

Pruebas diagnósticas en un paciente con proteinuria

I. Castellano

Sección de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.



¿Qué utilidad clínica tiene la proteinuria?



Tradicionalmente se ha considerado la proteinuria como un marcador de lesión renal, siendo un dato clave en el diagnóstico nefrológico. Sin embargo, en el momento actual la microalbuminuria y la proteinuria constituyen además un importante marcador de riesgo cardiovascular, convirtiéndose en un elemento fundamental en la evolución de enfermedades tan frecuentes como la hipertensión arterial (HTA) o la diabetes mellitus (DM). La presencia de alteraciones urinarias como proteinuria o microalbuminuria con función renal normal lleva implícito el diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) estadio 1 según la actual clasificación de la ERC.

La proteinuria se define como la presencia de proteínas en orina en cantidades superiores a los valores fisiológicos (> 150 mg/día en adultos y > 140 mg/m²/día en niños) y la microalbuminuria como la presencia de albúmina en orina entre 30-300 mg/24 h. Tradicionalmente se ha considerado la proteinuria como un marcador de lesión renal, siendo un dato clave en el diagnóstico nefrológico. Sin embargo, en el momento actual la microalbuminuria y la proteinuria constituyen además un importante marcador de riesgo cardiovascular, convirtiéndose en un elemento fundamental en la evolución de enfermedades tan frecuentes como la HTA o la DM. La presencia de alteraciones urinarias como proteinuria o microalbuminuria con función renal normal lleva implícito el diagnóstico de ERC estadio 1 según la actual clasificación de la ERC.

Dado que el objetivo de esta revisión es realizar un enfoque diagnóstico en pacientes con proteinuria nos centraremos exclusivamente en esta última dejando a un lado la microalbuminuria.

¿Qué significado clínico tiene la presencia de proteinuria?

Es un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad renal, e influye definitivamente en su progresión a través de efectos inflamatorios y profibróticos tubulointersticiales, independientemente de la enfermedad que la provoca, y existe relación entre el grado de proteinuria y la velocidad de deterioro de la función renal. En pacientes trasplantados también se relaciona con una menor supervivencia del injerto y del paciente. Pero además, la importancia de la proteinuria va más allá, puesto que se ha encontrado una correlación con la morbimortalidad cardiovascular. Así, las distintas sociedades científicas, como la American Heart Association, American Diabetes Association, European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, entre otras, la incluyen en sus diferentes guías clínicas como un factor de riesgo cardiovascular independiente.

¿Cuándo hay que determinar la proteinuria?

En pacientes con riesgo de desarrollar afectación renal, fundamentalmente HTA y DM, es imprescindible hacer una detección de proteinuria y/o microalbuminuria, ya que su presencia aumenta la morbimortalidad cardiovascular, así como la posibilidad de presentar una ERC progresiva, lo que empeora de manera considerable el pronóstico. En estas situaciones hay que adoptar medidas destinadas a su control y considerar al paciente como de alto riesgo cardiovascular, vigilando estrictamente otros factores de riesgo (dislipemia, DM, presión arterial, etc.).

También debe determinarse la proteinuria cuando se sospecha una enfermedad renal (hematuria, edemas, alteraciones ecográficas, ausencia quirúrgica de un riñón) o ante la presencia de una insuficiencia renal.

Mecanismo de producción de la proteinuria

Fisiológicamente la membrana basal glomerular representa una barrera para las proteínas. Sin embargo, una pequeña cantidad pasa al filtrado glomerular, y el 99% se reabsorbe por endocitosis en los túbulos proximales. En la rama ascendente del asa de Henle tiene lugar un proceso de secreción hacia la luz tubular de la proteína de Tamm-Horsfall, que se forma exclusivamente en el riñón. Por lo tanto, la orina contiene cantidades mínimas de proteínas (proteinuria fisiológica), sobre todo albúmina y proteína tubular de Tamm-Horsfall. La presencia > 150 mg/día se conoce como proteinuria y manifiesta una afectación renal que debe ser estudiada.

Tabla I. Procesos asociados a proteinuria transitoria

Fiebre
Ejercicio físico intenso
Insuficiencia cardíaca congestiva
Estrés emocional
Convulsiones
Exposición intensa al frío

En función del tipo de proteínas puede dividirse en 2 grandes grupos:

1. Selectiva: cuando la proteína encontrada es la albúmina. Debe su nombre al concepto de selectividad de la membrana basal para el paso de proteínas en función de su tamaño, pues sólo permite el paso de aquellas de pequeño tamaño como la albúmina. Suele estar producida por lesiones glomerulares mínimas.

2. No selectiva, cuando en la orina aparecen proteínas de pequeño tamaño como la albúmina y de peso molecular más elevado como las inmunoglobulinas. Puede estar producida por cualquier enfermedad renal, como glomerulonefritis, afectación glomerular de una enfermedad sistémica, trastornos vasculares o intersticiales.

En otras ocasiones la proteinuria no cursa con afectación renal, sino que es debida a sobrecarga. Un aumento importante en la concentración plasmática de proteínas produce un incremento en la filtración proteica en los glomérulos normales que sobrepasa la capacidad tubular de reabsorción. La causa más frecuente es el mieloma múltiple, en el cual las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (proteína de Bence-Jones) producidas en exceso pasan la membrana basal, no pudiendo reabsorberse y aparecen en la orina.

Métodos de determinación de la proteinuria

Tiras reactivas

El método más utilizado para su detección es el de las tiras reactivas. Es un método semicuantitativo colorimétrico basado en la propiedad de las proteínas de alterar el color de algunos indicadores de pH y va desde un tono amarillo hasta verde-azulado en función del contenido en albúmina. El color resultante se compara con el modelo, y varía entre 1+ (30 mg/dl de proteína) hasta 4+ (> 2 g/dl). Sus principales ventajas son su gran sensibilidad, su rapidez y su bajo coste, pero ofrece muchos falsos positivos (en casos de deshidratación o pH urinario muy elevado) y además tiene el inconveniente de no detectar para-proteínas, y no resulta útil para la proteinuria de Bence-Jones.

Pruebas turbidométricas

Otras técnicas de estudio son las turbidométricas, que usan precipitantes de proteínas (ácido sulfosalicílico o tricloroacético). Son pruebas cualitativas basadas en la turbidez comparada que resultan más sensibles para proteínas de bajo peso, logrando detectar niveles de 4-5 mg/dl.

Métodos inmunológicos

La cuantificación de la proteinuria permite orientar el diagnóstico y predecir el pronóstico. Para ello se utilizan en la actualidad métodos inmunológicos, y se expresa como g/l o g/24 h. Este último requiere la recogida de orina de 24 h, y sigue siendo el método de referencia, y permite además identificar el tipo de proteínas presentes, pero tiene la dificultad de una adecuada recogida por parte del paciente, siendo impracticable en algunos casos. Por ello, como alternativa, se puede utilizar la tasa proteína/creatinina (mg/g) en una muestra aislada de orina, preferiblemente en la primera orina de la mañana, que se correlaciona muy bien con la proteinuria en 24 h, aunque presenta el inconveniente de la variación de la eliminación de la creatinina en función de la masa muscular (en casos de gran masa muscular aumenta la eliminación infraestimando la proteinuria y en la caquexia disminuye la excreción produciendo una sobreestimación).

Clasificación fisiopatológica de la proteinuria

Proteinuria funcional, transitoria o reversible

Es una forma frecuente que aparece asociada a determinados procesos (tabla I). Se conoce como funcional porque no se relaciona con alteración renal, sino que se debe a causas hemodinámicas que aumentan la filtración glomerular de proteínas. Se resuelve de manera espontánea una vez desaparecido el factor desencadenante y suele ser de escasa cuantía (< 1 g/día).

Proteinuria ortostática

Se observa en adolescentes, personas muy delgadas o con hiperlordosis, durante el ortostatismo, y desaparece tras el decúbito. Se trata de una condición leve (< 1 g/24 h) y benigna a largo plazo cuya patogenia es desconocida.

Proteinuria patológica

Es persistente, y se puede clasificar en:

Glomerular: ocasionada por una alteración de la permeabilidad capilar glomerular para las proteínas. Está constituida, al igual que el plasma, por albúmina y globulinas. Se diferencia en selectiva (más de 80% de albúmina) y no selectiva (globulinas y menos de 80% de albúmina) y su intensidad es variable; se denomina proteinuria en rango nefrótico cuando supera los 3,5 g/24 h, pudiendo cursar o no con síndrome nefrótico (proteinuria > 3,5 g/24 h acompañada de edemas, hipoalbuminemia e hiperlipemia).

Tubular: se produce cuando hay alteración tubular y las proteínas de bajo peso molecular como la β_2 -microglobulina que fisiológicamente son filtradas por el glomérulo no pueden ser reabsorbidas o degradadas, eliminándose por la orina. En estos casos la cantidad de albúmina es baja y la proteinuria escasa (< 2 g/24 h).

Por sobrecarga: se debe a un aumento en la producción de proteínas de bajo peso molecular que lleva a un incremento en la carga filtrada superando la capacidad reabsortiva tubular. La causa más frecuente son las gammapatías monoclonales

con gran eliminación de cadenas ligeras, aunque se puede ver en otras enfermedades, como la eliminación de lisozima en la leucemia mielomonocítica, mioglobina en la rabdomiólisis o hemoglobina en la anemia hemolítica.

Evaluación de un paciente con proteinuria

Ante un hallazgo casual de proteinuria positiva en una tira reactiva precisa la comprobación en otra determinación para descartar proteinuria transitoria y los procesos asociados a ésta (tabla I). Si resulta negativa se efectuará una tercera prueba,

y si es positiva se iniciará el estudio (fig. 1). Es precisa una anamnesis dirigida a valorar antecedentes de enfermedad renal (litiasis, infecciones urinarias, macrohematuria, edemas, hipertensión arterial), sistémica (vasculitis, colagenosis, síndrome constitucional, diabetes), toma de fármacos, etc., y se solicitarán analíticas anteriores para buscar indicios de afectación previa.

Debe realizarse un sedimento urinario en busca de hemátíes, cilindros, etc., que orienten a una enfermedad renal, y una analítica de sangre para calcular la función renal mediante fórmulas matemáticas basadas en la creatinina sérica (Cockcroft-Gault o MDRD) (tabla II).

Figura 1.

Algoritmo de actuación diagnóstica en un paciente con proteinuria.

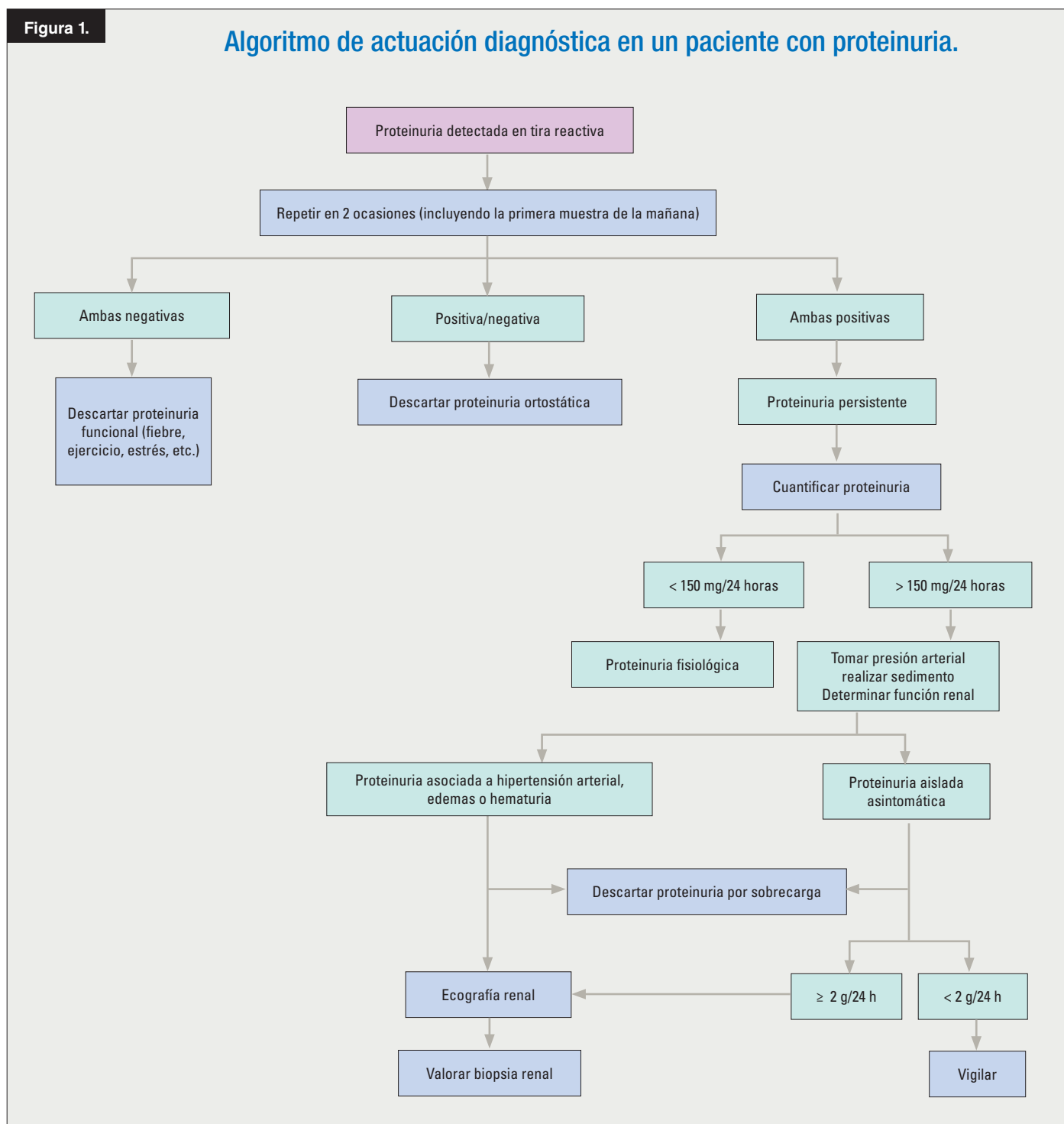


Tabla II. Fórmulas para estimar la función renal basadas en la creatinina sérica

MDRD abreviada o modificada

FG (ml/min/1,73 m²) = 186 × [creatinina plasmática (mg/dl)]^{-1.154} × (edad)^{-0,203} × (0,742 si es mujer) × (1,212 si es de raza negra)

Cockcroft-Gault

Corregir por 1,73 m² de superficie corporal

CCr (ml/min) = $\frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg})}{72 \times \text{creatinina plasmática (mg/dl)}} \times (0,85 \text{ si es mujer})$

CCr: aclaramiento de creatinina; FG: filtrado glomerular.

Tabla III. Clasificación de la proteinuria en función de la intensidad y la etiología

Leve (< 1 g/24 h)

- Nefroangiosclerosis
- Nefropatías tubulointestinales
- Enfermedades quísticas
- Nefropatía obstructiva

Moderada (1-3,5 g/24 h)

- Nefropatías tubulointestinales
- Enfermedades quísticas
- Nefropatía obstructiva
- Enfermedades glomerulares primarias
- Enfermedades glomerulares secundarias
- Patología vascular

Grave (> 3,5 g/24 h), asociada o no a síndrome nefrótico

- Enfermedades glomerulares primarias
- Enfermedades glomerulares secundarias

Ante la presencia de proteinuria persistente se descartarán el origen tubular y por sobrecarga, a lo cual ayudarán, además de la historia clínica, ciertas determinaciones analíticas (proteínograma o electroforesis en orina). Posteriormente es preciso cuantificar la proteinuria mediante la tasa proteína:creatinina o en orina de 24 h. Ello permite clasificarla y obtener una orientación hacia el diagnóstico (tabla III).

Luego se debe realizar una ecografía renal para valorar morfológicamente los riñones y descartar uropatía obstructiva, litiasis, poliquistosis o asimetrías renales. En función de los resultados pueden ser necesarias otras pruebas de imagen como urografía IV, uretrocistografía o ecografía Doppler.

Si se sospecha enfermedad sistémica se harán determinaciones especiales (inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), serología de hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], complemento).

En ocasiones está indicada una biopsia renal para llegar a un diagnóstico definitivo, como en el síndrome nefrótico o proteinurias moderadas con sedimento patológico, salvo que exista un diagnóstico clínico que los explique como una DM de larga evolución con otros datos de afectación microvascular (retinopatía) o la presencia de reflujo vesicoureteral, entre otros.

Actitud terapéutica ante un paciente con proteinuria

Una vez realizada una aproximación diagnóstica se procederá al tratamiento. Si se trata de proteinuria intermitente, funcional

u ortostática no es preciso terapia específica. Si es persistente y/o patológica hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan mayor riesgo de ERC, y se observa relación entre el grado de proteinuria y la velocidad de deterioro renal. La mayor reducción de la proteinuria se asocia a mejor preservación de la función renal. Además es preciso controlar de forma estricta otros factores de riesgo cardiovascular.

Medidas antiproteinúricas

El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y/o antagonistas de la angiotensina II (ARA II) ha demostrado un efecto beneficioso en el control de la proteinuria y, por lo tanto, en el enlentecimiento de la progresión de la ERC, con efecto aparte del control de la presión arterial. Debe comenzarse tratamiento independientemente de las cifras de presión arterial en dosis progresivamente crecientes con el objetivo de reducir la proteinuria en el mayor grado posible (< 0,5 g/24 h). Cuando la respuesta no es adecuada puede intentarse la asociación de ambos, que ofrece más efecto antiproteinúrico y nefroprotector que su administración por separado.

Aunque aún no hay datos concluyentes, los antagonistas de la aldosterona (eplerenona y espironolactona) parece que presentan un efecto antiproteinúrico y que incluso éste sería mayor con la asociación a IECA y/o ARA II, potenciando su efecto.

Hay estudios que han demostrado que la pentoxifilina en dosis de 800 mg/día es útil en la reducción de la proteinuria en rango nefrótico en pacientes con glomerulopatías y nefropatía crónica del injerto.

El tratamiento hipolipemiante con estatinas puede ejercer un efecto beneficioso sobre la proteinuria y la progresión de la ERC, con independencia de su utilidad en el control de los lípidos.

Control de otros factores de riesgo cardiovascular

La dieta debe ser hiposódica, no superando los 100-150 mEq/día. Respecto al contenido proteico hay resultados contradictorios, y se recomienda la restricción proteica moderada que no produce malnutrición y puede ser útil para disminuir la progresión de la ERC. Tanto las dietas hipoproteicas como las hiposódicas potencian el efecto antiproteinúrico de los IECA y ARA II.

Es preciso un riguroso control de la presión arterial, con un objetivo inferior a 130/80 mmHg, y si la proteinuria > 1 g/24 h o hay insuficiencia renal, inferior a 125/75 mmHg. Se utilizarán preferentemente fármacos con eficacia antiproteinúrica demostrada, pero si es necesario se asociarán otros hipotensores según las recomendaciones de las guías clínicas de HTA para alcanzar los objetivos deseados.

Si el paciente es diabético hay que conseguir un buen control de la glucemia con una HbA_{1c} objetivo inferior al 7%.

También debe alcanzarse un adecuado manejo de los lípidos, con cifras de triglicéridos < 150 mg/dl, colesterol total < 200 mg/dl, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) > 45 mg/dl y colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) < 100 mg/dl, utilizando los fármacos necesarios, ácidos omega-3, fibratos, ezetimibe o estatinas, sin olvidar el posible efecto beneficioso de estos últimos.

Si hay sobrepeso u obesidad debe intentarse conseguir un índice de masa corporal (IMC) < 25, no sólo por el riesgo car-

diovascular, sino también por su efecto sobre la proteinuria y la evolución de la ERC.

Se debe suspender el hábito tabáquico, que además de mejorar el pronóstico vascular, enlentece la progresión de la ERC.

Tratamiento específico de la enfermedad de base

Cuando hay una enfermedad específica (mieloma múltiple, vasculitis, glomerulonefritis, etc.) se debe instaurar el tratamiento específico para dicha patología.]

A tener en cuenta

- La presencia de proteinuria es un signo de alerta sobre la presencia de una enfermedad renal y en pacientes de riesgo de padecerla debe ser investigada.
- Es imprescindible la determinación de proteinuria y/o microalbuminuria en pacientes con posibilidad de afectación renal, sobre todo diabéticos e hipertensos, para valorar el riesgo de progresión de la misma.
- Cuando se confirma la proteinuria deben utilizarse medidas encaminadas a su control de cara a evitar la progresión de la enfermedad renal y disminuir el riesgo cardiovascular asociado.
- La presencia de proteinuria y/o microalbuminuria supone un elevado riesgo cardiovascular, lo que obliga a extremar todas las medidas para controlar otros factores asociados.

Errores habituales

- Interpretar la determinación positiva de proteinuria en una muestra aislada de orina como diagnóstico de enfermedad renal, sin realizar confirmación en otras determinaciones.
- Desestimar la presencia de proteinuria obviando el riesgo que conlleva y el uso de medidas anti-proteinúricas.

Bibliografía recomendada

Arias M, Álvarez C. Procedimientos diagnósticos de las enfermedades renales. Análisis de orina. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, editores. Nefrología clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 111-8.

Botella García J. Exploración del enfermo renal. En: Botella García J, editor. Manual de nefrología clínica. Barcelona: Masson; 2002. p. 11-9.

Fogazzi GF, Pirovano B. Urinalysis. En: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editores. Comprehensive clinical nephrology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 35-50.

Parra G, Rodríguez-Iturbe B. Estudio de las alteraciones en el examen de orina: hematuria y proteinuria. En: Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayús JC, editores. Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt Brace; 1997. p. 1-52.

Pérez García R, Alcázar Arroyo R, Egido de los Ríos J, Peces Serrano R, Praga Terente M, et al. Proteinuria. En: Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas. Normas de actuación clínica en nefrología. Sociedad Española de Nefrología, 1999.