

Protocolo de estudio de la proteinuria

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Proteínas¹

Documento B, Fase 3, Versión 3

Preparado por C. Martínez-Brú y M. Cortés Rius

Índice

- 0 Introducción
- 1 Objeto
- 2 Normas para consulta
- 3 Definiciones
- 4 Proteinuria
 - 4.1 Proteinuria glomerular. Concepto de selectividad y proteínas implicadas.
 - 4.2 Proteinuria tubular. Proteínas implicadas.
- 5 Propuesta de un protocolo de estudio de la proteinuria
 - 5.1 Espécimen
 - 5.2 Algoritmo de estudio
- 6 Bibliografía

0 INTRODUCCIÓN

La excreción patológica de proteínas plasmáticas por la orina es una característica de diversas enfermedades renales y requiere un diagnóstico diferencial metuculoso.

El intervalo de referencia para la excreción de proteína en orina varía mucho según la metodología utilizada. Además, a esta problemática, hay que sumarle la derivada del hecho de expresar la excreción de proteína en función del volumen o en función del tiempo de recogida de la orina.

Algunos de los distintos límites superiores de referencia para la concentración o excreción de proteína en orina según diferentes autores son los siguientes: 0,140 g/L (1), 0,100 g/L (2), 0,150 g/L (3) y 0,080 g/24h (1).

La proteinuria patológica se caracteriza por un aumento de la eliminación de proteína en orina, ya sea por un aumento indiscriminado de proteína en orina, por un aumento selectivo de alguna proteína particular o bien por la presencia de proteínas no existentes normalmente en orina.

La clasificación según la patogénesis distingue diferentes tipos de proteinuria: glomerular, tubular y mixta, asociando, esta última, aspectos de las dos anteriores (tabla I). Un tipo especial de proteinuria es la conocida como proteinuria por sobrecarga, siendo el ejemplo más característico la proteinuria de Bence-Jones.

Tabla I. Características de las diferentes proteinurias

Proteinurias glomerulares

- *son las más frecuentes
- *de expresión cuantitativa importante
- *representadas esencialmente por albúmina y por proteínas de masa molar > 60000 g/mol.

Proteinurias tubulares

- *a menudo transitorias
- *de expresión cuantitativa débil
- *con poca albúmina (< 30%) y con proteínas de baja masa molar.

Proteinurias mixtas

- *de elevada concentración, con un componente mayor de albúmina, pero también con otras proteínas de baja masa molar.

Proteinurias por sobrecarga

- *cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas (gammapatías monoclonales)
- *lisozima (ciertas formas de leucemias)
- * α_1 -glicoproteína ácida (carcinoma broncogénico)
- *mioglobina (rabiomiolisis)
- *hemoglobina (cuando se supera el dintel de sobrecarga de la haptoglobina).

Proteinurias benignas

- *funcionales: fiebre, estrés, ejercicio físico
- *transitorias (idiopáticas)
- *ortostáticas

1 OBJETO

El objeto de este documento es proporcionar una serie de recomendaciones y un protocolo a seguir para ayudar al diagnóstico y seguimiento de la proteinuria.

2 NORMAS PARA CONSULTA

2.1 Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Terminología Bioquímico-Clínica. Vocabulario de metrología. Quim Clin 1994; 13: 257-60.

3 DEFINICIONES

aumento selectivo: elevación de la excreción de una proteína sin que por ello exista una elevación en la excreción de las proteínas restantes

¹ Composición de la Comisión: E. Bergón Jiménez, L.A. Borque de Larrea, M. Cortés Rius, M. García Montes (Presidente), C. Martínez-Brú, P. Rosique Samper, J.A. Viedma Contreras.

capacidad de reabsorción tubular: propiedad del túbulo renal para absorber desde su luz hacia el interior de la célula tubular componentes de la orina que han sido filtrados por el glomérulo renal

proteinuria glomerular: debida a alteraciones de la permeabilidad glomerular que permiten el paso de proteínas

proteinuria tubular: debida a una disminución de la capacidad de reabsorción del túbulo o a un aumento de la secreción de proteínas propias del túbulo renal

proteinuria mixta: proteinuria caracterizada por la coexistencia de proteinuria glomerular y proteinuria tubular

proteinuria por sobrecarga: proteinuria debida a un aumento en la concentración plasmática de una proteína

proteinuria de Bence-Jones: proteinuria por sobrecarga que se caracteriza por la presencia en orina de cadenas ligeras de inmunoglobulinas de tipo monoclonal, como consecuencia de una concentración plasmática muy elevada de dichas cadenas ligeras

microalbuminuria: excreción urinaria patológica de albúmina no detectable con los métodos químicos habituales

4 PROTEINURIA

4.1 Proteinuria glomerular. Concepto de selectividad y proteínas implicadas.

Se denomina proteinuria glomerular selectiva cuando alteraciones de la permeabilidad glomerular permiten el paso de proteínas de masa molar intermedia (albúmina, transferrina). Cuando la lesión glomerular es más pronunciada, el filtro capilar glomerular pierde progresivamente la selectividad y es cuando las proteínas plasmáticas de mayor tamaño (como la inmunoglobulina G) aparecen en la orina. A esta proteinuria glomerular se la define como no selectiva (tabla II).

4.2 Proteinuria tubular. Proteínas implicadas.

La proteinuria tubular aparece cuando el túbulo presenta una capacidad de reabsorción disminuida o bien cuando lesiones de la célula tubular conllevan un aumento en la secreción de proteínas de baja masa molar por parte del túbulo renal.

Las proteínas urinarias marcadoras de disfunción y de conservación de la integridad tubular renal son diversas (tabla III).

De todas ellas, la α_1 -microglobulina es la que se establece como mejor marcador o indicador de disfunciones túbulo-intersticiales, por las siguientes razones:

Tabla III. Proteínas de baja masa molar indicadoras de proteinuria tubular (modificado de (4))

	B2M	A1M	RBP	LISO
Masa molar (g/mol)	11800	33000	21000	14000
Valores de referencia en suero (mg/L)	1,0-2,6 (5)	0-42 (6)	30-60 (7)	3,6-7,8 (5)
Valores de referencia en orina (mg/L)	< 0,3	< 12	< 0,5	< 0,3
pH < 6,0	↓↓	-	-	-
Hematuria	-	-	= o ↑	-
Infección urinaria	-	-	-	↑
Enfermedad extrarrenal	↑	-	↑	↑

B2M: β_2 -microglobulina, A1M: α_1 -microglobulina, RBP: proteína enlazante del retinol, LISO: lisozima.

- 1) la α_1 -microglobulina es estable a pH urinarios bajos;
- 2) la α_1 -microglobulina es fácilmente detectable incluso en condiciones fisiológicas;
- 3) la excreción de α_1 -microglobulina se ve poco influenciada por factores extrarrenales.

5 PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA PROTEINURIA

5.1 Espécimen

Se recomienda recoger orina de 24 horas, en recipientes de plástico, manteniendo la orina refrigerada mientras dure la recolección. No obstante, de no disponerse de orina de 24 horas, se pueden recoger muestras de orina durante un intervalo de tiempo conocido, expresándose la concentración de proteínas en función de la concentración de creatinina (1).

Una vez terminada la recogida, la muestra se puede conservar hasta 4 horas a unos 25 °C, 3 días a +4 °C y varios meses a -20 °C.

La recogida no debe realizarse después de un ejercicio físico intenso, o de un aumento o de una disminución importante del aporte de fluidos.

5.2 Algoritmo de estudio [modificado de (8)] (ver figura 1)

El primer paso consiste en la determinación de la concentración de proteína en orina.

Cuando su concentración se encuentra dentro del intervalo de referencia no se realizan estudios suplementarios, a menos que se sospeche la posibilidad de una excreción de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas –indicadoras de una proteinuria de Bence-Jones–, o bien de la existencia de una microalbuminuria (concentración de albúmina en orina entre 20 y 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, o bien entre 30 y 300 mg/L) (2). Cabe recordar que la microalbuminuria no es tan sólo un factor de riesgo en diabéticos para desarrollar una nefropatía diabética, sino que también es un factor asociado a hipertensión (9,10) y a enfermedades cardiovasculares en pacientes no diabéticos (11,12).

Tabla II. Proteínas marcadoras de proteinuria glomerular

Proteína	Masa molar (g/mol)	Significado clínico
Albúmina	67000	Aumentada en proteinurias glomerulares selectivas y no selectivas.
Transferrina	77000	Aumentada en proteinurias glomerulares selectivas y no selectivas.
IgG	150000	Aumentada en proteinurias glomerulares no selectivas

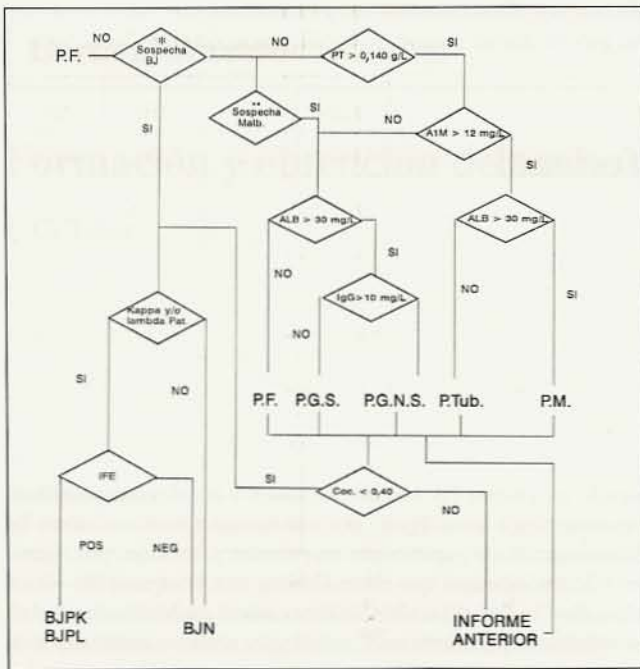


Figura 1. Algoritmo de estudio de la proteinuria.

PT: proteína, ALB: albúmina, Malb: microalbuminuria, IgG: inmunoglobulina G; AIM: α_1 -microglobulina, P.F.: proteinuria fisiológica, P.G.S.: proteinuria glomerular selectiva, P.G.N.S.: proteinuria glomerular no selectiva; P.M.: proteinuria mixta, P.Tub.: proteinuria tubular, BJ: proteinuria de Bence-Jones, BJN: proteinuria de Bence-Jones negativa, BJPK: proteinuria de Bence-Jones positiva para cadenas Kappa; BJPL: proteinuria de Bence-Jones positiva para cadenas Lambda, IFE: inmunofijación, POS: positiva, NEG: negativa.

*Según el método utilizado.

**Posibilidad de excreción de albúmina > 30 mg/L:

—indicadora de nefropatía diabética

—factor de riesgo asociado a hipertensión arterial y a enfermedad cardiovascular.

Si la proteinuria es patológica, se prosigue el estudio mediante la determinación de la concentración de marcadores proteicos urinarios más específicos por procedimientos inmunoquímicos, teniendo en cuenta el cociente determinado por la suma de los marcadores seleccionados y la concentración de proteína.

En función de la concentración de albúmina, de IgG y de α_1 -microglobulina, se pueden clasificar las proteinurias como proteinurias glomerulares selectivas, glomerulares no selectivas, tubulares y mixtas. Los valores discriminantes orientativos son de 30 mg/L para la albúmina, de 10 mg/L para la IgG y de 12 mg/L para la α_1 -microglobulina. Concentraciones de albúmina superiores a 30 mg/L con IgG y α_1 -microglobulina dentro de los intervalos de referencia corresponden a proteinurias glomerulares selectivas. Se habla de proteinurias glomerulares no selectivas cuando tanto la concentración de albúmina como la de la IgG son superiores al valor discriminante, siendo la concentración de α_1 -microglobulina inferior a 12 mg/L. Las proteinurias tubulares se caracterizan por concentraciones ele-

vadas de α_1 -microglobulina, con concentraciones de albúmina e IgG dentro de los intervalos de referencia. Finalmente, cuando cualquier proteinuria glomerular se asocia a concentraciones de α_1 -microglobulina superiores a 12 mg/L, se cataloga la proteinuria como proteinuria mixta.

En los casos en los que el cociente entre la suma de las concentraciones de estas 3 proteínas y la concentración de proteína en orina sea inferior a 0,35, debe descartarse la presencia de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas cuantificándolas por métodos inmunoquímicos. Sólo ante resultados positivos para cadenas ligeras libres (kappa, lambda o ambas) se realiza una inmunofijación para asegurarse de que las cadenas ligeras detectadas presentan un carácter monoclonal. Este último paso permite, en caso de monoclonalidad, añadir al informe obtenido del estudio anterior, el de proteinuria de Bence-Jones positiva de tipo kappa o lambda.

Es importante recordar que los valores discriminantes citados deberían ser establecidos por cada laboratorio de acuerdo a la metodología empleada.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Patient preparation and specimen handling. Fascicle VI: Chemistry/Clinical Microscopy. College of American Pathologists. Committee on patient preparation and specimen handling. 1992.
2. Beetham R, Cattell WR. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 425-34.
3. Waller KV, Ward KM, Mahan JD, Wismatt DK: Current Concepts in Proteinuria. *Clin Chem* 1989; 35: 755-65.
4. Dati F, Lammers M. Early diagnosis of kidney damage by new methods for proteinuria detection. *Clin Diag Lab* 1988; 1: 71-80.
5. Silverman LM, Christenson RH. Aminoacids and proteins. En: Burtis, Ashwood, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994: 625-734.
6. Weber MH, Verwiebe R. Alpha-1-microglobulin (protein-HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 683-91.
7. Dati F, Lammers M, Adam A, Sondag D, Stienen L. Referenzwerte für 18 plasmaproteine am Behring Nephelometer System. *Lab Med* 1989; 13: 87-90.
8. Boege F. Quantifizierung und Differenzierung der proteinurie durch automatisierte nephelometrische Messung von α_1 -Mikroglobulin, Albumin und IgG: Vergleich mit DOS-PAGE-Analyse. *Lab Med* 1990; 14: 243-9.
9. Parving HH, Jensen H, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190-2.
10. Gosling P, Beevers DG. Urinary albumin excretion in the general population. *Clin Sci* 1989; 76: 39-42.
11. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington diabetes survey*. *Lancet* 1988: 530-3.
12. Haffner SM, Stern MP, Gruber KK et al. Microalbuminuria: potential marker for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990; 10: 727-31.

Correspondencia:

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comisión de Proteínas
c/ Padilla, 323-325 desp. 68
08025 Barcelona