

Proteinuria

Juan Martín Govantes y Ana Sánchez Moreno

Unidad de Nefrología Pediátrica
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

El capilar glomerular limita la filtración de macromoléculas por su tamaño molecular y su carga eléctrica. En condiciones normales, las proteínas de gran tamaño aparecen en cantidades muy pequeñas en la orina glomerular. Las de menor peso molecular son parcialmente filtradas, pudiendo alcanzar hasta el 50 % de la concentración plasmática.

Aunque la carga proteica total que alcanza es túbulo es notable, sólo una mínima fracción aparece en la orina, debido a que la mayor parte es reabsorbida en el túbulo proximal.

Proteinuria normal: Se considera fisiológica una eliminación de hasta 100 mg/m²/día, o 4 mg/m²/hora. Dada la dificultad de obtener orina en un período de tiempo concreto, suele utilizarse el cociente proteínas/creatinina (mg/mg) en una muestra aislada, preferentemente la primera orina de la mañana, considerándose normales valores inferiores a 0.2 en el niño mayor de 2 años y hasta 0.5 en el de menor edad.

Aproximadamente la mitad de esta excreción corresponde a proteínas secretadas por el epitelio tubular (especialmente proteína de Tamm-Horsfall). El resto está constituido por albúmina y proteínas de bajo peso molecular.

Microalbuminuria: La eliminación normal de albúmina es de 5 a 30 mg/día/1.73 m². A partir de esta cifra hasta 300 mg se considera microalbuminuria patológica. Por encima

de esa cantidad se define simplemente como albuminuria.

La determinación de microalbúmina se realiza por técnicas de radioinmunoanálisis, ELISA, o nefelometría.

Al igual que en el apartado anterior, la dificultad para la recogida de orina en períodos de tiempo concretos hace que se determine el cociente microalbúmina/creatinina, expresados en µg/mg de creatinina. Su valor > 30 es patológico y se correlaciona bien con la determinación en 24 horas, por lo que es, habitualmente, utilizado como método de screening.

La microalbuminuria puede ser superior a valores normales de forma transitoria (estado febril, ejercicio, insuficiencia cardíaca). Cifras persistentemente elevadas significan una afectación glomerular incipiente, por lo que su determinación sistemática es muy importante en el control de pacientes diabéticos, hipertensos, reducción de masa renal y pielonefritis crónica.

La microalbuminuria elevada se relaciona con riesgo cardiovascular y evolución a insuficiencia renal crónica.

Proteinuria patológica: En relación a la cantidad de proteínas eliminadas con la orina, la proteinuria se clasifica en ligera o leve, moderada e intensa o en “rango nefrótico”. En la Tabla I se especifican los rangos de cada una de ellas, referidos tanto en

Tabla I. Rangos de albuminuria y de proteinuria

Albuminuria	mg/día/1.73 m ²		µg/mg de creatinina	
Fisiológica	< 30		< 30	
Microalbuminuria	30 – 300		30 – 300	
Macroalbuminuria	> 300		> 300	

Proteinuria	mg/m ² /hora	mg/m ² /día	mg prot/mg creat	mg prot/mmol creat
Fisiológica	< 4	< 100	< 0.2 (mayores 2 años) < 0.5 (menores 2 años)	10-20 (mayores 2 años) 50 (menores 2 años)
Ligera o leve	4 – 20		0.2-1 (mayores 2 años) 0.5-1 (menores 2 años)	0.2 - 1 (mayores 2 años) 0.5 -1 (menores 2 años)
Moderada	20 – 40			1 – 2
Rango nefrótico	> 40	> 1000		> 2 *

(*) Algunos autores consideran “rango nefrótico” en índice > 3

mg/m²/hora como en índice proteínas/creatinina.

Clasificación fisiopatológica: Según su origen, la proteinuria se clasifica en glomerular, tubular y por sobrecarga filtrada.

Proteinuria glomerular: Es debida a un aumento de la filtración de macromoléculas, bien por pérdida de electronegatividad de la membrana basal glomerular (síndrome nefrótico a lesiones mínimas) o por alteraciones estructurales (otros síndromes nefróticos y glomerulonefritis primarias y secundarias).

También la mayor parte de las proteinurias transitorias y la ortostática o postural son de origen glomerular.

La proteína más abundante en la orina es la albúmina. Cuando su proporción es mayor del 85 % del total, la proteinuria se denomina “selectiva”. La proteinuria no selectiva se corresponde, generalmente, con lesiones estructurales más severas.

Proteinuria tubular: Es el resultado de la disminución de la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular en el túbulo proximal o del incremento de la excreción en otros segmentos tubulares.

Son proteinurias ligeras o moderadas, no alcanzando nunca el rango nefrótico. Los elementos más abundantes son beta-2-microglobulina, alfa-1-microglobulina, lisozima, y proteínas ligadas al retinol.

El defecto en la reabsorción de estas proteínas puede ser debido a alteraciones congénitas o adquiridas a nivel tubular.

Un dato muy importante es que las tiras reactivas no las detectan, por lo que para su investigación se recurre a técnicas analíticas especiales como nefelometría o radioinmunoanálisis.

Proteinuria por sobrecarga: Consiste en el incremento de filtración de proteínas de bajo peso molecular como consecuencia de elevada sobreproducción, excediendo la capacidad de reabsorción tubular.

En el adulto, la forma más frecuente es la eliminación de cadenas ligeras secundaria a mieloma. En el niño puede presentarse en hemólisis intravascular (hemoglobina), rhabdomiólisis (mioglobina), leucemias (lisozima) y otros procesos patológicos.

Métodos de detección:

Tiras reactivas: Miden la concentración de albúmina por reacción colorimétrica con tetrabromofenol, cambiando de color de amarillo a diferentes intensidades de verde que se comparan con una escala. Su relación aproximada es:

- Indicios: 15 – 30 mg/dL
- 1 + : 30 – 100 mg/dL
- 2 + : 100 – 300 mg/dL
- 3 + : 300 – 1000 mg/dL
- 4 + : > 1000 mg/dL

Las mayores ventajas de las tiras reactivas son su comodidad de utilización y el resultado inmediato. Sus inconvenientes son:

- No detectan proteínas de bajo peso molecular, por lo que el test es negativo en proteinurias tubulares.
- Falsos positivos: orina alcalina con pH > 7, presencia de antisépticos como clorhexidina, detergentes y contrastes radiológicos iodados.
- Falsos negativos: Orina diluida.

Determinación cuantitativa con ácido sulfosalicílico: Es un método turbidométrico o colorimétrico con las ventajas de mayor sensibilidad que las tiras reactivas (5 – 10 mg/dL) y que detecta todo tipo de proteínas.

- Falsos positivos: Orina muy concentrada, contrastes radiológicos y medicamentos como penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas y tolbutamida.
- Falsos negativos: Orina muy diluida o muy alcalina.

Otros métodos específicos de determinación: Técnicas de radioinmunoanálisis o nefelometría son necesarios para la detección de microalbuminuria y para proteínas tubulares.

Etiología de la proteinuria: En la tabla II se exponen las causas más frecuentes de proteinuria en la edad pediátrica.

La **proteinuria transitoria** es muy frecuente, calculándose su incidencia entre el 5 y el 15 % de los niños a lo largo de su desarrollo. Habitualmente tiene lugar en síndromes febriles, ejercicios violentos, convulsiones, etc., pero puede presentarse sin ninguna causa desencadenante aparente. Raramente excede de 1000 mg/dL y no se asocia a edema.

No se conoce su causa exacta, pero está relacionada con cambios en la presión intraglomerular o permeabilidad capilar mediados por angiotensina, noradrenalina y otras sustancias vasoactivas.

Como hecho aislado, carece de significación patológica. Sólo la persistencia en tres determinaciones, en 10 ó 15 días, hace necesario un estudio posterior.

La **proteinuria ortostática** se define como la excreción de proteínas en posición erguida, desapareciendo en las muestra recogidas con el niño recostado o en posición supina. Suele aparecer en adolescentes con hiperlordosis en ortostatismo prolongado, desapareciendo con el decúbito. No implica mal pronóstico al menos que se asocie a hipertensión arterial o alteraciones en el sedimento.

Tabla II. Causas más frecuentes de proteinuria en niños

Proteinuria transitoria

- Fiebre
- Deshidratación
- Ejercicio
- Convulsiones
- Insuficiencia cardiaca

Proteinuria ortostática**Proteinuria persistente****De origen glomerular***Primaria*

- Síndrome nefrótico idiopático
- Nefropatía IgA
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Nefropatía membranosa
- Síndrome de Alport
- Otras nefropatías de membrana fina

Secundaria

- Glomerulonefritis postinfecciosa
- Diabetes mellitus
- Nefropatía de enfermedades sistémicas
- Amiloidosis

De origen tubular*Primaria*

- Proteinuria tubular aislada, familiar o esporádica
- Asociada a hipercalciuria (síndrome de Dent)
- Síndrome de Fanconi primario

Secundaria

- Síndrome de Fanconi secundario
- Enfermedad poliquística
- Enfermedad mitocondrial
- Intoxicación por metales pesados
- Nefritis túbulo-intersticial
- Uropatías obstructivas
- Necrosis tubular aguda

La **proteinuria persistente** es el resultado de alteraciones renales, glomerulares o tubulares y requiere una valoración rigurosa con objeto de identificar la enfermedad renal causante. Puede ser primaria o secundaria,

haciendo necesarios estudios específicos para determinar la etiología

Evaluación del niño con proteinuria: Deben realizarse una cuidadosa **historia clínica y exploración física** orientadas a determinar su origen. Una muestra obtenida en

proceso febril, tras ejercicio intenso, en el contexto de una convulsión, situación de estrés o cirugía reciente, orienta a una proteinuria transitoria. Otros hallazgos como cambio en el color y volumen de orina, evidencia de edema, incremento en la tensión arterial, infección estreptocócica reciente o historia familiar de enfermedad renal, sugieren la existencia de una enfermedad renal subyacente con proteinuria persistente. Otros signos y síntomas como fiebre, púrpuras o exantemas, artritis, dolor abdominal, orientaran a una nefropatía asociada a una enfermedad sistémica.

El primer escalón tras el hallazgo de proteinuria en una tira reactiva, es **repetir el análisis de la orina en tira reactiva**. La gran mayoría de las veces los episodios son transitorios y no reflejan enfermedad renal.

Una vez confirmada la proteinuria en dos ocasiones, en un paciente asintomático, se realizará un **test de ortostatismo**. Consiste en medir el índice proteína/creatinina en la primera orina de la mañana obtenida en casa en decúbito, antes de levantarse (habiendo vaciado la vejiga al acostarse la noche anterior) y repetir el examen en una muestra tomada tras unas horas en bipedestación. Un valor normal en la muestra en decúbito y alterado en bipedestación, indica proteinuria ortostática. Está indicada la realización de ecografía renal con Doppler a estos niños para descartar el síndrome de “cascanueces” (atrapamiento y obstrucción de la vena renal izquierda), causa frecuente de este tipo de proteinuria.

Los niños con proteinuria transitoria y ortostática tan solo requerirán control al año.

Los pacientes con índice proteínas/creatinina alterado en las dos muestras, se consideran con proteinuria persistente.

Requieren completar el estudio, comenzando por el **examen del sedimento urinario** en busca de otros signos de lesión glomerular o del parénquima renal como la hematuria y la piuria. Se debe cuantificar la **proteinuria en 24 horas, determinar creatinina y urea e iones** como exámenes complementarios básicos.

Dependiendo de los resultados y de las manifestaciones clínicas y evolutivas se determinarán proteínas totales, proteinograma, inmunoglobulinas, complemento, test de infección estreptocócica, ANA, serología de HB, HC, y VIH, así como la realización de una ecografía renal.

Corresponde al especialista en Nefrología Pediátrica decidir el paciente que precisa una biopsia renal antes de iniciar el tratamiento. La proteinuria glomerular severa o nefrótica en niños es debida con frecuencia a lesiones glomerulares mínimas. En menor cuantía se encuentran la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis membranosa, nefropatía IgA, mesangial difusa, postestreptocócica y la nefritis en el contexto de una infección por VIH o HB. En lactantes hay que pensar en los síndromes nefróticos congénitos tipo finlandés y esclerosis mesangial. El lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Shönlein-Henoch, las vasculitis y los cuadros autoinflamatorios, son procesos que pueden cursar con proteinuria en niños.

La indicación de biopsia renal en pacientes con proteinuria aislada asintomática es controvertida. Se recomienda cuando la proteinuria excede 500 mg/m²/día, se ha descartado la ortostática o cuando aparezcan anomalías en la TA o en la función renal.

La **proteinuria tubular** constituida por proteínas de bajo peso molecular, no se detec-

ta en tira reactiva, ni se asocia a edema. Suele acompañar a otros defectos de la función tubular como glucosuria, fosfaturia, pérdida de bicarbonato y aminoaciduria. La enfermedad que la provoca a menudo es diagnosticada antes que la proteinuria.

La **proteinuria por sobrecarga filtrada** no es frecuente en niños

BIBLIOGRAFÍA

1. Gagnadoux MF. Evaluation of proteinuria in children. UptoDate 2007
2. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a Pediatric Nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment Detection and Elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105:1242
3. Hidalgo– Baquero E, García Blanco JM. Proteinuria. En García Nieto V, Santos F. *Nefrología Pediátrica*. Madrid. Aula Médica Ediciones, 2000;:491- 95
4. Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria. En García Nieto, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. Madrid, Aula Médica , 2006: 425-33
5. Nadal Lizabe I, Clerigué Arrieta N, Del Moral Aldaz JM et al: Proteinuria. En *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. Ed. Asociación Española de Pediatría. Tomo III. 2001; pp 209-13
6. Berstein JM A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:697-700

ALGORISMO PARA LA EVALUACIÓN DE LA PROTEINURIA EN NIÑOS

