

Evaluación del paciente pediátrico con proteinuria

MARÍA DOLORES RODRIGO^a, JAVIER LUMBRERAS^a Y ANA MARÍA GARCÍA^b

^aServicio de Pediatría. Unidad de Nefrología Infantil. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

^bServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

md.rodrigo@ssib.es; amaria.garcia@ssib.es; javier.lumbreras@ssib.es

Puntos clave

- La mayoría de los casos en los que la proteinuria es de baja intensidad y fruto de un hallazgo casual no se deben a una enfermedad grave subyacente, siendo en muchas ocasiones un fenómeno fisiológico transitorio.
- En escolares y adolescentes hay que descartar la proteinuria ortostática mediante una recogida fraccionada de la orina en decúbito nocturno y del resto del día.
- La infección urinaria sintomática puede acompañarse de proteinuria y albuminuria, y la determinación de proteínas de bajo peso molecular en orina puede ayudar a diferenciar el origen alto o bajo de la infección.
- Todo paciente con alteración del filtrado glomerular, anomalías en el sedimento, proteinuria mayor de 1 g/día/1,73 m² o persistencia de la proteinuria más de 6-12 meses deberá ser evaluado en una unidad de nefrología infantil.
- La determinación de proteinuria mediante tira reactiva es de baja sensibilidad para proteinurias leves y sólo detecta albúmina.

Introducción

En pediatría, el uso de tiras reactivas de orina o el análisis básico de orina de micción por el laboratorio («sistemático y sedimento» o «DRAS») son pruebas empleadas con mucha frecuencia. La indicación más habitual suele ser el diagnóstico de sospecha de infección urinaria por síntomas miccionales o fiebre sin foco. Sin embargo, sea como hallazgo incidental o por una sospecha clínica, la detección de algún grado de proteinuria no es infrecuente. A continuación se analizan las formas de cuantificar y de establecer el origen de esta proteinuria, así como sus posibles causas y la actitud que se debe seguir, desde el punto de vista de un pediatra general. La presencia de proteinuria puede indicar la presencia de una enfermedad renal subyacente. Además,

la proteinuria persistente produce, per se, un daño renal¹. El objetivo será tanto una orientación adecuada de los pacientes con una posible enfermedad subyacente como evitar estudios innecesarios en el resto.

Fisiología de la proteinuria

Cerca de la mitad de las proteínas excretadas son proteínas secretadas por el epitelio tubular, principalmente proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina); la otra mitad son proteínas plasmáticas filtradas, incluyendo la albúmina, que viene a ser el 40% del total de proteínas urinarias y el resto son proteínas de bajo peso molecular tales como β_2 -microglobulina, α_1 -microglobulina, proteína enlazante de retinol, aminoácidos, o la N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG)¹.

En niños, la excreción diaria normal de proteínas en orina es inferior a 100 mg/m²/día, 150 mg/24 h o, más comúnmente expresado, 4 mg/m²/h, aunque es mayor en los neonatos, en los que hay una menor reabsorción de proteínas filtradas y puede llegar hasta 300 mg/m²/día (tabla 1).

Medida de la proteinuria

Método semicuantitativo

En la práctica clínica habitual el método de cribado más utilizado es la tira reactiva, la cual mide albúmina, con una alta especificidad pero baja sensibilidad, es decir, pocos falsos positivos, aunque puede fallar a la hora de detectar enfermedad renal en estadios precoces y sólo empieza a ser positivo cuando la excreción proteica sobrepasa los 300-500 mg/día (valores de adultos). Es un método insensible para la detección precoz de pequeños aumentos de excreción de proteínas², por encima de 150 mg/día como ocurre en pacientes con daño glomerular incipiente o en fases precoces de nefropatía diabética.

La tira reactiva clásica mide la concentración de albúmina por una reacción colorimétrica entre la albúmina (poca reactividad con otras proteínas) y el azul de tetrabromofenol y produce diferentes tonos de verde en función de la concen-

Tabla 1. Valores más comúnmente utilizados para la definición de proteinurias

Muestra	Valor	
Orina de 24 h	> 100 mg proteínas/m ² /día	
Orina temporizada	> 4 mg proteínas/m ² /h	
Orina aleatoria	> 50 mg proteínas/mmol creatinina	> 2 años
	> 0,5 mg proteínas/mg creatinina	
	> 20 mg proteínas/mmol creatinina	> 2 años
	> 0,2 mg proteínas/mg creatinina	Valores no claramente establecidos en < 6 meses
Microalbuminuria	20 µg/min/1,73 m ²	
	30 mg/g creatinina	
NAG	1,2 U/mmol creatinina	2 a 16 años
β ₂ -Microglobulina	0,4 mg/día/1,73 m ²	
	40 mg/mmol creatinina	

NAG: N-acetil-D-glucosaminidasa.

Nota: Se multiplica por 0,011 para pasar mg proteínas/mmol creatinina a mg proteínas/mg creatinina. Se multiplica por 88,4 para pasar de mg proteínas/mg creatinina a mg proteínas/mmol creatinina. Ausencia de evidencia suficiente acerca de valores de referencia en pretérminos.

Fuente: Aguirre Meñica y Oliveros Pérez².

tración de albúmina de la muestra. Se puede informar con cruces y los resultados irían en mg/dl desde:

- Trazas (15-30).
- 1+ (30-100).
- 2+ (100-300).
- 3+ (300-1.000).
- 4+ (> 1.000).

Falsos resultados positivos se obtienen en orinas muy alcalinas (pH elevados) o contaminadas con agentes antisépticos o contrastes yodados².

Sólo puede usarse como guía general para estimar el grado de proteinuria, puesto que está fuertemente influido por el volumen de orina. Una orina muy diluida puede dar un falso negativo.

Métodos cuantitativos

Los métodos cuantitativos deben utilizarse si la proteinuria con tira reactiva es persistente. La eliminación variable de las proteínas a lo largo del día es el motivo por el que la orina de 24 h se considera la muestra ideal para medir la proteinuria. Pero los problemas clásicos de recogida de orina de 24 h (incontinencia, recogida por exceso o por defecto, pérdidas) han llevado a buscar muestras alternativas como la primera de la mañana o la de una micción aislada, expresando los resultados en relación a la concentración de creatinina. Existe una buena concordancia entre los resultados.

Los métodos más utilizados son los turbidimétricos (cloruro de bencetonio, ácido tricloroacético) y los de fijación a colorantes (azul brillante de Comassie y rojo de Pirogallol)².

Hay 3 tipos de patrones para proteinuria anormal:

— *Proteinuria glomerular*: por aumento de la filtración de macromoléculas (principalmente albúmina) a través de la

pared capilar glomerular. La expresión microalbuminuria hace referencia a la determinación de pequeñas cantidades de albúmina y no a una fracción de tamaño más pequeño de la albúmina, lo cual es un error muy difundido.

— *Proteinuria tubular*: cuando la filtración no está alterada pero está disminuida la reabsorción tubular. Es propia de enfermedades tubulointersticiales y se caracteriza por ser pobre en albúmina y por la presencia de proteínas de menor peso molecular que no son detectadas con la tira reactiva aunque sí con los métodos cuantitativos de determinación de proteinuria.

— *Proteinuria por sobrecarga*: con aumento de excreción de proteínas de bajo peso molecular que puede ocurrir cuando hay una sobreproducción de tipo particular de proteínas (cadenas ligeras de inmunoglobulinas en el mieloma múltiple o hemoglobina después de una hemólisis intravascular).

Este patrón se puede establecer por cuantificación de las fracciones o por proteinograma en orina.

La cuantificación de la proteinuria es útil tanto para orientar y tipificar el tipo de alteración renal como para comprobar la eficacia del tratamiento.

El tipo de método usado para la medición de la concentración de proteína en orina ha variado poco en las últimas décadas y es el clínico el que decidirá si es preferible aplicar un método cualitativo o cuantitativo y si se deben medir las proteínas totales o la albúmina. Las guías *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* y *Caring for Australians and New Zealanders with Renal Impairment (Cari)* incorporan recomendaciones específicas para niños. Coinciden en que, en general, para la detección y monitorización de proteinuria en niños se debe usar la relación proteínas/creatinina, excepto en niño con diabetes mellitus, de inicio pospuberal y mas de 5 años de evolución, en los que se aconseja la utilización del cociente albúmina/creatinina, de la misma forma que en los adultos.

Estas recomendaciones son consecuencia de la escasa prevalencia de enfermedad crónica renal (ERC) debida a diabetes melitus (DM) o hipertensión (HTA) en la infancia con respecto a enfermedades derivadas de anomalías en el tracto urinario o alteraciones tubulares congénitas, que se caracterizan por eliminación de proteínas de bajo peso molecular. Sin embargo, en pacientes en los que interese una detección precoz de lesión renal es aconsejable la determinación de microalbuminuria, como aquellos pacientes con posible disminución de masa renal funcionante, enfermedad glomerular o hipertensión.

Situaciones con proteinuria en rango anormal pero no patológica

Las entidades que se describen a continuación probablemente supongan la mayoría de casos en cuanto a hallazgos de proteinuria sin sospecha previa de enfermedad renal subyacente²⁻⁴.

Proteinurias transitorias

Se ha descrito su aparición en relación con procesos febriles independientemente de su etiología, deshidratación, convulsiones, estrés físico o emocional, infusión de adrenalina, exposición a frío extremo, cirugía abdominal, insuficiencia cardíaca y con el ejercicio físico³⁻⁶. Presentan generalmente un patrón glomerular, si bien no es así en todos los pacientes⁴.

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico. La proteinuria febril se caracteriza por remitir completamente con el proceso en cuestión. Debe ser menor de 2+ en la tira reactiva, o menor de 100 mg/dl en método cuantitativo de ácido sulfosalicílico, no estando bien establecidos los valores de normalidad en cociente proteínas/creatinina ni en excreción de 24 h²⁻⁴.

Igualmente, en el caso de los otros procesos mencionados, se puede observar proteinuria transitoria que deberá ser, asimismo, de baja intensidad y autolimitada^{2,4}.

En caso de tratarse de proteinuria de mayor intensidad, con otras alteraciones clínicas o analíticas asociadas, o no remitir con el proceso intercurrente, requerirá estudios adicionales⁴.

Proteinuria intermitente: ortostática o postural

El pronóstico es de desaparición con la edad en la mayoría de los casos, sin deterioro del filtrado glomerular. En la mayoría de pacientes no supera 1 g/día/1,73 m², ni un cociente proteínas/creatinina mayor de 1 mg/mg. Típicamente se detecta en adolescentes, raramente por encima de los 30 años de edad. Se debe sospechar en proteinuria asintomática persistente, especialmente en este grupo de edad^{2,4,7,8}.

El diagnóstico exige una cuantificación de la excreción en 24 h o determinación de cociente proteínas/creatinina en

Tabla 2. Causas de proteinuria excluidas las formas benignas transitorias

Proteinuria ortostática

Proteinuria patológica

De origen glomerular

Síndrome nefrótico idiopático

Síndrome nefrótico congénito y otras formas genéticas

Nefropatía IgA

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Nefropatía membranosa

Síndrome de Alport

Otras nefropatías de membrana fina

Glomerulonefritis postinfecciosa

Diabetes mellitus

Hipertensión arterial

Nefropatía de enfermedades sistémicas

Amiloidosis

Hiperfiltración por disminución de masa renal funcionante

De origen tubular

Proteinuria tubular aislada, familiar o esporádica

Asociada a hipercalcemia (síndrome de Dent)

Síndrome de Fanconi primario o secundario

Enfermedad poliquística

Enfermedad mitocondrial

Intoxicación por metales pesados

Nefritis tubulointersticial

Uropatías obstructivas

Necrosis tubular aguda

Por aumento de la carga filtrada

Hemoglobinuria

Mioglobinuria

Procesos malignos hematológicos (lisocimuria)

orina de micción, en muestras separadas del período de decúbito nocturno y del resto del día. La proteinuria debe estar en un rango totalmente normal durante el decúbito para poder catalogarse de proteinuria ortostática, dado que cualquier caso de proteinuria patológica también puede mostrar una disminución con el decúbito. Las primeras 2 h de decúbito se incluirán en la orina del período diurno, para evitar interferencias^{2,8}.

Algunos estudios describen una elevada prevalencia de síndrome del cascanueces entre los casos de proteinuria ortostática. Consiste en un atrapamiento de la vena renal izquierda

entre la aorta y la arteria mesentérica superior. Se trata de una situación habitualmente benigna, puede asociarse también con proteinuria persistente, micro o macrohematuria y, ocasionalmente, con crisis de dolor en fosa renal. Puede hacerse una investigación básica con una ecografía-Doppler renal buscando signos compatibles, sobre todo en caso de manifestarse de forma distinta a una proteinuria ortostática⁸.

Proteinuria en el contexto de infección urinaria

La bacteriuria asintomática no se asocia de forma consistente con proteinuria ni con albuminuria. En cambio, las infecciones sintomáticas del tracto urinario, tanto pielonefritis como cistitis, sí que pueden mostrar un incremento de la proteinuria y albuminuria hasta un rango patológico. El incremento de la excreción de proteínas de bajo peso molecular se asocia con la presencia de pielonefritis y puede usarse como dato complementario para localizar la infección. La resolución de la infección debe conllevar la normalización de la proteinuria y albuminuria si no hay daño renal residual u otra enfermedad subyacente⁹.

Es importante recordar que la proteinuria no es buen marcador de infección urinaria y, por tanto, no debe usarse para realizar un diagnóstico de sospecha de la misma en ausencia de leucocitaria, nitritos o bacteriuria. Tampoco sería indicación para realizar un cultivo de orina sin una sospecha clínica fundada ni las alteraciones descritas previamente⁹.

Proteinuria persistente

Estudio inicial

La historia clínica y la exploración física se dirigirán hacia la búsqueda de anomalías en las características y el volumen

urinarios, alteraciones en la presión arterial, presencia de edemas, así como síntomas en otros aparatos y sistemas que puedan sugerir una enfermedad sistémica que curse con afectación renal^{2,3,4,7,10} (tabla 2).

En caso de ser una proteinuria verdaderamente asintomática, se descartará en primer lugar la proteinuria ortostática y las causas de proteinuria transitoria⁴. Hecho esto, se realizará un estudio básico analítico y de imagen^{2,3,4,7,10} (tabla 3). En caso de normalidad, y si la proteinuria es leve (no totalmente establecida en niños, en adultos menor de 0,5-1 g/día) y sin otras alteraciones del sedimento urinario ni de la función renal, la actitud será expectante, dados el bajo riesgo de progresión del daño renal y la posibilidad de remisión espontánea. Se considerará ampliar estudios según hallazgos en el cribado inicial, en el seguimiento o si la proteinuria persistiese en el tiempo.

Consulta al especialista

Deberá remitirse a una unidad de nefrología infantil todo paciente con proteinuria que no cumpla las condiciones para un seguimiento en actitud expectante, o siempre que el médico no se considere capacitado para efectuar el seguimiento. También se recomienda remitir a aquel paciente con una proteinuria asintomática de baja intensidad pero persistente en el tiempo más de 6-12 meses, para valorar estudios más avanzados y tratamiento antiproteinúrico y específico de la posible enfermedad subyacente^{2,3,4,10}.

Conclusiones

La mayor parte de niños que se presenten al pediatra no especialista en nefrología infantil con proteinuria presentarán formas transitorias o benignas. Una buena historia

Tabla 3. Pruebas complementarias mínimas para la orientación inicial en el estudio de la proteinuria

Prueba	Hallazgos a buscar ^a
Sistemático y sedimento de orina	Glucosuria: investigar tubulopatía proximal Cilindruria, hematuria: investigar glomerulopatía Leucocituria, nitritos, bacteriuria: investigar infección
Orina de 24 h para aclaramiento de creatinina y excreción de proteínas (con fracciones proteicas: albúmina y una proteína de bajo peso molecular) ^b	Disminución del filtrado glomerular por debajo de la normalidad Proteinuria mayor de 1 g/día/1,73 m ² o patrón tubular
C3, C4	Valores por debajo de la normalidad
Proteínas y albúmina séricas	Valores por debajo de la normalidad
Serología de hepatitis B, C y VIH ^c	Compatible con infección
Ecografía renal y de vías urinarias	Signos de enfermedad renal crónica, quistes, uropatía, litiasis

^aEn caso de observarse cualquier anomalía, referir a una unidad de Nefrología Infantil.

^bAlternativa: filtrado glomerular estimado mediante fórmula basada en creatinina o alternativa, y cociente proteínas totales y fracciones (albúmina y una tubular)/creatinina en orina de micción, preferentemente la primera de la mañana.

^cEn caso de lactante de pocos meses de edad, añadir sífilis, toxoplasma, rubéola y citomegalovirus.

clínica junto con un conocimiento de éstas será suficiente. En caso de persistencia, un estudio básico marcará la actitud a seguir.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Bellorin-Font E, Carlini RG. Fisiopatología de la proteinuria. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editores. Nefrología pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 275-80.
2. ●● Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editores. Nefrología pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 425-33.
3. Martín Govantes J, Sánchez Moreno A. Proteinuria. En: Asociación Española de Pediatría, editor. Protocolos de Nefrología. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. 2008;13:147-53.
4. ●● Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:697-700.
5. Marks MI, McLaine PN, Drummond KN. Proteinuria in children with febrile illnesses. *Arch Dis Child.* 1970;45:250-3.
6. Boesken WH, Mamier A, Neumann H, Engelhardt R. Does febrile proteinuria exist? *Klin Wochenschr.* 1983;61:917-22.
7. ●● Gagnadoux MF. Evaluation of proteinuria in children [consultado 1/2010]. Disponible en: www.uptodate.com
8. Rose BD, Herrin JT. Orthostatic or postural proteinuria [consultado 1/2010]. Disponible en: www.uptodate.com
9. Carter JL, Tomson CRV, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3031-7.
10. ●● Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? *Curr Opin Pediatr.* 2008, 20:140-4.

Bibliografía recomendada

Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editores. Nefrología pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 425-33.

Capítulo del tratado de nefrología pediátrica de referencia en español. Explica de forma racional y breve la aproximación al paciente con proteinuria, con posibles esquemas de actuación. Además, proporciona valores de referencia y amplía la información sobre posibles parámetros a evaluar.

Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:697-700.

Artículo de referencia, que sigue siendo válido salvo aportaciones posteriores en cuanto a valores de referencia específicos para niños. Es sintético y ofrece un esquema sencillo de actuación.

Gagnadoux MF. Evaluation of proteinuria in children [consultado 1/2010]. Disponible en: www.uptodate.com

Revisión actualizada del tema en una de las fuentes de referencia médicas generales. Es moderadamente exhaustiva en la exposición de los puntos conflictivos, si bien se puede complementar con otras revisiones, como la relativa a proteinuria ortostática.

Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:140-4.

Ofrece una buena y sencilla aproximación, adecuada para pediatras generales. Además, ofrece orientación acerca de qué hacer con el paciente con proteinuria asociada a hematuria y con hematuria aislada, que son otras situaciones no infrecuentes en la práctica clínica.