

Proteinuria

Nora Vanegas Arroyave¹, Mario Arbeláez Gómez².

Resumen: la proteinuria describe una condición en la cual la orina contiene una cantidad aumentada de proteínas. Es un hallazgo relativamente frecuente en los adultos en consulta externa que se presenta por una alteración en la barrera de filtración glomerular que deja escapar las proteínas hacia la orina. La proteinuria puede ser una manifestación de una enfermedad renal crónica como de una causa benigna como la fiebre, el ejercicio intenso, la deshidratación y algunas enfermedades agudas. La proteinuria se clasifica en tres categorías dependiendo del origen de la patología y de las proteínas excretadas en la orina: proteinuria glomerular, proteinuria tubular y proteinuria por sobreflujo. En el presente módulo se describen las principales causas de proteinuria, las enfermedades asociadas a esta entidad y los exámenes de laboratorio iniciales que permitan clasificar a los pacientes. Por último se presenta un algoritmo para la evaluación del paciente con esta condición.

Palabras claves: proteinuria, diagnóstico, laboratorio, enfermedades glomerulares.

Vanegas-Arroyave N, Arbeláez-Gómez M. Proteinuria. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 327-344.

Módulo 11 (Orina), número 3. Editora Médica Colombiana S.A., 2007[®].



La proteinuria puede ser un hallazgo tanto incidental y transitorio, como la manifestación de una enfermedad renal primaria o sistémica con compromiso de los riñones. Teniendo en cuenta que puede representar la manifestación de una enfermedad renal crónica y ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y mortalidad [1], es importante diferenciar cuándo se trata de una proteinuria no significativa y cuando se trata de una manifestación de enfermedad renal [2].

La proteinuria a menudo es la primera evidencia de enfermedad renal y por lo general se descubre por «accidente» en un uroanálisis. Es menos frecuente que los pacientes con enfermedad renal y proteinuria consulten por edema de tobillos o edema periorbital [3].

La concentración de proteínas en la orina depende del estado de hidratación del paciente y raras veces excede los 150 mg al día (20 mg/dL), cifra sobre la cual se considera que existe proteinuria [2]. Aunque la prevalencia de esta alteración en el uroanálisis puede alcanzar un 17% entre individuos asintomáticos, sólo el 1,5% de ellos presentarán una enfermedad renal o del tracto urinario luego de realizar la evaluación completa del paciente [4]. Refleja un aumento de la permeabilidad glomerular para macromoléculas que normalmente no son filtradas. Una orina recogida durante 24 horas que contenga más de 150 mg de proteínas se debe considerar anormal. Cuando en la prueba de la tirilla es persistentemente positiva se debe considerar como una proteinuria significativa. En tal caso la eliminación diaria de proteínas es mayor de 300 a 500 mg por día. Se debe tener presente que el método de la tirilla puede detectar una

¹ Médica, Programa de Educación Médica Continua. Editora Medica Colombiana S.A. Medellín, Colombia.

² Médico especialista en Medicina Interna y Nefrología. Profesor Titular. Sección de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

concentración de proteínas en la orina tan baja como 30 mg/dL, por lo tanto una muestra de orina muy concentrada puede dar positiva aun cuando en la medición cuantitativa de proteínas en orina de 24 horas la concentración sea inferior a 150 mg/día.

En el presente módulo se describen los aspectos relacionados con el hallazgo de proteínas en el uroanálisis, los estudios derivados de este hallazgo y el enfoque diagnóstico del paciente afectado.

Fisiopatología de la proteinuria

Normalmente, las proteínas en orina son 30% albúmina, 30% globulinas séricas y 40% proteínas tisulares, de las cuales el mayor componente es la proteína de Tamm-Horsfall. Este perfil puede alterarse en condiciones que afectan tanto la filtración glomerular como la reabsorción tubular [2].

Aproximadamente 15 Kg de proteínas pasan diariamente a través del riñón de un adulto; sin embargo, gracias a la barrera glomerular selectiva, en la orina sólo se excretan hasta 150 mg. Las barreras de filtración de las proteínas comienzan en el glomérulo, conformado por el endotelio capilar permeable a los líquidos y a pequeños solutos, pero no a las proteínas plasmáticas de mayor tamaño (>20.000 daltons). La membrana basal adyacente y el epitelio visceral están cubiertos por proteoglicanos cargados negativamente, lo cual crea una barrera para aniones como la albúmina [5, 6]. De esta forma, las proteínas atraviesan la pared de los capilares glomerulares en proporción inversa a su tamaño y carga negativa. Otro factor que regula la cantidad de proteínas que pasan a la orina es la presión intraglomerular, que aumenta en relación directa a la presión hidrostática y a la selectividad del tamaño de la barrera glomerular. Finalmente, las proteínas más pequeñas son reabsorbidas en su mayoría en el túbulο contorneado proximal y sólo se eliminan en pocas cantidades (ver **figura 1**) [7-9]. La inmunoglobulina G circulante tiene una carga neutra o positiva y no es restringida por la carga negativa de la membrana basal, en lugar de ello las inmunoglobulinas son restringidas por la barrera de selectividad del tamaño de la membrana y el diafragma de la hendidura epitelial localizado en los espacios de los podocitos.

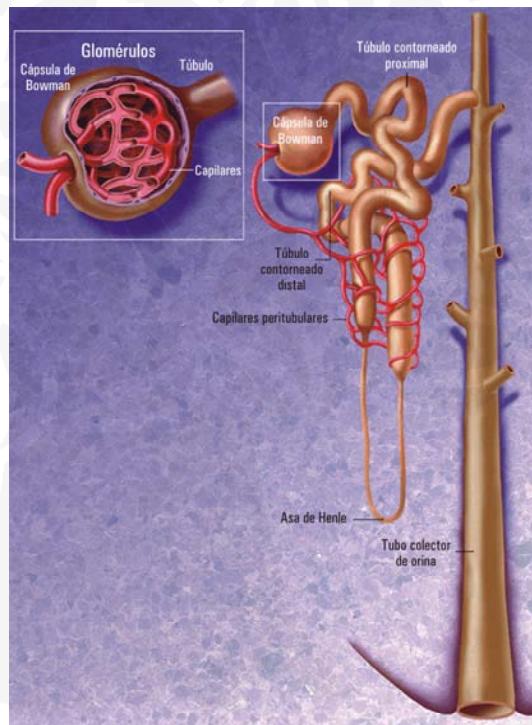


Figura 1. Filtración glomerular en el nefrón. Los riñones tienen entre 2 y 3 millones de unidades funcionales llamadas nefrones. El glomérulo es un grupo de capilares pequeños con paredes delgadas. A medida que la sangre pasa a través de ellos, ciertas partículas y productos de deshecho son filtrados hacia la orina. En tanto la pared del glomérulo esté intacta, las células sanguíneas y las proteínas no podrán ser filtradas por su gran tamaño.

Cuando ocurren alteraciones de la barrera de filtración (endotelio, membrana basal y epitelio visceral glomerular), se permite el paso anormal de proteínas a la orina siendo posible detectarlo en el uroanálisis [10].

Clasificación de la proteinuria

La proteinuria se clasifica en tres categorías dependiendo de su origen y de las proteínas excretadas en la orina. El paso anormal de proteínas a la orina puede ser debido a que:

- El filtro glomerular se vuelva más permeable a las proteínas de alto peso molecular, como la albúmina. Es la causa más frecuente de proteinuria.
- El túbulo proximal puede dañarse de tal forma que las proteínas (usualmente de bajo peso molecular) que normalmente son reabsorbidas, continúan su paso por la orina.
- Un aumento marcado de las proteínas plasmáticas en la circulación, de modo que la filtración glomerular excede la capacidad de reabsorción del túbulo proximal [11].

Proteinuria glomerular

Es la más común [12] y resulta por un daño en el glomérulo que causa un aumento en la permeabilidad de los capilares glomerulares a las proteínas, predominantemente a la albúmina [13].

En las enfermedades glomerulares, la lesión de la membrana basal glomerular causa proteinuria debido a la pérdida de su carga negativa así como por un aumento en el número de los poros no selectivos más grandes. También se acompañan de alteración y pérdida de los pedicelos de los podocitos, parece que el aumento del escape de proteínas ocurre principalmente en los sitios de esta alteración epitelial.

Debe sospecharse una proteinuria glomerular cuando la excreción de proteínas, en su mayoría albúmina, es mayor de un gramo en 24 horas y puede casi asegurarse este origen cuando los valores son mayores de 3 g. Por lo general este tipo de proteinuria severa se asocia con un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia renal. En la **tabla 1** se presentan las diferentes causas de proteinuria glomerular [14].

Los pacientes con proteinuria glomerular se pueden dividir como nefróticos (los que excretan más de 3,5 g por día) o no nefróticos (menos de 3,5 g por día).

Para el diagnóstico diferencial, se debe obtener una historia detallada y un examen físico completo, y con base en éstos, ordenar las pruebas de laboratorio apropiadas; entre ellas, pruebas de función renal (BUN, creatinina, proteinuria de 24 horas, depuración de creatinina) y hepática, hemograma completo, electroforesis de proteínas en suero y orina, determinación de albúmina sérica, complemento (C3 y C4), proteínas totales, colesterol total y lipoproteínas de baja (LDL) y de alta densidad (HDL), triglicéridos, glucosa y calcio. Se deben complementar con otras si la proteinuria se acompaña de hematuria.

Se debe considerar la biopsia renal para hacer un diagnóstico más preciso en las glomerulopatías primarias y/o para clasificar la lesión en el caso de las glomerulopatías secundarias [2].

Tabla 1. Principales causas de proteinuria glomerular

Glomerulopatía primaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enfermedad de cambios mínimos ■ Glomerulonefritis idiopática membranosa ■ Glomerulonefritis focal y segmentaria ■ Glomerulonefritis membranoproliferativa ■ Glomerulonefritis proliferativa mesangial ■ Glomerulonefritis proliferativa ■ Nefropatía por IgA o IgM
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diabetes mellitus ■ Enfermedades del colágeno (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, púrpura de Henoch-Schönlein, entre otras) ■ Preeclampsia ■ Infecciones (VIH, hepatitis B y C, glomerulonefritis postestreptocócica, sífilis, malaria y endocarditis) ■ Neoplasias (colon, pulmón, mama, mieloma múltiple, linfoma, leucemia) ■ Intoxicación por metales pesados ■ Hipotiroidismo ■ Transplante renal ■ Anemia falciforme ■ Alergias ■ Inmunizaciones ■ Cirrosis ■ Amiloidosis ■ Heroína ■ Anti-inflamatorios no esteroideos ■ Penicilamina ■ Litio ■ Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
Glomerulopatía secundaria	
Glomerulonepatía asociada a medicamentos	

Proteinuria tubular

La proteinuria tubular se presenta cuando hay lesiones agudas o crónicas que comprometen la región túbulointersticial. Ocurre como resultado de una alteración en la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular que normalmente son filtradas, [14]. Sustancias de bajo peso molecular tales como las β_2 -microglobulinas, aminoácidos y cadenas livianas de inmunoglobulinas que tienen un peso molecular de alrededor de 25.000 daltons (la albúmina pesa 69.000). Estas proteínas pequeñas son fácilmente filtradas a través de la membrana basal y completamente reabsorbidas por las células del túbulos proximal. Una gran cantidad de enfermedades que pueden lesionar los túbulos y el intersticio pueden alterar la reabsorción de esas moléculas. Algunas enfermedades glomerulares pueden estar asociadas a lesión y proteinuria tubular. El método de la tirilla no detecta esas proteínas. Las mediciones específicas para β_2 -microglobulina son muy sensibles a la lesión tubular, pero no son específicas de alguna enfermedad en particular. En estos casos, la cantidad de proteínas en orina de 24 horas raras veces es mayor a 2 g [13]. Un análisis cuantitativo por el laboratorio que demuestre niveles urinarios de albúmina y β_2 -microglobulina con una relación 10 a 1, sugiere la presencia de proteinuria tubular, en tanto que en la proteinuria glomerular la relación puede ser mayor de 1.000 a 1 (en la orina normal, la relación albúmina: β_2 -microglobulina varía entre 50 a 1 y 200 a 1 [2]. Las alteraciones que

conllevan a proteinuria tubular están asociadas comúnmente con defectos en la función tubular proximal, como glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria (síndrome de Fanconi). En la **tabla 2** se enuncian las principales causas de proteinuria tubular.

Proteinuria por sobreflujo

Este tipo de proteinuria ocurre en ausencia de una enfermedad renal de base y se debe al aumento en la concentración plasmática de inmunoglobulinas anormales y otras proteínas de bajo peso molecular. Como consecuencia de lo anterior, los niveles séricos y la filtración glomerular de proteínas aumentan anormalmente, excediendo la capacidad de reabsorción tubular. La causa más común de este tipo de proteinuria es el mieloma múltiple, en el cual se producen grandes cantidades de cadenas livianas de inmunoglobulinas, que son excretadas en la orina (proteína de Bence Jones). Otras causas de proteinuria por sobreflujo son la hemoglobinuria, la mioglobinuria y la amiloidosis [14, 15]. La proteinuria por sobreflujo se puede identificar en la electroforesis de proteínas urinarias por un «pico» anormal usualmente en la región de las γ -globulinas, o con menor frecuencia en las de las α -2 o β_2 -globulinas [2].

Otros tipos de proteinuria

Hay dos formas de proteinuria diferentes a las anteriores, las cuales son usualmente benignas:

Transitoria

Se puede observar en el 4% de los hombres y en el 7% de las mujeres en el examen ocasional. Cuando se hace en dos oportunidades sucesivas se ha reportado una frecuencia de 0,5% a 5% y el valor predictivo de enfermedad urogenital varía de 0% a 11%. Generalmente es leve (no excede más de un gramo por día). Ocurre con mayor frecuencia en la población pediátrica y se resuelve espontáneamente en pocos días [16]. Puede ser el resultado de fiebre, ejercicio extenuante, exposición al frío, deshidratación, convulsiones, procesos inflamatorios o estrés emocional [17-20]. Cuando ocurre en pacientes mayores, se debe generalmente a una insuficiencia cardiaca congestiva [21]. Si se identifica una causa no renal y los uroanálisis posteriores son negativos, no hay necesidad de hacer evaluaciones posteriores [22, 23].

Tabla 2. Principales causas de proteinuria tubular

Hereditaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enfermedad poliquística renal ■ Enfermedad quística medular ■ Síndrome de Alport ■ Anemia de Fabry ■ Anemia de células falciformes
Infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pielonefritis ■ Tuberculosis
Metabólica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diabetes mellitus ■ Hiperuricemia ■ Uricosuria ■ Hipercalcemia ■ Hipocalciuria ■ Hipocalcemia ■ Oxalosis ■ Cistinosis
Inmunológica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Síndrome de Sjögren ■ Rechazo de transplante renal ■ Hipersensibilidad a medicamentos ■ Sarcoidosis
Tóxica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abuso de analgésicos ■ Nefritis por radiación ■ Litio ■ Metales pesados ■ Ciclosporina ■ Cisplatino ■ Aminoglicósidos
Anatómica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Obstrucción ■ Reflujo ureterovesical ■ Rinón medular en esponja
Otras causas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mieloma múltiple ■ Amiloidosis ■ Anemia falciforme

Ortostática

Ocurre principalmente en adolescentes mayores y se caracteriza por el aumento de las proteínas en la posición erecta que retorna a valores normales en la posición supina. Al igual que la transitoria, raras veces es mayor a un gramo por día y no se asocia con morbilidad. Se cree que es secundaria al aumento en la presión de la vena renal durante la posición de pies. Ocurre en el 3% a 5% de los adolescentes y adultos jóvenes (usualmente de talla alta). Si la función renal del paciente es normal, no son necesarias otras evaluaciones. [23-25]. Se deben hacer dos recolecciones separadas de la orina: una de 16 horas mientras el paciente está activo y otra de 8 horas mientras está en reposo y comparar la proteinuria, será mayor en vigilia que en reposo.

Síntomas y signos de la proteinuria

La mayoría de los pacientes con proteinuria no tienen signos o síntomas específicos. En los estados de proteinuria severa (mayor a 3 g/24 horas) se puede observar «orina espumosa» y se puede demostrar algún grado de edema. La orina espumosa se debe a la presencia de lípidos que alteran la tensión superficial de la orina. La lipiduria es causada por la filtración de lipoproteínas por la barrera de filtración glomerular alterada. En el sedimento urinario la lipiduria aparece como grasa libre, gotas de grasa en las células tubulares o en los cilindros y se denominan cuerpos ovales grasos o cilindros grasos, respectivamente. El edema que acompaña al síndrome nefrótico es debido a la reducción de la presión oncótica debido a la disminución de la albúmina. La hipoalbuminemia es el resultado de la pérdida glomerular y a defectos en la síntesis de la albúmina. No es infrecuente que la hipoalbuminemia y la disminución de la presión oncótica del plasma produzca un verdadero déficit de volumen intravascular resultando en hipotensión e insuficiencia renal aguda de tipo pre-renal. La pérdida de la albúmina estimula la actividad sintética del hígado que a su vez resulta en aumento en la producción de lipoproteínas e hiperlipidemia.

Los hallazgos al examen físico pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Entre ellos, riñones palpables (enfermedad renal poliquística), brote en piel (lupus eritematoso sistémico, hipersensibilidad a medicamentos), artritis (gota, lupus eritematoso sistémico). Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. Entre las más útiles están el hemograma con extendido de sangre periférica, creatinina, nitrógeno ureico (BUN), glucosa, calcio, fosforo, ácido úrico, potasio, uroanálisis y estudios cuantitativos de la orina o estudios específicos para nefropatías secundarias (anticuerpos antinucleares, hepatitis B y C, HIV, etc). Finalmente, los resultados de estos exámenes pueden sugerir la necesidad de pruebas adicionales como son un ultrasonido renal, electroforesis (para descartar gammopathía monoclonal, anemia o rasgo falciforme), urocultivo con pruebas de sensibilidad bacteriana, enzima convertidora de angiotensina (sarcoidosis), urografía intravenosa (riñón en esponja) o niveles séricos de plomo (toxicidad). Aunque algunos desórdenes túbulo-intersticiales tienen características histomorfológicas, como ocurre en el caso de la enfermedad quística medular, la amiloidosis, riñón de mieloma e hipocalémia, la apariencia microscópica de las enfermedades túbulo-intersticiales son similares. Por esto, la biopsia se hará según la necesidad clínica [2].

Estudio de la proteinuria

Los exámenes de laboratorio iniciales para el paciente con proteinuria incluyen: el uroanálisis (prueba de tirilla más el análisis microscópico del sedimento urinario), la cuantificación de la

excreción de proteínas urinarias en 24 horas y la determinación de la creatinina y BUN séricos. De acuerdo con los hallazgos en éstos, se harán necesarias otras pruebas más específicas.

Se pueden usar muestras de orina al azar para detectar y monitorizar la proteinuria; sin embargo, se prefiere la primera muestra de la mañana. Se puede encontrar mediante tirillas estándar (proteinuria) o tirillas específicas para albúmina, los pacientes que resulten positivos deben ser estudiados mediante cuantificaciones en orina de 24 horas o mediante la relación albúmina: creatinina o proteína:creatinina en orina. En los pacientes con enfermedad renal crónica se debe hacer una evaluación cuantitativa de la proteinuria.

Causas de falsos positivos: deshidratación (aumento de la concentración de la proteína en la orina), hematuria, ejercicio (principalmente albúmina), infecciones urinarias, orinas muy alcalinas ($\text{pH} > 8$). **Causas de falsos negativos:** sobrehidratación con diuresis excesiva (disminución de la concentración de proteínas en la orina), otras proteínas que no reaccionan con la tirilla (por ejemplo, proteínas monoclonales).

La proteinuria selectiva expresada como la depuración de immunoglobulina G (IgG) sobre la depuración de transferrina es un indicador de la severidad y reversibilidad de las anomalías de la proteinuria glomerular; pacientes con proteinuria altamente selectiva tienen daño túbulo-intersticial menos severo, un mejor pronóstico y mejor respuesta a la terapia.

Índice de Selectividad (IS) = IgG Orina/IgG suero X transferrina sérica/transferrina orina. Si IS es igual o menor que 0,10 es altamente selectiva; si igual o mayor que 0,11 pero igual o menor que 0,20 es moderadamente selectiva; si igual o mayor que 0,21 no es proteinuria selectiva.

Uroanálisis

Prueba de tirilla

La proteinuria puede detectarse cualitativamente por medio de una tirilla impregnada con un indicador de pH, usualmente azul-tetrabromofenol, y una sustancia tampón (como el ácido cítrico) para mantener un pH de 3. El color de la tirilla se torna verde-azul en respuesta a un cambio de pH relacionado con el contenido de proteínas en la orina, principalmente albúmina, a partir de una concentración mínima detectable de 20 a 30 mg/dL [26]. Pueden ocurrir resultados falsos positivos cuando la tirilla es sumergida en la orina durante un tiempo prolongado, en orinas concentradas, en presencia de hematuria o leucocituria, cuando el paciente está consumiendo tolbutamida, sulfonamidas o penicilina, o cuando la proteína presente no es albúmina (presencia de moco, secreciones vaginales o espermatozoides) [14, 27]. Los resultados falsos negativos ocurren cuando las proteínas excretadas son γ -globulinas o la proteína de Bence Jones, también en orinas diluidas o alcalinas. Sin embargo, cuando se presenta proteinuria mayor de un gramo en 24 horas, raras veces ocurre un resultado falso negativo. Es importante tener en cuenta que este método tiene mayor sensibilidad para la albúmina que para las globulinas o la proteína de Bence Jones [28].

Los resultados en la tirilla de reactivos se clasifican de la siguiente forma:

- Negativo: menos de 10 mg/dL
- +: 30 mg/dL
- ++: 100 mg/dL
- +++: 300 a 1.000 mg/dL

Ante cualquier hallazgo de proteínas en orina deben adoptarse las medidas apropiadas para determinar qué tipo de proteinuria se está presentando [29]. La proteinuria persistente es un signo casi invariable de daño renal estructural y frecuentemente requiere se realice biopsia renal para esclarecer el diagnóstico definitivo.

Sedimento urinario

Un resultado positivo para proteínas en la prueba de tirilla amerita la evaluación microscópica del sedimento urinario. Este examen puede ayudar a determinar su causa. Por ejemplo, los cilindros eritrocitarios por lo general indican la presencia de glomerulonefritis. Los cuerpos ovales grasos (células epiteliales renales con grasa) y los cilindros grasos acompañan a la proteinuria glomerular nefrótica. La ausencia de hematuria o de componentes grasos y la presencia de leucocitos urinarios y proteinuria leve son característicos de la enfermedad túbulo-intersticial [7]. Los hallazgos más frecuentes en el sedimento urinario y los procesos asociados a ellos se describen en la **tabla 3**.

Tabla 3. Interpretación de los hallazgos microscópicos en el sedimento urinario [7].

Hallazgo microscópico	Proceso patológico
Cilindros grasos, gotas libres de grasa o cuerpos ovales grasos	Generalmente acompañan la proteinuria en rango nefrótico ($> 3,5$ g en 24 horas)
Leucocitos o cilindros leucocitarios con bacterias	Infección del tracto urinario
Leucocitos o cilindros leucocitarios sin bacterias	Enfermedad glomerular o intersticial
Eritrocitos normales	Lesión del tracto urinario inferior
Eritrocitos dismórficos	Lesión glomerular
Cilindros eritrocitarios	Lesión glomerular
Cilindros céreos, granulares o celulares	Enfermedad renal crónica avanzada
Eosinofiluria	Sugestivo de nefritis intersticial aguda inducida por drogas
Cilindros hialinos	Enfermedad no renal, estados de deshidratación y tratamientos diuréticos

Relación proteínas: creatinina urinarias

Esta es otra forma de estimar la proteinuria. Es el método de elección para el paciente ambulatorio y para el seguimiento del paciente con proteinuria severa (por ejemplo, para evaluar la respuesta a la terapia), ya que no hay necesidad de recoger la orina de 24 horas. La relación proteínas: creatinina se determina con una muestra de orina ocasional. Esta relación da un valor muy aproximado de la tasa de excreción de proteínas diarias (gramos por 24 horas).

Medición de proteinuria en 24 horas

Es de gran importancia saber qué cantidad de proteínas excreta un paciente durante 24 horas, con el fin de orientar su diagnóstico y pronóstico. Se debe tener en cuenta que la excreción de proteínas puede variar con el ciclo circadiano [30].

La medición cuantitativa de proteínas en orina de 24 horas es la prueba de oro para evaluar una proteinuria. Debe iniciarse la recolección de la orina a una hora específica, descartando inicialmente todo el contenido vesical y recolectando todas las orinas posteriores durante un ciclo de 24 horas [3]. Una proteinuria por encima de 150 mg en 24 horas o de 4 mg/m²/hora, debe ser considerada como patológica. Este mismo estudio puede también realizarse para evaluar la cantidad de albúmina excretada por un individuo en 24 horas (ver **tabla 4**).

Tabla 4. Medición de proteínas y albúmina en orina de 24 horas

Excreción de proteínas	Valor (mg/24horas)
Valor normal en adultos	< 150
Proteinuria	≥ 150
Proteinuria en rango nefrótico	> 3.500
Excreción de albúmina	Valor (mg/24horas)
Valores normales	2–30
Microalbuminuria	30–300
Macroalbuminuria	> 300

La excreción de creatinina total en orina de 24 horas se utiliza para evaluar la calidad en la recolección de la muestra de orina. Los hombres normalmente excretan entre 20 mg y 25 mg de creatinina por kilogramo por día, en tanto que las mujeres entre 15 mg y 20 mg. Unos valores por debajo de los anteriores pueden indicar una recolección inadecuada de la orina, que se reflejará en unos valores de proteínas en 24 horas más bajos que los reales. Se debe recordar que la excreción de creatinina depende de la masa muscular; por lo tanto, una recolección apropiada de orina en un paciente de edad avanzada o en un paciente debilitado puede contener menos creatinina de la esperada. En ellos se deben recoger muestras seriadas de orina con el fin de validar los resultados de las determinaciones de proteínas [3].

La medición repetida de la excreción de proteínas urinarias y albúmina sérica puede ser utilizada para hacer el seguimiento de la actividad de la enfermedad y para evaluar la eficacia del tratamiento. Usualmente la reducción de la proteinuria es indicativa de una respuesta a la terapia, pero se debe tener en cuenta que también puede ser el resultado de una disminución en la filtración de proteínas debido a que la tasa de filtración glomerular haya empeorado o a una disminución en la concentración de las proteínas séricas. Es por esto que los cambios en la proteinuria se deben interpretar en asociación con otros hallazgos clínicos y de laboratorio [3].

Microalbuminuria

Se define como la excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg en un día. La prevalencia de microalbuminuria varía en la población; está presente en el 4% de la población sana y hasta en el 30% de los pacientes diabéticos o hipertensos. Además de indicar el inicio de una nefropatía diabética, la microalbuminuria es un predictor de morbimortalidad por causas cardiovasculares en pacientes diabéticos [31], hipertensos [32-40], fumadores y dislipidémicos [41]. La microalbuminuria parece ser un marcador para los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular. Es así como la enfermedad coronaria ocurre en el 31% de los pacientes con microalbuminuria, en contraste con un 22% en los pacientes sin ella. De la misma forma, la hipertrofia ventricular izquierda ocurre más frecuentemente en este tipo de pacientes [42]. La microalbuminuria será el tema de un módulo futuro en **Medicina & Laboratorio**.

Electroforesis de proteínas en orina

La evaluación cualitativa de la composición de proteínas en la orina puede complementar el examen cuantitativo, ayudando a identificar la naturaleza de las proteínas presentes en la orina. La electroforesis de proteínas separa las proteínas urinarias en cinco picos, de acuerdo con su peso molecular: albúmina y α -1-globulinas, α -2-globulinas, β -globulinas y γ -globulinas [2]. Este método ayuda a diferenciar entre una causa glomerular o tubular, ya que en la proteinuria glomerular, la albúmina puede alcanzar el 70% del total de proteínas excretadas, mientras que en la proteinuria tubular la mayoría de las proteínas excretadas son inmunoglobulinas (ver **figura 2**). En la proteinuria de Bence Jones hay un pico monoclonal en la región gamma, mientras que un pico heterogéneo amplio en esta misma región indica proteinuria tubular [30].

Biopsia renal

A pesar de los avances tecnológicos se pueden presentar complicaciones por la biopsia renal, generalmente sangrado, en 1 de cada 8.000 a 10.000 procedimientos. Se indica en los casos de proteinuria en rango nefrótico ($> 3,5$ g / 24 horas) o cuando persiste una proteinuria asintomática

por más de 6 a 12 meses, excepto en presencia de nefropatía diabética o proteinuria inducida por medicamentos, la cual se resuelve cuando dicho medicamento es suspendido [3, 43]. Es opcional de acuerdo al juicio clínico en casos de proteinuria leve (menor de un gramo por día), con función renal conservada y sedimento urinario normal [44, 45].

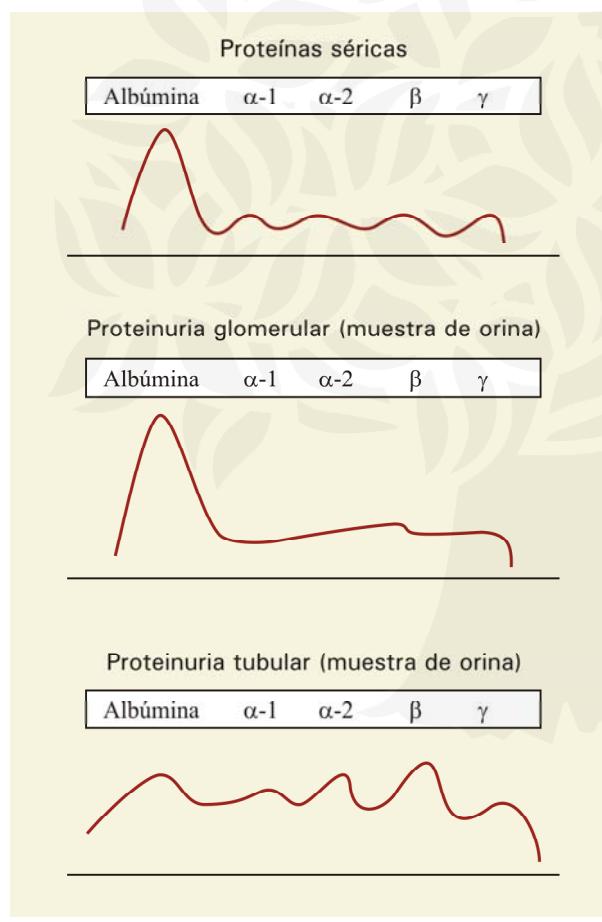


Figura 2. Patrones electroforéticos de suero y orina en pacientes con excreción anormal de proteínas.

Otros estudios

Según los hallazgos clínicos y de laboratorio, puede realizarse un diagnóstico presuntivo para cada paciente con el fin de orientar las evaluaciones posteriores. En la **tabla 5**, se indican algunos de los estudios que deben considerarse de acuerdo con la sospecha diagnóstica. Los pacientes con hipertensión y diabetes mellitus deben ser evaluados regularmente para determinar la presencia de proteinuria, la cual indica un pronóstico pobre. La relación costo/beneficio de evaluar los pacientes sin síntomas o enfermedades importantes asociadas es aún motivo de controversia [46].

Tabla 5. Exámenes adicionales que deben ser considerados ante la presencia de proteinuria

Prueba	Justificación
Anticuerpos antinucleares	Títulos elevados en lupus eritematoso sistémico
Títulos de antiestreptolisina O	Niveles elevados en glomerulonefritis postestreptocócica
Complemento C3 y C4	Bajos niveles en glomerulonefritis
Eritrosedimentación	Si es normal ayuda a excluir causas infecciosas e inflamatorias
Glucemia en ayunas	Elevada en diabetes mellitus
Hemoleucograma	Disminuye en la enfermedad renal crónica al ocasionar un déficit de eritropoyetina
ELISA para VIH, VDRL y pruebas serológicas para hepatitis	El VIH, la hepatitis B y C y la sífilis se han asociado con la producción de proteinuria glomerular
Albúmina y lípidos en suero	Disminución de los niveles de albúmina y aumento del colesterol en el síndrome nefrótico
Ionograma (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-)	Evalúa las alteraciones hidroelectrolíticas derivadas de la enfermedad renal
Electroforesis de proteínas en suero y en orina	Pico monoclonal en la región gamma en presencia de mieloma múltiple
Ecografía renal	Aporta evidencia de una enfermedad renal estructural o de una posible obstrucción

Convenciones: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VDRL: prueba de la laboratorio para investigación de enfermedades venéreas; Na^+ : sodio; K^+ : potasio; Cl^- : cloro; HCO_3^- : bicarbonato

Proteinuria y enfermedades glomerulares

Proteinuria no nefrótica

La proteinuria no nefrótica se diagnostica a los pacientes que eliminan entre 150 mg y 3,5 g de proteínas urinarias en 24 horas; a diferencia del paciente con proteinuria nefrótica, el paciente con proteinuria no nefrótica, al momento del diagnóstico inicial, tiene por lo general una tasa de filtración glomerular normal, un uroanálisis normal y ausencia de una enfermedad sistémica asociada. No obstante, puede ocurrir secundaria a enfermedades como vasculitis o a una nefropatía diabética incipiente [3].

Síndrome nefrótico

Se caracteriza por presentar proteinuria en rango nefrótico (mayor de 3,5 g/1,73 m^2 /24 horas), hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria y hipercoagulabilidad. La retención de sodio y agua con el edema resultante se presenta secundario a la hipoproteinemia en algunos pacientes o como resultado directo del daño glomerular en otros. Las principales causas se definen a continuación:

Glomerulopatía de cambios mínimos

Es la causa más común de síndrome nefrótico en niños, en los cuales se manifiesta abruptamente con edema generalizado. Este tipo de proteinuria es selectiva y se compone de proteínas plasmáticas más pequeñas, comparada con las demás causas de síndrome nefrótico. Cuando ocurre una proteinuria masiva, el paciente puede presentar hipoalbuminemia, hipernatremia, alteraciones hemostáticas, hiperlipidemia y aumento de la susceptibilidad a las infecciones [9].

Glomerulopatía membranosa

Es la causa más común de síndrome nefrótico primario en adultos, aproximadamente de 30% a 40%. Su curso es extremadamente variable; un 60% de los pacientes presentan remisión espontánea o proteinuria persistente sin desarrollar una enfermedad renal terminal y los demás presentan progresión a falla renal entre 5 y 10 años después. Los factores de riesgo para una enfermedad renal progresiva incluyen proteinuria severa, creatinina sérica elevada al momento del diagnóstico y ser del sexo masculino. Por ejemplo, los pacientes con más de 6 g de proteinuria al día tienen una probabilidad del 66% de progresar a enfermedad renal cónica [5, 9].

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Su diagnóstico es difícil tanto para el clínico como para el patólogo. Se manifiesta con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva [47]. Deben excluirse otras enfermedades glomerulares que puedan causar cicatrices renales como la fase esclerótica de una glomerulonefritis inflamatoria focal y una nefritis hereditaria. Este tipo de glomerulopatía comienza generalmente de forma indolente, con una proteinuria subnefrótica que progresa a falla renal luego de 5 a 20 años. Una proteinuria severa (> 10 g/día), acompañada de niveles de creatinina sérica elevados, esclerosis glomerular marcada y fibrosis intersticial en la biopsia, son signos de mal pronóstico [48, 49].

Nefropatía diabética

Antes del inicio de una falla renal evidente con proteinuria masiva, nitrógeno ureico y creatinina sérica elevados, los pacientes diabéticos presentan una fase de nefropatía incipiente. En esta etapa los parámetros hematológicos son normales; sin embargo, la excreción urinaria de albúmina es de 30 a 300 mg en 24 horas (microalbuminuria). Teniendo en cuenta que la microalbuminuria no es detectada por la tirilla de reactivos, en los pacientes con diabetes y un uroanálisis normal, es necesario solicitar un estudio de proteínas en orina de 24 horas y una prueba específica (ELISA) para detectar el grado de excreción de albúmina; esta medición está indicada luego de 5 años en los pacientes con diabetes tipo I y al momento del diagnóstico en los pacientes con diabetes tipo II [50].

Una vez se detecta microalbuminuria en orina, debe repetirse la prueba a los 3 y 6 meses, y si ambas muestras son positivas para albuminuria, el paciente debe ser tratado [51]. Si las muestras son negativas, el paciente debe continuar siendo evaluado anualmente. La reducción de la proteinuria utilizando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina, debe ser el objetivo de la estrategia renoprotectora en este tipo de pacientes [52].

La glomeruloesclerosis diabética es la causa más común de síndrome nefrótico secundario tanto en niños como en adultos. Por razones desconocidas, menos de la mitad de los pacientes con diabetes mellitus están en riesgo de desarrollar glomeruloesclerosis diabética luego de 10 o más años de iniciada la enfermedad. La manifestación más temprana de la glomeruloesclerosis diabética es también la microalbuminuria [53-55].

Síndrome nefrítico

Se caracteriza por una inflamación glomerular, que se manifiesta típicamente con proteinuria y hematuria. Algunas veces puede presentarse también una combinación de oliguria, hipertensión y edema. El examen microscópico del sedimento urinario muestra característicamente glóbulos rojos dismórficos y cilindros eritrocitarios. Puede no existir proteinuria o alcanzar un

valor nefrótico, pero generalmente es menor de un gramo en 24 horas. Entre las principales causas se encuentran:

Nefropatía por IgA

Es la glomerulonefritis más común en el mundo y se caracteriza por depósitos mesangiales de inmunoglobulinas, predominantemente IgA. Puede estar asociada a púrpura de Henoch-Schönlein, cirrosis alcohólica, espondilitis anquilosante, psoriasis, uveitis, enteritis, colon irritable, enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme e infección por el VIH. La presentación clínica de esta glomerulonefritis es variable; el 40% de los pacientes presentan hematuria macroscópica, el 40% hematuria asintomática, 10% síndrome nefrótico y 10% falla renal. El riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal incrementa un 1% por año a partir del momento del diagnóstico. Los factores que sugieren un mal pronóstico son: edad avanzada, proteinuria marcada, hipertensión no controlada y cicatrización vascular, tubular y/o glomerular significativa [56-59].

Púrpura de Henoch-Schönlein

Es la forma más común de vasculitis sistémica en la niñez. Se presenta clásicamente como un brote distribuido en las extremidades inferiores y en los glúteos. Otras manifestaciones frecuentes son la nefritis, el dolor abdominal y las artralgias. Las manifestaciones renales son básicamente las de una glomerulonefritis (hematuria, proteinuria, oliguria e hipertensión). Los cambios glomerulares en la púrpura de Henoch-Schönlein son idénticos a los de la glomerulopatía por IgA. El pronóstico global de la púrpura de Henoch-Schönlein es bueno, pero la morbilidad a largo plazo depende del compromiso neurológico y renal. Los pacientes que desarrollan exclusivamente hematuria no desarrollan enfermedad renal terminal, a diferencia de los pacientes que presentan hematuria y proteinuria. Como en otras glomerulopatías, la proteinuria persistente en rango nefrótico es el factor predictivo más acertado de una falla renal [59-61].

Glomerulonefritis aguda posinfecciosa

Este tipo de glomerulonefritis es autolimitada, ocurre a causa del depósito de complejos inmunes en el glomérulo y comienza de una a dos semanas después del inicio de una infección (como piodermitis por estreptococo β -hemolítico del grupo A). Es más común en niños y preadolescentes y se caracteriza por hematuria, proteinuria, edema, hipertensión y oliguria, características que permiten sospechar y realizar el diagnóstico. La hematuria se resuelve en los primeros 6 meses y la proteinuria puede tardar hasta 2 años [59].

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Es una forma poco frecuente de glomerulonefritis, también conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, que ocurre generalmente en adolescentes. Puede presentarse en asociación con bacteremia crónica, hepatitis B, hepatitis C y deficiencia de α -1-antitripsina. En un 75% de estos pacientes ocurre hipocomplementemia y su presentación clínica es variable, incluyendo proteinuria asintomática con hematuria microscópica, síndrome nefrótico agudo o síndrome nefrótico; este último indica un mal pronóstico [62].

Glomerulonefritis lúpica

Es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Su presentación clínica es muy variable y puede clasificarse como: nefritis lúpica mesangial mínima, glomerulonefritis mesangiproliferativa, membranosa, proliferativa focal, proliferativa difusa y esclerosis avanzada [59, 63]. La glomerulonefritis es la principal causa de morbilidad

en los pacientes con lupus eritematoso sistémico a largo plazo, y cuando no se detecta a tiempo, puede desarrollarse una falla renal terminal. Es por esto que se recomienda realizar una biopsia renal en los pacientes con un uroanálisis anormal y proteinuria significativa [62].

Proteinuria y obesidad

Ciertas lesiones estructurales y funcionales del riñón pueden estar relacionadas con el exceso de peso. El espectro de alteraciones abarca una glomerulopatía con o sin glomeruloesclerosis, nefropatía diabética, carcinoma renal y nefrolitiasis, siendo los primeros signos de daño renal la microalbuminuria o la proteinuria franca. En la patogénesis de esta asociación son fundamentales la hiperfiltración, el aumento de la presión venosa, la hipertrofia glomerular y la síntesis de sustancias vasoactivas [64]. Otros factores involucrados incluyen la producción de proteínas como la leptina, citoquinas proinflamatorias, angiotensinógeno, factores de crecimiento y bajos niveles de adiponectina en los pacientes obesos. Como consecuencia, pueden desarrollarse hipertensión, diabetes y otros componentes del síndrome metabólico, los cuales incrementan el riesgo de desarrollar una enfermedad renal crónica [65-67].

Proteinuria y medicamentos

Los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina pueden disminuir la cantidad de proteínas en orina. Los antiinflamatorios disminuyen la proteinuria reduciendo la síntesis renal de prostaglandinas, lo cual produce una vasoconstricción aferente y como consecuencia, una menor tasa de filtración glomerular [68]. En contraste, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina disminuyen la proteinuria produciendo una vasodilatación eferente [69]. Ocasionalmente, los antiinflamatorios y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar una proteinuria reversible [68].

Hay varios estudios que muestran que la progresión de la enfermedad renal es proporcional al grado de severidad de la proteinuria ($> 1 \text{ g/día}$ se asocia a una progresión más rápida) [72]. Cualquiera que sea el efecto que produce la proteinuria sobre la progresión del daño renal, los tratamientos asociados con reducción de la proteinuria han mostrado que hacen más lenta dicha progresión. El tratamiento de la hipertensión y el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECAs) o de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARAII) han mostrado disminución en la progresión de la enfermedad renal tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos [73, 74, 75].

Conclusión

Cuando se detecta algún grado de proteinuria es importante considerar inicialmente la posibilidad de un resultado falso positivo, el consumo de medicamentos que alteren la hemodinámica renal y la presencia de condiciones en las cuales puede ocurrir una proteinuria transitoria. Teniendo en cuenta que el significado clínico de la proteinuria es variable, se hace necesario realizar un análisis sistemático en cada paciente con el fin de esclarecer si la causa de la proteinuria es benigna o patológica. La evaluación y detección tempranas de una excreción alterada de proteínas en pacientes con factores de riesgo o con hallazgos clínicos sugestivos de una enfermedad renal, es esencial en la prevención de una enfermedad renal terminal. La evaluación rutinaria en pacientes asintomáticos y sin comorbilidades es aún motivo de controversia. En la **figura 3** se presenta un algoritmo para la evaluación del paciente con proteinuria [76].

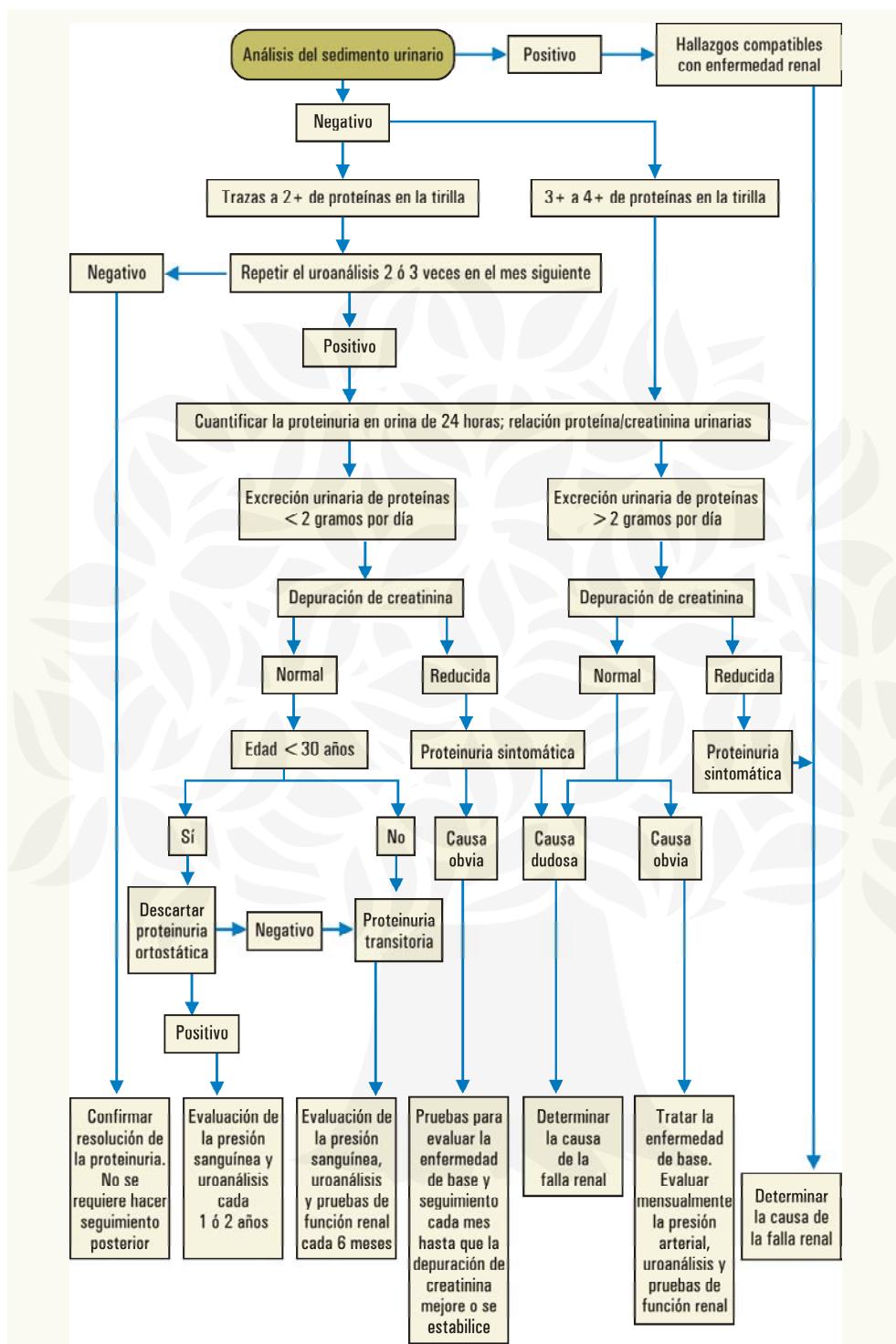


Figura 3. Algoritmo para la evaluación del paciente con proteinuria. Tomado de **Carroll MF, Temte JL**. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. Am Fam Physician 2000; 62: 1333-1340 [76].

Summary: Proteinuria describes a condition in which urine contains an abnormal amount of protein. Is a common finding in adults in primary care practice and can be the result of damage in the glomerular filtration barrier that allows the leaking of proteins into the urine. Proteinuria can be the manifestation of either a chronic renal disease or a benign condition such as fever, intense activity or exercise, dehydration and acute illness. Proteinuria can be classified into three categories: glomerular proteinuria, tubular proteinuria and overflow proteinuria. The present module describes the main causes of proteinuria, the diseases associated and the laboratory tests that should be ordered to the patients to classify them. Finally an algorithm for the evaluation of the patient with proteinuria is presented.

Key words: Proteinuria, diagnosis, laboratory, glomerular disease.

Vanegas-Arroyave N, Arbeláez-Gómez M. Proteinuria. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 327-344.

Module 11 (Urine), number 3. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.

Bibliografía

1. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, Pennert K, Wedel H, Wikstrand J, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3: 167-176.
2. Adler SG FK. The patient with hematuria, proteinuria, or both, and abnormal findings on urinary microscopy. In: *Manual of Nephrology*, S. RW.6a ed., 2005; Lippincott Williams & Wilkins, 126-130.
3. Sedor JR SJ. Approach to the patient with proteinuria and nephrotic syndrome. In: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, D. H. Humes HD, Gardner LB, Griffin JW, Harris ED, Hazzard WR, King TE, Loriaux DL, Nabel EG, Todd RF, Traber PG.4a ed., 2000; Lippincott Williams & Wilkins, 1099-1104.
4. Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. *JAMA* 1989; 262: 1214-1219.
5. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 960-966.
6. Ghitescu L, Desjardins M, Bendayan M. Immunocytochemical study of glomerular permeability to anionic, neutral and cationic albumins. *Kidney Int* 1992; 42: 25-32.
7. Larson TS. Evaluation of proteinuria. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1154-1158.
8. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2274-2282.
9. Ahmed Z, Lee J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. *Med Clin North Am* 1997; 81: 641-652.
10. Farquhar MG. The glomerular basement membrane: not gone, just forgotten. *J Clin Invest* 2006; 116: 2090-2093.
11. JS C. The patient with proteinuria and/or haematuria. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. C. J. Davison AM, Grunfeld JP, Ponticelli CR, Eberhard W, Christopher G, Ypersele C 3a ed., 2005; Oxford University Press, 390-408.
12. Stone RA. Office evaluation of the patient with proteinuria. *Postgrad Med* 1989; 86: 241-244.
13. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
14. Abuelo JG. Proteinuria: diagnostic principles and procedures. *Ann Intern Med* 1983; 98: 186-191.
15. Longo D, Anderson KC. Plasma cell disorders. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. 16 ed., 2005; McGraw-Hill, New York. 656-662.
16. Wagner MG, Smith FG, Jr., Tinglof BO, Jr., Cornberg E. Epidemiology of proteinuria. A study of 4,807 schoolchildren. *J Pediatr* 1968; 73: 825-832.
17. Marks MI, McLaine PN, Drummond KN. Proteinuria in children with febrile illnesses. *Arch Dis Child* 1970; 45: 250-253.
18. Jensen H, Henriksen K. Proteinuria in non-renal infectious diseases. *Acta Med Scand* 1974; 196: 75-82.
19. Campanacci L, Faccini L, Englano E, Rustia R, Guarneri GF, Barat R, et al. Exercise-induced proteinuria. *Contrib Nephrol* 1981; 26: 31-41.
20. Poortmans JR. Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms. *Jama* 1985; 253: 236-240.
21. Albright R, Brensilver J, Cortell S. Proteinuria in congestive heart failure. *Am J Nephrol* 1983; 3: 272-275.
22. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982; 101: 661-668.
23. Springberg PD, Garrett LE, Jr., Thompson AL, Jr., Collins NF, Lordon RE, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 516-519.
24. Robinson RR. Isolated proteinuria. *Contrib Nephrol* 1985; 48: 101-110.

25. **Sinniah R, Law CH, Pwee HS.** Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent andorthostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol* 1977; 7: 1-14.
26. **Gyure WL.** Comparison of several methods for semiquantitative determination of urinary protein. *Clin Chem* 1977; 23: 876-879.
27. **Domachevsky L, Grupper M, Shochat T, Adir Y.** Proteinuria on dipstick urine analysis after sexual intercourse. *BJU Int* 2006; 97: 146-148.
28. **Campuzano-Maya G, Arbeláez-Gómez M.** Uroanálisis: más que un examen de rutina. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 511-556.
29. **Hogg RJ.** Adolescents with proteinuria and/or the nephrotic syndrome. *Adolesc Med Clin* 2005; 16: 163-172.
30. **Kashif W, Siddiqui N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S.** Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 535-537, 541-534, 546-537.
31. **Mogensen CE.** Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
32. **Dinneen SF, Gerstein HC.** The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
33. **Bog-Hansen E, Merlo J, Gullberg B, Melander A, Rastam L, Lindblad U.** Survival in patients with hypertension treated in primary care. A population-based follow-up study in the Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. *Scand J Prim Health Care* 2004; 22: 222-227.
34. **Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS.** Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-1997.
35. **Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Kruger O, Midthjell K.** Microalbuminuria, cardiovascular disease and risk factors in a nondiabetic/nonhypertensive population. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT, 1995-97), Norway. *J Intern Med* 2002; 252: 164-172.
36. **Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM.** Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-1333.
37. **Pontremoli R, Nicolella C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al.** Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 430-438.
38. **Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G.** Urinary albumin excretion-a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. *Am J Hypertens* 1996; 9: 770-778.
39. **Gonzalez-Juanatey JR, Alegria E, Zamorano JL, Ber-tomeu V, Velasco O, Parrondo I, et al.** Albuminuria and cardiovascular risk: basal results of the KORAL-CARDIO study. *Nefrologia* 2006; 26: 426-432.
40. **Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al.** Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama* 2001; 286: 421-426.
41. **Kvenild K, Romundstad S, Midthjell K, Kruger O, Hallan H, Holmen J.** Microalbuminuria in treated hypertensives: only a mirror image of cardiovascular risk? The HUNT Study, Norway. *Scand J Prim Health Care* 2006; 24: 145-153.
42. **Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC.** Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223-228.
43. **Ojogwu LI.** Persistent proteinuria in asymptomatic individuals: renal biopsy studies. *Trop Geogr Med* 1985; 37: 69-73.
44. **Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J.** Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1255-1259.
45. **Hlatky MA.** Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome. *Lancet* 1982; 2: 1264-1268.
46. **Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S.** Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.
47. **Daskalakis N, Winn MP.** Focal and segmental glomerulosclerosis: varying biologic mechanisms underlie a final histopathologic end point. *Semin Nephrol* 2006; 26: 89-94.
48. **Daskalakis N, Winn MP.** Focal and segmental glomerulosclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2506-2511.
49. **Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ.** Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-2177.
50. **Polkinghorne KR.** Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 625-630.
51. **Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al.** Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
52. **Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al.** Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-287.
53. **Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PA, Deckert T.** Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 406-410.
54. **Mogensen CE, Christensen CK.** Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
55. **Lapuz MH.** Diabetic nephropathy. *Med Clin North Am* 1997; 81: 679-688.
56. **Galla JH.** IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 377-387.
57. **Lai KN, Wang AY.** IgA nephropathy: common nephritis leading to end-stage renal failure. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 457-460.
58. **Coppo R, D'Amico G.** Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005; 18: 503-512.
59. **Jennette JC, Falk RJ.** Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med Clin North Am* 1997; 81: 653-677.

60. **Gedalia A.** Henoch-Schonlein purpura. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 195-202.
61. **Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C.** Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. *Lancet* 1992; 339: 280-282.
62. **Lau KK, Wyatt RJ.** Glomerulonephritis. *Adolesc Med Clin* 2005; 16: 67-85.
63. **Agrawal N, Chiang LK, Rifkin IR.** Lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2006; 26: 95-104.
64. **Adelman RD.** Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 331-335.
65. **Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A.** Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr* 2006; 16: 216-223.
66. **Lim AK.** Nephrotic-range proteinuria in the obese patient. *Med J Aust* 2006; 185: 405-406.
67. **Bosma RJ, Krikken JA, Homan van der Heide JJ, de Jong PE, Navis GJ.** Obesity and renal hemodynamics. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 184-202.
68. **Vriesendorp R, Donker AJ, de Zeeuw D, de Jong PE, van der Hem GK, Brentjens JR.** Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteinuria. *Am J Med* 1986; 81: 84-94.
69. **Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL.** Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12-26.
70. **Levitt JI.** The prognostic significance of proteinuria in young college students. *Ann Intern Med*. 1967; 66: 685.
71. **Rosner MH, Bolton WK.** Core Curriculum in Nephrology; Renal Function Testing. *Am J Kidney Dis*, 2006; Vol 47: 174-183.
72. **Jafar T, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toro R, Remuzzi G, et al.** Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta analysis of patient level data. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 73-87.
73. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.** Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345: 851-860
74. **Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parring HH, et al.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 2001; 345: 861-869.
75. **Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al.** The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345: 870-878.
76. **Carroll MF, Temte JL.** Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1333-1340.



LAGO EN EL PALACIO DE VERANO, CHINA. 2007

José Fernando Molina Restrepo