

MODULO DOCENTE: NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Proteinuria

S. GÓMEZ GARCÍA y F. CONDE REDONDO*

La excreción aumentada de proteínas en la orina es habitual en las enfermedades renales de cierta trascendencia. Sólo unas pocas de las que cursan con importante disfunción renal no manifiestan proteinuria, como la uropatía obstructiva, la nefritis intersticial aguda o crónica y la nefropatía de la hipercalcemia. Por esa razón constituye un test de gran interés diagnóstico, pronóstico y de evaluación de la respuesta al tratamiento de muchas enfermedades renales, especialmente aquellas en las que es importante la afectación glomerular, y en consecuencia la necesidad de un mínimo de conocimiento de su fisiopatología y su significado en la clínica.

En los sujetos sanos la excreción diaria de proteínas en orina supone por término medio 40-80 mg/día con límite máximo de 100 mg/m²/día o lo que es lo mismo 4 mg/m²/hora, con cifras algo superiores en el recién nacido, la primera semana de vida. En el adulto, se estima ese límite en 150-200 mg/día. De la cantidad total, 2/3 están representadas por proteínas de origen plasmático y el resto son proteínas de origen tubular y del tracto urinario inferior. Entre las primeras el constituyente más importante es la albúmina sérica y el resto son diversas globulinas o fragmentos de las mismas. El representante más abundante entre las de origen tubular es la

proteína de Tamm-Horsfall o uromucoide, sintetizada en el epitelio del asa de Henle, túbulo distal y colector, y excretada en su totalidad en condiciones normales en la orina. Contiene muchas unidades de manosa que son receptores para las fimbrias tipo I de la E. coli y tiene por eso interés en la protección frente a la infección del tracto urinario inferior. Es igualmente el principal constituyente de los cilindros urinarios, pues parece que la adición de albúmina a la misma produce su precipitación.

Un aumento de la excreción de proteínas es habitual en la patología renal, como ya queda dicho, pero existen otras situaciones fisiológicas o de patología extrarrenal en las que también existe proteinuria aumentada como stress emocional, ejercicio físico intenso, fiebre, insuficiencia cardíaca y otros, fundamentalmente debido a cambios hemodinámicos que afectan al riñón.

MANEJO RENAL DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

El capilar glomerular es libremente permeable para el agua, electrolitos y todos los solutos de peso molecular hasta 10.000 como la inulina, mientras que las proteínas, de mayor tamaño, no atraviesan

la pared del capilar glomerular. Estudios de aclaramiento han mostrado que su filtración glomerular se realiza en función de su tamaño molecular. Proteínas pequeñas como la mioglobina de peso molecular 17.000 atraviesan con gran facilidad la pared capilar en tanto que la hemoglobina y la albúmina de peso molecular 68.000 y 69.000 respectivamente apenas lo hacen. Esto hizo pensar en la existencia de poros de 80-90 Å en la basal del capilar glomerular, nunca demostrados en microscopía electrónica. Además, el que una sustancia atraviese o no la barrera capilar depende en buena medida de su carga eléctrica, además de su tamaño; ha podido demostrarse que el aclaramiento de albúmina es mucho menor que el de partículas del mismo tamaño, pero desprovistas de carga eléctrica. La pared del capilar glomerular contiene una carga eléctrica negativa que se opondría por fuerza electrostática al paso de esa barrera por partículas cargadas eléctricamente del mismo signo, cual es el caso de la albúmina.

Esa carga negativa se debe fundamentalmente a una sialoproteína que se encuentra en la superficie de los pedicelos y la vertiente externa de la basal y se le denomina polianión glomerular. En algunas situaciones patológicas, como el síndrome nefrótico a cambios mínimos, la cantidad de esa sialoproteína está muy disminuida y por esa razón la filtración de albúmina plasmática aumenta llamativamente.

Además del obstáculo mecánico y de la carga eléctrica de las proteínas, otras circunstancias influyen de modo decisivo en la filtración glomerular de las proteínas plasmáticas, como todas aquellas que modifican el flujo y la presión hidrostática en el capilar glomerular. A mayor flujo capilar disminuye la extracción fraccional de proteínas, mientras que la presión favorece con su aumento la extracción fraccional de aquéllas.

Aunque datos de experimentación animal podrían hacer pensar que la cantidad de albúmina filtrada es muy grande, parece que de los alrededor de 30 Kg de albúmina que diariamente atraviesan el riñón en el adulto sano de tipo medio, únicamente 2-3 gr son filtrados, y de ellos únicamente aparecen en la orina 40-60 mg/día, ya que el resto es captado por la célula epitelial en el túbulo proximal siendo catabolizadas in situ. Eso significa que el riñón interviene mínimamente en el catabolismo de las fracciones proteicas mayores del plasma. Por el contrario las moléculas proteicas más pequeñas como hormonas (GH, ADH, ACTH, PTH, glucagón, etc.), lysozima, ribonucleasa, y pequeños fragmentos de globulinas son filtradas libremente, y captadas y metabolizadas en su totalidad en la célula tubular proximal.

Entre las proteínas añadidas en el túbulo renal al filtrado glomerular, la más importante cuantitativamente es la de Tamm-Horsfall y en mínima proporción otras glicoproteínas en el tracto urinario inferior.

VALORACIÓN DE LA PROTEINURIA

Incluye la detección, cuantificación y caracterización de las diversas fracciones y debe ser confiada a técnicas rápidas, baratas y fiables, es decir, sensibles y reproductibles.

En la práctica rutinaria se recurre a la valoración semicuantitativa con tests colorimétricos, que aportan rapidez, comodidad y buen precio, si bien tienen especificidad predominante para la albúmina y son relativamente poco sensibles.

Se basan en la utilización de tiras reactivas impregnadas de azul de tetrabromofenol y de un tampón cuya misión consiste en mantener el pH alrededor de 3. El test se basa en la capacidad de las proteínas para modificar el color del bro-

mofenol a pH constante. Es casi específico para la albúmina y únicamente es positivo para concentraciones de la misma superiores a 30 mg %, por lo que en caso de proteinurias moderadas puede ser negativo en orina diluida. Un falso positivo muy clásico, es el caso de orinas de pH muy alcalino, que puede equivocar en casos de alcalosis. Igualmente puede dar falsamente positivo cuando se trabaja con orina muy concentrada o con hematuria. En condiciones normales la tira permanece amarilla, virando a diversas tonalidades de verde hasta el azul a medida que se añaden cantidades crecientes de proteína. La escala de lecturas se expresa en cruces que tienen su correspondencia en concentraciones del siguiente modo (Tabla I).

dad para la albúmina que para globulinas y no se usan rutinariamente en la clínica, si bien su utilización es obligada en determinados momentos de la valoración secuencial de cualquier paciente.

El modo tradicional hacía necesaria la recogida de orina en períodos de 24 horas para hacer posible la expresión de la proteinuria referida a la unidad de tiempo, con la introducción de posibles errores, pérdida de tiempo, etc, y se expresaba en mg/minuto o mg/m²/hora clasificándose según su valor en: (Tabla II).

Para evitar los problemas inherentes a la recogida de orina de 24 horas en los últimos años se ha extendido la expresión de la proteinuria en términos de cociente

TABLA I. ESCALA DE LECTURA DE LAS PROTEINURIAS

Color	amarillo	amarillo-verde	verde claro	verde oscuro	azul
Valor en cruces	—	+	++	+++	++++
Concentración mg %	10	30-99	100-299	300-999	1000

Los test cuantitativos se basan en la precipitación de las proteínas de la orina con diversos ácidos y la valoración del precipitado comparando con una escala de turbidez o cuantificando el mismo. Los más fiables son los basados en el contenido en nitrógeno (Kjeldahl) o el biuret. El ácido más empleado es el sulfosalicílico. Son tests engorrosos, con mayor sensibili-

albúmina/creatinina expresadas ambas en mg %, tras haberse comprobado una muy buena correlación con el modo clásico a condición de despreocupar la orina de la noche y de la primera micción de la mañana. De ese modo la clasificación previa quedaría del siguiente modo: (Tabla III).

En la proteinuria de la mayoría de las enfermedades renales lo habitual es que la

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEINURIAS

Proteinuria	fisiológica	ligera	moderada	masiva
mg/m ² /hora	< 4	4-20	20-40	> 40

TABLA III. RELACIÓN PROTEINURIA/CREATININA

Proteinuria	fisiológica	ligera	moderada	severa
mg/m ² /hora	< 4	4-20	20-40	> 40
Alb./Creat.	< 0,2	0,2-1	1-3	> 3

albúmina represente el 60-90 % del total de las proteínas urinarias y, al menos en teoría, ese aumento de las proteínas urinarias podría deberse a un aumento de su filtración o a disminución de su reabsorción tubular. En la patología glomerular lo característico es el aumento de la filtración y así ha podido ponerse de manifiesto en estudios de turnover un aumento de captación de proteínas en el túbulo. Igualmente ha podido comprobarse en muchas situaciones el aumento del aclaramiento de albúmina, mientras que está descendido el de sustancias de idéntico peso molecular pero desprovistas de carga eléctrica. Ello obliga a pensar en que la causa del aumento de filtración de la albúmina radica en la disminución de la carga eléctrica del polianión glomerular facilitándose el paso de la albúmina, mientras que el paso de sustancias eléctricamente neutras estaría disminuido por la modificación estructural de la pared capilar, por fusión de pedicelos y otros cambios. Sería una proteinuria por pérdida de barrera eléctrica aun cuando no exista lesión estructural como ocurre en el síndrome nefrótico a cambios mínimos. Otras veces esa lesión existe y la proteinuria estaría en relación con la alteración de la barrera mecánica, caso de las glomerulopatías por depósito de complejos inmunes en la pared capilar.

En otras ocasiones —defectos tubulares congénitos o adquiridos, nefritis tubulointersticial, nefrotoxicidad, trasplante, etc.— la proteinuria está en relación con una disminuida reabsorción tubular de las proteínas normalmente filtradas. En esas situa-

ciones no es predominante la albúmina y la proteinuria es fundamentalmente a expensas de proteínas de bajo peso molecular.

Distinguir entre los diversos tipos de proteinuria es el objetivo de técnicas concretas como electroforesis en sus diversas variantes o análisis inmunoquímicos específicos para determinadas fracciones proteicas que permiten su cuantificación, aun a muy débiles concentraciones, haciendo posible la individualización de diversos patrones de excreción.

ELECTROFORESIS

La técnica clásica de electroforesis en papel permite distinguir tres patrones fundamentales cuando se compara con el electroforético normal de las proteínas plasmáticas: a) patrón glomerular con albúmina predominante y reparto de las globulinas en proporción similar a las plasmáticas. b) patrón tubular con predominio de fracciones proteicas de pequeño tamaño molecular y c) patrón de proteinuria por sobreproducción a expensas de una proteína o fragmento de proteínas específicas, propio de afecciones extrarrenales con hiperproducción selectiva de una determinada fracción. Es el caso del mieloma, macroglobulinemia, etc.

En la actualidad las modificaciones de la electroforesis en gel de poliacrilamida permite en fracciones de tiempo relativamente cortas la separación de hasta 20 fracciones proteicas y la individualización

de por lo menos 5 patrones diferentes de proteinuria:

1) Patrón glomerular «selectivo» con bandas predominantes de albúmina y transferrina y dímeros de albúmina. La existencia de esos dímeros de albúmina correlaciona bien con la buena respuesta a los corticoides.

2) Patrón glomerular «no selectivo»: con bandas llamativas de IgC y haptoglobina.

3) Patrón tubular: con fracciones proteicas de bajo peso molecular.

4) Patrón mixto.

5) Patrón atípico de bajo peso molecular.

Son técnicas engorrosas, necesitadas de mejora y que no eximen de la utilización de otros tests específicos para determinadas fracciones.

MICROPROTEINURIA

También llamada microalbuminuria, es la proteinuria de muy pequeña cuantía que se da en determinadas situaciones clínicas que cursan con hiperfiltración cuyo despistaje no es posible por los métodos ordinarios y requiere el uso de técnicas inmunoquímicas con RIA, si bien en los últimos años se dispone de tests en tabletas reactivas para análisis en la cabecera del paciente en muestra aislada de orina. Tiene especial interés en los pacientes diabéticos para detectar la hiperfiltración en la etapa previa a la aparición del daño renal propiamente dicho. El rango normal de microalbuminuria es de 2-28 $\mu\text{g}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ con media de 12 y cuando se expresa en cociente albúmina/creatinina, de 0,01-0,15 con media de 0,03. El test rápido en tabletas es positivo con concentraciones > 40-80 mg/ml.

Existe cierta controversia acerca de la significación exclusiva de la hiperfiltración en la causalidad del daño renal en la diabetes, ya que la presión arterial sistémica habitualmente menos valorada, puede tener tanta importancia como la hiperfiltración en los efectos deletéreos sobre el riñón. Por esa razón en el manejo del paciente diabético es necesario un riguroso control metabólico para evitar la hiperfiltración, pero también es exigible la monitorización igualmente rigurosa de la presión arterial previniendo el ascenso patológico de la misma. Solo así podría tenerse protegido el riñón.

SELECTIVIDAD DE LA PROTEINURIA

Trata de valorar comparativamente el aclaramiento de dos fracciones proteicas de muy diferente peso molecular como IgG y transferrina (160.000 y 69.000 respectivamente).

El valor del índice de selectividad ($\text{CI}_{\text{IgG}}/\text{CI}_{\text{T}}$) guarda correlación con la respuesta a los corticoides en el síndrome nefrótico idiopático, de tal modo que, con un valor inferior a 0,1 se habla de *proteinuria muy selectiva* y debe presumirse una buena respuesta a la prednisona y cambios mínimos glomerulares como sustrato lesional, mientras que cuando ese índice es superior a 0,3 se habla de *proteinuria no selectiva*, habitualmente con sustrato lesional de peor pronóstico y resistencia a los corticoides. El cálculo del mencionado cociente puede establecerse en muestra aislada de orina haciéndose innecesaria la recogida minutada.

BETA-2-MICROGLOBULINA EN ORINA

Proteína de peso molecular 11.800 sintetizada por todas las células nucleadas en cuya superficie se encuentra formando

parte de las cadenas ligeras de los antígenos HLA clase A, B y C. Es filtrada a nivel glomerular el 95 % y prácticamente el 100 % se reabsorbe en túbulo proximal, apareciendo en orina en cantidad máxima de 370 $\mu\text{g}/24$ horas, con una concentración máxima de 350 $\mu\text{g}/\text{litro}$.

Las enfermedades que afectan al túbulo proximal cursan con excreción aumentada. Así sucede en la nefrotoxicidad por medicamentos, síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson, galactosemia, depleción de potasio, cistinosis, intoxicación por metales pesados, etc.

Tiene gran interés práctico la determinación de B-2-microglobulina en el diagnóstico diferencial de la infección urinaria baja y la pielonefritis aguda ya que aumenta de modo significativo su eliminación cuando existe daño parenquimatoso mientras no se altera en la infección baja. Igualmente se usa su eliminación aumentada como indicador de isquemia renal en diversas condiciones, incluida la asfixia perinatal.

LYSOZIMURIA

La lysozima o muramidasa es un marcador de lesión tubular e intersticial. Es una proteína enzimática de peso molecular = 15.000 cuya excreción urinaria aumenta en el daño tubular por infección, nefrotoxicidad, trasplante renal, síndrome de Fanconi, etc., pero no es muy fiable en el recién nacido dada la escasa permeabilidad glomerular para esa proteína. Existen, por otro lado, enfermedades tubulointersticiales, con lysozimuria normal.

En algunas enfermedades extrarrenales, su eliminación aumentada en orina se debe a hiperproducción, como cierto tipo de leucemias, si bien en algunas de ellas co-

existe la lysozimuria aumentada con pérdida tubular de potasio.

La lysozimuria normal, a diferentes edades expresada en forma de cociente $\mu\text{gLy}/\text{mgCr}$ es de: (Tabla IV).

TABLA IV. LYSOZIMURIA NORMAL

	media	rango
R.N.	4,8	1,2-19
1.º año	1,8	0,1-23
2-12 años	0,4	0,1-5

La proteinuria podría igualmente ser clasificada en función de su comportamiento cronoevolutivo, ya que el carácter intermitente, postural o persistente de la misma tiene un significado pronóstico muy importante.

PROTEINURIA INTERMITENTE

Se denomina de ese modo y también como proteinuria funcional a la observada en determinados sujetos con ocasión de ciertas situaciones como fiebre, stress emocional, ejercicio físico violento, en ausencia de enfermedad renal. Algunos individuos muestran este tipo de proteinuria sin los estímulos mencionados. En ambos casos y a pesar de excepciones, estos sujetos no tienen mayor riesgo de enfermedad renal que la población general.

PROTEINURIA POSTURAL

Es bien conocido que los pacientes con proteinuria patológica ven aumentar ésta al pasar de la posición horizontal a la erecta, sin que este hecho tenga significación pronóstica.

Existe un tipo de pacientes cuya proteinuria aparece solo cuando adoptan la posición erecta y se habla de proteinuria postural. Puede aparecer el fenómeno en la fase de curación de una enfermedad glomerular y en individuos sin enfermedad renal conocida. Habitualmente se trata de proteinurias que no exceden 1 gr/día, aunque ocasionalmente son más cuantiosas.

Habitualmente la proteinuria es reproducible cada vez que el sujeto adopta el ortostatismo, pero no siempre es así. En los sujetos con este tipo de proteinuria los estudios diagnósticos más exhaustivos ofrecen resultados negativos, si bien en ocasiones se encuentran cambios glomerulares menores o pequeños depósitos inmunes. Los estudios a largo plazo, rara vez han visto transformarse una proteinuria postural en permanente y aun en esos casos lo hacen sin hipertensión arterial ni fallo renal. No obstante la tendencia universal es a conceder excelente pronóstico a los sujetos con proteinuria postural.

La identificación de este tipo de proteinuria obliga a la cuantificación de proteínas urinarias en muestras recogidas durante los periodos de decúbito y ortostatismo por separado.

En cuanto a su mecanismo de producción es clásica la apelación a una posible compresión de la vena renal izquierda por la pinza que forman la aorta y la arteria mesentérica superior, puesto en evidencia recientemente por un grupo japonés combinando estudios angiográficos con doppler. El mismo grupo ha intentado relacionar el mismo hecho con la microhematuria idiopática. En ese caso no tendría explicación el hecho de que la microhematuria idiopática y la proteinuria postural u ortostática prácticamente nunca coinciden en el mismo individuo.

De más difícil interpretación resultan cambios ultraestructurales sutiles o míni-

mos depósitos de C3 en arteriolas. ¿Podrían quizás ser responsables de cambios en la microcirculación glomerular y proteinuria? Quizás la combinación de ambos tipos de hechos o incluso podría tratarse de una condición con múltiples causas.

PROTEINURIA PERSISTENTE

Es la excreción urinaria aumentada de proteínas en todas las muestras de orina independientemente de la posición corporal. Suele indicar enfermedad renal aun cuando la función y el sedimento urinarios sean normales. Cuando es moderada en su cuantía puede estar en relación con enfermedad glomerular o intersticial, mientras que cuando es masiva denuncia su carácter glomerular. Cuando alcanza rango nefrótico y es persistente y resistente a la terapéutica, en general es de muy mal pronóstico y es frecuente su evolución al fallo renal terminal, obligando a proceder a diagnósticos exhaustivos, incluida la biopsia renal aun cuando este tipo de pacientes no suelen beneficiarse de tratamiento etiológico alguno.

La transformación de una proteinuria persistente en postural o el cambio de una proteinuria de rango nefrótico a menor cuantía tienen habitualmente significado pronóstico favorable. La primera posibilidad mencionada es habitual en el curso evolutivo favorable de la glomerulonefritis aguda postinfecciosa.

ACTITUD DEL PEDIATRA ANTE UNA PROTEINURIA

De lo anteriormente expuesto se deduce que el descubrimiento de una proteinuria obliga al inicio de una ruta diagnóstica que permita su caracterización integral.

Para comenzar, la obtención de una historia clínica pormenorizada debe ir se-

guida de una cuidadosa recogida de signos clínicos en la exploración física y la confirmación de la proteinuria con cuantificación del cociente albúmina/creatinina en orina matutina. A continuación debe hacerse cuantificación en muestra de orina recogida en ortostatismo y decúbito por separado, para descartar la proteinuria ortostática. De no ser así, a continuación debe hacerse examen citobacteriológico de la orina, examen bioquímico buscando signos de afectación renal con BUN, creatini-

na, iones, proteinograma, colesterol, C3, inmunoglobulinas y autoanticuerpos, completando el estudio con la valoración radiológica a través de ECO, UIV y CUMS según los casos.

El trabajo diagnóstico, cuando sea necesario, deberá completarse por el nefrólogo con el estudio funcional renal completo y biopsia renal, antes de decidir las oportunas medidas terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

- NORMAN, M. E.: *Valoración en el consultorio para casos de hematuria y proteinuria*. *Clin. Pediatr. Nort.* (español) 1987; 3: 588-603.
- GINSBERG, J. M., CHANG, B. S., MATARESE, R. A. and GARELLA, S.: *Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria*. *New. Eng. J. Med.* 1983; 309: 1543-1545.
- EHRICH, J. H. and WURSTER, U.: *Differentiation of proteinurias with electrophoresis*. *Pediatr. Nephrol.* 1991; 5: 376-378.
- BROCKLEBANT, T., COOPER, E. H. and RICHMOND, K.: *Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis patterns of proteinuria in various renal diseases of childhood*. *Pediatr. Nephrol.* 1991; 5: 371-375.
- VEHASKARI, V. M.: *Mechanism of orthostatic proteinuria*. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4: 328-330.
- SHINTAKU, N., TAKAHASHI, Y., AKAISHI, K., SANO, A. and KURODA, Y.: *Entrpment of left renal vein in children with orthostatic proteinuria*. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4: 324-327.
- SCHAUDINJN, G. H. and STATIUS VAN EPS, L. W.: *Beta-2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function*. *Kidney Int.* 1987; 32: 625-641.
- ROBINSON, R. R.: *Isolated proteinuria in asymptomatic patients*. *Kydney Int.* 1980; 18: 395-406.