Universidad Miguel Hernández. Departamento de Medicina Clínica; 2017. [cited 19 Oct 2020] Available from: http://dspace.umh.es/handle/11000/4901.

29. Chicano Lavilla M. Estudio de metilación en los genes CDH1, P15, P16 y BIK en pacientes afectos de mieloma múltiple [Tesis doctoral]. Barcelona: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona; 2017. [cited 19 Oct 2020] Available from: https://www.tdx.cat/handle/10803/458532#page=1.

30. Bermudo C, Cruz Cárdenas M, Cortés M, Fernández M, Martínez-Brúc C, Pérez Surribase D, et al. Valor diagnóstico del cociente de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero en las gammapatías monoclonales de significado incierto. Rev Lab Clin [revista en Internet]. 2012 [cited 19 Oct 2020] ; 5 (3): [aprox. 5p]. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-valor-diagnostico-del-cociente-cadenas-S1888400812000025.

31. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, Martínez Trillos A, Royo C, Navarro A, et al. Initial clinic biological characteristics and follow-up data of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): A retrospective analysis of a series of 364 cases. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia [revista en Internet]. 2014 [cited 19 Oct 2021] ; 14: s129-30. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/ab

s/pii/S2152265014002110.

32. Alvarado Ibarra M, Mena Zepeda V, Nava Villegas L, Estrada Domínguez P, Alcivar Cedeño LM, Martínez Ríos A. Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños. Rev Hematol Mex [revista en Internet]. 2019 [cited 19 Sep 2021] ; 20 (3): 210-23. Available from: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92555.

33. González Gascón I. Nuevas aportaciones de la hibridación in situ fluorescente y el estado mutacional del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas para predecir el curso clínico de los pacientes con leucemia linfocítica crónica [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018. [cited 19 Oct 2020] Available from: https://eprints.ucm.es/id/eprint/50166/.