

Una nueva prueba de función renal

Dr. Jesús Carlos Briones Garduño*, Dr. Manuel Antonio Díaz de León Ponce,[†]
Dr. Hervey Loiseau Avin,[‡] Dr. Carlos Gabriel Briones Vega[§]

RESUMEN

Introducción: En 1926 se propuso la depuración de creatinina como indicador de la función renal, que utilizamos en la actualidad en pacientes agudos. En 1968 se aisló de la orina de pacientes con enfermedad de Wilson, caracterizada por daño tubular proximal la beta 2 microglobulina (B₂MG), un polipéptido de bajo peso molecular, que se incrementa en situaciones por disminución de la filtración glomerular, lo que la hace de gran utilidad en la detección de disfunciones tubulares proximales.

Objetivo: Presentar los resultados de la determinación de la (B₂MG), y su correlación con la depuración de creatinina en pacientes obstétricas con insuficiencia renal aguda.

Material y métodos: Se diseñó un estudio prospectivo, comparativo y transversal a través de una serie de 29 casos y se contrastó con 40 controles. Se procedió a la cuantificación y al cálculo de la depuración de creatinina según la técnica descrita. Así mismo la determinación en suero de (B₂MG) con la técnica de Inmunoensayo, Vidas, BioMeriëux México.

Resultados: Obtuvimos una correlación lineal negativa con $r = -0.72$, una sensibilidad de 93% y una especificidad de 100 %.

Conclusiones: La (B₂MG) en el diagnóstico de IRA, además de ser rápido es confiable, muestra una alta sensibilidad y especificidad.

SUMMARY

Introduction: In 1926 was proposed creatinine clearance as an indicator of kidney function, we use at present in patients acute. In 1968 was isolated from the urine of Wilson, characterized by proximal tubular damage disease patients the Beta 2 (MGB₂) microglobulin, a polypeptide low molecular weight, this increase is verifiable in situations by the glomerular filtration decrease, what makes useful in the detection of tubular dysfunctions proximal.

Objective: Presented the results of the determination of beta 2 microglobulin and its correlation with creatinine clearance in obstetric patients with renal failure acute.

Material and methods: A prospective, comparative study was designed and cross-cutting of a series of 29 cases and contrasted with 40 controls. Is proceeded to the quantification and calculation of the creatinine debugging according the technique described originally with creatinine UP calculation by vol/Min. Likewise, peripheral blood samples were taken to make the determination serum Beta 2 Microglobulin with the technique of immunoassay, Lives, BioMeriëux Mexico (ELFA: Enzyme Linked fluorescent Assay).

Results: Using the formula for the linear correlation coefficient obtained a correlation refusal with $r = -0.72$, has a 93% sensitivity and specificity of the 100% according to the calculation using the table of 2 x 2.

Conclusions: Beta 2 microglobulin the diagnosis of be fast is reliable, because it shows a high sensitivity and

* Jefe de la Unidad de Investigación, Profesor de Postgrado Escuela Superior de Medicina IPN, Coordinador de la Maestría en Investigación Clínica, Fundador y Coordinador de la Especialidad en Medicina Crítica en Obstetricia de la Facultad de Medicina UAEM, Ex Secretario de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía y Coordinador del Programa de Actualización Médica Continua.

[†] Investigador Asociado, Profesor de la Maestría en Investigación Clínica, Profesor adjunto de Medicina Crítica en Obstetricia de la Facultad de Medicina UAEM, Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía y Profesor permanente del Programa de Actualización Médica Continua.

[‡] Investigador Asociado, Profesor Coordinador de la Academia de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina UAEM, Miembro activo de la Federación Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia (FLASOG), Miembro activo de la Asociación Médica Canadiense (AMC), Miembro activo de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y Profesor permanente del Programa de Actualización Médica Continua de la Academia Mexicana de Cirugía.

[§] Investigador Asociado, Profesor de la Asignatura de Ginecología y Obstetricia, Profesor adjunto de Medicina Crítica en Obstetricia de la Facultad de Medicina UAEM, Gineco-Obstetra Subespecialista en Medicina Materno fetal y Profesor permanente del Programa de Actualización Médica Continua de la Academia Mexicana de Cirugía.

Palabras clave: (B_2 MG), insuficiencia renal aguda, depuración de creatinina.

INTRODUCCIÓN

Durante la Primera Guerra Mundial, se observó que soldados con estado de choque por heridas graves y/o lesión muscular por machacamiento extenso, evolucionaban con anuria y posteriormente fallecían. Fue hasta 1941 cuando Bywaters y Beall identificaron clínicamente la insuficiencia renal aguda como (Crush Syndrome) o «síndrome de machacamiento», al notar que durante los bombardeos a Londres, en aquellas personas atrapadas bajo los derrumbes aparecía alteración, y fue a partir de la década de los años cincuenta que se reconoció su asociación con diversos trastornos clínicos con alteraciones circulatorias o sustancias «nefrotóxicas». Desde entonces se reconoció como dato cardinal del diagnóstico, la reducción del filtrado glomerular, y la disminución en la capacidad de depuración como resultado de las alteraciones en la función tubular.

Para identificar tempranamente la alteración de la función renal existen métodos de depuración de sustancias endógenas, que cuantifican con exactitud el filtrado glomerular, tales como:

- Depuración de inulina
- 125-iothalamato
- Ácido etileno-diamino-tetraacético de cromo (Cr-EDTA)
- Ácido dietileno-triamino-pentaacético (^{99}TC -DTPA)

Se había considerado a la depuración de inulina como la prueba prototipo, sin embargo por su costo, riesgo y tiempo de realización ha sido eliminada de la práctica clínica, utilizando en la actualidad a la depuración de creatinina como el estándar de oro. La creatinina fue descubierta por Liebig en 1847 y desde entonces fue considerada como el marcador de la filtración glomerular, debiéndose considerar que tiene un metabolismo no constante, tanto en su producción como en su excreción, ya que dependen de la edad, el sexo y la función hepática y renal. En 1926, Reheberg propuso la depuración de creatinina como indicador de la función renal, que utilizamos en la actualidad en pacientes agudos. Cabe señalar que en 1975 Cockcroft y Gault dieron a conocer una fórmula para determinar la depuración de creatinina utilizada en pacientes crónicos, la cual está basada en la edad, sexo, peso y creatinina sérica.

specificity and promises to become the standard of gold.

Key words: Beta 2 microglobulin, acute renal failure, creatinine debugging.

En el individuo normal, la creatinina se excreta fundamentalmente mediante la filtración glomerular. Por este motivo, la depuración de creatinina endógena se considera demostrativa de la cuantía del volumen de filtración glomerular. El concepto de depuración renal asume que una parte de la sangre que pasa por el riñón es depurada completamente de un soluto determinado; se expresa en mL de plasma depurado por minuto. Se acepta como normal un valor de 100 mL/min para una persona con 1.73 metros cuadrados de superficie corporal. Las cifras por debajo de este valor indican una reducción de la filtración glomerular y reflejan patología renal. Los valores inferiores a 60 mL/min son indicativos de insuficiencia renal moderada, niveles de 15 mL/min reflejan insuficiencia renal importante. Los valores tan bajos como de 5 a 7 mL/min determinan la presencia de síndrome urémico y comprometen la vida del paciente. Una desventaja de esta prueba es que su precisión está limitada debido a que en la medida que el filtrado glomerular disminuye, la secreción de creatinina aumenta, por lo que el valor de la creatinina sérica disminuye. Así, la excreción de creatinina es mucho mayor que el volumen filtrado, lo que resulta en una sobreestimación del filtrado glomerular. Una determinación más precisa del filtrado glomerular se puede realizar mediante la determinación de la depuración de beta 2-microglobulina, inulina, DTPA o EDTA. Desafortunadamente, estas determinaciones no se emplean de modo rutinario.¹⁻⁶ Las fórmulas que en la mayoría de los libros se dan a conocer, son las que se utilizan para determinar el índice de falla renal, ya que la excreción de sodio es la fracción de este catión en la orina que se depura por el riñón, y por esa razón no es un índice, sino una fórmula matemática en la cual mEq y mL/min que multiplican y que dividen se anulan y el resultado se da en porcentaje; en cambio en el índice, esta conclusión matemática no se cumple. El valor de la fracción de excreción de sodio siempre debe ser menor de 1% y la excreción del sodio en orina de 24 horas nunca debe ser mayor de 40 mEq/L, ya que si esto acontece indica lesión tubular por disminución de su reabsorción, sin contar qué puede suceder cuando se utilizan diuréticos o la ingesta de sal es mayor de lo normal. La fracción excretada de sodio es una de las prue-

bas funcionales más importantes debido a su interrelación con la función tubular; la reabsorción de este catión depende de la integridad funcional tubular y se considera que cuando un paciente elimina más de 40 mEq/L en orina de 24 h (en ausencia de efecto por diuréticos) es que existe lesión por isquemia o toxicidad que es la base fisiopatológica de la necrosis tubular. En 1968 Berggard y Bearn aislaron de la orina de pacientes con enfermedad de Wilson, caracterizada por daño tubular proximal la beta 2 microglobulina (B_2MG), que es un polipéptido de bajo peso molecular (aproximadamente 11.8 kd), de alrededor de 100 aminoácidos, y no contiene hidratos de carbono asociados en su molécula. Es sintetizada en todas las células nucleadas del organismo, y forma parte de la cadena liviana del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-1), siendo importante en el proceso de reconocimiento celular, es filtrada por el riñón y reabsorbida por el túbulo contorneado proximal. El incremento en los niveles plasmáticos de B_2MG , es verificable en dos situaciones: una, por disminución de la filtración glomerular, lo que la hace de gran utilidad en la detección de disfunciones tubulares, y por lo tanto se puede utilizar precisamente para monitorear dicha función, por ejemplo en pacientes obstétricos o en lactantes con sepsis, y dos, por el aumento en la síntesis, como ocurre en patologías en las que el sistema inmunológico está involucrado como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, mieloma múltiple, linfoma de células B, y en algunas infecciones virales y neoplásicas, donde la determinación cuantitativa de esta molécula se puede hacer

bajo el método ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) VIDAS beta 2 Microglobulina, bioMérieux, con valores de referencia de 0.8 a 2.19 mg/L.

El objetivo de la presente comunicación es presentar los resultados de la determinación de la beta 2 microglobulina y su correlación con la depuración de creatinina en pacientes obstétricas con insuficiencia renal aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se diseñó un estudio prospectivo, comparativo y transversal a través de una serie de 29 casos y se contrastó con 40 controles.

Grupo 1 (Casos)

- Se conformó por pacientes hospitalizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México, con diagnóstico de insuficiencia renal aguda documentada a través de una depuración de creatinina menor a 25 mL/min; de éstas, veintisiete (27) se corroboró que la padecían y dos (2) se clasificaron como disfunciones renales (de acuerdo con esta prueba).

Grupo 2 (Controles)

- Se conformó por 40 pacientes embarazadas sin patología previa o concomitante que se les dio seguimiento en la consulta externa del mismo hospital a través del programa de atención prenatal, con la determinación de exámenes de laboratorio que incluyeron creatinina y urea sérica con las técnicas convencionales, y la beta 2 microglobulina con la técnica de Inmunoensayo, Vidas, BioMérieux México (ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay).
- El estudio se realizó bajo consentimiento informado, y el protocolo fue autorizado por el Comité de Enseñanza, Investigación y Bioética del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

Cuadro I. Casos de IRA.

	Beta 2 microglobulina	Depuración de creatinina
Media	7.4	13.0
Desviación estándar	6.7	6.6

n = 27 P < 0.05

Cuadro II. Casos de IRA comparados con controles sanos.

Beta 2 microglobulina	Casos n = 27	Controles n = 40	Depuración de creatinina	Casos n = 27	Controles n = 40
Media	7.4	2.0	Media	13.0	138.5
Desviación estándar	6.7	1.6	Desviación estándar	6.6	24.9

p < 0.001

- Se procedió a la cuantificación y al cálculo de la depuración de creatinina según la técnica descrita originalmente con el cálculo de UP de creatinina por vol/min. Así mismo, se tomaron muestras de sangre periférica para hacer la determinación en suero de beta 2 microglobulina con la técnica ya antes mencionada.

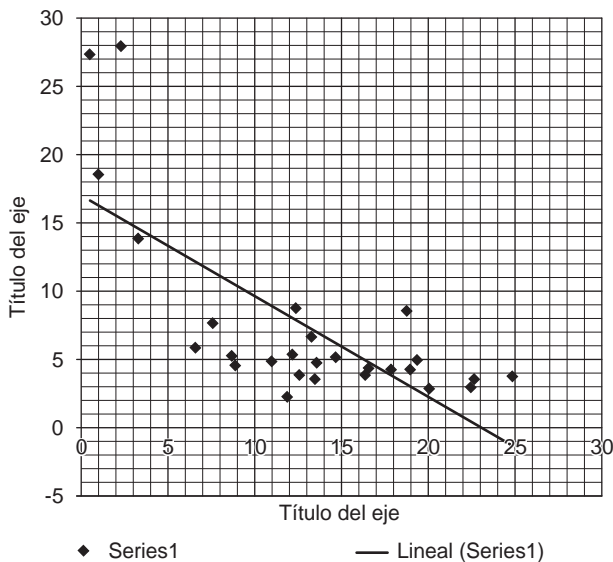


Figura 1. Gráfico de curva de regresión. Sobre el eje de abscisas depuración de creatinina y sobre eje de coordenadas valores de beta 2 microglobulina.

RESULTADOS

- En el *cuadro I* se expresan los valores promedio de beta 2 MG y depuración de creatinina del grupo en estudio.
- En el *cuadro II* se expresan los valores promedio de beta 2 MG y depuración de creatinina del grupo en estudio y el grupo control.
- Utilizando la fórmula para el coeficiente de correlación lineal, obtuvimos una correlación negativa con $r = -0.72$ expresado en la *figura 1*.
- Esta prueba con el grupo analizado tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 100% de acuerdo al cálculo mediante la tabla de 2 x 2.

DISCUSIÓN

En nuestro país García GER y cols. demostraron correlación entre FeNa y beta 2 microglobulina en lactantes con insuficiencia renal aguda y síndrome de choque (r de Pearson de 0.79 con $p < 0.001$). En nuestro grupo de trabajo Meneses y cols. mostraron en pacientes obstétricas que tanto la depuración de creatinina como la beta 2 microglobulina son pruebas que demuestran la IRA, considerando que es probable que la beta 2 microglobulina, además de confirmar el diagnóstico de falla renal, puede plantear un pronóstico de gravedad en pacientes críticamente comprometidas.^{7,8}

El grupo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) desarrolló una definición de consenso (Italia 2002)

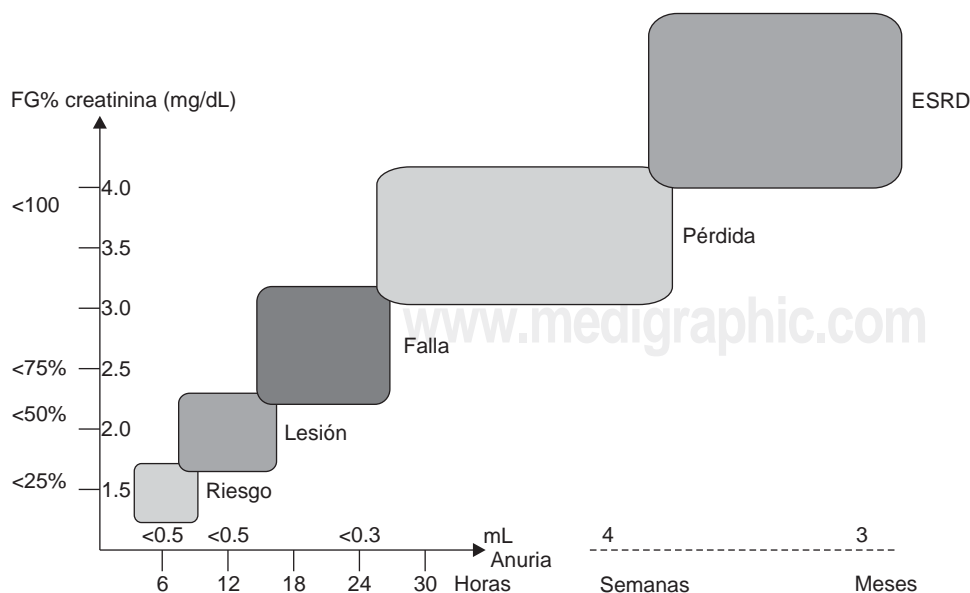


Figura 2. Esquema de RI-FLE modificado por Briones-Díaz de León.

Tabla III. Las pruebas de función renal más utilizadas en nuestro medio.

	Fórmula	Normal	Anormal
DCr =	$\frac{\text{UCr mg/dL} \times \text{V mL/min}}{\text{PNa mEq/L} \times \text{V mL/min}}$	120 a 140 mL/min	< 10 mL/min
FENa =	$\frac{\text{PNa mEq/L} \times \text{V mL/min}}{\text{PNa mEq/L} \times \text{DCr mL/min}} \times 100$	0.3 a 1%	> 2%

DCr = Depuración de creatinina FENa = Fracción excretada de sodio.

Depuración de creatinina = $140 - \text{edad (años)} \times \text{Peso (Kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica}$ para las mujeres, el resultado se multiplica por 0.85.

Cockcroft y Gault dieron a conocer una fórmula para determinar la depuración de creatinina utilizada en pacientes crónicos

En: Fundamentos de insuficiencia renal aguda. Díaz de León PM, Briones GJC, Meneses CJ.

Editorial DEMSA 2008 ISBN 9686 25 2215.¹

bajo el acrónimo de RIFLE, para clasificar la disfunción renal en: Risk, Injury, Failure, Loss y ESKD, en relación a tres variables; filtrado glomerular, creatinina sérica y volúmenes urinarios. Algunos autores como Hoste et al y Uchino et al. utilizando los criterios de riesgo, lesión y falla de acuerdo a RIFLE, al encontrar asociación con la mortalidad, los recomiendan como factores predictivos. La base diagnóstica (figura 2), se establece con niveles de creatinina sérica (Cr) y de filtrado glomerular (FG). Estos criterios, según estos autores, permiten establecer comparaciones entre las distintas series de pacientes,⁹ nosotros no estamos de acuerdo en basarse en estos criterios para establecer diagnóstico en pacientes críticos.

CONCLUSIONES

Reiteramos que en el diagnóstico de insuficiencia renal aguda, o disfunción renal como proponen denominarla, en pacientes agudos se deben utilizar las pruebas funcionales, y además, proponemos esta prueba novedosa que tiene tres ventajas: es rápida, barata y no es necesario esperar y cuantificar el gasto urinario, ya que existe un número considerable de pacientes con variedad oligo-anúrica en los que se retrasaría el diagnóstico a través del cálculo de la depuración de creatinina y en cambio con la beta 2 microglobulina el diagnóstico además de ser muy rápido es confiable, ya que muestra una alta sensibilidad y especificidad y promete convertirse en el estándar de oro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz de León PM, Briones GJC. Pruebas de laboratorio y gabinete en el diagnóstico de la insuficiencia renal agu-

da. En: Díaz de León PM, Briones GJC, Meneses CJ. *Fundamentos de Insuficiencia Renal Aguda*. Distribuidora y Editora Mexicana SA de CV; México 2008:151-163.

2. Mullally S, Wilkinson R, O'Donoghue D, Bakran A, et al. The National Service Framework for Renal Services Part Two: Chronic Kidney Disease, *Acute Renal Failure and End of Life Care*, Department of Health NHS, London. 2005.
3. National Kidney Foundation. *Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease*. 2000.
4. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update. *Am J Kidney Dis* 2000;37(1):Suppl 1,p.S137.
5. Leyva JR, Álvarez AC, López MMG. Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por la fórmula de Cockcroft-Gault y depuración de creatinina. *Rev Med IMSS* 2004;42(1):5-10.
6. Díaz de León PM. Insuficiencia Renal Aguda. En: *Medicina Crítica Diagnóstico y Terapéutica*. México, DEM S.A de C.V. 2001.
7. Meneses CJ, Briones VCG, Moreno SA, Amezcua CMA, Anaya TFJ, Mújica HM, Díaz de León PM, Briones GJC. B-2 microglobulina como marcador de IRA en pacientes obstétricas. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007;21(2):63-66.
8. García GER, Olvera HC, Moreno GJ, Bonilla AB, Radio R, Navarro TS, Méndez NI. Insuficiencia renal aguda y estado de choque: comparación entre FENa y B2-m. *Rev Mex Pediatr* 1986;53(1):61-68.
9. Cruz VG, Cruz LC, Sánchez MJ, Estrada AC. Insuficiencia renal aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Revisión Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009; 23(2):89-93.

Correspondencia

Dr. Jesús Carlos Briones Garduño
Unidad de Investigación en Medicina Crítica,
Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini»
Instituto de Salud del Estado de México.
Paseo Toluca esquina Matamoros, sin número.
Colonia Universidad 50130
Teléfono y Fax: 01 722 219 46 25
Correo electrónico: drcarlosbriones@hotmail.com