

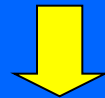
PROTEINURIA

Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra
R1 Análisis Clínicos

Proteinuria

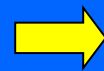
Presencia de proteínas en orina, tanto si es normal, resultado de situaciones fisiológicas especiales, o patológica.

Hombre adulto: filtración de 180 L de plasma (70 g/l de prot)



filtración al túbulo de 12600g de proteínas al día

Sin embargo, eliminación de <300mg/día
proteínas



ultrafiltrado libre de

Límite normal: 150mg/día en adultos
140mg/m²/día en niños

} 50% prot plasmáticas (Alb)
50% prot tubulares y tracto
urinario (prot Tamm-Horsfall)

Aparición de proteínas en orina → alteración renal

primaria

secundaria a:

diabetes

HTA

vasculitis

enf. colágeno

neoplasias

infecciones crónicas

Estudio cualitativo

→ patrón de proteinuria y localización del daño renal en la nefrona.

Estudio cuantitativo

→ tipo de alteración y eficacia del tratamiento

Factores que influyen en la proteinuria

células endoteliales
células mesangiales
membrana basal glomerular
podocitos

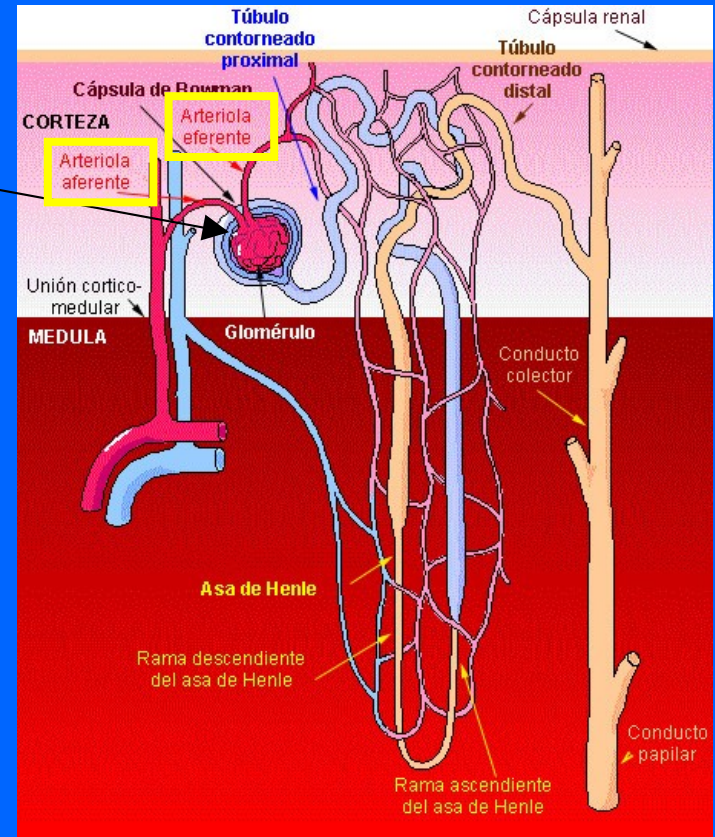
Diámetro Arteriola eferente < Arteriola aferente



Hiperpresión local sobre células endoteliales del glomérulo



FILTRACIÓN GLOMERULAR



Factores que influyen en la proteinuria

El glomérulo actúa como barrera efectiva de dos maneras:

1- en f(x) del tamaño de la molécula:

- $< 15000d$ (α_1 y β_2 microglobulinas) \longrightarrow pasan libremente
- Moléculas intermedias (Alb) \longrightarrow paso restringido ($<0'1\%$)
- $>60000d$ (IgG) \longrightarrow en c.n no pasan

2- en f(x) de la carga eléctrica:

Glomérulo muchas cargas negativas por las glicoproteínas

Podocitos tienen polisacáridos

Membrana basal glomerular proteínas tipo colágeno y proteoglicanos



Campo intensamente aniónico

REPULSION DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS

Factores que influyen en la proteinuria

- **Presión hidrostática en la circulación sistémica:** a mayor P_{art} , moléculas más grandes pasarán por el glomérulo.
- **Flujo sanguíneo renal (P_{art} 70-120 mmHg):**
MECANISMOS AUTOREGULADORES:
 - Reflejos miogénicos en arteriola aferente ajustan su diámetro proporción directa a la presión en su interior.
 - Hormonal: angiotensina II contrae arteriola eferente en relación inversa a la presión glomerular
- **Reabsorción tubular de aminoácidos y proteínas en el túbulo proximal**

Factores que influyen en la proteinuria

- En resumen, la filtración de proteínas en el glomérulo va a depender de:
 - **Tamaño y carga eléctrica de la proteína**
 - **Integridad de la mb filtración glomerular**
 - **Factores hemodinámicos** (cambios en el flujo sanguíneo glomerular y/o en la presión hidrostática en los capilares glomerulares)

Composición proteica de la orina

En c.n, el filtrado glomerular está formado por:

- **Prot bajo Pm** {
 - β2-microglobulina (12000d)
 - proteína fijadora de retinol (20000d)
 - α1-microglobulina (27000d)
 - α1-glicoproteína ácida (40000d)
 - orosomucoide (40000d)

La mayor parte son reabsorbidas y catabolizadas en el túbulo contorneado proximal.

- **Polipéptidos**
- **Albumina:** paso limitado por su tamaño mediano y carga eléctrica pero por su alta concentración parte pasa al filtrado.

A pesar de la reabsorción, una pequeña cantidad (<300mg/día), sobretodo Albumina aparece en orina.

Si aparece: **una mayor cantidad proteínas muy grandes**  **daño severo de la nefrona**

Clasificación fisiopatológica

1. PROTEINURIA EN SITUACIONES ESPECIALES: transitorias, intermitentes y funcionales.

1.1. Proteinuria transitoria:

- En ejercicio intenso, gestación no complicada, fiebre, convulsiones, estrés emocional, ICC...
- De tipo glomerular.
- No expresa patología glomerulo-tubular sino unas condiciones especiales de filtración glomerular.
- Se suele resolver en 48 h.

Clasificación fisiopatológica

1.2. Proteinuria ortostática o postural:

- Aparece fundamentalmente en varones jóvenes.
- Benigna y reversible.
- < 1g/día
- Curso asintomático, examen físico, f(x) renal y sedimento normal.
- No evoluciona a IR.
- 20% se asocia a HTA
- Proteinuria detectada **sólo en posición erguida** y no en posición supina.
Se mide en orina de 12 h durante el día y de 12 h tras el descanso nocturno.

Clasificación fisiopatológica

1.3. Proteinuria aislada:

- No supera 2 g/día
- Dx igual que la ortostática pero se descarta el factor postural.
- Alteraciones sedimento: cilindros granulosos o células.
- Puede haber empeoramiento f(x) renal y requiere seguimiento estricto.

Clasificación fisiopatológica


2. PROTEINURIA PATOLÓGICA: persistente y según sus características y cuantía se clasifica en:

2.1. Microalbuminuria:

30-330 mg/día de Alb (límite normal: 5-30mg/día)

En diabéticos mal controlados y desaparece con el control de la glucemia.

En la diabetes:

- alteración de la selectividad de tamaño.
- alteración de la selectividad de cargas: reducción cargas negativas por la ↓ residuos ácido siálico y heparán sulfato.
- aumento fracción filtración  ↑ presión glomerular

Clasificación fisiopatológica

- nefromegalia \longrightarrow \uparrow superficie de filtración
- aumento reabsorción tubular de Na, agua y glucosa \longrightarrow \downarrow llegada Na al túbulo distal \longrightarrow feedback tubuloglomerular

\downarrow
 \uparrow filtración

En fiebre, ejercicio e IC \longrightarrow **microalbuminuria transitoria**
No detectable por las tiras reactivas de orina.

2.2 Proteinuria patológica o clínica:

$>300\text{mg/dl}$ { $<2\text{g/día}$: leve
2-3'5 g/día : media
 $>3.5\text{ g/día}$: síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico

>3'5 g/día de forma persistente

Con la evolución aparecen: - edema

- hipoalbuminemia

- hipercolesterolemia

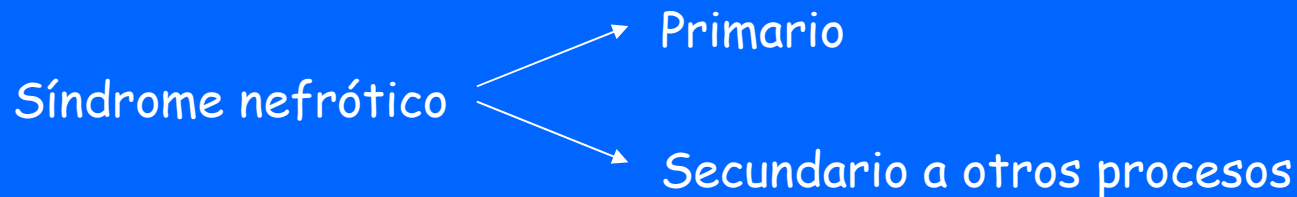
- lipiduria

Distinguir del síndrome nefrítico: - ↓ f(x) renal

- hematuria macroscópica

- cilindruria

- proteinuria <3.5 g/día



Síndrome nefrótico

- **CAUSAS SN PRIMARIO:**

- Glomerulonefritis a cambios mínimos: edad infantil, asociada a infección
- GN membranosa
- GN segmentaria y focal: adulto, hematuria, asociada a infección
- GN membranoproliferativa

- **SN SECUNDARIO:**

Lesiones parecidas morfológicamente al SN primario.

Existe una enfermedad sistémica que origina las alteraciones renales.

No tto → se trata la enfermedad sistémica y el SN remite.

SN con cambios mínimos: en enf Hodgkin y otros linfomas

membranosa: en cáncer, inf crónicas, exposición a drogas...

segmentaria y focal: en reflujo vesico-ureteral, consumo heroína, VIH...

Síndrome nefrótico

DM 1 y 2

IRC

Amiloidosis sistémica

Nefropatía por cadenas ligeras

Mieloma Múltiple



Síndrome nefrótico

El SN requiere siempre biopsia renal y el estudio serológico se reserva para casos justificados por la biopsia.

Ej: GN membranosa justifica la petición de serología de hepatitis.

Clasificación etiológica

En función del origen de la proteinuria: glomerular
tubular
por rebosamiento o sobrecarga

1) GLOMERULAR

Debido a un daño de la pared capilar glomerular suficiente para permitir el paso al filtrado glomerular de moléculas de gran tamaño.

- Corresponde a proteinurias transitorias, funcionales y ortóstica o a GN
- Mayoría debidos a DM, HTA y enfermedades autoinmunes.
- Cuando prot filtrada >1 g/día \longrightarrow se sobrepasa la capacidad reabsortiva
- Daño glomerular se relaciona inversamente con el grado de selectividad:
Si pasan más prot grandes (IgG) que pequeñas \longrightarrow **PROTEINURIA
NO SELECTIVA**

$$\text{INDICE DE SELECTIVIDAD} = \frac{\text{Aclaramiento IgG}}{\text{Aclaramiento Alb}}$$

	SELECTIVA	NO SELECTIVA
Acl IgG/Acl Alb (índice de selectividad)	< 0'2	> 0'2
Proteínas presentes	Albúmina (40000 D) α1- AT (55000 D) Transferrina(90000D)	IgG (150.000 D) Haptoglobina(200.000) α2- macro (700.000D)

Clasificación etiológica

2) TUBULAR

En enfermedades que afectan al túbulo proximal, deteriora precozmente la capacidad de reabsorción proteica → **proteinuria con cargas filtradas normales**

Más frecuente en jóvenes.

Se asocia a varios tipos de disfunción tubular:

- Aminoaciduria aislada por medicamentos nefrotóxicos
exposición a metales pesados
- Aminoaciduria en combinación con glucosuria, fosfaturia y/o acidosis tubular renal.

Diferencias con la glomerular:

- * proteinuria menor < 1 g/día
- * predominan las moléculas pequeñas: α_1 , α_2 , β_2 microglobulinas.
- * albuminuria menor
- * las tiras de orina no detecta estas proteínas

Para diferenciar glomerulopatía de tubulopatía:

- Albúmina
- β_2 -microglobulina (inestable a pH < 6.5) \longrightarrow FALSOS NEGATIVOS)
- α_1 -microglobulina (estable a pH ácido \longrightarrow indicador de disfunción tubular)
- Otras: proteína fijadora de retinol, NAG, lisozima...

Clasificación etiológica

Pacientes con IRC, sufren a menudo **PROTEINURIA MIXTA
O GLOMERULO-TUBULAR:**



> daño nefrona

proteinuria cuantiosa

bandas en el espectro electroforético tanto de proteínas grandes de origen glomerular como pequeñas de origen tubular

Clasificación etiológica

3) POR REBOSAMIENTO O SOBRECARGA FILTRADA

 concentración plasmática prot bajo Pm, se puede superar la capacidad reabsortiva del túbulo proximal  **PROTEINURIA ESPECIFICA**

CAUSAS:

- Producción anómala o excesiva (ej. lisozima en leucemias mielomonocíticas)
- Liberación masiva por lesión tisular (ej. Mb en rabiomolisis, Hb en hemolisis)

Caso más típico son las **GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**



liberación de gran cantidad de cadenas ligeras libres de **proteínas Bence Jones**

PROTEINA BENGE JONES

Cadena ligera libre de inmunoglobulina monoclonal.

- Características térmicas peculiares
 - precipita al calentar la orina a 40-60 °C
 - se redisuelve al hervir
 - y al volver a enfriar vuelve a precipitar

Método de detección no S ni E: ↑ [Tf] hacen que la orina se comporte como si hubiera BJ → FALSOS POSITIVOS

- Tiras reactivas de orina → FALSOS NEGATIVOS
- Típica banda de gran densidad en el espectro electroforético

Su presencia en orina es un criterio dx de Mieloma Múltiple.

	FALLO	CANTIDAD	PATRON
GLOMERULAR	Filtro	>1g/día	Una o dos bandas (Alb, α 1AT)
TUBULAR	Reabsorción	<1g/día	Múltiples bandas en región α y β
MIXTA	Filtro+ reabsorción	>1g/día	Alb y α 1AT y bandas α y β
SOBRECARGA	Acúmulo en sangre	>1g/día	Banda densa

Consecuencias clínicas de la proteinuria

- ❖ ↑ filtración glomerular → ↑ reabsorción tubular
catabolismo prot en túbulo → **DAÑO TUBULAR**
- ❖ Hipoproteinemia con hipoalbuminemia → ↓ P oncótica → **EDEMAS**
- ❖ Malnutrición
- ❖ **Susceptibilidad a infecciones**
- ❖ Estado de **hipercoagulabilidad** → fenómenos tromboembólicos por:
 - pérdida de inh coagulación
 - ↑ síntesis hepática de fibrinógeno
 - agregación plaquetar
- ❖ **Hiperlipoproteinemia**
- ❖ **HTA** por { expansión de volumen
aumento de resistencias vasculares periféricas
aumento de angiotensina II

Intervenciones para reducir la proteinuria

Son capaces de revertir las alteraciones glomerulares responsables de la pérdida de selectividad por tamaño:

- Actuación sobre la expansión del volumen del plasma
- Restricción de la ingesta proteica
- **Fármacos:** Indometacina, antagonistas Ca (Verapamilo) y algunos antihipertensivos (IECA)

Para el SN: primera elección **glucocorticoides**
segunda elección **inmunosupresores**

Para la albuminuria en DM: **IECA**

Métodos de detección de proteinuria

• Tiras colorimétricas:

De elección en pacientes asintomáticos o urgencias.

➤ Sencillo, barato e inmediato.

↑ E para Albúmina pero ↓ S para otras proteínas.

Basado en cambio de color tras la unión de la Alb con indicadores colorimétricos a un ph 5-7.

Alb única proteína detectada (si concentración >10-20mg/dl)

FALSOS NEGATIVOS: proteinuria sin albuminuria
cadenas ligeras en orina



No adecuado para nefropatía diabética y MM

Métodos de detección de proteinuria

- **Precipitación y turbidimetría**

Basado en la medida de turbidez de la orina al precipitar con ác.sulfosalicílico o tricloroacético.

Más sensible que las tiras.

Cuantificación más exacta.

Detectan todas las proteínas (si concentración > 5-10 mg/dl)

Cuando se sospeche de proteinuria tubular o por sobrecarga.

Métodos de detección de proteinuria

- **Microalbuminuria**

Técnicas: inmunoturbidimetría, nefelometría y ELISA

Detecta **Albúmina** < 10mg/l

Muestras: orina 24 h

orina 8h

orina de la noche

micción aislada

} buena correlación con la de 24 h

Normal: Alb(mg)/Crea(g) < 30

Albuminuria moderada: Alb/Crea = 30-300

Proteinuria clínica: Alb/Crea > 300

Métodos de detección de proteinuria

- **Detección β_2 y α_1 microglobulinas**

Empleando Ac específicos con métodos similares a la microalbuminuria

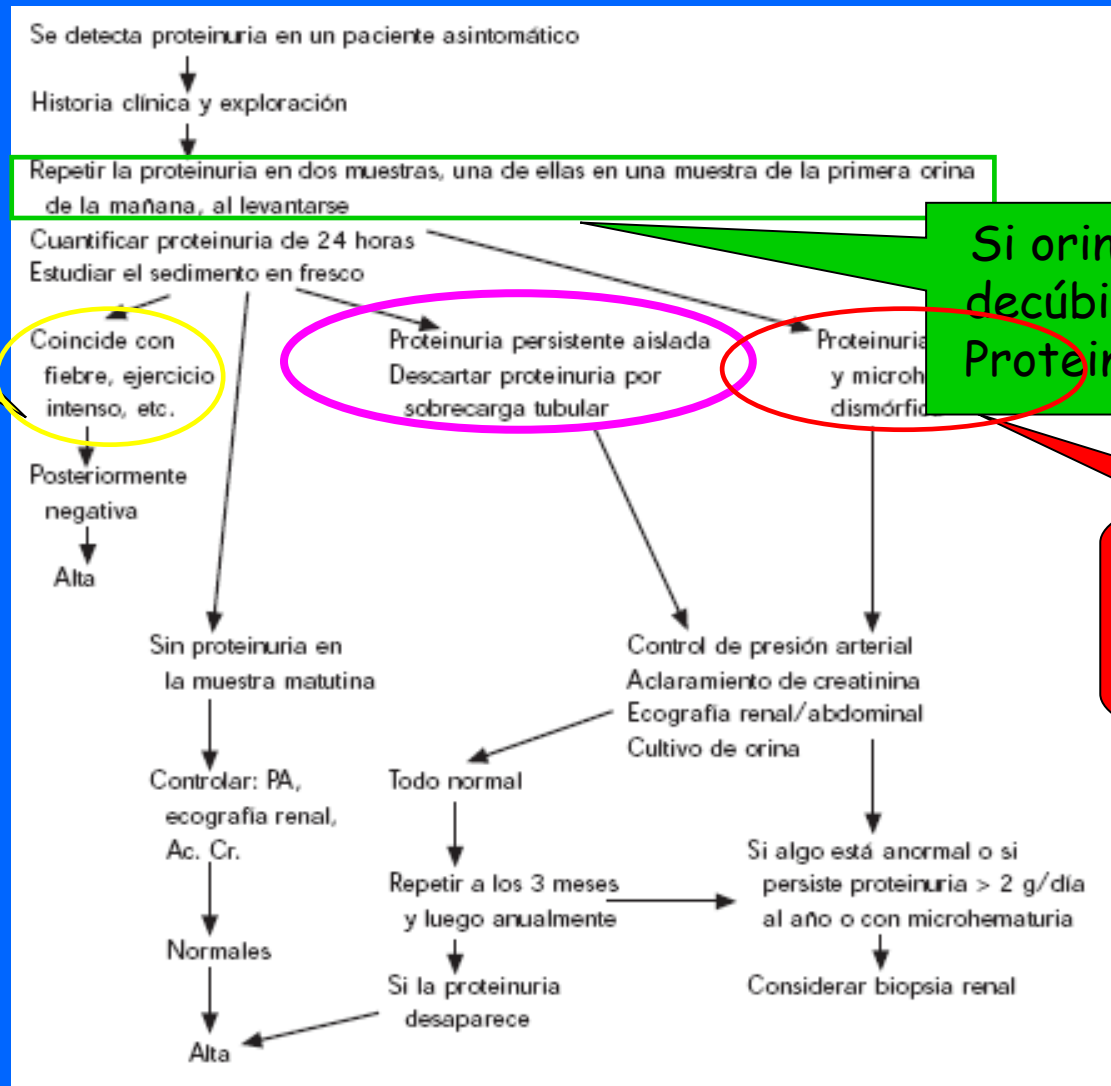
TABLA 1.1. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA PROTEINURIA

	Tiras colorimétricas: indicadores colorimétricos de pH	Precipitación y turbidometria o colorimetria. Ácido sulfosalicílico o tricloroacético	ELISA o radioinmunoanálisis para albúmina (microalbuminuria)
Sensibilidad	10-20 mg/dl	5-10 mg/dl	< 10 mg/l
Proteínas detectadas	Albúmina	Todas	Albúmina
Falsos positivos	Orina concentrada pH > 7,0 Clorhexidina Detergentes Tiempo prolongado de contacto de la tira con la orina Contrastes yodados*	Orina concentrada Contrastes yodados Penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, tolbutamida	
Falsos negativos	Proteinuria sin albuminuria Cadenas ligeras de las inmunoglobulinas Orina diluida	Orina muy diluida Orina alcalina	
Propiedades	Barato, resultado inmediato	Más sensibles que las tiras; permiten la cuantificación de forma más exacta	Permite detectar albuminuria en rangos de 20-30mg/día

Cuantificación de la proteinuria

- ✓ Lo ideal es la cuantificación en la **orina de 24 horas**
- ✓ ALTERNATIVAS:
 - Cocientes Albúmina/ Creatinina ó Proteínas/Creatinina en micción aislada.**
 - Corrigen las alteraciones en la concentración urinaria
 - Cómoda y simplifica la monitorización
 - o **Cociente Prot/Crea:** buena correlación con la proteinuria de 24 h
 - <0.2 **Límite normal**
 - >3.5 **Síndrome nefrótico**
 - o **Cociente Alb/Crea:** buena correlación con la albuminuria de 24h
- ✓ LIMITACIONES: variación en la producción de Creatinina
 - se infraestima en varones, afroamericanos...
 - se sobreestima en mujeres, ancianas...

Evaluación práctica de una proteinuria



Proteinuria transitoria

Si orina de la noche en decúbito no tiene prot: Proteinuria ortostática

Transtorno glomerular estructural

• Proteinuria persistente:

- **analítica:** glucosa, Ca, creatinina, urea, PT, Alb, colesterol, TG, Br, transaminasas, proteinograma, sedimento, densidad y pH orina, urocultivo y aclaramiento Cr
- **Ecografía**
- Se completa el estudio bioquímico con: **C3, C4, IgG, IgA, IgM**
- Recomendable investigación de infecciones virales: **HB y HC**
- **ANA, ANCA, crioglobulinas** cuando se sospeche de enf sistémica
- **Inmunoelectroforesis** en sangre y orina con una sospecha de mieloma o otra disproteinemia
- **Biopsia renal** indicado en la mayoría de las proteinurias asociadas a síndrome nefrótico

MUCHAS GRACIAS