

β_2 -microglobulina como marcador tumoral en hemopatías malignas crónicas de estirpe linfoide: aspectos moleculares, analíticos y semiológicos

β_2 -microglobulin as a tumor marker in chronic malignant blood diseases of lymphoid lineage: molecular, analytical and semiological aspects

Pedro Sánchez Frenes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2088-3723>

Pedro Javier Sánchez Sánchez² <https://orcid.org/0000-0002-3227-1708>

Julio Dámaso Fernández Águila³ <https://orcid.org/0000-0002-1944-443X>

María de Jesús Sánchez Bouza⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1443-8161>

¹Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

²Centro Provincial de Genética Médica. Cienfuegos, Cuba.

³Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pedrosf@jagua.cfg.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El uso de biomarcadores en la práctica clínica revolucionó los criterios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de enfermedades oncológicas. Uno de ellos, la β_2 -microglobulina, es utilizada en malignidades hematológicas crónicas de estirpe linfoide.

Objetivo: Identificar los aspectos moleculares, analíticos y semiológicos de la β_2 -microglobulina en el contexto clínico del síndrome linfoproliferativo crónico.

Métodos: Se realizó revisión de la literatura en inglés y español, a través de los sitios web PubMed, SciELO y el motor de búsqueda Google Académico de artículos publicados en los últimos diez años sobre la temática.

Conclusiones: La β_2 -microglobulina es un péptido pequeño que integra las moléculas del sistema HLA. Varios tipos de inmunoensayos son utilizados para su cuantificación en suero, plasma, orina y otros fluidos biológicos. Sus niveles elevados sugieren la presencia de un problema de salud, pero no indican el diagnóstico de ninguna enfermedad específica. Su utilidad clínica como marcador tumoral no está consensuada para todas las enfermedades que conforman el síndrome linfoproliferativo crónico. En el mieloma múltiple y en la leucemia

linfoide crónica se utiliza en su pronóstico y estadiamiento; mientras que para los linfomas existe pluralidad en el uso clínico de esta prueba de laboratorio.

La β_2 -microglobulina constituye una molécula promisoría para el manejo del cáncer, no solo como marcador tumoral, sino también como posible diana terapéutica.

Palabras clave: marcador tumoral; β_2 -microglobulina; síndrome linfoproliferativo crónico; hemopatías malignas.

ABSTRACT

Introduction: The use of biomarkers in clinical practice has revolutionized diagnostic, prognostic and therapeutic criteria for oncological diseases. One of them, β_2 -microglobulin, is used in chronic hematological malignancies of lymphoid origin.

Objective: To analyze molecular, analytical and semiological aspects of β_2 -microglobulin in the clinical context of chronic lymphoproliferative syndrome.

Method: A literature review was carried out, in English and Spanish, through the PubMed and Scielo websites and the Google Scholar search engine of articles published in the last 10 years on the subject.

Conclusions: β_2 -microglobulin is a small peptide that integrates the molecules of the HLA system. Several types of immunoassays are used for its quantification in serum, plasma, urine and other biological fluids. Its elevated levels suggest the presence of a health problem, but do not indicate the diagnosis of any specific disease. Its clinical utility as a tumor marker is not agreed upon for all the diseases that make up the chronic lymphoproliferative syndrome. In multiple myeloma and chronic lymphoid leukemia, it is used in its prognosis and staging, while for lymphomas there is a plurality in the clinical use of this laboratory test. β_2 -microglobulin is a promising molecule for cancer management, not only as a tumor marker, but also as a possible therapeutic target.

Keywords: tumor marker; β_2 -microglobulin; chronic lymphoproliferative syndrome; malignant blood diseases.

Recibido: 06/11/2022

Aceptado: 27/02/2023

Introducción

La β_2 -microglobulina (β_2 -M) es una molécula incorporada en la práctica clínica, relativamente reciente. Un aumento de su nivel sérico se describe en diferentes trastornos que presentan alguna alteración en la regulación de la respuesta inmune, afecciones renales y en neoplasias hematológicas, entre otras condiciones.^(1,2)

Como marcador tumoral (MT), este analito se ha probado como herramienta clínica para dar respuesta a una serie de interrogantes relacionadas con la presencia del cáncer, por ejemplo, la localización, extensión y agresividad del tumor, el estadiamiento de la enfermedad, la selección de la conducta a seguir, la evaluación de la respuesta al tratamiento, el pronóstico y posible evolución de la enfermedad; y así como para detectar las recaídas.^(3,4,5,6)

De forma específica, en ciertas hemopatías malignas de origen linfoide, este MT se ha relacionado con el volumen y la agresividad del tumor. Aunque, en este sentido, falta consenso de su uso clínico, sobre todo en los linfomas.^(7,8,9,10,11)

Se deben considerar las potencialidades que presenta la β_2 -M para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de células sanguíneas de linaje linfoide, así como la introducción continua en la práctica clínica de nuevos MT. Se realiza la presente investigación con el objetivo de analizar los aspectos moleculares, analíticos y semiológicos de la β_2 -M en el contexto clínico del síndrome linfoproliferativo crónico.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en los idiomas inglés y español, a través de los sitios web PubMed, SciELO y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos diez años sobre β_2 -M como MT en el síndrome linfoproliferativo crónico. Las palabras clave empleadas fueron: β_2 -microglobulina, marcador tumoral, síndrome linfoproliferativo crónico.

Se elaboró un análisis y resumen de la bibliografía. Se seleccionaron los aspectos más importantes referidos al tema.

Análisis y síntesis de la información

Aspectos moleculares de la β_2 -M

La β_2 -M es un péptido globular pequeño descubierto en 1968 por *Berggård* y otros en la orina de pacientes con síndrome de Wilson e intoxicación crónica por cadmio. Esta molécula está codificada en el cromosoma 16 y es sintetizada en todas las células, principalmente por los

linfocitos T citotóxicos. Se encuentra en la superficie de las células corporales que constan de núcleos (con excepción de los trofoblastos) y en muchos fluidos biológicos como el suero, la orina, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido sinovial.^(1,7)

La β 2-M posee una región no transmembrana que contiene una estructura molecular distintiva llamada dominio de la superfamilia constante 1 de las inmunoglobulinas, que comparte con otras moléculas de la inmunidad adaptativa incluyendo el Complejo Mayor de Histocompatibilidad clases I y II.^(1,11)

De esta forma, la β 2-M integra las moléculas heterotrímeras del sistema HLA (siglas del inglés *Human Leukocyte Antigens*) de la clase I. Estas moléculas totalmente ensambladas constan de tres componentes: las cadenas pesadas α (α 1, α 2, α 3), la β 2-M, y un péptido antigénico. La expresión de estos tres componentes es altamente dependiente para la estabilidad de dichas moléculas en las membranas celulares.^(12,13)

La conformación nativa de la β 2-M es cónica. Su estructura primaria está constituida por una cadena polipeptídica de 100 aminoácidos. Existen dos residuos de triptófanos imprescindibles para mantener la estructura y la función molecular. De la misma manera, una sustitución de aspartato por asparagina en la posición 76 convierte a la molécula termodinámicamente inestable (fig. 1).^(1,12)

Fuente: Elaborado a partir de las referencias 1 y 12.

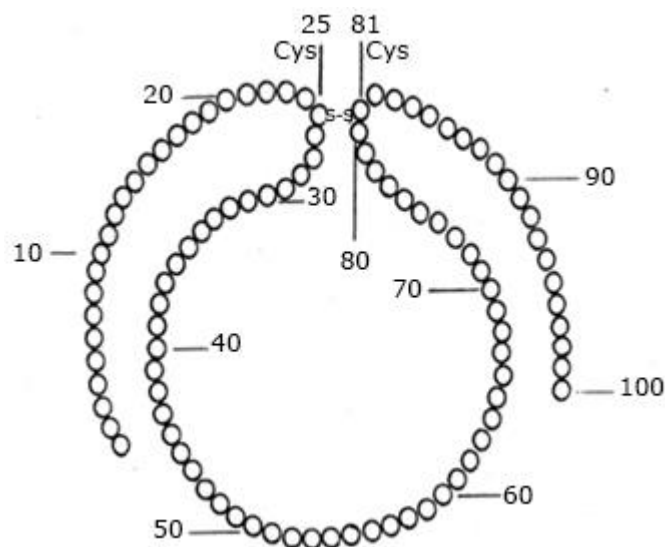


Fig. 1 - Estructura molecular de la β 2-microglobulina.

Su estructura secundaria presenta siete cadenas beta u hojas plegadas, las cuales forman una regularidad estructural presente en el nivel terciario de las proteínas conocida como estructura supersecundaria tipo emparedado o sándwich.^(1,12)

Dicha disposición conformacional aparece al crearse una estructura cruzada cuando se separan dos porciones por giros de la propia cadena. que se unen por un puente disulfuro entre los aminoácidos 25 y 81 (fig. 1). Esta distribución trae como consecuencia la creación de bolsones hidrofóbicos interiores que resultan imprescindibles para la función biológica de la molécula. Dicha estructura terciaria es homóloga a la del dominio CH3 de la inmunoglobulina G.⁽¹⁾

Estas características estructurales de la β 2-M condicionan sus propiedades físico-químicas más sobresalientes. Dentro de ellas se pueden mencionar el bajo peso molecular (1800 daltons), el punto isoeléctrico entre 5,4 y 5,7, el contenido de 16 % de nitrógeno, la ausencia de grupos sulfidrilos libres y el comportamiento migratorio en la zona de las β globulinas en el proteinograma electroforético.^(1,12,14)

Función biológica de la β 2-M

Los linfocitos constituyen el principal sitio de síntesis de la β 2-M; pequeñas cantidades son liberadas de forma constante al torrente sanguíneo. Su formación se encuentra influenciada por la presencia de interferón α .^(1,14)

Debido a su peso molecular, esta molécula es filtrada rápidamente por los glomérulos renales y reabsorbida un 99,9 % en el túbulo proximal mediante receptores específicos. Una pequeña cantidad, menos de 100 microgramos en 24 h, se encuentra en la orina de individuos sanos.⁽¹⁾

La función biológica de la β 2-M aún se ha dilucidado de forma completa. Se reconoce que juega un papel fundamental en la estabilidad de las moléculas HLA en la superficie de las células, imprescindible para la presentación de los antígenos y su reconocimiento por las células inmunes.^(1,7)

Además, esta molécula está relacionada con la regulación funcional de la supervivencia, la proliferación, la apoptosis y la metástasis de células cancerosas. En efecto, se ha comprobado que la β 2-M puede inducir la expresión de las interleuquinas IL-6, IL8 y IL10 en diferentes tipos de células, regular la expresión del factor de la hormona de crecimiento, y coordinar la interacción entre las citoquinas y sus receptores. Parecido a un típico factor oncogénico, la β 2-M es capaz de estimular el crecimiento y progresión de varios tipos de cáncer.⁽¹⁾

En metástasis óseas, la β 2-M permite a las células tumorales continuar la síntesis y el depósito de proteínas en el tejido. El crecimiento y la migración de células madre mesenquimales pudieran ser promovidos por la sobreexpresión de la β 2-M, condicionada por

la fosforilación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en respuesta a la acción de la IL-6 y del factor de crecimiento del endotelio vascular. La β 2-M también se reconoce como un factor inductor de la apoptosis en las células tumorales de varios tipos de linfomas, leucemias y mieloma.⁽¹⁾

En relación con esto, la β 2-M constituye una molécula promisoría como posible diana terapéutica para el manejo del cáncer, y abre nuevas perspectivas para su utilización como modulador de la actividad del sistema inmune, el cáncer y el envejecimiento.

Aspectos analíticos de la β 2-M

La β 2-M se encuentra en el organismo en dos formas: ligada y libre. En la forma ligada está localizada en la membrana celular de todas las células nucleadas, y la forma libre se encuentra en el suero y en la orina de individuos sanos. Los niveles de β 2-M son constantes en muchas células.^(1,7)

Su cuantificación en esos fluidos y en el LCR, ha demostrado resultar un instrumento útil en muchos campos de la investigación. Para ello se han utilizado diferentes métodos de laboratorio como la inmunodifusión radial simple, según el método de Mancini y la inhibición de la linfoxicidad. Además, en la actualidad existen diferentes métodos más simples y automatizables como el Radioinmunoensayo (RIA por sus siglas en inglés *Radioimmunoassay*), el Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA por sus siglas en *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*), el inmunoensayo nefelométrico y los métodos turbidimétricos.^(3,4,7)

En la mayoría de los laboratorios clínicos se utiliza el método de inmunoturbidimetría, por no requerir equipos de laboratorio especiales. Este ensayo emplea como principio básico el enturbiamiento, que se produce por la reacción antígeno anticuerpo, a partir de la precipitación de la β 2-M presente en la muestra por la unión de anticuerpos policlonales unidos al látex. Esta suspensión de partículas provoca una reducción de la intensidad de la luz al pasar a través de ella, la cual es medida como luz residual transmitida.⁽⁷⁾

Para estos ensayos se deben considerar la bibliografía genérica y las recomendaciones que los fabricantes de “los diagnosticadores” ofrecen como garantía para el aseguramiento de la calidad de las mediciones en el laboratorio.^(6,7)

En este sentido, se debe considerar, para la fase analítica, la presencia en la muestra de sustancias interferentes como ciertos fármacos, anticuerpos monoclonales heterófilos y exceso de inmunoglobulina IgM (macroglobulinemia de Waldenström), de hemoglobina libre, de lípidos, de bilirrubina o el efecto de prozona por niveles de β 2-M que excedan en varios órdenes de magnitud el rango dinámico de la técnica.^(6,7)

Aspectos semiológicos de la β 2-M

La concentración sérica de la β 2-M depende, en forma fundamental, de la renovación de la membrana celular (tasa de síntesis o de liberación hacia la reserva sérica), y de la velocidad de eliminación por el riñón. Sus niveles elevados en sangre u orina son indicativos de que existe un problema de salud, pero no es diagnóstica o específica de ninguna enfermedad concreta.^(1,11)

De esta manera, un aumento de su concentración sérica se ha encontrado en diferentes desórdenes que presentan alguna alteración en la regulación de la respuesta inmune, en neoplasias, en disfunción hepática o renal, artritis, amiloidosis, enfermedades infecciosas, entre otras condiciones (fig. 2).^(1,12,14,15)

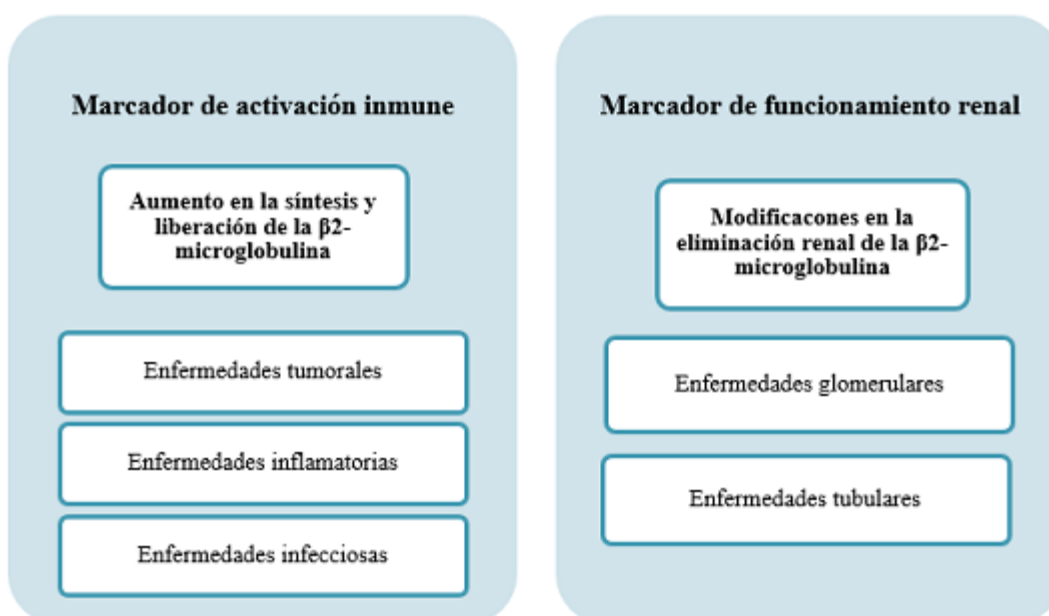


Fig. 2 - Valor semiológico de la β 2-microglobulina (β 2-M).

La β 2-M fue identificada, en un primer momento, como marcador de daño renal. Sus niveles anormales en la orina y en el suero pueden indicar desórdenes en la filtración y en la reabsorción renal y contribuir a diferenciar la disfunción glomerular de la tubular. También ayuda a establecer el pronóstico de la evolución del paciente trasplantado renal (fig. 2).⁽¹⁾

Mediciones séricas de la β 2-M se consideran útiles en el manejo clínico de la artritis reumatoide, el *lupus* eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn, el síndrome de Sjögren, la miastenia gravis y otras enfermedades de etiología autoinmune.^(7,11)

Así mismo, niveles patológicos de β 2-M se encuentran en una gran variedad de infecciones virales. Dentro de estas se destacan las producidas por el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el virus linfotrópico de células T humanas y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En pacientes infectados con VIH se ha utilizado para monitorear la progresión

de la enfermedad y como marcador de la terapia antirretroviral.^(11,14)

En la pandemia de la COVID-19, el nivel sérico elevado de β 2-M se identificó como un indicador temprano de severidad de la infección por SARS-CoV-2 y se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

Utilidad clínica de la β 2-M en el síndrome linfoproliferativo crónico

Como marcador tumoral la cuantificación de la β 2-M es útil para determinados tipos de cáncer de células sanguíneas. Sus niveles constituyen un reflejo de la actividad de la enfermedad y del crecimiento tumoral. Estos ofrecen información de utilidad clínica referida a la detección precoz, el diagnóstico, el pronóstico, el diagnóstico precoz de recidivas, el seguimiento y la monitorización del tratamiento. De forma específica, los niveles de β 2-M en suero; se han utilizado para diferentes propósitos en ciertas hematopatías malignas de estirpe linfoide como el MM, la leucemia linfocítica crónica (LLC) y los linfomas.^(2,7)

Estas enfermedades conforman el síndrome linfoproliferativo crónico, grupo heterogéneo de trastornos de origen clonal, que afecta las células linfoides, los linfocitos T (linfocitos T citotóxicos, linfocitos T colaboradores y linfocitos natural killer), los linfocitos B o las células plasmáticas, y que tiene en común la proliferación de células linfoides, con tendencia a invadir los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea y sangre periférica, causada por alteraciones de los protooncogenes y/o genes supresores que otorgan de ventaja proliferativa al clon tumoral.⁽¹⁶⁾

Cada una de estas enfermedades poseen características morfológicas inmunofenotípicas y particulares. Por ello, para establecer un diagnóstico certero, es necesario utilizar estudios morfológicos, inmunológicos y moleculares en sangre periférica y en el tejido afectado.^(8,9,10,16)

Mieloma múltiple

En el mieloma múltiple (MM) la β 2-M se utiliza como factor independiente, capaz de predecir la supervivencia y reflejar la actividad de la enfermedad. Valores bajos en suero se correlacionan con una menor proliferación tumoral y con bajo porcentaje de células tumorales capaces de infiltrar la médula ósea. Por el contrario, valores elevados son indicativos de mal pronóstico. De esta manera, está consensuado la inclusión de los niveles de esta molécula para el estadiaje de la enfermedad.^(8,17)

Para el diagnóstico de MM se utilizan criterios consensuados. Dentro de ellos cabe destacar los criterios de *Durie y Salmon* (citado por *Macías y otros*)⁽¹⁶⁾ y, más reciente, los criterios

diagnósticos del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG siglas del inglés *International Myeloma Working Group*).⁽¹⁸⁾ Ninguno de ellos incluye la cuantificación sérica de β 2-M.

La masa tumoral en el MM se ha intentado correlacionar con diversas clasificaciones por estadios. Durante el final del siglo pasado, en 1975, se describió la de *Durie y Salmon*. En 2005 se estableció, por el IMWG, el Sistema Internacional de Estadaje (ISS por sus siglas del inglés *International Staging System*). Este, que mantiene su vigencia hasta el presente, ha servido como plataforma para nuevas clasificaciones como la ISS-revisado (ISS-R).⁽¹⁹⁾

La masa tumoral en el MM de *Durie y Salmon*, se fundamenta en la localización y extensión del mieloma, a la vez que correlaciona variables clínicas con la masa tumoral. Se apoya en la cifra de hemoglobina, los niveles de inmunoglobulina en sangre y orina, la dosificación de calcio sérico y la presencia o no de lesiones osteolíticas. Además, incluye una subclasificación, A o B, de acuerdo con los niveles de creatinina sérica.⁽¹⁶⁾

El estadiamiento por el ISS se basa en la carga tumoral y utiliza los niveles de β 2-M y los de albúmina en suero. Este sistema organiza la enfermedad en tres estadios según la supervivencia global.^(8,18,19) En esta clasificación, los niveles β 2-M por encima de 3,5 mg/L se correlacionan con un aumento de carga tumoral y con fallo renal, mientras que la reducción de los niveles de albúmina está relacionada con un aumento de citoquinas que se producen en el microambiente medular.⁽¹⁹⁾

En los últimos años se han reconocido nuevos factores pronósticos como el nivel de IL-6, la proteína C reactiva, la actividad proliferativa de las células plasmáticas y las alteraciones cromosómicas. Diferentes herramientas diagnósticas como el estudio citogenético convencional (cariotipo) y la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, siglas del inglés *fluorescent in situ hybridization*), se utilizan para el diagnóstico, la evaluación de riesgos y el control de la enfermedad durante el tratamiento.^(8,17,20,21)

Leucemia linfocítica crónica

La utilización de la β 2-M, en la leucemia linfocítica crónica es más reciente. Se incorporó para pronosticar el curso de esta enfermedad junto a otros marcadores, teniendo en cuenta la relación entre los niveles de esta sustancia con la respuesta al tratamiento y la supervivencia libre de eventos.⁽²²⁾

El diagnóstico de la LLC se fundamenta en la información que proporcionan las manifestaciones clínicas, la morfología y el estudio del inmunofenotipo. En 2008 el Grupo de Trabajo Internacional en LLC (IWCLL, siglas del inglés *International Working CLL*) estableció

los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad, en los cuales tampoco se incluyen los niveles de $\beta 2$ -M.^(23,24)

Los pacientes con LLC presentan un pronóstico en extremo variable. Hay enfermos que necesitan recibir tratamiento desde el momento del diagnóstico, mientras que otros permanecen asintomáticos o nunca serán tratados en el curso de su evolución. Por lo tanto, los marcadores pronósticos son importantes para predecir el curso clínico, además de aportar un mejor conocimiento de la biología de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

Es fundamental que, el pronóstico de esta enfermedad se establezca al considerar los estadios clínicos de la enfermedad. Por ello están consensuados dos sistemas de etapificación, el de *Rai* (citado por *Macías* y otros)⁽¹⁶⁾ y el de *Binet*.⁽²⁵⁾

El sistema de estadiamiento de *Rai*, más utilizado en países de Norteamérica, cuenta de cinco estadios, 0, I, II, III y IV; simplificado con posterioridad en tres estadios, riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto, con diferencias pronósticas significativas y con utilidad para las decisiones terapéuticas.^(16,25) Por otra parte, el sistema de estadificación de *Binet* clasifica a los pacientes en tres estadios, A, B y C; de acuerdo con la cantidad de grupos de ganglios linfáticos afectados.^(16,20) Ambos sistemas no incluyen los niveles séricos de $\beta 2$ -M. Sin embargo, en los últimos 20 años se ha producido una revolución en los criterios para establecer el pronóstico de esta enfermedad, con la introducción de factores clínicos, analíticos, biológicos, genéticos, y moleculares. De esta manera, existen un gran número de biomarcadores que añaden información pronóstica a los sistemas de *Rai* y *Binet*.^(24,26,31)

Dentro de ellos, los niveles elevados de $\beta 2$ -M se relacionan con pobre respuesta al tratamiento, estados avanzados de la enfermedad y con supervivencia evento libre más pobre. Además, se incluye en este grupo, el estado mutacional del gen que codifica la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV) y la presencia de delección del brazo corto del cromosoma 17 (del 17p) y/o mutaciones de gen supresor de tumores p53 (TP53).^(20,22,26)

Con estos nuevos marcadores se conformó el índice de pronóstico internacional de la LLC (CLL-IPI), el cual combina esos parámetros genéticos, bioquímicos y clínicos en un modelo pronóstico que permite discriminar a los pacientes en cuatro subgrupos en función de la supervivencia global a cinco años (riesgo bajo, intermedio, elevado y muy elevado).⁽²⁷⁾

Linfomas

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos.

Clásicamente los linfomas se clasifican en dos grandes grupos: la enfermedad de Hodgkin (LH), que constituye entre el 15 al 20 % de los casos y los linfomas no Hodgkin (LNH) que representan mayoría.⁽²⁸⁾

Estas enfermedades tienen una gran variabilidad biológica. Los LNH constituyen un grupo muy heterogéneo de tumores del sistema linfoide. Se subdividen en casi 30 variantes que dependen del tipo de célula linfoide implicada en la proliferación maligna.⁽³⁴⁾ Mientras que los LH, se clasifican, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en dos grupos: LH clásico (CD15+, CD20-, CD30+, CD45-) y LH linfocítico nodular (CD15-, CD20+, CD30-, CD45+). El primer grupo se subdivide en cuatro tipos: LH esclerosis nodular, LH predominio linfocítico, LH celularidad mixta y LH depleción linfocítica.⁽¹⁶⁾

El diagnóstico, tanto del LNH como el LH, es siempre histopatológico y requiere una biopsia quirúrgica adecuada de un ganglio periférico, con el objetivo de evaluar la arquitectura general y el tipo celular.^(16,28)

Para clasificar por estadios clínicos a los linfomas, se utiliza el sistema según Ann Arbor de la extensión tumoral. Este divide a la enfermedad en cuatro estadios según estén afectadas una o más regiones linfáticas por arriba o debajo del diafragma, afectación linfática a ambos lados del diafragma o afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos. Cada estadio es clasificado como A o B, según la ausencia o presencia de síntomas constitucionales y como E para describir la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático.⁽¹⁶⁾

Diferentes factores pronósticos se han utilizado en el LNH. Dentro de ellos, los niveles séricos del receptor soluble de la IL-2, la actividad de la timidina quinasa, la proteína C reactiva y la ferritina. En adición los niveles en el suero de β 2-M también se han asociado con el pronóstico en los pacientes aquejados de LNH y LH.^(29,30)

Sin embargo, la utilización clínica de la β 2-M en estas enfermedades se ha limitado en la selección de la conducta terapéutica. El nivel de esta sustancia ha sido utilizado para decidir el comienzo de nuevos ciclos de quimioterapia, cuando todavía la masa tumoral es pequeña, aumenta así la probabilidad de conseguir una segunda remisión. Las evidencias en tal sentido son escasas y contradictorias.⁽²⁹⁾

Pocas investigaciones son concluyentes acerca de la utilidad clínica de la β 2-M en estas enfermedades, no obstante, en algunas se evidencia que, los niveles de esa sustancia, pueden ser útiles para decidir conducta terapéutica y establecer pronósticos del curso de la enfermedad.^(11,30,31,21,33,34,35)

Hasta el momento de redactar esta revisión, la β 2-M no ha sido incluida en los modelos de pronóstico de los linfomas, con excepción de los foliculares. Este hecho se encuentra relacionado por varios factores, que los autores del presente trabajo consideran que se debe a la heterogeneidad de los métodos analíticos para cuantificar la β 2-M, a la diversidad de los valores de referencia establecidos 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 de linfoma, un valor superior a 3 mg/L de β 2-M en el suero, es considerado como un factor de mal pronóstico, con un riesgo de 1,58 de muerte, de progresión de la enfermedad u otro evento adverso. Aunque otros estudios fijan ese valor mayor o igual a 4,0 mg/L.^(34,35)

Consideraciones finales

La β 2-M constituye una molécula promisoría para el manejo del cáncer, no solo como MT, sino también como posible diana terapéutica. Su valor semiológico como biomarcador está consensuado para ciertas enfermedades. Como MT en las hemopatías malignas crónicas de estirpe linfóide, se destaca su uso para el pronóstico y estadiaje en el MM y la LLC. No obstante, se requieren nuevas investigaciones para definir su utilidad en los linfomas.

Referencias bibliográficas

1. Li L, Dong M, Wang XG. The implication and significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative multifunctional regulator. Chin Med J. 2016;129:(4):448-55. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176084>
2. Rubio González T. Genética del cáncer. La Habana: Ciencias Médicas; 2021. [acceso 01/12/2021] Disponible en: http://www.bvs.cu/libros/genetica_cancer/inidice_p.htm
3. García Foncillas J. Marcadores tumorales. En: Balcells. La clínica y el laboratorio. 23 ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 773-89.
4. Lee P, Jain S, Bowne WB, Pincus MR, McPherson R. Diagnosis and management of cancer using serologic and tissue tumor markers. McPherson R, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23^{ed} Philadelphia: Saunders Elsevier; 2017; [acceso 01/12/2021]p. 20-31. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978032329568000012>
5. Campuzano Maya G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Med Lab. 2010;16:411-

45.

6. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2018.09.002>
7. Roche Diagnostics. Tina-quant β 2-Microglobulin. B2MG. Order information. Indianápolis; 2018. [acceso 01/12/2021] Disponible en: [https://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/fe_d8d5c9826920bac12575c5003498b2/\\$FILE/B2MG-2-c5-201903.pdf](https://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/fe_d8d5c9826920bac12575c5003498b2/$FILE/B2MG-2-c5-201903.pdf)
8. Grupo Cooperativo para el estudio de Gammapatías monoclonales de Castilla y León. Hematoguía Mieloma. Castilla; 2020. [acceso 01/12/2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/36251844/Grupo_Cooperativo_para_el_Estudio_de_Gammapat%C3%ADas_Monoclonales_de_Castilla_y_Le%C3%B3n
9. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Guía Nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico. 4 ed. Madrid; 2020. [acceso 01/12/2021]. Disponible en: <https://www.sehh.es/445-documentos/guias/123336-guia-nacional-de-leucemia-linfatica-cronica-y-linfoma-linfocitico>
10. Asociación Castellana Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía de Linfomas. 2020- [acceso 05/11/2022]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/445-documentos/guias/122408-guia-de-linfomas>
11. Gazapoa E, Gazapob RM, Caturlab A; Fundación Jiménez Díaz. Utilidad clínica de la determinación de beta-2-microglobulina. Madrid: Abbott Científica; 2007. [acceso 01/12/2021]. Disponible en: <http://files.sld.cu/medicinainterna/files/2009/07/beta-2-microglobulina.pdf>
12. Ladanza MG, Silvers R, Boardman J, Smith HI, Karamanos TK, Debelouchina GT, *et al.* The structure of a β 2-microglobulin fibril suggests a molecular basis for its amyloid polymorphism. Nat Commun. 2018 Oct 30;9(1):4517. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06761-6>
13. Pérez Martín O, Vega García I. Inmunología en el humano sano. La Habana: Ciencias Médicas; 2017. 7-15. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros/inmunologia_humano_sano/epub_inmunologia_sano.htm
14. Conca W, Alabdely M, Albaiz F, Foster MW, Alamri M, Alkaff M, *et al.* Serum β 2-microglobulin levels in Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Another prognosticator of disease severity? PLoS ONE. 2021;16(3):e0247758. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247758>

15. Molina Romero M, Laserna Mendieta EJ, Varo Sánchez GM, Alonso Cerezo MC, Orera Clemente M. Oncología personalizada: principales biomarcadores en el pronóstico y tratamiento de tumores sólidos. *Rev Lab Clín.* 2019;12(3):e1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2018.11.001>
16. Macías Abraham CM, Garrote Santana H, Forrellat Barrios M, Svarch E, Agramonte Llanes OM, Serrano Mirabal J, et al. Enfermedades hematológicas. La Habana: Ciencias Médicas; 2019. p. 225-32. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/enfermedades-hematologicas-diagnostico-y-tratamiento/>
17. Martínez Sánchez L, Álvarez Hernández L, Ruiz Mejía C, Villegas Álzate J. Utilidad del cariotipo y la citometría de flujo en el mieloma múltiple. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter.* 2018 [acceso 01/12/2021];34(3). Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/913>
18. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-57.
19. Ríos Tamayo R. Factores pronósticos consolidados y emergentes en el mieloma múltiple [tesis doctoral]. España: Universidad de Granada; 2016. [acceso 09/01/2021]. Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/26514631.pdf>
20. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: SAH; 2019. [acceso 09/01/2021]. Disponible en: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Guia_2019-completa.pdf
21. 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. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rfc/article/view/74595/73885>
22. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.02.005>
23. González García S, Lavaut Sánchez K. Leucemia linfoide crónica: aspectos citogenéticos y moleculares. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter.* 2021 [acceso 20/10/22];37(2):e1332. Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1332>

24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report of the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 Guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-56. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>
25. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
26. 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*. 2019 -[acceso 19/09/2021];20(3):210-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92555>
27. Mora Raya A. Nuevos marcadores biológicos para el diagnóstico y pronóstico de la Leucemia Linfática Crónica. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2019. [acceso 19/09/2021]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/669840#page=1>
28. Montserrat Costa E. Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica. En: Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 17 ed. Barcelona: Saunders Elsevier; 2012. p.1592-619.
29. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, Suzuki T, Ishiyama Y, Ishii Y, et al. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leuk Res*. 2015:S0145-2126(15)30368-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.08.016>
30. Días 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. [acceso 19/09/21]. Disponible en: <https://repositorio.upeu.edu.pe/handle/20.500.12840/1260>
31. Gupta G, Ghalaut VS, Lokanathan V, Sharma P. Prognostic significance of serum Beta 2 Microglobulin in Non-Hodgkin Lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 10):x9. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx653.010>
32. 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. [acceso 19/09/2021]. Disponible en: <https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/5637>
33. Quintero Sierra Y, Teruel Herrero A, Hernández Padrón C, Concepción Fernández Y, Romero González A, Macía Pérez I. Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes

adultos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2019. [acceso 19/09/2021];35(3):a_1027.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000300006

34. Yoo C, Yoon DH, Suh C. Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor. Blood Res 2014;49:148-53.

35. Shang Y, Fu X, Chang Y, Li Y, Zhang M. B2 microglobulin is a novel prognostic marker of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Sci Rep. 2018;8(1):12907. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31212-z>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Pedro Javier Sánchez Sánchez.

Curación de datos: María de Jesús Sánchez Bouza.

Análisis formal: María de Jesús Sánchez Bouza.

Investigación: Pedro Javier Sánchez Sánchez, Pedro Sánchez Frenes

Metodología: María de Jesús Sánchez Bouza

Supervisión: María de Jesús Sánchez Bouza

Validación: Julio Dámaso Fernández Águila, Pedro Sánchez Frenes.

Visualización: Pedro Sánchez Frenes y María de Jesús Sánchez Bouza

Redacción–borrador original: Pedro Javier Sánchez Sánchez,

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