

Proteinuria y microglobulina β_2 urinaria, como marcadores de lesión tubular renal, en la valoración de la gravedad de la pancreatitis aguda

J.L. Frasquet^a, J. Sáez^b, C. Trigo^a, J. Martínez y M. Pérez-Mateo^b

^aLaboratorio de Bioquímica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

^bUnidad de Gastroenterología. Servicio de Medicina Interna. Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La proteinuria es un hallazgo común en la pancreatitis aguda (PA). El incremento de la excreción urinaria de proteínas podría deberse a una alteración en la función del túbulo renal proximal inducida por sustancias liberadas por el páncreas. El grado de disfunción tubular podría reflejar la gravedad de la PA.

OBJETIVOS: Estudiar el perfil evolutivo y posible valor pronóstico de la proteinuria y la microglobulina β_2 urinaria como marcadores de lesión tubular renal, en pacientes con PA.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudió retrospectivamente a pacientes con PA ≤ 24 h de evolución desde el comienzo de los síntomas. Se recogieron muestras de orina el primer, segundo y tercer días de hospitalización. En un subgrupo de 25 pacientes las muestras de orina del primer día pudieron obtenerse dentro de las primeras 24 h de evolución desde el comienzo de los síntomas. La gravedad de la PA se clasificó según los criterios de Atlanta. Se determinaron la proteinuria y la microglobulina β_2 y se ajustaron por la concentración de creatinina urinaria.

RESULTADOS: Se incluyó a 51 pacientes con PA (26 varones y 25 mujeres; edad: $59,6 \pm 16,7$ años). Quince casos fueron graves y 36 leves. La etiología más frecuente fue la biliar (60,1%). Las medianas y los intervalos intercuartílicos de la proteinuria obtenidos en los días 1, 2 y 3 fueron de 180,5 (84,0-250,9), 164,3 (16,7-421,7) y 136,7 (24,0-371,29) mg/g de creatinina, respectivamente, y en el segundo día mostraron diferencias significativas entre las pancreatitis graves y leves (339,7 [191,7- 471,8] frente a 120,1 [11,0-382,6]; $p = 0,04$). Las medianas de la microglobulina β_2 fueron: 9,7 (1,1-93,3),

27,6 (4,7-421,4) y 88,3 (7,3-415,2) $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina, respectivamente, sin que se hallaran diferencias significativas entre las pancreatitis leves y las graves. Al seleccionar al subgrupo de pacientes cuyas muestras se obtuvieron dentro de las 24 h desde el comienzo de los síntomas, ninguno de los 2 marcadores urinarios mejoró los resultados obtenidos para el total de pacientes global.

CONCLUSIONES: La proteinuria es ligeramente superior en las PA graves y discrimina las formas graves de las leves en el segundo día de la evolución. La microglobulina β_2 como marcador de alteración tubular renal no es de utilidad como sistema pronóstico en los pacientes con PA de nuestro estudio.

PROTEINURIA AND URINARY BETA 2-MICROGLOBULIN AS MARKERS OF TUBULAR MALFUNCTION IN THE ASSESSMENT OF SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS

INTRODUCTION: Proteinuria is a common finding in acute pancreatitis (AP). Increased urinary beta 2-microglobulin can be explained by renal tubular malfunction induced by substances released from the pancreas. The degree of renal tubular malfunction may reflect the severity of AP.

AIM: To assess proteinuria and urinary beta 2-microglobulin as prognostic factors in AP.

PATIENTS AND METHODS: We retrospectively studied patients with AP with symptom onset within 24 hours before admission. Random urine specimens were obtained on days 1, 2 and 3 after admission. In a subgroup of 25 patients, urine samples could be obtained within 24 hours of symptom onset on day 1. The severity of AP was established using the Atlanta criteria. Proteinuria and beta 2-microglobulin were determined and were adjusted by urinary creatinine concentrations.

RESULTS: We studied 51 patients with AP (26 men and 25 women; age: $59.6 (\pm 16.7)$ years). Fifteen cases of AP were severe and 36 were mild. The most frequent etiology was gall-

Estudio realizado gracias a una beca del Instituto de Salud Carlos III (CO3/02).

Correspondencia: Dr. M. Pérez-Mateo.
Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: perezmateo_mig@gva.es

Recibido el 17-10-2003; aceptado para su publicación el 7-1-2004.

tones (60.1%). Levels of proteinuria were (median and interquartile range) in mg/g creatinine: day 1: 180.5 (84.0-250.9), day 2: 164.3 (16.7-421.7), and day 3: 136.7 (24.0-371.29). Differences between severe and mild AP were significant on day 2 of admission: 339.7 (191.7-471.8) versus 120.1 (11.0-382.6); $p = 0.04$. Levels of urinary beta 2-microglobulin in AP on days 1 to 3 postadmission were: 9.7 (1.1-93.3), 27.6 (4.7-421.4) and 88.3 (7.3-415.2) $\mu\text{g}/\text{mg}$ of creatinine, respectively. When urinary beta 2-microglobulin was compared between severe and mild AP, no significant differences were found among days 1, 2 and 3. Selection of only the subgroup of patients whose urine samples were obtained within 24 h of symptom onset, did not improve the results of these urine markers for the group as a whole.

CONCLUSIONS: 1) Proteinuria was slightly increased in severe AP and was able to discriminate between mild and severe episodes on day 2 of admission. 2) Urinary beta 2-microglobulin as a tubular malfunction marker did not discriminate between mild and severe AP in patients in our study.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad sistémica que en la mayoría de los casos evoluciona favorablemente, pero en el 20% presenta complicaciones locales o sistémicas, con una mortalidad que oscila entre el 30 y el 50%¹. Aproximadamente, la mitad de las muertes ocurren dentro de la primera semana de evolución de la PA. Es necesario, por tanto, identificar tempranamente a los pacientes que pueden evolucionar mal y que podrían beneficiarse de unos cuidados intensivos y de la aplicación de ciertos tratamientos: nutrición parenteral, antibioterapia y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica más esfinterotomía, que parecen ser útiles en este tipo de pacientes.

Hasta ahora, se han estudiado numerosos marcadores pronósticos en la PA. Sin embargo, ninguno de ellos reúne las características ideales deseables: exactitud, precocidad, disponibilidad, fiabilidad y bajo coste². De todas ellas, la capacidad predictiva en las primeras 24 h es de primordial importancia. En la actualidad los criterios de Ranson y sus modificaciones son los más utilizados, pero requieren al menos de 48 h para completarse, si bien el sistema APACHE II puede aplicarse en cualquier momento de la evolución. En conjunto, todos ellos se caracterizan por la complejidad. De entre las diversas pruebas de laboratorio propuestas, la proteína C reactiva es la más ampliamente aceptada. Este reactante de fase aguda ha demostrado en diferentes estudios su capacidad para discriminar las formas graves y leves de pancreatitis y ser un aceptable marcador de necrosis. A pesar de ello, existen grandes diferencias en el punto de corte utilizado en los diferentes estudios, lo que da lugar a problemas en su utilización. Además, el pico máximo en su concentración se presenta a las 48-72 h de la evolución, lo que podría invalidarla en la predicción temprana de la gravedad³.

La investigación actual se dirige hacia la búsqueda de marcadores de gravedad más tempranos. Del estudio de

los mediadores del proceso inflamatorio que se activan en las fases iniciales de la enfermedad, destaca el valor pronóstico de la interleucina 6⁴ y la elastasa granulocítica en plasma⁵, entre otros. Los péptidos de activación del tripsinógeno y de la procarboxipeptidasa B son 2 fragmentos peptídicos que se desprenden de sus proenzimas de origen, lo que da lugar a la aparición de la tripsina y la carboxipeptidasa B. Se han estudiado como potenciales marcadores tempranos de gravedad en la PA^{6,7}. Sin embargo, las técnicas para su determinación analítica en orina son laboriosas y, generalmente, no se encuentran disponibles en la práctica clínica diaria.

Se ha comprobado que la PA ocasiona una disfunción generalizada e inespecífica del túbulo renal proximal⁸. Esto da lugar a una disminución de la reabsorción de determinadas proteínas filtradas, especialmente de bajo peso molecular, causa de la microproteinuria característica que se presenta durante la fase aguda de la enfermedad⁹. Según algunos autores, la presencia de esta proteinuria de patrón tubular puede llegar a ser un indicador de PA, más sensible que la elevación del cociente aclaramiento renal de amilasa/creatinina¹⁰. Dado que la lesión tubular renal puede atribuirse a la llegada al riñón de grandes cantidades de proteínas pancreáticas, normales o patológicas, el grado de disfunción tubular que se produce puede relacionarse con el grado de afectación glandular en la PA. Por lo tanto, la proteinuria de la PA puede relacionarse a su vez con la gravedad de ésta y tener valor pronóstico¹¹.

La microglobulina β_2 es una proteína de peso molecular de 11.800 dalton que se encuentra en el suero y en la orina de los individuos normales, atraviesa con rapidez la membrana glomerular y es reabsorbida y degradada en el túbulo proximal¹². En consecuencia, la disfunción tubular renal produce concentraciones urinarias elevadas de microglobulina β_2 , que constituye un criterio útil para diferenciar tubulopatías proximales de las enfermedades renales glomerulares¹³. La simplicidad en su determinación y su amplia disponibilidad en los laboratorios de urgencias podrían convertir estos parámetros en candidatos firmes como marcadores pronósticos de la gravedad en la práctica clínica diaria.

Los objetivos del presente trabajo han sido estudiar el perfil evolutivo y el valor pronóstico de la determinación en orina de la concentración de proteína y de microglobulina β_2 , como marcadores de lesión tubular renal, en pacientes con PA.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio en el que se incluyó retrospectivamente a 51 pacientes consecutivos con PA de 24 h o menos de evolución desde el comienzo de los síntomas. El diagnóstico de PA se definió por: a) presencia de dolor abdominal compatible más una elevación de la concentración de la amilasa sérica de al menos 3 veces el límite superior del intervalo de referencia ($> 330 \text{ UI/l}$), una vez excluidas otras causas de dolor abdominal, y b) evidencia de inflamación de la glándula pancreática por medio de técnicas de imagen y/o de cirugía. La PA se consideró grave de acuerdo con los criterios de la clasificación de Atlanta¹⁴.

A los pacientes incluidos en el estudio se les recogió una muestra de orina aislada los días 1, 2 y 3 de hospitalización. En un subgrupo de 25 pacientes las muestras de orina correspondientes al primer día de hospitali-

TABLA I. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda

N.º de pacientes	51
Edad media \pm DE (años)	59,60 \pm 16,70
Varones/mujeres	26/25
Etiología	
Biliar	31 (60,10%)
Idiopática	13 (25,50%)
Alcohol	3 (6%)
Otras	4 (8%)
Complicaciones locales	
Absceso	1 (2%)
Seudoquistes	3 (6%)
Necrosis	8 (15,6)
Complicaciones sistémicas	
Insuficiencia renal	6 (11,7%)
Insuficiencia respiratoria	6 (11,7%)
Hemorragia digestiva	3 (6%)
Muerte	6 (11,7%)

TABLA II. Proteinuria en la pancreatitis aguda

	Día 1	Día 2	Día 3
Global	180,6 (84,0-250,9)	164,3 (16,7-421,7)	136,7 (24,0-371,2)
Graves	216,6 (119,7-375,5)	339,7 (191,7-471,8) ^a	319,1 (76,3-423,0)
Leves	151,1 (63,5-244,7)	120,1 (11,0-382,6)	84,0 (0,0-332,4)

Medianas e intervalos intercuartílicos en mg/g de creatinina.

^ap = 0,04, casos graves frente a leves.

TABLA III. Sensibilidad y especificidad de la proteinuria en la pancreatitis aguda en los 3 días del estudio

Punto de corte (μ g/g de creatinina)	Día 1	Día 2	Día 3
Sensibilidad	85,7%	80%	64,3%
Especificidad	35,3%	56,2%	73,3%
Subgrupo de pacientes de < 24 h desde el comienzo de los síntomas			
Sensibilidad	88,9%	70%	55,6%
Especificidad	43,7%	60%	64,3%

zación pudieron obtenerse dentro de las primeras 24 h desde el comienzo de los síntomas. Las muestras de orina se congelaron (-20 °C) hasta el momento en que fueron procesadas.

La proteinuria y creatinina en orina se determinaron en el analizador automático Hitachi 717 (Roche). La proteína se determinó por el método del cloruro de benzatonio en medio básico, que produce una turbiedad más estable que la observada con otros métodos turbidimétricos (ácido tricloroacético o el sulfosalicílico) y presenta una reactividad similar a la albúmina y a la gammaglobulina. El coeficiente de variación intraserie corresponde al 5,2% y el interserie al 3,8%, según las instrucciones del fabricante. El intervalo de medición es de 6 a 200 mg/dl. La creatinina urinaria se cuantifica con test color enzimático. La reproducibilidad se ha determinado mediante orina humana según un protocolo interno, con los resultados siguientes: coeficiente de variación intraserie del 0,8% y día-día del 2,1%.

La microglobulina β_2 se determinó en orina mediante un enzoinmunoanálisis de micropartículas (MEIA) adaptado al autoanalizador AXSYM® (Abbott).

Tanto la proteína como la microglobulina β_2 urinarias se han ajustado por la concentración de creatinina en orina; los resultados de la proteína en orina se expresan en miligramos por gramo de creatinina (mg/g de creatinina) y los de la microglobulina β_2 en microgramos por miligramo de creatinina (μ g/mg de creatinina).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se ha realizado con el programa SPSS 10 (Statistical Package for the Social Sciences/PC + TM, Chicago, Illinois, EE.UU.). Las variables estudiadas no se ajustaron a la distribución normal, por lo que se describen por medio de las medianas y los percentiles 25 y 75. La prueba U de Mann-Whitney se ha empleado para la comparación de las variables entre grupos, y las diferencias se consideran estadísticamente significativas cuando el valor de p es inferior a 0,05. Utilizando curvas ROC (receiver-operator characteristic curve) se han obtenido diferentes puntos de corte para ambos parámetros, de los que

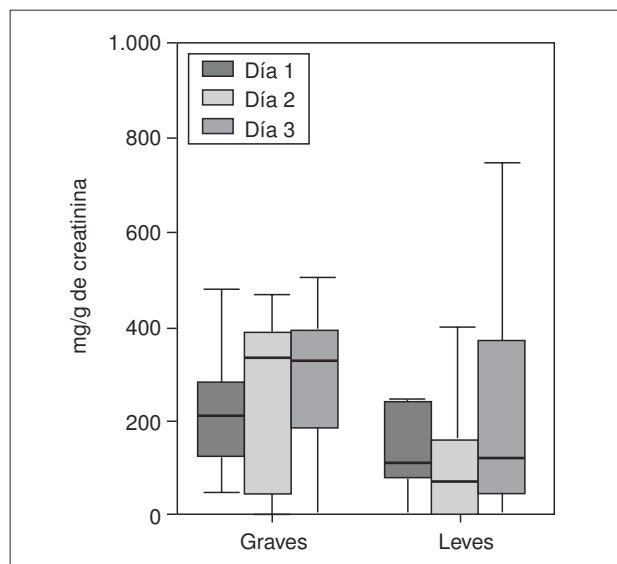


Fig. 1. Proteinuria en pancreatitis agudas graves y leves cuya muestra de orina del primer día se recogió dentro de las primeras 24 h desde el comienzo de los síntomas.

se han seleccionado aquellos que alcanzando una alta sensibilidad presentaban la mayor especificidad posible.

RESULTADOS

Se estudió a 51 pacientes con PA (26 varones y 25 mujeres), con una edad media (\pm desviación estándar) de 59,6 \pm 16,7 años. Quince casos de PA fueron graves y 36 leves. La etiología más frecuente de la PA fue biliar (60,1%). Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con PA estudiados se resumen en la tabla I.

Proteinuria

El cociente proteinuria/creatinina en pacientes con PA presentó valores descendentes a lo largo de los 3 días del estudio, con diferencias estadísticamente significativas entre las formas graves y las leves en el segundo día de la evolución (p = 0,04) (tabla II). Seleccionados los puntos de corte de 92,6, 139,8 y 292,5 mg/g de creatinina para cada uno de los días, respectivamente, el primer día se alcanzaron una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 35,3%; el segundo día la sensibilidad fue del 80% y la especificidad del 56,2%, y el tercer día se consiguieron una sensibilidad del 64,3% y una especificidad del 73,3%. Cuando seleccionamos a los pacientes cuya primera muestra de orina se obtuvo dentro de las primeras 24 h desde el comienzo de los síntomas (9 graves y 15 leves), no hallamos diferencias significativas entre las PA graves y las leves —primer día: 243,1 (129,38-372,6) frente a 113,8 (61,3-248,2), p = 0,18; segundo día: 337,5 (68,1-446,7) frente a 100,61 (2,2-196,3); p = 0,23; tercer día: 303,0 (58,7-395,2) frente a 122,4 (45,9-412,12), p = 0,73— (fig. 1). Los valores de sensibilidad y especificidad alcanzados para los puntos de corte seleccionados cada uno de los 3 días del estudio se reflejan en la tabla III.

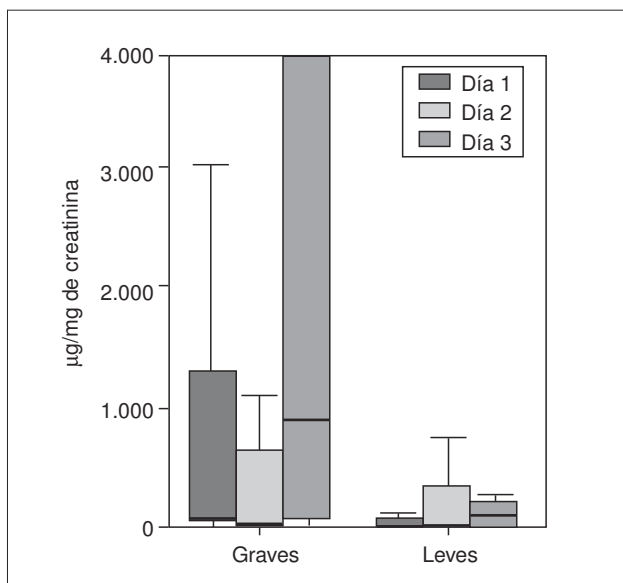


Fig. 2. Microglobulina β_2 urinaria según la gravedad de la pancreatitis aguda, en el subgrupo de pacientes cuyas muestras de orina del primer día se recogieron dentro de las primeras 24 h de evolución desde el comienzo de los síntomas.

Microglobulina β_2 urinaria

El perfil evolutivo de la microglobulina β_2 en los pacientes con PA de nuestra serie correspondiente a los días 1, 2 y 3 de hospitalización se reflejan en la tabla IV. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los días estudiados. Atendiendo solamente al subgrupo de pacientes con PA con menos de 24 h de evolución desde el comienzo de los síntomas, los resultados de la razón microglobulina β_2 /creatinina no mejoraron los obtenidos para el grupo global de pacientes con PA (n = 51): primer día, 43,25 (1,57-1.275,62) frente a 11,28 (1,50-605,87), p = 0,41; segundo día, 13,03 (5,57-629,21) frente a 15,88 (3,72-397,06), p = 0,86; tercer día, 487,77 (50,30-4.047,62) frente a 78,26 (7,85-220,77), p = 0,12 (fig. 2). La sensibilidad y especificidad obtenidas para los puntos de corte seleccionados se reflejan en la tabla V.

DISCUSIÓN

La presencia de distintos grados de proteinuria es una manifestación muy temprana en la PA y puede reflejar el grado de inflamación del páncreas, por lo que algunos autores defienden su valor como predictor precoz de gravedad. Shearman et al¹¹ señalaron que la proteinuria de la PA podría tener valor pronóstico, al discriminar los casos graves de forma temprana, pero no pudieron comprobar este hecho. En el presente estudio únicamente ha podido confirmarse el valor pronóstico en el segundo día de la evolución (339,77 frente a 120,11 mg/g de creatinina; p = 0,04). No obstante, la razón de proteína/creatinina es ligeramente superior en las pancreatitis graves respecto a las leves cualquiera de los días de seguimiento. De acuerdo

TABLA IV. Microglobulina β_2 urinaria en la pancreatitis aguda

	Día 1	Día 2	Día 3
Global	9,7 (1,1-93,3)	27,6 (4,7-421,4)	88,3 (7,3-415,2)
Graves	7,8 (1,7-50,2)	20,1 (5,9-350,7)	118,3 (18,1-1.279,3)
Leves	11,2 (0,8-247,0)	44,0 (3,9-470,1)	78,2 (0,87-308,0)

Medianas e intervalos intercuartílicos en µg/mg de creatinina.
p = no significativa, casos graves frente a leves.

TABLA V. Valor pronóstico de la microglobulina β_2 urinaria en pacientes con pancreatitis aguda y en el subgrupo de pacientes cuya muestra de orina del primer día se recogió dentro de las primeras 24 h, desde el comienzo de los síntomas

Punto de corte (µg/mg de creatinina)	Día 1 32,0	Día 2 56,0	Día 3 81,6
Sensibilidad	42,9%	35,7%	64,3%
Especificidad	67,6%	53,1%	51,6%
Subgrupo de pacientes < 24 h desde el comienzo de los síntomas			
Sensibilidad	66,7%	33,3%	77,8%
Especificidad	68,7%	60%	55,3%

con este resultado, la proteinuria no aportaría ventajas en cuanto a precocidad, si se compara con una determinación clásica como la proteína C reactiva³.

Se ha publicado que el grado de proteinuria, de patrón tubular característico, que se presenta en las fases iniciales de la PA disminuye de forma paulatina y paralela al curso de ésta^{9,15}. Esto último concuerda con nuestros hallazgos para la proteinuria, pero no en el caso de la microglobulina β_2 . Como se ha indicado, el perfil de la microglobulina β_2 en los pacientes con PA sigue una curva ascendente entre los días 1, 2 y 3 (tabla IV), en paralelo al curso evolutivo de la pancreatitis. No se han demostrado diferencias significativas entre las pancreatitis graves y las leves ninguno de los días estudiados. Debido a ello, no podemos afirmar que la microglobulina β_2 , como marcador de lesión tubular renal, sea útil en la predicción del pronóstico.

Cuando analizamos al subgrupo de 25 pacientes con PA cuyas muestras de orina del primer día pudieron recogerse dentro de las primeras 24 h desde el inicio de los síntomas, las diferencias halladas en la proteinuria y la microglobulina β_2 entre las PA leves y graves no alcanzaron la significación estadística (p > 0,05); la precocidad no supera, por tanto, los resultados obtenidos globalmente para los 51 pacientes con pancreatitis de nuestra serie.

McMahon et al¹⁶ encuentran elevadas concentraciones urinarias de microglobulina β_2 y su aclaramiento en pancreatitis graves, de forma similar a lo que ocurre en los casos de úlcera péptica perforada. En nuestro estudio sólo se ha determinado el cociente microglobulina β_2 /creatinina en orina en casos de PA. Debe destacarse que nuestros pacientes tenían menos de 24 h de evolución cuando se les incluyó en el estudio y que las muestras obtenidas el primer día en algunos casos pudieron recogerse durante las primeras horas desde el inicio de los síntomas, lo que podría explicar los resultados discrepantes.

El ajuste de la proteinuria y la microglobulina β_2 urinarias por la concentración de creatinina presente en la orina

disminuye la dispersión de los valores obtenidos, al ajustar los resultados analizados en orina a la función renal, que se halla alterada en los pacientes con pancreatitis. También permite efectuar las determinaciones en muestras de orina aisladas, lo que hace innecesaria la recogida de 24 h. Según Ginsberg et al¹⁷, la determinación del cociente proteína/creatinina en una muestra de orina aislada obtenida durante la actividad diaria, cuando se interpreta adecuadamente, teniendo en cuenta las variaciones en excreción de creatinina, puede reemplazar la recogida de orina de 24 h en la cuantificación clínica de la proteinuria. La recogida de orina durante 24 h supone un retraso en el proceso diagnóstico y es preciso extremar el cuidado para evitar errores durante el proceso que puedan influir en la fiabilidad de la prueba. La corrección de los parámetros por la cantidad de creatinina en orina consideramos que debiera realizarse en los estudios donde se determinan marcadores diagnósticos y pronósticos de PA sobre especímenes de orina espontánea y no sobre el volumen recogido durante 24 h. Hemos observado que en estudios relevantes, como los referidos a los péptidos de activación del tripsinógeno⁶ y de la procarboxipeptidasa B⁷, no se ha llevado a cabo este ajuste, que reflejaría de una forma más exacta la excreción de estos parámetros en orina.

En conclusión, la proteinuria es ligeramente superior en las formas graves de pancreatitis y puede discriminar los casos graves de los leves en el segundo día de la evolución. La microglobulina β_2 urinaria, como marcador de lesión tubular renal, no tuvo interés clínico en el pronóstico de la PA en los pacientes de nuestra serie, al no ser capaz de diferenciar los casos graves de los leves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998;42:886-91.
2. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
3. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Agulló J, Domínguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994;35:822-7.
4. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez-Muñoz JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992;33:1264-7.
5. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, De Diego JM, Rábago L, Simón MA, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of multicentre study. *Br J Surg* 1991;78:1230-4.
6. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;355:1955-60.
7. Appelros S, Peterssen U, Toh S, Johnson C, Borgström A. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as an early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:216-21.
8. Mock DM, Grendell JH, Cello J, Morris RC. Pancreatitis and alcoholism disorder the renal tubule and impair reclamation of some low molecular weight proteins. *Gastroenterology* 1987;92:161-70.
9. Meier PB, Levitt MD. Urine protein excretion in acute pancreatitis. *J Lab Clin Med* 1986;108:628-34.
10. Lankisch PG, Wolfrum DI, Koop H, Winckler K. Amylase/creatinine ratio and tubular proteinuria in acute pancreatitis. *Digestion* 1979;19:375-9.
11. Shearman CP, Gosling P, Walker KJ. Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? *J Clin Pathol* 1989;42:1132-5.
12. Beggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta 2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968;243:4095.
13. Edwards LC, Helderman JH, Hamm LL. Non invasive monitoring of renal trasplant function by analysis of beta 2-microglobulin. *Kidney Int* 1983;23:767.
14. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Georgia, September 11-13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
15. Gröstroos JM, Hietaranta AJ, Navaleinen TJ. Renal tubular cell injury and serum phospolipase A2 activity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1992;79:800-1.
16. McMahon MJ, Playforth MJ, Rashid SA, Cooper EH. The amylase-to-creatinine clearance ratio –a non-specific response to acute illness? *Br J Surg* 1982;69:29-32.
17. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543-6.