

11237  
2es  
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



"VALORES DE REFERENCIA DE BETA 2  
MICROGLOBULINA URINARIA EN RECIEN  
NACIDOS DE PRETERMINO SANOS"

**TESIS DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL  
RECONOCIMIENTO UNIVERSITARIO EN  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :  
DR. JUAN MANUEL AGUINIGA RAMIREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. MIGUEL CAMARILLO VALENCIA

MEXICO, D. F.

1985.

FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INDICE:**

<b>I.- DATOS GENERALES</b>	<b>1</b>
<b>II.- DISEÑO DE INVESTIGACION</b>	<b>2</b>
<b>III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>5</b>
<b>IV.- RAZONAMIENTO DEL TRABAJO</b>	<b>6</b>
<b>V.- HIPOTESIS</b>	<b>7</b>
<b>VI.- MATERIAL Y METODOS</b>	<b>8</b>
<b>VII.- ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>10</b>
<b>VIII.- RUTA CRITICA</b>	<b>11</b>
<b>IX.- REQUERIMIENTO ETICO</b>	<b>12</b>
<b>X.- RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>XI.- DISCUSION</b>	<b>29</b>
<b>XII.- CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>XIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>32</b>

**I.- DATOS GENERALES:**

**1.- TITULO DEL PROYECTO:**

"VALORES DE REFERENCIA DE BETA 2 MICROGLOBULINA URINARIA EN RECIEN NACIDOS DE PRETERMINO - SANOS"

**2.- OBJETIVO:**

Determinar valores de referencia de Beta 2 microglobulina urinaria en recién nacidos pretérmino sanos en un grupo de niños internados en el Hospital de GinecoObstetricia No.3 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## II.- DISEÑO DE INVESTIGACION:

### 1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

En el feto existe circulación sanguínea renal filtración glomerular y función tubular, pero en niveles muy bajos. La orina se elabora a partir de la 12a. semana de gestación por medio de las nefronas funcionales, pero inmaduras y en vías de desarrollo.

El asa de Henle funciona hacia la 14a. semana y conduce a una producción de orina decreciente a pesar de que el índice de filtración glomerular va aumentando.

Cualitativamente el riñón del infante de pretérmino no parece capaz de llevar a cabo todas las funciones. Cuantitativamente, sobretodo si se le compara con el niño mayor o adulto; los riñones tienen una capacidad limitada para responder con prontitud a las exigencias anormales (1).

En el estudio de la función renal del neonato podemos mencionar como útil para estudiar la función glomerular: depuración de creatinina, inulina etc., - como pruebas de función proximal: la reabsorción tubular máxima de glucosa, la excreción de sulfofenotaleina, la glucosuria y la aminoaciduria, como pruebas para valorar el transporte tubular distal, la osmolaridad urinaria, densidad urinaria y excreción de bicarbonato (2), cuyos valores se han encontrado

bajos sugiriendo mejor función tubular que glomerular que potencialmente puede resultar en un desequilibrio glomerulotubular (3).

En el paciente lactante ultimamente se ha dado utilidad a la determinación de B2 microglobulina en la lesión tubular temprana de la insuficiencia renal aguda, habiéndose ya determinado los valores de referencia en muestra única de orina (4).

En el recién nacido de pretérmino sano hasta la fecha no se han realizado estudios concluyentes para establecer valores de referencia de B2 microglobulina en orina.

#### BETA 2 MICROGLOBULINA (B2m)

La B2m es una proteína, libre de carbohidratos con peso molecular de 11800 dalton (5). Esta compuesta de 100 aminoácidos con un puente disulfuro entre su cadena apreciándose entre la secuencia y la estructura tridimensional una similitud con las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (5-7).

En adultos sanos la B2m se sintetiza en promedio a razón de 95 mcg/h/kg, liberándose de las superficies celulares de 150-200 mgs día (8,9). Por su pequeño tamaño, la B2m difunde libremente al espacio intra y extravascular sin penetrar al intracelular, es libremente filtrada a través de la membrana basal glomerular siendo reabsorbida casi en el 99.9% en el tubo proximal y la concentración urinaria es de menos de -

350 mcg/l (9,10) sin depender del gasto urinario.

La concentración sérica de B2m en adultos sanos varía con la edad y sexo (11). El incremento en la concentración sérica de B2m puede ser debida a una reducción de la filtración glomerular, a un aumento de la síntesis o ambos. El incremento de la excreción urinaria refleja en primer lugar un defecto tubular proximal.

Por lo ya comentado, la B2m parece ser el parametro de laboratorio más confiable y específico de disfunción tubular proximal, sabiendose ya que en presencia de tubulopatias existe deficit de reabsorción tubular e incremento urinario de la B2m (12).

Los reportes en la literatura son escasos en lo referente a la cinética renal de las B2m urinaria en el recién nacido sano habiendo algunos estudios cualitativos buscando su utilidad como indicador de maduración tubular renal y de disfunción renal (13-16).

En determinaciones previas de valoración de la función renal en el neonato con hipoxia e hiperbilirrubinemia se determinó un incremento en la concentración sérica de la B2m y en la excreción de la B2m urinaria indicando que en este periodo la capacidad de transporte tubular proximal es más vulnerable que el funcionamiento glomerular en presencia de estas patologías (17-19).

### III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Aunque se conocen los valores de referencia - en el lactante de B2m urinaria, no existen en México valores de referencia en el recién nacido pretérmino que muy probablemente sean diferentes debido a la immadurez renal, dato que es muy importante para poderlo comparar en un futuro en neonatos en que se sospeche patología renal como en la secundaria a hiperbilirrubinemia y asfixia.

#### IV.- RAZONAMIENTO DEL TRABAJO:

- 1.- En el recién nacido pretérmino existe dese -  
quilibrio glomerulotubular el cuál mejora --  
conforme aumenta la edad postnatal.
- 2.- Se conocen los valores de referencia de B2m-  
urinaria en el lactante sano pero no la del-  
recién nacido pretérmino sano.
- 3.- Por lo tanto se desconoce si el nivel es --  
igual o mayor que la del lactante.

**V.- HIPOTESIS:****HIPOTESIS NULA**

"No hay diferencia entre los valores de referencia de B2m urinaria entre el lactante y recién nacido pretérmino sano."

**HIPOTESIS ALTERNA:**

"Los niveles de B2m urinaria en el recién nacido pretérmino sano son mayores que la del lactante".

## VI.- MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio se realizó en el servicio de prematuros del Hospital de GinecoObstetricia No 3 - IMSS entre los meses de agosto y septiembre de 1985.

Se incluyeron 50 niños, con diagnóstico de pretérmino-sano a los cuáles se les recolecto muestra unica urinaria.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Recién nacido pretérmino sano, sin antecedentes de patología materna durante el embarazo.
- 2.- Parto eutócico.
- 3.- Edad gestacional entre 32 y 37 semanas.
- 4.- Peso al nacer entre 1.5 y 2.7 Kg.

### CRITERIOS NO INCLUSION:

- 1.- Antecedentes de embarazo patológico.
- 2.- Patología materna durante el embarazo.
- 3.- Parto distócico.
- 4.- Edad gestacional menor de 32 y mayor de 37 semanas
- 5.- Peso al nacer menor de 1.5 y mayor de 2.7 Kg.
- 6.- Apgar menor de 7 al 1er y al 5o minuto.
- 7.- Silverman mayor de 2 al 1er y 5o minuto.
- 8.- Ausencia de uresis.

### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Sospecha en el recién nacido de infección de vias urinarias o sepsis.
- 2.- Pacientes que cumplan los criterios de inclusión - pero que durante su estancia hospitalaria han de -

sarrollado ictericia o bien patología respiratoria o cualquier otra complicación.

3.- Pacientes con muestra contaminada.

#### METODO DE ESTUDIO:

Una vez admitido el paciente al protocolo de estudio, se colectó orina durante una sola micción para la determinación de B2m urinaria, mediante bolsa esteril-colectora.

La determinación de B2m urinaria se realizará mediante titulación cuantitativa por inmunoensayo enzimático competitivo, utilizando reactivo de Phadezyn, Beta 2 Microglobulin Test, Pharmacia Diagnostic (20).

Las muestras colectadas se procesarán en laboratorio clínico, Quinto piso, Hospital General Centro Médico "la Raza".

Las orinas detectadas como ácidas serán inmediatamente llevadas a pH de 6 al igual que las orinas detectadas como alcalinas para evitar la degradación de B2m, utilizando Hcl al 1 N e Hidróxido de sodio al 1 N en forma respectiva.

#### RECOLECCION DE DATOS.

Se llevará a efecto mediante hojas de recolección de datos donde se anotara: nombre, servicio, edad gestacional y días de vida extrauterina así como el valor de B2m urinaria.

**VII.- ANALISIS ESTADISTICO:**

Los valores obtenidos se someteran a pruebas de tendencia central y de dispersión, para calcular la media, desviación estandar y error estandar de la media.

**VIII.- UTA CRITICA:**

El trabajo se programó para ser realizado-- en el transcurso de tres meses, de los cuáles el primer mes fué para revisión de bibliografía y elaboración de protocolo, el segundo para recolección de -- muestras y el último mes para análisis estadístico - y estructuración del trabajo para su publicación.

**IX.- REQUERIMIENTO ETICO:**

\* Desde el punto de vista ético, como no se trata de ningún procedimiento invasivo, ni -- que signifique riesgo para el niño, no se juzga necesario solicitar autorización materna.

## I.- RESULTADOS:

El presente estudio se llevó a efecto en el --- servicio de Prematuros del Hospital de GinecoObs tetricia No. 3, IMSS, entre los meses de agosto y - octubre de 1985. Se estudiaron 50 pacientes; 35 -- del sexo masculino y 15 del sexo femenino, rela - ción 2.3:1 con una edad de  $7.96 \pm 7.15$  días.

Para su estudio se dividió a los pacientes en - dos grupos:

Grupo I.- Formado por 15 neonatos pretérmino sa nos del sexo femenino con una edad de  $8.6 \pm 6.6$ - días, mostrándose las variables de peso, edad ges - tacional y valores de B2m urinaria en la tabla 1

Grupo II.- Formado por 35 neonatos pretérmino - sanos del sexo masculino con una edad de  $7.6 \pm - 7.43$  días, mostrándose las variables de peso, edad gestacional y valores de B2m urinaria en la ta - bla 2.

La B2m urinaria se distribuye en ambos grupos - tanto en las mujeres como en los hombres de la - muestra en forma asimétrica estando la moda en - los valores bajos. Gráficas 1-3.

No hay correlación entre el Apgar al minuto y - a los 5 minutos y la B2m urinaria en los datos - de la muestra, debido quizá a que están muy uni - formes los datos del Apgar.

TABLA # 1

## Sexo Femenino

No. Control	Edad Gest.	APGAR	Peso gr	Edad (dias)	B2m urinaria
6	37	7-8	2225	3	8000
7	35	7-8	1900	10	1743
8	35	7-8	1600	13	6500
11	36	8-9	2250	4	4100
12	34	7-9	1600	14	7250
15	37	7-8	2450	10	1025
16	36	8-9	2400	4	1850
18	35	7-8	1600	14	5250
19	36	8-9	2400	1	4200
24	36	7-9	2350	2	2300
25	36	8-9	1650	21	1200
37	37	8-9	2000	2	1600
39	36	7-8	1900	11	915
45	36	7-9	1500	1	9800
46	36	8-9	1750	19	2200

TABLA # 2

## Sexo Masculino

No. Control	Edad Gest.	APGAR	Peso gr	Edad (dias)	R2m urinaria
1	36	7-8	1525	1	7000
2	36	7-8	1700	14	8250
3	36	7-9	2400	6	4100
4	35	8-9	2300	7	6250
5	36	8-9	2400	9	3045
9	32	8-8	1850	21	5300
10	34	8-9	1800	13	7750
13	37	8-9	2400	2	2800
14	37	7-8	2450	3	2375
17	35	7-9	2000	9	2250
20	37	7-8	2375	3	5250
21	37	8-9	2225	8	2000
22	37	8-9	2025	2	1100
23	36	7-8	2400	1	1220
26	32	7-8	1550	12	15500
27	32	7-8	1850	28	5300
28	35	7-8	1740	20	10500
29	35	7-9	1825	1	1500
30	36	8-8	1450	28	2120
31	36	7-7	1800	18	9150
32	35	7-8	1525	6	1200
33	32	7-9	1650	5	4250

TABLA # 2

No. Control	Edad Gest	APGAR	PESO gr	Edad (dias)	B2m urinaria
34	37	7-9	2460	1	4800
35	35	7-9	1850	5	9000
36	36	8-9	1675	7	8350
38	36	8-9	2075	7	5900
40	34	7-9	2025	2	7950
41	36	7-8	2475	2	3200
42	35	8-9	2200	1	3700
43	35	8-9	1825	5	3100
44	32	7-9	1650	1	3700
47	34	8-9	1800	2	5400
48	34	8-9	1675	7	15000
49	35	7-8	2000	9	1900
50	37	8-9	2675	3	7119

TABLA # 3

EDAD GESTACIONAL					
	N	$\bar{X}$	$\sigma_x$	$\sum XY$	Coef. correl.
M	15	35.86	0.833	20682	0.2875
H	35	35.14	1.593	65423	0.3209
T	50	86.10	1.439	86105	0.3452

M = mujeres.

H = hombres.

T = total.

TABLA # 3 b

PESO

	N	$\bar{x}$	$\sigma_x n-1$	$\sigma_{xy}$	coef. correl.
M	15	1971.6	346.52	$1.0864 \times 10^8$	0.4005
H	35	1989.2	337.73	$3.5979 \times 10^8$	0.3426
T	50	1984	336.93	$4.6844 \times 10^8$	0.3429

M= mujeres

H= hombres

T= totales.

TABLA # 3 c

EDAD( dias)					
	N	$\bar{x}$	lx	xy	coeficiente correl.
M	15	8.6	6.68	4338	0.2394
H	35	7.68	7.43	1651	0.2294
T	50	7.96	7.15	2085	0.1067

M= mujeres

H= hombres

T= totales

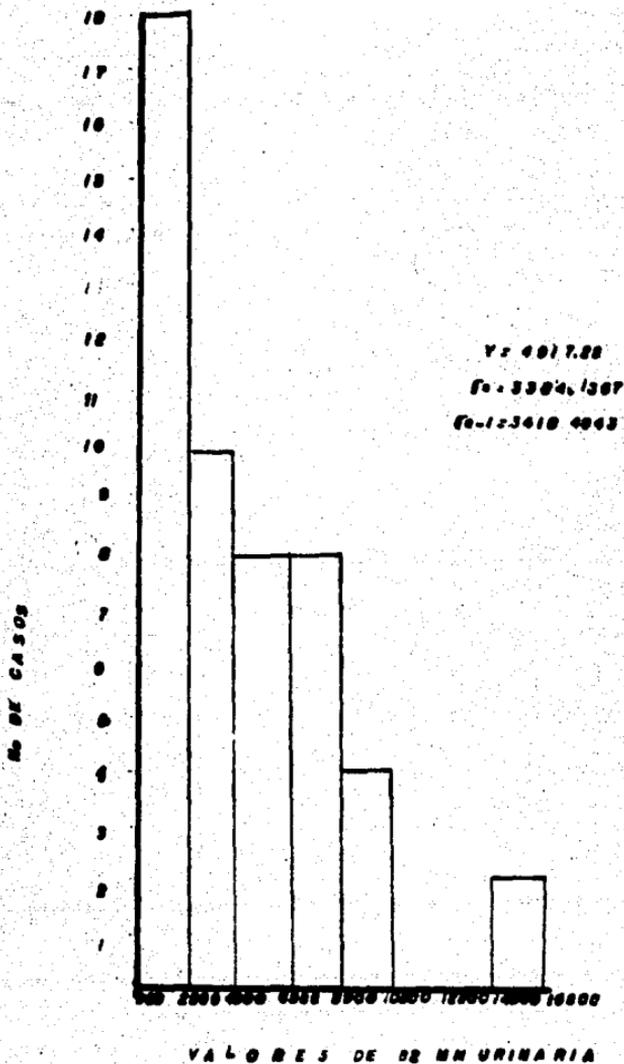
TABLA # 4

	PRETERMINOS	TERMINO	LACTANTES
$n$	50	50	100
$\bar{x}$	4917.29	1293.8	148.4
$\sigma_{n-1}$	3418.49	1150.5	41.8

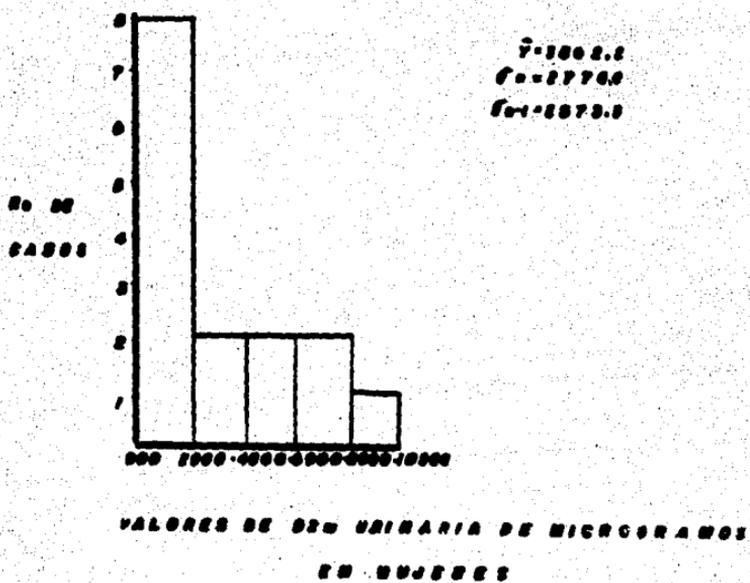
$n$  = Número de casos.

$\bar{x}$  = media.

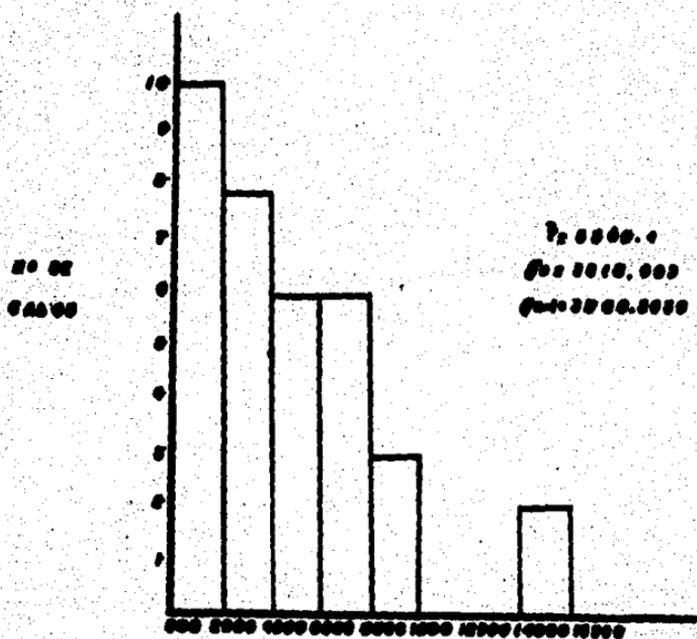
GRAFICA No 1



GRAFICA No 2



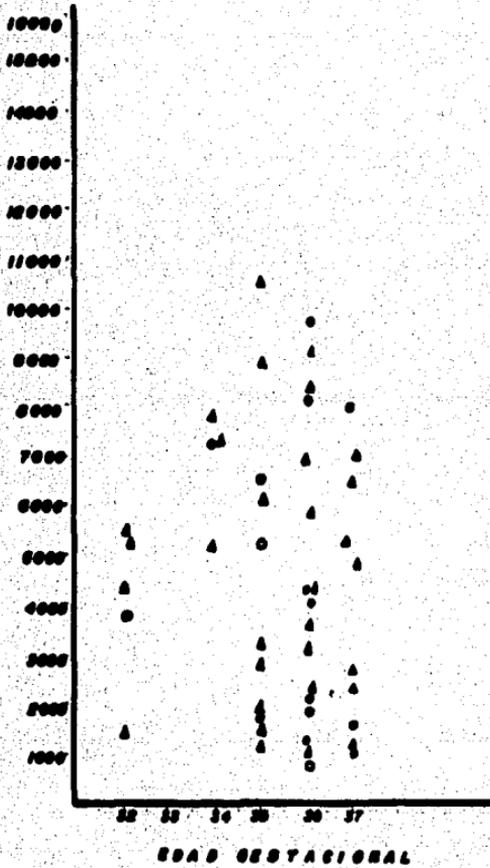
**GRAFICA No 3**



**VALORES DE CONCENTRACION EN MICROGRAMOS**

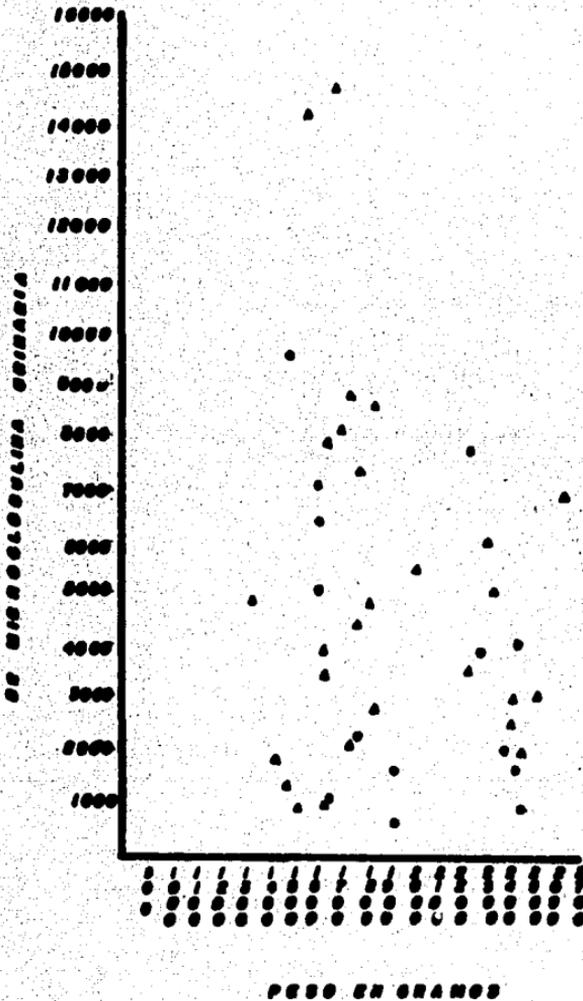
## GRAFICA No 4

○ MUJERES N. 25 00000 Q. 20 00000 Q. 150 000000  
 ▲ MUJERES N. 25 1400 Q. 21 0700 Q. 101.00000



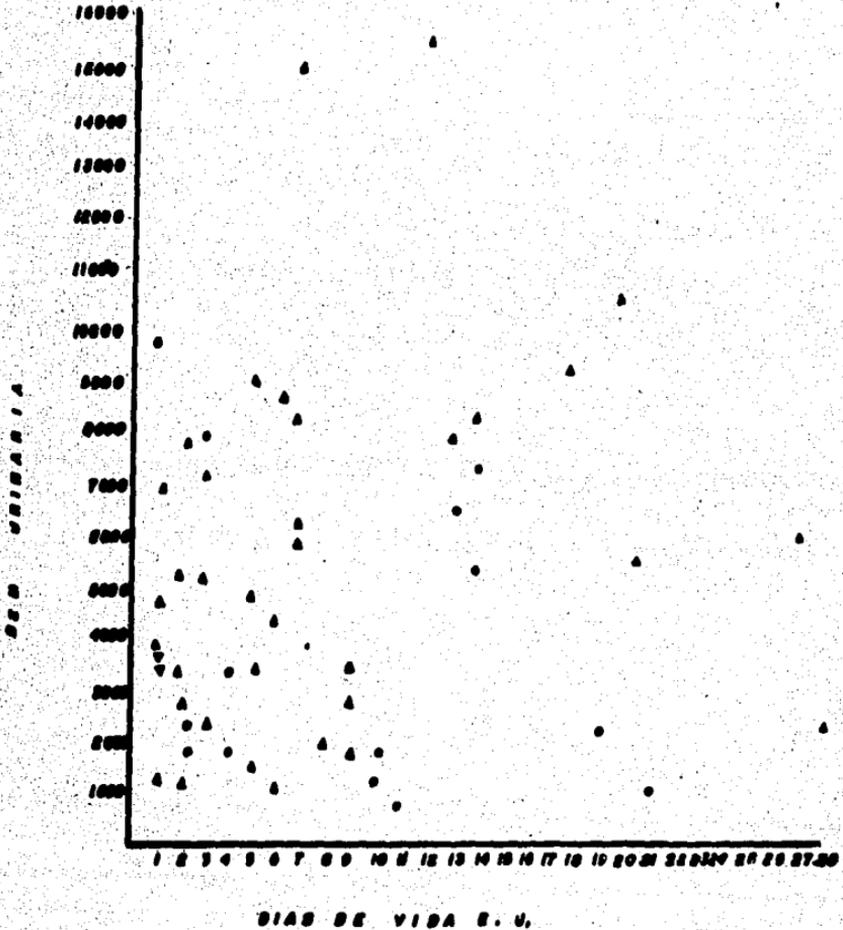
GRAFICA No 5

O MUJERES  $\bar{X} 107,50$   $S=234,775$   $n=600021$   
 A HOMENES  $\bar{X} 100,25$   $S=232,870$   $n=2337,730$



GRAFICA No 6

O MUJERES  $\bar{x}$  2.0,  $S=0.4000$   $Cv=10.009737$   
 A HOMBRAS  $\bar{x}$  7.00,  $S=7.0242$   $Cv=127.0311$



Al examinar la correlación estadística que existe entre la B2m urinaria y las demás variables se empleo la formula donde  $xy$  son los productos de las variables en cuestión con la B2m en cada individuo,  $\bar{x}$  es la media de la variable,  $\bar{y}$  es la media de la B2m,  $n$  es la cantidad de individuos;  $\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 / (n - 1)}$  es la desviación standar de la variable (según la formula  $\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$ ) y  $\sqrt{\sum (y - \bar{y})^2 / (n - 1)}$  es la desviación standar de B2.

Los resultados se muestran en la tabla 3.

En el grupo I se realizó correlación entre la edad gestacional y B2m encontrandose un coeficiente de correlación de 0.2875, con una "t" Student no significativa. La correlación entre peso y B2m mostró un coeficiente de correlación de 0.40051 con una "t" Student no significativa. La edad en días correlacionada con la B2m mostró un coeficiente de 0.2394 y una "t" Student no significativa.

En el grupo II se realizó comparación entre la edad gestacional y la B2m obteniendose un coeficiente de correlación de 0.3209999, con una "t" de Student no significativa. La correlación entre el peso y la B2m muestra un coeficiente de 0.342675, con una "t" no significativa. La edad en días en relación a la B2m mostró un coeficiente de correlación de 0.2294087, con una "t" de Student no significativa.

En la tabla 4 se muestra la correlación entre los valores encontrados en 50 neonatos pretérmino y los re-

portados en recién nacidos a término, con una "t" de Student de 7.103 con una p de 0.001; asimismo se muestra la correlación de los valores entre los neonatos de pretérmino y los lactantes, con una "t" de Student de 9.86 con una p de 0.001.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## II.- DISCUSION:

La B<sub>2m</sub> es una proteina que es libremente filtrada a través de la membrana basal glomerular -- reabsorbida casi en el 99.9% en el tubulo proximal y cuyo incremento en la excreción urinaria refleja en primer lugar un defecto tubular proximal

Fue la intención del presente trabajo utilizar un método simple, no invasivo como es la determinación de B<sub>2m</sub> urinaria en muestra unica de orina -- para determinar sus valores de referencia en el niño prematuro.

Los resultados del presente estudio no demuestran diferencias de los valores de B<sub>2m</sub> urinaria en relación a la edad gestacional, peso al nacimiento, edad en días, y valoración APGAR. (tablas 3a, 3b, 3c). En ninguno de estos casos puede hablarse de correlación significativa, hecho que se corrobora con el diagrama de dispersión. Fig 4-6.

Al comparar los resultados obtenidos en relación a los valores de B<sub>2m</sub> urinaria encontramos -- una media elevada (4917.29) con una desviación estandar de 3418.49 lo que nos habla de una gran amplitud de la curva y por lo tanto establecer valores de referencia confiables.

No obstante la gran dispersión en dichos valores se aprecian diferencias muy significativas con -- los valores reportados para los recién nacidos a-

termino con una "t" de Student de 7.1 y  $p = 0.001$  y se hace aun más evidente dicha diferencia en relación a los valores reportados para los lactantes existiendo una "t" de Student de 9.8 con una  $p = 0.001$ .

Lo anterior nos habla de un comportamiento diferente de la filtración glomerular y resorción tubular en tre estos tres grupos de edades pediátricas lo que pone de manifiesto la inmadurez de la función renal en el recién nacido pretérmino.

**XII.- CONCLUSIONES:**

- 1.- Los valores de B<sub>2m</sub> urinaria en el recién nacido pretérmino no están influenciados -- por las variables de edad gestacional, peso al nacimiento y días de vida extrauterina.
- 2.- Los valores de B<sub>2m</sub> urinaria son mayores que los reportados para los lactantes siendo la diferencia muy significativa.

### XIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Klaus M. Fanaroff A. Riñón en Asistencia del Recién nacido de Alto Riesgo. Ed. Panamericana Grupe W.E. Buenos Aires Argentina. 1981; 328-344.
- 2.- Strauss J. Zilleruello G. Gorman H. Baker R. Galíndez R. Función renal en el feto y el recién nacido. Bol. Med Hosp Infant Mex 1982; 39: 213-220.
- 3.- Arant B.S. Developmental patterns of renal -- functional maturation compared in the human -- neonate J Pediatr 1978; 92: 705-712
- 4.- García E. Navarro S. Comparación entre Frac -- ción excretada de sodio y excreción urinaria -- de Beta 2 microglobulina en el diagnóstico de Insuficiencia Renal Aguda en pacientes lactan -- tes con choque. Tesis de Postgrado. Curso Uni -- versitario de Pediatría Médica. Hospital Gene -- ral Centro Médico "La Raza" I.M.S.S. México - 1985.
- 5.- Bergard I. Bearn A.G. Isolation and proper -- ties of a molecular weight B2 globulin occur -- ring in human biological fluids. J Biol Chem - 1968; 243: 4095-4103.
- 6.- Cunningham B.A. Wang J.L. Bergard I. Peter -- son P.A. The complete aminoacid sequence of - B2 microglobulin. Biochem 1973; 12: 4811-4822.

- 7.- Smithies O.E. Poulic M.D. Initiation of protein - synthesis at an unusual position in an immunoglobulin gen. Science 1972;175:187-189.
- 8.- Karlson S.A. Sege K. Beauquin M. Fluygers E. Wibell L. Groth T. Peterson P.A. Turnover studies of B2 - microglobulin in normal person and in patients --- with increased serum levels of the protein. Phadedoc No.3 Diagnostic Communications Pharmacia - Diagnostics AB. Uppsala Sweden 1978;31-48.
- 9.- Wibell L. Karlsson P.A. The urinary excretion of - B2 microglobulin after of induction of a diuresis- A Study in healthy subject. Nephron 1976;17:343-352.
- 10.- Mogensen C.E. Solling K. Studies on renal tubular - protein reabsorption: Partial and near complete in- - hibition by certain aminoacids. Scand J Clin Lab In- - vest 1977;37:486.
- 11.- Ebrin P.E. Wibell L. The serum levels and urinary- excretion of B2 microglobulin in apparently healthy subjects. Scand J Clin Lab Invest 1972;29:69-74
- 12.- Smithline N. Kassierer J.P. Cohen J.J. Renal tubu- lar dysfunction associated with light chain protei- - nuria. N. Engl J Med 1976;294:71-74.
- 13.- Karlson P.A. Hardell L.I. Hellsing K. A prospective study of urinary proteins in early infancy Acta -- Paediatr Scand 1979;68:663-667
- 14.- Taquiedne P. Tabbara M. Hall P. Maturation Fetal - Renal (Study of B2 microglobulin in neonate) Acta-

- 15.-Oh W Funciones renales y transtornos clinicos en el neonato. Clinicas de Perinatologia 1981 2: -- 215-224.
- 16.-Engle W.D. Arant B.S. Renal handling of B2 microglobulin in the human neonates. Kidney International 1983;24: 358-363.
- 17.-Aperia A. Boeberger U. B2 microglobulin a indicator of renal tubular maturation and disfunction in the newborn. Acta Paediatr Scand 1979;68:669-676.
- 18.-Engle W.D. Arant B.S. Neonatal hyperbilirrubine - mia and renal function. J Pediatr 1982;100:113-116
- 19.-Boeberger U. Aperia A. Renal function in infancy - with hyperbilirrubinemia . Acta Paediatr Scand --- 1979;68; 75-79.
- 20.-Pharmacia Diagnostics. Phadezin B2 microtest Enzyme Immuno Assay. Manufactured by Pharmacia Diagnostic AB Uppsala Sweden.