

PROTEINURIA

Carmen de Lucas Collantes⁽¹⁾, Elvira Izquierdo García⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

⁽²⁾Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

de Lucas Collantes C, Izquierdo García E. Proteinuria.
Protoc diagn ter pediátr. 2014;1:69-79



RESUMEN

En niños se considera normal una excreción de proteínas en orina $<100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $<4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$. Se considera proteinuria en rango nefrótico una proteinuria $>1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o $>40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ y siempre es indicativa de enfermedad renal.

Los mecanismos implicados en el aumento de excreción de proteínas son el aumento de la filtración de proteínas, la disminución de la absorción o la sobrecarga de proteínas.

El test más utilizado para buscar proteinuria es la tira reactiva que mide la concentración de albúmina por un método colorimétrico. No detecta proteínas de bajo peso molecular ni bajas concentraciones de albúmina.

En los niños con tira reactiva positiva a proteínas debe cuantificarse su excreción mediante orina de 24 horas o calculando el índice Prot:Cr preferiblemente en la primera orina de la mañana.

El significado clínico de la proteinuria es muy amplio. Puede darse en patologías graves o ser benigna. La proteinuria puede ser transitoria, ortostática o persistente. Solo la persistente tiene un riesgo alto de enfermedad renal.

El proceso diagnóstico comienza con una historia clínica y un examen físico exhaustivos. Los exámenes posteriores se basan en las manifestaciones clínicas acompañantes.

El diagnóstico precoz permite un tratamiento temprano de la nefropatía subyacente evitando complicaciones renales y cardiovasculares.

1. INTRODUCCIÓN

La proteinuria se define como la presencia de proteínas en orina, tanto si es normal, resulta-

do de situaciones fisiológicas especiales, o patológica. Esta última condición se suele denominar simplemente proteinuria.

La presencia de proteínas en orina puede ser:

- Un hecho benigno y/o transitorio.
- El marcador precoz de una enfermedad crónica.
- El inicio del empeoramiento de la función renal en patologías ya conocidas.
- El signo de alarma que indique la presencia de enfermedades sistémicas.

Proteinuria fisiológica: se considera normal en el niño una eliminación de hasta 100 mg/m²/día o de 4 mg/m²/hora, o un total de 150 mg/día. En el neonato puede ser normal hasta 300 mg/m²/día.

Si no es factible recoger la orina de 24 horas, puede determinarse en una muestra aislada el cociente proteínas:creatinina (Prot:Cr) (mg:mg), preferiblemente en la primera orina de la mañana. Se considera normal un valor <0,20 en el niño mayor de dos años, o <0,50 en lactantes menores de dos años.

2. FISIOPATOLOGÍA

El 50% de las proteínas eliminadas en la orina en condiciones fisiológicas corresponde a proteínas secretadas por el epitelio tubular, sobre todo proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina). El otro 50% son proteínas plasmáticas, la albúmina representa el 40% del total y el resto son proteínas de bajo peso molecular (Pm) como β₂-microglobulina y aminoácidos.

¿Por qué se eliminan pocas proteínas en orina?

1. La pared del capilar glomerular limita el filtrado de proteínas. La membrana basal glomerular (MBG) constituye la barrera final para impedir la pérdida de proteínas, de ahí que el daño de los podocitos de la misma esté asociado con proteinuria significativa y que todas las formas de síndrome nefrótico se caractericen por anomalías en el podocito.

La MBG constituye una barrera muy eficaz que limita el paso de albúmina y proteínas de mayor tamaño. Las proteínas como la albúmina, cargadas negativamente, son repelidas por las proteínas cargadas negativamente en el endotelio (sialoglicoproteínas) y la membrana basal (proteoglicanos heparán sulfato).

2. El túbulo proximal reabsorbe las proteínas de bajo Pm libremente filtradas.

Existen tres mecanismos principales de excreción aumentada de proteínas en orina.

2.1. Glomerular

Causa frecuente de proteinuria en niños. Se produce una filtración elevada de macromoléculas a través de la pared del capilar glomerular (sobre todo albúmina). Las causas pueden ser anatómicas o funcionales.

- Enfermedad glomerular (glomerulopatías primarias o secundarias, el más frecuente es el síndrome nefrótico de mínimos cambios) (Tabla 1).
- Situaciones fisiológicas especiales: en un momento dado se puede producir una excreción aumentada de proteínas que no

Tabla 1. Causas más frecuentes de proteinuria en los niños

Funcional	Patológica
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria transitoria <ul style="list-style-type: none"> – Fiebre – Infecciones – Convulsiones – Deshidratación – Estrés – Insuficiencia cardíaca – Frío intenso • Ortostática o postural 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria persistente <ul style="list-style-type: none"> A. Glomerular <ul style="list-style-type: none"> A.1. Primaria <ul style="list-style-type: none"> – Síndrome nefrótico idiopático – Glomerulosclerosis segmentaria focal – Síndrome nefrótico congénito (finlandés, – esclerosis mesangial) – Nefropatía IgA – Nefropatía membranosa – GN membranoproliferativa – Síndrome de Alport. Otras nefropatías membrana fina A.2. Secundaria <ul style="list-style-type: none"> – GN aguda postinfecciosa – Enfermedades sistémicas (LES, PSH) – Diabetes – Amiloidosis – Infecciones: VHB, VHC, VIH B. Tubular <ul style="list-style-type: none"> B.1. Primaria <ul style="list-style-type: none"> – Aislada, familiar o esporádica – Enfermedad de Dent (hipercalciuria, nefrocalcinosis) – Síndrome de Fanconi, cistinosis, Síndrome de – Lowe, enfermedad de Wilson – Enfermedades mitocondriales – Poliquistosis renal B.2. Secundaria <ul style="list-style-type: none"> – Tóxicos: metales pesados, hierbas chinas, aminoglucósidos – Nefritis túbulointersticial – Necrosis tubular aguda – Secundario a uropatía obstructiva

responda a un defecto de la estructura renal ni de su función, esto se denomina proteinuria funcional. Se debe a procesos que provocan cambios hemodinámicos en el riñón produciendo un aumento de la filtración de proteínas como por ejemplo con el ejercicio, la fiebre, las infecciones del tracto urinario, la administración de epinefrina, la exposición al frío, las crisis convulsivas, la hipovolemia y en pacientes adultos la insuficiencia cardíaca congestiva y las apneas nocturnas del sueño. Normalmente la proteinuria desaparece a los pocos días de haberse resuelto el proceso.

Cuando la proteinuria glomerular está constituida fundamentalmente por albúmina (más del 85%), se denomina **selectiva** e implica una lesión glomerular menor, pues solo estaría afectada la electronegatividad de la barrera glomerular.

La proteinuria **no selectiva** contiene mayor proporción de proteínas de mayor peso molecular, sobre todo inmunoglobulinas, e indicaría afectación estructural de la barrera glomerular.

2.2. Tubular

Excreción de proteínas de bajo peso molecular como β 2-microglobulina, α -1 microglobulina o proteína ligada a retinol.

En condiciones normales son reabsorbidas en su mayoría fundamentalmente en el túbulo proximal. Suelen ser proteinurias leves-moderadas sin alcanzar el rango nefrótico. La alteración en la reabsorción proximal está frecuentemente asociada con otros defectos tubulares como glucosuria, acidosis tubular proximal y fosfatúria como en el síndrome de Fanconi (**Tabla 1**).

Es importante conocer que esta proteinuria no se detecta con las tiras reactivas.

2.3. Proteinuria de sobrecarga

La sobreproducción de determinadas proteínas de bajo peso molecular determina que aumente su filtración a unos niveles que sobrepasan la capacidad de reabsorción tubular.

En los adultos es más frecuente (proteínas de cadena ligera en mieloma múltiple). En niños es

más raro: hemólisis intravascular (hemoglobina), rhabdomiólisis (mioglobina), leucemias (lisozima).

3. PROCESO DIAGNÓSTICO

3.1 Descartar falsos positivos

Lo primero que se debe hacer cuando se detecta proteinuria es descartar los falsos positivos. El factor que más afecta es la concentración urinaria. Si la orina está muy concentrada (densidad >1030) puede producir un falso positivo (1+); por el contrario, si está diluida (densidad <1010) puede producirse un falso negativo. La sensibilidad de la tira de orina es solo del 70% y la especificidad del 68%. En la **Tabla 2** se muestran otros factores que pueden alterar el resultado de la tira.

3.2 Descartar factores que afectan a la excreción de proteínas

Valorar si se encuentra en una situación que pueda provocar una proteinuria funcional, como es la presencia de fiebre, haber realizado ejercicio intenso, etc.

Tabla 2. Falsos positivos y negativos en la determinación de proteinuria

Falsos positivos	Falsos negativos
<ul style="list-style-type: none"> • Orina muy concentrada • Orina alcalina (Ph >8) • Hematuria macroscópica • Piuria • Bacteriuria • Poner la tira reactiva directamente en el chorro miccional • Componentes cuaternarios del amonio y detergentes • Fenazopiridina • Contrastes iodados • Contaminación con clorhexidina o cloruro de benzalconio 	<ul style="list-style-type: none"> • Orina muy diluida (D <1010) • Orina ácida (pH $<4,5$) • Proteinuria de bajo peso molecular

El uso de fármacos concomitantes que alteran la hemodinámica renal y la excreción de proteínas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ocasionalmente los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden provocar proteinuria transitoria o persistente en el contexto de una nefritis tubulointerstitial.

3.3 Valorar si la proteinuria es transitoria o persistente

Si la tira de orina muestra trazas de proteínas se debe repetir el análisis en la primera orina de la mañana; si esta sale negativa se hará un control en un año.

Si en la tira de orina hay 1+ o más de proteínas se debe repetir en la primera orina de la mañana con cuantificación del índice Prot:Cr y estudio del sedimento urinario. Si el índice Prot:Cr es <de 0,2 (0,5 en lactantes entre 6-24 meses) y el sedimento es normal se debe valorar si se trata de una proteinuria ortostática o transitoria (**Figura 1**).

La proteinuria transitoria normalmente es leve (<1 g/día) y suele ser un hallazgo casual en un paciente asintomático. La proteinuria transitoria idiopática es más frecuente en niños y adultos jóvenes y es la forma más común de proteinuria benigna aislada. El sedimento urinario es normal y la proteinuria desaparece en los siguientes controles.

La proteinuria ortostática supone más del 60% de los casos de proteinuria asintomática en niños y la incidencia aumenta en la adolescencia. Se trata de un proceso benigno en que la excreción de proteínas es normal en decúbito (Prot:Cr \leq 0,2) y aumenta tras un mínimo de 4-6 horas en posi-

ción erecta (Prot:Cr $>$ 0,2). La causa no está clara, aunque estudios a largo plazo sugieren una naturaleza benigna. No obstante, en niños se recomienda un seguimiento anual de análisis de orina y presión arterial (PA) hasta que desaparezca.

La proteinuria persistente refleja una alteración renal y puede ser un marcador de progresión de enfermedad renal crónica.

Se considera proteinuria persistente si se confirma en dos o más ocasiones (proteinuria en la tira \geq 1+), se considera patológico y requiere más investigaciones.

Si el índice Prot:Cr es $>$ 0,2 o el sedimento es patológico (presencia de hematuria, leucocituria, o cilindruria) es más probable que se trate de una proteinuria persistente o clínicamente significativa y requiere un estudio más exhaustivo (**Figura 2**).

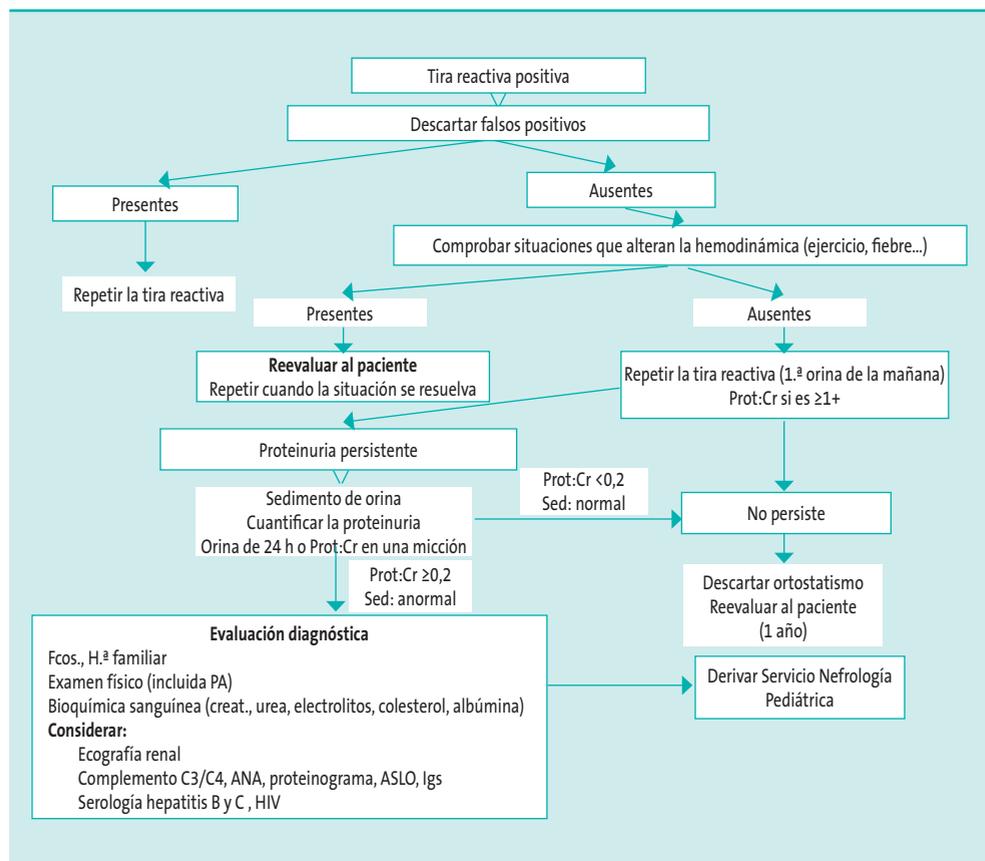
Si el índice Prot:Cr es $>$ 2 se trata de una proteinuria en rango nefrótico y se debe derivar para realizar más estudios.

3.4 Evaluación diagnóstica de la proteinuria

Una vez comprobada que la proteinuria es persistente, independiente de la postura y que no se debe a causas funcionales se debe comenzar su estudio. El primer objetivo en la evaluación del paciente con proteinuria es determinar si tiene una enfermedad renal significativa.

El diagnóstico diferencial de la proteinuria es muy extenso; por tanto, hay que orientarlo con una exhaustiva historia clínica y un examen físico concienzudo.

Figura 1. Manejo del paciente asintomático con proteinuria

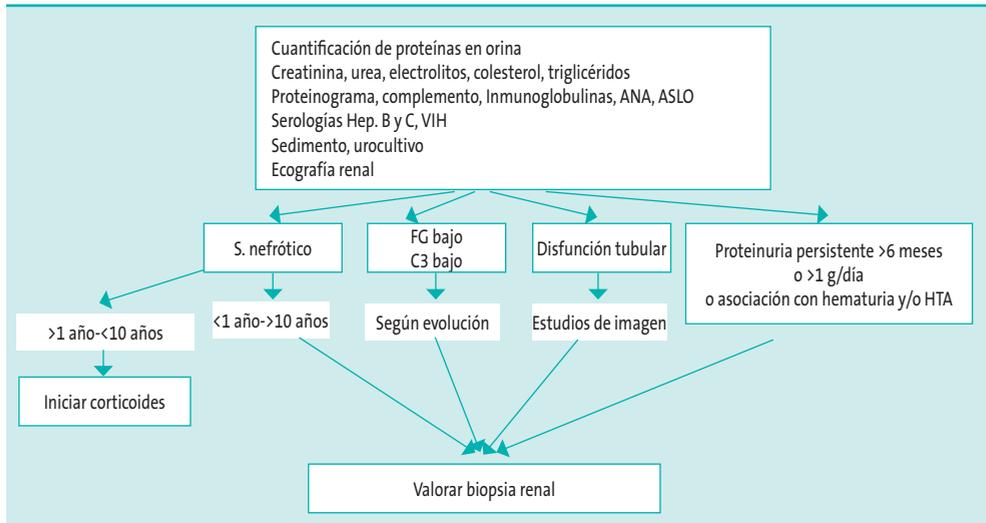


Los pacientes con proteinuria pueden presentar síntomas generales (fiebre, malestar, pérdida de peso), específicos (rash, púrpura, artritis) o específicos renales (edema, HTA). Además, la afectación renal puede ser primaria o secundaria a un proceso sistémico. El diagnóstico diferencial incluye infecciones, enfermedades reumatológicas o inmunológicas, y enfermedades glomerulares o intersticiales primarias o secundarias. Los estudios se basarán en la clínica.

Estos pacientes se deben derivar al Nefrólogo infantil.

Anamnesis

- **Edad de comienzo:** cuanto más pequeño es el niño más posibilidades hay de que la causa sea importante. La proteinuria que se observa en los primeros meses sugiere una causa congénita como el síndrome nefrótico congénito o una tubulopatía primaria.

Figura 2. Proteinuria persistente


- **Gravedad:** si la proteinuria es importante es más probable que la causa sea glomerular, la proteinuria tubular no suele ser >1 g/día.
 - **Circunstancias acompañantes:** la historia clínica debe identificar la presencia de enfermedades sistémicas subyacentes:
 - Historia de artralgias, exantema y fiebre prolongada en adolescentes es sugestiva de vasculitis. Si hay pérdida de peso es necesario descartar tumores, tuberculosis o vasculitis.
 - Signos de irritación miccional (la disuria, micción imperiosa, poliaquiuria y dolor en el flanco sugieren que la proteinuria es debida a infección del uréter, vejiga o uretra). La poliuria suele ser observada en pacientes con antecedentes de uropatías obstructivas, riñones hipo o displásicos o poliquistosis renal.
 - Presencia de dolor lumbar o abdominal: puede haber dolor abdominal en la Púrpura de Schönlein-Henoch o en la poliquistosis renal. Un dolor irradiado sugiere la presencia de obstrucción causada por un cálculo o un coágulo.
 - La hemoptisis o tos acompaña a los síndromes pulmonares-renales como el síndrome de Goodpasture o la granulomatosis de Wegener.
- Siempre se debe preguntar por la ingesta de medicamentos previa, ya que la nefritis tubulointerstitial puede ser causada por una gran variedad de fármacos, especialmente los AINE que también pueden causar necrosis papilar.

Antecedentes familiares

Interrogar por antecedentes de consanguinidad, familiares cercanos con historia de proteinuria o hematuria, litiasis, sordera, HTA, insuficiencia renal crónica, diálisis o trasplante. Especialmente la historia de afectación renal con malformaciones asociadas (como el síndrome de ña-rótula).

Antecedentes personales

Historia del periodo neonatal (hipoxia, canalización de vasos umbilicales, infecciones), historia de crecimiento, factores de riesgo para infección por virus de hepatitis, VIH, exposición a fármacos, infecciones recientes, fiebre recurrente.

Exploración física

- Siempre tomar la presión arterial.
- Valorar el desarrollo pondoestatural, ganancia ponderal reciente o pérdida de peso.
- Piel: presencia de edemas como el síndrome nefrótico o edemas con oliguria, HTA y hematuria en el síndrome nefrítico. Exantema (exantema y afectación articular son característicos de las vasculitis), el rash también puede ser de causa medicamentosa. Palidez cutánea (expresión de edema y/o anemia) puede asociarse a insuficiencia renal crónica o síndrome hemolítico urémico o LES.
- Anomalías de frecuencia cardiaca, soplos cardiacos. Signos de sobrecarga de volumen (estertores, soplo cardiaco, ritmo de galope).
- Abdomen: masa abdominal o en el flanco (uropatía obstructiva, tumores renales como

el de Wilms, o si es bilateral poliquistosis renal). Soplo abdominal (HTA renovascular).

- Aparato locomotor: buscar signos de artritis, presencia de escoliosis o alteraciones de la marcha.
- Ojos: anomalías corneales, cristalino, fondo de ojo.
- Pabellones auriculares, audición.

Exploraciones complementarias

La evaluación diagnóstica del paciente con proteinuria va a depender de si se encuentra asintomático o no.

Si en un paciente asintomático se observa proteinuria de manera accidental se debe repetir la tira de orina con cuantificación del índice Prot:Cr, ya que en la mayoría de los casos se trata de una proteinuria transitoria que no refleja alteración de la función renal.

Laboratorio

Prácticamente todos los pacientes con proteinuria van a necesitar estudios de laboratorio. Lo primero es realizar un sedimento urinario y cuantificar el grado de proteinuria.

- **Orina:**
 - Sedimento de orina: nos permiten observar alteraciones como hematíes dismórficos, cilindros hemáticos, cilindros leucocitarios, piuria y/o lipiduria. La presencia de un sedimento activo sugiere una respuesta inmunitaria glomerular o intersticial y probablemente asocie

afectación de la función renal. También puede ayudarnos a diagnosticar una infección de orina (piuria, bacteriuria, nitratos positivos) además de la proteinuria. Si es así, normalmente la proteinuria desaparece al tratar la infección de orina. Si la proteinuria persiste se debe continuar con el estudio diagnóstico.

- Cuantificación de la proteinuria: en orina de 24 horas o, si no es posible, en orina de una micción, a ser posible en la primera orina de la mañana (realizar índice Prot:Cr).
- **Análisis de sangre:** se debe realizar un hemograma y bioquímica con función renal (creatinina y urea), electrolitos, colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina. Si se desea una estimación más precisa del filtrado glomerular se puede calcular el aclaramiento de creatinina con la orina de 24 horas.
 - Estudio inmunológico: si no se encuentra una causa obvia de la proteinuria se deben descartar enfermedades reumatológicas midiendo anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos antimembrana basal glomerular, niveles del factor C3 y C4 del complemento, inmunoglobulinas, ASLO y la velocidad de sedimentación eritrocitaria.
 - Estudio de infecciones: se deben descartar los virus de la hepatitis B y C y el VIH en función de los datos clínicos.

Estudios de imagen

- Ecografía renal: se debe realizar en todos los pacientes con sospecha de afectación

estructural renal, no es invasiva y descarta alteraciones como la presencia de dilataciones, asimetrías renales, obstrucción o algunas cicatrices. Además, aporta información para una posible biopsia, ya que está contraindicada en un riñón único y en riñones pequeños cicatriciales.

- Gammagrafía renal con tecnecio99 (DMSA): es el estudio de elección para valorar la presencia de cicatrices renales y valorar la función renal diferencial.

Biopsia renal

No se realiza de manera rutinaria, Normalmente se reserva para los siguientes casos:

- En pacientes asintomáticos si:
 - La proteinuria es ≥ 500 mg/m²/día o $\geq 0,5$ mg/mg durante 6-12 meses.
 - La proteinuria significativa es persistente con un sedimento activo.
 - Si hay signos de progresión de enfermedad renal.
- En pacientes sintomáticos si:
 - Signos y síntomas sugestivos de vasculitis.
 - Si hay hematuria macroscópica persistente.
 - Asocia hipertensión arterial.
 - Asocia hipocomplementemia.

4. TRATAMIENTO

El tratamiento de la proteinuria es el de la enfermedad de base si lo tiene, incluido el tratamiento inmunosupresor en los casos indicados.

Tratamiento no inmunológico antiproteinúrico

Los estudios en adultos han mostrado una mejoría en la supervivencia de la función renal con la reducción de la proteinuria mediante antagonistas de la angiotensina, fundamentalmente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA II).

En niños los datos, observacionales han encontrado una reducción de la proteinuria con los mismos tratamientos, si bien no hay datos sobre su repercusión en el pronóstico a largo plazo.

- IECA: el más utilizado es enalapril en dosis entre 0,2 y 0,6 mg/kg/día comenzando con

las dosis más bajas y valorando la respuesta y los efectos secundarios.

- ARA II: el más utilizado es el Losartán en dosis entre 0,4 y 1 mg/kg/día.
- Combinado para potenciar respuesta y reducir efectos secundarios utilizando dosis más bajas.

En todos ellos es fundamental controlar la función renal y valorar el riesgo de hipertensión. No se recomiendan si el filtrado glomerular es <30 ml/min/1,73 m².

Mención especial al Dr. Santiago Mendizábal Oteiza, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.

Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria. En: Nefrología Pediátrica. Ed Aula Médica; 2006. p. 425-33.
- Ardissino G, Testa S, Daccò V, Viganò S, Taioli E, Claris-Appiani AN, *et al.* Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(2):172-7.
- Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):45-50.
- Gagnadoux MF, Kim S. Evaluation of proteinuria in children [en línea]. Disponible en www.UpToDate.com
- Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, *et al.* Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isola-

- ted proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3186-90.
- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. 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(6):1242-9.
 - Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S. Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med*. 2003;70:535-7, 541-4, 546-547.
 - Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician*. 2010;82(6):645-51.
 - Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:3005-15.
 - Myers BD, Guasch A. Mechanism of proteinuria in nephrotic human. *Pediatr. Nephrol*. 1994;8:107-12.
 - Oh J, Reiser J, Mundel P. Dynamic (re)organization of the podocyte actin cytoskeleton in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(2):130-7.
 - Proesmans W, Van Dyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 2004;19(3):271-5.
 - Webb NJ, Lam C, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Gleim GW, *et al*. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome-results from a subgroup analysis of a prospective, randomized placebo or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2521.
 - Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. *Am J Med Sci*. 2000;320(3):188-94.