



Proteinuria persistente un signo clínico de gran utilidad para el médico de primer contacto. Reporte de caso.

Persistent Proteinuria: A Clinically Useful Sign for Primary Care Physicians. Case Report.

Alma Leticia Rodríguez-Guzmán, Luis Roberto Álvarez-Martin, Sharon Sauri-Zapata, Alexis Valentín Hinostroza-Pezo, Jonatan David Chan-Trinidad, Luis Alberto Esquivel-Pacheco, Fernando Suárez-Martínez.

*Servicio de Medicina Interna. (HRAE). **Servicio de Nefrología. (HRAE).
Hospital Regional de Alta Especialidad (HRAE) de la Península de Yucatán, México.

RESUMEN

La presencia persistente de proteinuria y edema generalizado debe alertar a los médicos sobre la importancia de una pronta derivación a un especialista. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) se presenta hasta en el 30% de los casos de síndrome nefrótico (SN). El diagnóstico definitivo requiere una biopsia renal y la aplicación de protocolos adecuados que incluyan diversos estudios para determinar si se trata de una forma primaria o secundaria de la enfermedad. Se presenta el caso de un masculino de la séptima década de la vida quien a pesar de múltiples valoraciones médicas e incluso tratamientos alternativos, conlleva a proteinuria asociada a deterioro de la función renal, concluyendo en abordaje un SN relacionado a una GEFS; pese a retardo en el diagnóstico presenta adecuada respuesta al tratamiento establecido. Este reporte resalta como el diagnóstico y tratamiento oportunos son fundamentales para mejorar el pronóstico, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes que cursan con proteinuria.

Palabra clave: proteinuria, glomeruloesclerosis, biopsia, autoinmune.

ABSTRACT

The persistent presence of proteinuria and generalized edema should alert physicians to the importance of early referral to a specialist. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) occurs in up to 30% of cases of nephrotic syndrome (NS). The definitive diagnosis requires a kidney biopsy and the application of appropriate protocols that include various studies to determine whether the disease is primary or secondary in nature. This case involves a male in his seventh decade of life who, despite multiple medical assessments and even alternative treatments, developed proteinuria associated with renal function deterioration, ultimately leading to a nephrotic syndrome related to FSGS. Despite the delay in diagnosis, he responded well to the established treatment. This report emphasizes that timely diagnosis and treatment are crucial to improving the prognosis, survival, and quality of life for patients with proteinuria.

Key words: Proteinuria, glomerulosclerosis, biopsy, autoimmune.

INTRODUCCIÓN

La proteinuria se define como la presencia de proteínas en la orina en una cantidad anormalmente elevada, su presencia requiere confirmación, cuantificación, clasificación e identificación de signos y síntomas acompañantes.¹ La proteinuria cobra relevancia clínica al constituir un signo de enfermedad renal o extrarrenal, por asociarse con progresión de la misma e incrementar el riesgo cardiovascular y cerebral. Con frecuencia, el paciente busca atención médica al percatarse de orina espumosa y edema generalizado, lo cual puede ser generado por la

excreción incrementada de proteinuria.² La identificación de este signo clínico es fundamental en el médico de primer contacto para identificar patología renal y es relativamente sencillo mediante el uso de tiras reactivas desde el primer nivel de atención, determinándose un resultado positivo con >20 mg/dL.³ Sin embargo, es imperativo ser cautelosos al realizar su interpretación, ya que la sensibilidad y especificidad puede ser afectada por diferentes factores, entre ellos el pH alcalino y el grado de concentración de la orina, pudiendo encontrar resultados falsos positivos; la leucocituria, hematuria y el uso de contrastes yodados son condiciones que pueden resultar en un

resultado falso positivo. Un resultado positivo mediante tira reactiva obliga a realizar una nueva determinación separada en tiempo. Actualmente la determinación de microalbuminuria en muestra aislada o al azar sustituye la medición de albúmina en orina de 24 horas, sin embargo, la cuantificación de proteínas totales en 24 horas es útil en la identificación de otras alteraciones patológicas entre las que destacan las gamopatías. En este punto, la labor del médico de primer contacto debe estar dirigida a investigar antecedentes familiares y personales en relación con patologías renales, así como la búsqueda intencionada de enfermedades crónico-degenerativas como hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. Dentro de este abordaje es importante la identificación de posibles fármacos desencadenantes como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y determinar si el paciente cumple criterios para establecer que cursa con un síndrome nefrótico (SN). Un apartado importante es la proteinuria que se documenta en el paciente hospitalizado, en este contexto, es esperado que se presente proteinuria incidental, la cual es definida como la presencia de proteinuria evidenciada en un examen rutinario en el cual no existe un motivo específico para buscarla. Benbassat y colaboradores documentaron que este tipo de proteinuria estaba presente hasta en 45% de pacientes hospitalizados, medida a través de tira reactiva, algunos de los factores que se asociaron con este hallazgo fueron fiebre, leucocitosis, presencia de catéter ureteral y presencia de leucocitos y nitritos en la orina, lo cual incrementó la probabilidad de obtener resultados falsos positivos.⁴ Es por ello que la albuminuria o proteinuria representan un marcador clínico relevante para el médico de primer contacto, que exige seguimiento y manejo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Hombre de 61 años niega enfermedades crónicas degenerativas y consumo previo de medicamentos y toxicománias. Inicia su padecimiento 3 meses previos a su ingreso, caracterizado por edema de miembros pélvicos e incremento ponderal de 6 kilogramos; un facultativo dio manejo con diurético tiazídico. Una semana después, al notar un aumento significativo del edema y del peso, acude con facultativo. Tras llevar a cabo estudios complementarios, se diagnostica hipertensión arterial sistémica, dislipidemia mixta e hipotiroidismo primario, por lo que se inicia tratamiento con atorvastatina, bezafibrato, hidroclorotiazida, alopurinol y levotiroxina. No obstante, ante la falta de mejoría en su sintomatología y un incremento del peso que evoluciona a anasarca, el paciente

busca tratamiento herbolario. Finalmente, debido a una disminución en la diuresis, el paciente acude a nuestra unidad para su evaluación.

AL INGRESO

Se inició el protocolo diagnóstico ingresando como un síndrome nefrótico con deterioro de la función renal, los estudios de laboratorio reportaron creatinina sérica 4.2 mg/dL, urea 121 mg/dL, Na 130 mEq/dL, fósforo 6.2 mg/dL, calcio 8.3 mg/dL, albúmina sérica 1.2 g/dL, colesterol total 405 mg/dL, triglicéridos 321 mg/dL. El examen general de orina reportó proteínas de 500 mg/dL y eritrocitos 40-50 por campo, por lo que se solicitó cuantificar proteínas en orina de 24 horas, lo cual reportó 4.5 g.

MANEJO

Se otorgaron diuréticos en triple esquema (furosemda, hidroclorotiazida y espironolactona) no obstante, sin lograr respuesta terapéutica, se decidió iniciar reemplazo renal con hemodiálisis consiguiendo una ultrafiltración total de 12 litros, mejoría sintomática del edema y recuperación del volumen urinario.

SEGUIMIENTO

Se realizaron estudios de extensión a fin de descartar enfermedades glomerulares de diversas etiologías (inmunológicas, mediadas por complemento, autoinmunes, infecciosas y secundarias a malignidad), se realizó aspirado y biopsia de médula ósea. Los estudios de imagen, como ultrasonido y tomografía abdominal, mostraron la integridad de ambas unidades renales, con un aspecto y tamaño adecuados, relación conservada entre la corteza y la médula, y la ausencia de quistes, abscesos o tumoraciones.

La biopsia renal obtenida por punción, observó en 23 glomérulos, lesiones segmentarias que formaban sinequias entre los ovillos capilares y las cápsulas de Bowman, ambas de localización en la punta glomerular (polo urinario) con edema endotelial. (**Figura 1**). La inmunofluorescencia directa se describe en el (**cuadro 1**).

Se concluyó podocitopatía de tipo esclerosis focal y segmentaria variedad de la punta con nefritis tubulointersticial activa y lesión tubular aguda multifocal; por lo que se inició tratamiento con prednisona 50 mg/día en combinación con bumetanida 1 mg cada 12 horas y espironolactona 100 mg cada 4 horas, con mejoría notable del cuadro clínico.

DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es una patología que se define por la presencia de más de 3.5 g de albuminuria en 24 horas, lo que despierta una cascada fisiopatológica inte-

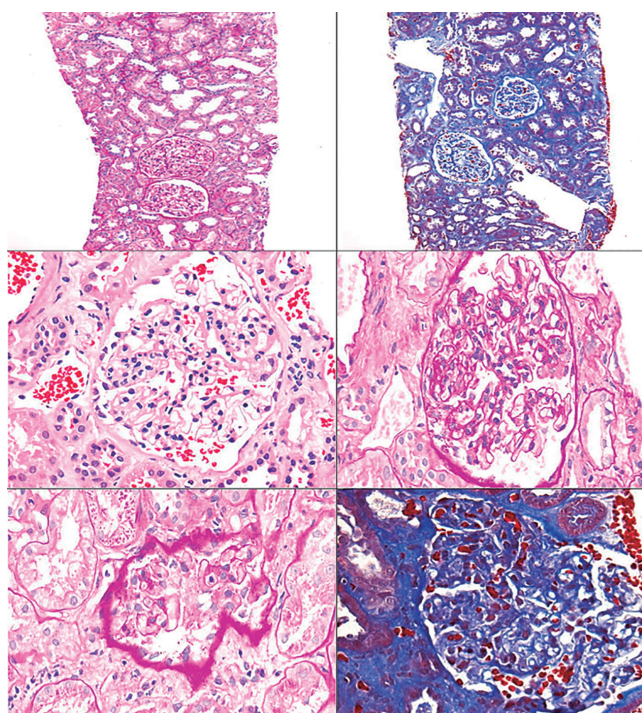


Figura 1. Biopsia renal, diferentes tinciones.

grada por hipoalbuminemia, edema, hipertrigliceridemia e incremento del riesgo trombótico.⁵ El edema por SN es uno de los principales síntomas por los cuales el paciente busca atención médica, en suma, puede evolucionar a congestión pulmonar y edema pulmonar, anasarca e hipertensión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. Por lo tanto, la comprensión del edema como un factor

crucial en el manejo del SN, es imprescindible. Cuando existe sobrecarga de volumen se debe a la activación de proteasas que estimulan los canales epiteliales de sodio, además las proteasas aumentan la reabsorción de sodio independientemente de la presión oncótica, por otra parte cuando existe déficit de volumen la proteinuria produce hipoalbuminemia, por consiguiente disminuyendo la presión oncótica del plasma, permitiendo fuga de líquido a espacio intersticial, dando como resultado activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), se genera además retención de sodio y agua, propiciando exacerbación del problema.⁶ En nuestro caso, el paciente cursaba con 1.2 g de albúmina sérica y manifestaciones típicas del SN. El SN puede tener etiologías primarias y secundarias. Las primarias incluyen a la enfermedad de cambios mínimos, la nefropatía membranosa primaria y secundaria y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS); las causas secundarias incluyen la diabetes, nefritis lúpica, amiloidosis y mieloma múltiple. La nefropatía por IgA y la glomerulonefritis membranoproliferativa también pueden presentarse como un SN pero con un componente nefrítico asociado. La evaluación de un paciente con SN requiere una adecuada historia clínica y un examen físico completo para identificar las posibles causas, en donde el médico de atención primaria tendrá la acuciosidad de identificar el problema y referir oportunamente a nefrología, siendo la biopsia renal crucial para la confirmación diagnóstica y la orientación terapéutica más adecuada.⁷ El enfoque estructurado iniciado desde el primer nivel de atención favorece que el manejo sea eficaz y se minimice el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal (ERT).

La GEFS es la principal causa de ERT en los Estados Unidos, se caracteriza por un patrón histológico específico, existiendo diversas causas subyacentes del daño a los podocitos, el diagnóstico se realiza mediante una evaluación completa como se describió previamente en el abordaje de SN, cobrando importancia la observación de la histopatología renal, donde las lesiones se caracterizan por un compromiso focal en un patrón segmentario. Es importante distinguir la GEFS de otras enfermedades que tienen síntomas sistémicos o de enfermedades renales primarias. Las variantes histológicas determinarán la respuesta clínica y el pronóstico (lesiones en punta y variantes colapsantes).⁸ La prevalencia de la GEFS varía geográficamente, en Europa, se encuentra en aproximadamente el 9% de las biopsias renales realizadas en sujetos adultos y constituye la segunda causa más frecuente de SN en adultos.⁹ La incidencia de la GEFS ha incrementado en las últimas décadas, por razones todavía no adecuadamente esclarecidas, sin embargo se cree que esto es debido a la alta heterogeneidad de la enfermedad, algunos estudios han reportado discrepancias entre sí, algunos evidenciando que el sexo, la proteinuria,

Cuadro 1. Resultados de inmunofluorescencia.

Inmunoreactante	Resultado
IgG	Negativo
IgA	Negativo
IgM	Negativo
C1q	Negativo
C3c	Negativo
C4c	Negativo
Fibrinógeno	Negativo
Albúmina	Positivo con patrón lineal en las membranas basales glomerulares
Kappa	Negativo
Lambda	Negativo

el nivel de creatinina sérica y el índice de masa corporal (IMC) al momento de realizar el diagnóstico se asociaban a mayor supervivencia a largo plazo, mientras que otros no encontraron esas asociaciones. Es probable que se deba a las diferencias de las poblaciones estudiadas.¹⁰ La presentación clínica, por lo general se manifiesta con frecuencia como un SN, el cual es mucho menos sensible al tratamiento con esteroides en comparación con otros procesos patológicos como la ECM. Aproximadamente el 50% de los pacientes con GEFS responderán al tratamiento.¹¹

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la GEFS, las opciones farmacológicas son limitadas. En los casos de GEFS primaria, el tratamiento principal consiste en el uso de agentes inmunosupresores, como glucocorticoides o inhibidores de la calcineurina, siempre acompañados de cuidados generales, medidas de soporte y recomendaciones dietéticas, además de la administración de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona. Por otro lado, en los pacientes con GEFS secundaria, se debe administrar un tratamiento dirigido a la enfermedad subyacente, complementado con medidas de soporte y un manejo estricto de la retención de líquidos, control adecuado de la presión arterial y reducción de la proteinuria.¹³ El uso de glucocorticoides está asociado a múltiples efectos adversos, como osteoporosis, síndrome de Cushing iatrogénico, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dispepsia, hipertensión, entre otros, así como a altas tasas de fracaso en el tratamiento. Este paciente fue corticosensible, la respuesta fue inmediata, así como la remisión de la sintomatología; pudo egresar por mejoría para continuar el manejo especializado vía extrahospitalaria. El uso de agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) son preferidos para tratamiento a largo plazo debido a su capacidad para lograr una remisión adecuada. Sin embargo, su uso también se asocia a un mayor riesgo de infecciones e incluso a un deterioro adicional de la función renal.¹⁴ El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20, presente en la superficie de células B maduras, tanto normales como malignas, aunque este fármaco ha sido utilizado en el tratamiento del SN, especialmente en pediatría, no existen datos claros sobre su eficacia en pacientes adultos. Por lo tanto, se requieren más estudios aleatorizados para determinar su papel en el tratamiento del SN en esta población.¹⁵ La GEFS es la causa de aproximadamente 15 - 30% de los casos de SN del adulto, constituyendo un patrón común de enfermedad glomerular, caracterizada a nivel histológico por una fibrosis que afecta parte del ovillo de los glomérulos (lesión segmentaria y focal) y por una fusión de extensión variable de los pedicelos; en este paciente los hallazgos consistieron en lesiones segmentarias que formaban sinequias entre los ovillos

capilares y las cápsulas de Bowman, de localización en la punta glomerular y edema endotelial. Hablar de la GEFS implica referirse a un trastorno ampliamente heterogéneo, con diversas etiologías que incluyen causas primarias, genéticas, secundarias e indeterminadas. Su cuadro clínico es altamente variable, abarcando desde proteinuria asintomática hasta una progresión a enfermedad renal crónica (ERC) en el 40 - 50% de los casos en un período de 5 a 10 años, una incidencia significativamente mayor en comparación con otras etiologías del SN.¹⁶ Debido a esto, el diagnóstico se fundamenta en la integración de la historia clínica junto con los resultados de los análisis de laboratorios (albúmina sérica, proteína de orina y serologías virales) e histopatología renal.^{17,18} En esta entidad, es esencial descartar otras enfermedades sistémicas o renales primarias que puedan simular manifestaciones clínicas similares. Lograr una clasificación es particularmente útil, ya que en las GEFS idiopáticas, los esteroides son la primera opción terapéutica. Si no se observa respuesta o está contraindicado, se puede considerar el uso de inhibidores de calcineurina.¹⁹ Además, es importante destacar que recientemente se han investigado nuevas terapias debido al aumento en la prevalencia, así como la carga económica que conlleva. Identificar a los pacientes en etapas tempranas no solo mejora los resultados clínicos, sino que también contribuye a la reducción del uso de recursos en salud y los costos asociados.²⁰

CONCLUSIÓN

Este caso clínico ilustra de manera significativa la magnitud de los síntomas asociados al SN, hace énfasis a la referencia oportuna y la implementación pronta del tratamiento, lo cual presupone mejora del cuadro clínico con repercusión en la calidad y expectativa de vida. La GESF es una patología compleja cuyo diagnóstico exige un enfoque multidisciplinario, en donde el principal actor es el médico de primer contacto quien tendrá la oportunidad de detectar el problema y referir oportunamente al nefrólogo.

REFERENCIAS

1. Chemouny JM, Daugas E. Proteinuria, microalbuminuria. Tratado de medicina. 2017; 21(4): 1-7.
2. Seifter JL. Estudio del paciente con enfermedad renal o de las vías urinarias. En: Griffin JF, Fauci AS, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 21ª ed. McGraw Hill; 2022.
3. Martín Zurro A, Cano Pérez JF, Gené Badia J, Ciurana Misol R, Mundet Tuduri X, Gimbert Ràfols RM. Atención primaria: Problemas de salud en la consulta de medicina de familia. 9ª ed. Elsevier. 2024.
4. Shimoni Z, Froom P, Benbassat J. Proteinuria in hospitalised internal medicine adult patients. BMJ Open. 2021; 11: e050591.

5. Zabala Ramirez MJ, Stein EJ, Jain K. Nephrotic syndrome for the internist. *Medical Clinics of North America*. 2023; 107(4): 727-737.
6. Frătilă VG, Lupusoru G, Sorohan BM, Obriscă B, Mocanu V, Lupusoru M, *et al.* Nephrotic Syndrome: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2024; 12(3): 569.
7. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic syndrome. *Prim Care*. 2020; 47(4): 597-613.
8. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(3): 502-17.
9. Gauckler P, Zitt E, Regele H, Eller K, Säemann MD, Lhotta K, *et al.* Diagnostik und Therapie der Fokal-Segmentalen Glomerulosklerose – 2023. *Wien Klin Wochenschr*. 2023; 135(Suppl 5): 638-47.
10. Forster BM, Nee R, Little DJ, Greasley PJ, Hughes JB, Gordon SM, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis, risk factors for end-stage kidney disease, and response to immunosuppression. *KIDNEY360*. 2021; 2(1): 105-13.
11. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(2): 76-87.
12. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal segmental glomerulosclerosis: State-of-the-art and clinical perspective. *Nephron*. 2020; 144(6): 413-27.
13. Bensink ME, Goldschmidt D, Zhou Z-Y, Wang K, Lieblich R, Bunke CM. Kidney failure attributed to focal segmental glomerulosclerosis: A USRDS retrospective cohort study of epidemiology, treatment modalities, and economic burden. *Kidney Med*. 2024; 6(2): 100760.
14. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, *et al.* KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021; 100(4): S1-S276.
15. Hladunewich MA, Cattran D, Sethi SM, Hayek SS, Li J, Wei C, *et al.* Efficacy of rituximab in treatment-resistant focal segmental glomerulosclerosis with elevated soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and activation of podocyte $\beta 3$ integrin. *Kidney Int Rep*. 2022; 7(1): 68-77.
16. Mariani LH, Trachtman H, Thompson A, Gillespie BS, Denburg M, Diva U, *et al.* Proteinuria as an endpoint in clinical trials of focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2024: S0272-6386(24)01038-2.
17. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(25): 2398-411.
18. González L, Cantillo J. Abordaje diagnóstico de la enfermedad glomerular del adulto: Transformando una idea compleja en un proceso práctico. *Acta Med Colomb*. 2013; 38(2): 101-7.
19. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):502–17.
20. Kalantar-Zadeh K, Baker CL, Copley JB, Levy DI, Berasi S, Tamimi N, *et al.* A retrospective study of clinical and economic burden of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in the United States. *Kidney Int Rep*. 2021; 6(10): 2679-88.