



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de

Buenos Aires

Argentina

Larregina, Andrea Elena; Tentoni, Juan; Bermúdez, Paula Mariela; Larregina, Alejandra; Polini, Nélida  
Nora

Intervalos de referencia para la B2 microglobulina sérica empleando dos enzimoinmunoensayos

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 43, núm. 1, marzo, 2009, pp. 27-30

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53516745005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Intervalos de referencia para la $\beta_2$ microglobulina sérica empleando dos enzimoinmunoensayos

*Reference intervals of serum  $\beta_2$  microglobulin using two different immunoassays*

► Andrea Elena Larregina<sup>1a</sup>, Juan Tentoni<sup>2b</sup>, Paula Mariela Bermúdez<sup>2b</sup>, Alejandra Larregina<sup>1a,b</sup> y Nélida Nora Polini<sup>2b,c</sup>

---

1. Bioquímica
2. Doctor en Bioquímica
3. Médica Especialista en Hematología
  - a) IACA Laboratorios, San Martín 68, (8000) Bahía Blanca
  - b) Unidad de Hematología y Hemoterapia del Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Estomba 964, (8000) Bahía Blanca
  - c) Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional del Sur, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca

## Resumen

La obtención de un intervalo de referencia es importante para la correcta interpretación de los resultados, toma de decisiones y seguimiento clínico de los pacientes que integran la población del lugar. Los objetivos de este trabajo fueron obtener y validar los intervalos de referencia de la  $\beta_2$  microglobulina sérica en la ciudad de Bahía Blanca. Se emplearon simultáneamente dos ensayos inmunoenzimáticos. Como población de referencia se tomaron individuos que concurrieron a donar sangre a la Unidad de Hematología y Hemoterapia del Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero" y estudiantes de Bioquímica de la Universidad Nacional del Sur, previo interrogatorio para descartar posibles alteraciones preanalíticas. A la muestra de referencia seleccionada se le extrajo sangre venosa. Los intervalos de referencia obtenidos fueron de 0,78 a 1,47 mg/L para el primer método y de 1,18 a 2,36 mg/L para el segundo. En el primer caso el rango obtenido no coincidió con el reportado por el fabricante. Los dos métodos no resultaron comparables ni en exactitud ni en precisión. De este estudio se desprende que cada sistema de medición debería informarse con su correspondiente intervalo de referencia.

**Palabras clave:**  $\beta_2$  microglobulina \* intervalos de referencia

## Summary

*The creation of a reference interval is important for the accurate diagnosis and prognosis on the local population. The aims of this study were to determine and verify the reference interval of serum  $\beta_2$  microglobulin in Bahía Blanca. Two different immunoenzymatic assays were used simultaneously. The reference population was taken among volunteer blood donors who donated at the Hematology and Hemotherapy Unit of the Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", and Biochemistry students*

*from the Universidad Nacional del Sur. Preanalytical alterations were ruled out using a questionnaire, and afterwards, venous blood samples were obtained. The calculated reference intervals were 0.78 to 1.47 mg/L and 1.18 to 2.36 mg/L for each method respectively. In the first case, it disagreed with that reported by the manufacturer. None of the assays was comparable, neither in accuracy nor in precision. This study shows that each measurement system should be informed with its corresponding reference interval.*

**Key words:**  $\beta_2$  microglobulin \* reference intervals

## Introducción

La  $\beta_2$  microglobulina ( $\beta_2$ m) fue descubierta en 1968 e identificada como la cadena liviana de los antígenos de histocompatibilidad de clase I (1). Está codificada en el cromosoma 16 y pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Estos antígenos están en la membrana celular de todas las células nucleadas. No se conoce totalmente su función pero se cree que participan en la síntesis de las proteínas transmembrana (2-4).

El 95% de la proteína es eliminada por filtración glomerular, pero el túbulo proximal reabsorbe el 99% por endocitosis, por lo que un aumento superior a 370  $\mu$ g en orina de 24 horas es evidencia de disfunción tubular (5)(6).

Se ha observado un aumento de la tasa de síntesis o liberación hacia el *pool* sérico, así como de la velocidad de su aclaración en diversas patologías como enfermedad de Wilson; anemia de Fanconi; galactosemia congénita; nefrocalcinosis; artritis reumatoidea; nefritis intersticial; nefrotoxicidad por: metales pesados, ciclosporina, aminoglucosidos, cisplatino y también en los transplantados de riñón (7)(8).

En cambio, su aumento en pacientes con función renal normal, sugeriría un incremento de producción y/o liberación como en las enfermedades linfoproliferativas (mieloma múltiple, linfomas Hogdkin y no Hogdkin y leucemia linfocítica crónica), lupus eritematoso, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, infección por citomegalovirus, hepatitis viral, Epstein Barr, transplantados renales y pacientes dializados (9-11).

La obtención de un intervalo de referencia es importante para la correcta interpretación de los resultados, toma de decisiones y seguimiento clínico de los pacientes que integran la población del lugar donde se ejerce la profesión (12)(13).

El objetivo de este trabajo fue obtener un intervalo de referencia para la  $\beta_2$ m en esta población y realizar el análisis comparativo de dos métodos para interpretar correctamente los resultados.

## Materiales y Métodos

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo tipo cohorte.

### POBLACIÓN

La muestra de referencia fue seleccionada de la población general que concurrió a donar sangre a la Unidad de Hematología y Hemoterapia del Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero" así como de estudiantes de la carrera de Bioquímica de la Universidad Nacional del Sur, clínicamente sanos. Se incluyeron 126 individuos (61 hombres y 65 mujeres), con consentimiento informado.

*Los criterios de exclusión fueron:* edad menor de 18 y mayor de 65 años, antecedentes patológicos, embarazo y lactancia, ingesta de medicamentos, exposición laboral a tóxicos e individuos fumadores.

### MUESTRA

Se recolectaron 5 mL de sangre venosa por punción en la vena antecubital, entre las 8 y las 10 horas, con el paciente un reposo durante al menos 15 minutos y con un ayuno entre 8 a 12 horas. Se descartaron las muestras lipémicas o hemolizadas. Cada muestra se recolectó en tubos con acelerador DVS y se dejó a temperatura ambiente 30 min, centrifugándose luego por 15 min a 3.000 rpm, antes de la hora de extracción. El suero obtenido se fraccionó en tubos plásticos y se conservó a -20 °C hasta su procesamiento. El período de conservación máximo fue de 15 días.

### EQUIPOS DIAGNÓSTICOS EMPLEADOS

Equipo 1 = Enzimoinmunoensayo de micropartículas MEIA de Abbott utilizando un analizador automático AXSYM (Illinois-EE.UU.).

Equipo 2 = Enzimoinmunométrico por quimioluminiscencia en fase sólida utilizando el analizador automático IMMULITE / IMMULITE 1000 (Los Angeles, EE.UU.).

Se empleó igual lote de reactivos para cada marca y sendas calibraciones, analizándose durante un período de 18 días la misma muestra en replicados de a 2.

Se realizaron estudios de la precisión y exactitud de los dos sistemas comerciales.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon los intervalos de referencia mediante métodos no paramétricos siguiendo los lineamientos de la guía NCCLS C28-A2, mediante el uso de los percentiles 2,5% y 97,5% (14). Se excluyeron previamente los valores aberrantes por la observación de los histogramas (Figs. 1 y 2), regla del espacio intercuartílico y *test* de Dixon (15).

#### $\beta_2\text{m AXSYM}$

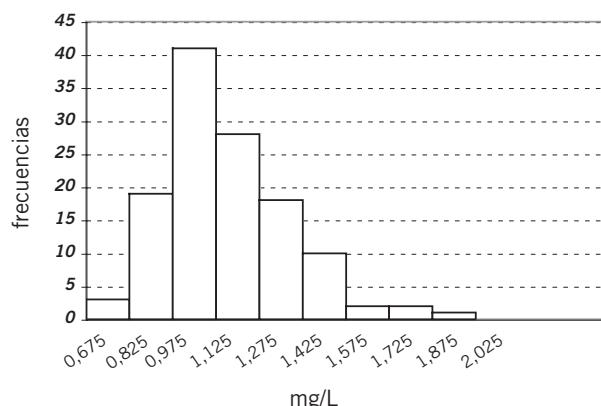


Figura 1. Histograma de frecuencia de la  $\beta_2\text{m}$  sérica utilizando el equipo comercial AXSYM (n:126).

Para la comparación de precisión y exactitud se utilizaron las pruebas F de Snedecor y t de Student respectivamente, previa comprobación de la homogeneidad de las muestras según el *test* de Kolmogorov-Smirnov (16).

El laboratorio posee un Sistema de Gestión de Calidad que cumple con los requisitos de la norma ISO 9001:2000, se encuentra acreditado por la Fundación Bioquímica Argentina y participa activamente en programas externos de calidad.

## Resultados

Los estudios de las precisiones de cada método arrojaron resultados aceptables para el analito medi-

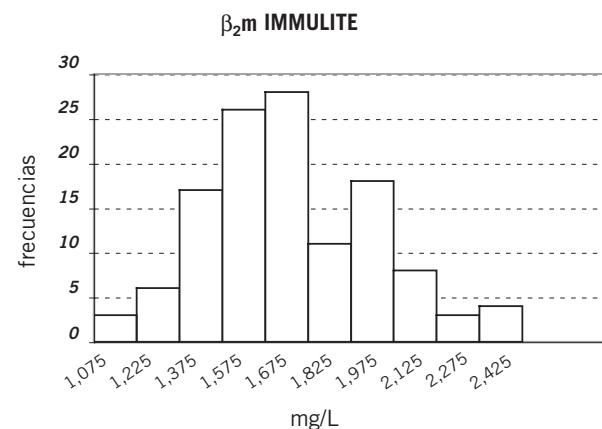


Figura 2. Histograma de frecuencia de la  $\beta_2\text{m}$  sérica utilizando el equipo comercial IMMULITE (n:126).

do (Tabla I). Los métodos no resultaron comparables en su exactitud (Prueba t de Student t: -15,5,  $p < 0,001$ ) ni en su precisión (Prueba F de Snedecor F: 2,96,  $p < 0,05$ ). Los resultados obtenidos justificaron la obtención de intervalos de referencia para cada método. Finalmente se compararon los intervalos de referencia obtenidos con los provistos por ambas empresas comerciales (Tabla II).

## Discusión y Conclusiones

Los intervalos de referencia obtenidos por cada equipo no resultaron intercambiables.

Si se emplea el método del equipo AXSYM, se debe utilizar el IR obtenido pues no se verifica el provisto por el fabricante. La información aportada por esta casa comercial es sobre una muestra no representativa de individuos ( $n=50$ ) en donde no se especifica ni el sexo ni la edad de los mismos. Además, se utilizan medidas paramétricas de centralización y dispersión (media: 0,99 mg/L y desvío estándar: 0,16 mg/L). El nuevo IR hallado en este trabajo, con un rango de 0,69 mg/L, disminuye el número de falsos positivos, coincidiendo este hallazgo con una población clínicamente normal.

En cambio, si se emplea el método del equipo IMMULITE se puede utilizar el IR declarado por el fabricante. Esta concordancia se debería probablemente a que la población estudiada es estadísticamente representativa, se detalla la edad y el sexo ( $n=794$ : 424 varo-

Tabla I. Resultados del estudio de precisión analítica en ambos métodos.

| Sistema  | Media mg/L | CV intraensayo % | CV interensayo % | CV entre días diferentes % | CV total % |
|----------|------------|------------------|------------------|----------------------------|------------|
| AXSYM    | 1,1906     | 4,92             | 6,61             | 3,35                       | 5,96       |
| IMMULITE | 1,7064     | 3,70             | 7,10             | 6,12                       | 7,16       |

Tabla II. Intervalos de referencia hallados para cada método.

| Sistema  | n   | IR hallado<br>mg/L                   | IR fabricante<br>mg/L | ¿Se verifica el IR<br>del fabricante?<br>(< 5% excluido) |
|----------|-----|--------------------------------------|-----------------------|--|
| AXSYM    | 121 | 0,78-1,47                            | 0,68-1,30             | No   |
|          |     | *0,68-0,82<br>1,42-1,57              |                       | 12%  |
| IMMULITE | 124 | 1,18-2,36<br>*1,10-1,22<br>2,22-2,44 | 0,61-2,37             | Sí<br>0%   |

IR: intervalo de referencia  
\* intervalos de confianza del 90% para los límites de referencia inferior y superior respectivamente.

nes y 370 mujeres entre 20 y 70 años) y brinda información en percentiles. El nuevo IR hallado en este trabajo, si bien su rango de 1,18 mg/L es menor, no tiene significación clínica puesto que el corrimiento es hacia valores inferiores normales.

La mayor imprecisión observada en el sistema IMMULITE podría deberse a la dilución manual previa de la muestra.

Los intervalos de referencia hallados para la  $\beta_2$  microglobulina sérica permitirán la toma de decisiones clínicas correctas, evitando el uso de los proporcionados por los fabricantes, obtenidos con otras poblaciones.

#### CORRESPONDENCIA

PROF. DRA. NÉLIDA N POLINI  
Rodríguez 1335  
B8001FFE BAHÍA BLANCA, Provincia de Buenos Aires  
E-mail: nnpolini@uns.edu.ar

#### Referencias bibliográficas

- Berggard I, Beam AG. Isolation and properties of low molecular weight  $\beta_2$ -globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243: 4095-103.
- Rodgers JR, Cook RG. MHC class Ia molecules bridge innate and acquired immunity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 459-71.
- Maenaka K, Jones EY. MHC superfamily structure and the immune system. *Curr Opin Struct Biol* 1999; 9: 745-53.
- Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, *et al.* Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 889-99.
- Fields B, Sollinger H, Glass N, Carlson I, Belzer F. Beta 2 microglobulin versus creatinine as the sole indicator of rejection in renal transplants. *Transplant Proc* 1984; 16: 1591-3.
- Gazapo E, Gazapo RM, Caturla A. Utilidad clínica de la determinación de beta-2-microglobulina. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 751-5.
- Schentag J, Stutfin T, Plaut M, Jusko W. Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary  $\beta_2$ -microglobulin. *J Med* 1978; 9: 201-10.
- Cooper E, Forbes M, Hambling M. Serum  $\beta_2$ -microglobulin and C-reactive protein concentration in viral infection. *J Clin Pathol* 1984; 37(10): 1140-3.
- Vives Corrons JL, Pujades A, Urbano-Ispizua A, Matutes E, Felíu E, Aguilar JL. Contribución de la genética molecular al diagnóstico de la leucemia aguda y síndromes linfoproliferativos crónicos a propósito de 121 casos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 81-4.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, *et al.* International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO* 2005; 23: 3412-20.
- Elefsiniotis IS, Moulakakis A, Pantazis KD, Glynou I, Ketikoglou I, Vezali E, *et al.* Relationship between serum  $\beta_2$ -microglobulin levels and virological breakthrough in HbeAg-negative chronic hepatitis B patients, under long-term treatment schedules including lamivudine. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (3): 1822-8.
- Sasse EA. Valores de referencia. En: Niño HV, Barreira LA. *Garantía de Calidad en el Laboratorio Clínico*. México DF: Panamericana; 1993. p. 45-67.
- Uldall A. *Garantía de Calidad en Química Clínica*. La Plata: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 1991.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. NCCLS document C-28. Villanova, PA; 1995.
- Ventimiglia F, Fink NE. Intervalos de referencia: Metodología para su creación y verificación. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2002; 36: 223-33.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. Estimación y comparación de medias. En: Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística médica*. 2º Ed. México DF: El Manual Moderno; 1994. p. 119-47.

Aceptado para su publicación el 13 de octubre de 2008