

Albuminuria

JUAN DAVID GONZÁLEZ RODRÍGUEZ Y JOSÉ EUGENIO CABRERA SEVILLA

Nefrología Pediátrica. Hospital General Universitario Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. Cartagena, España.
juand.gonzalez@carm.es



Puntos clave

- El término microalbuminuria debería evitarse y sustituirse por el de albuminuria.
- No es detectable por las tiras convencionales y sus valores de normalidad no están universalmente aceptados, siendo válida su determinación en la primera orina de la mañana.
- Se considera un marcador funcional precoz de hiperfiltración glomerular, potencialmente reversible, asociado a la progresión de la enfermedad renal, al síndrome metabólico y a la enfermedad cardiovascular, aunque el valor pronóstico real en pediatría aún tiene incógnitas.
- Se trata de una herramienta accesible y barata que los pediatras generales deberían incorporar a la práctica clínica, realizando su medición cuantificada en pacientes diabéticos, hipertensos, obesos y aquellos con alteración estructural y/o funcional renal conocida o posible.
- Su detección precoz es mandatoria para seleccionar pacientes de riesgo que se beneficien de una intervención, debiendo derivar a una unidad de nefrología infantil todo paciente con albuminuria confirmada y persistente más de 6-12 meses.

Introducción

La proteinuria ha sido considerada un marcador de gravedad de la lesión renal, pudiendo constituir el primer hallazgo de una lesión silente. Además, datos recientes indican que tiene un importante papel en la progresión del daño^{1,2}.

Por otro lado, en los últimos años ha aumentado el interés por la medición de albuminuria como predictor de nefropatía y morbimortalidad en la población diabética, así como de enfermedad cardiovascular en la población general e hipertensa³⁻⁵. Actualmente, se conoce que las raíces de la enfermedad cardiovascular del adulto se extienden a las primeras décadas de la vida, por lo que la importancia de la medición de la albuminuria también abarca a la infancia³⁻⁵.

Cifras persistentemente elevadas significan afectación glomerular incipiente, potencialmente reversible, por lo que diversos estudios han demostrado la utilidad de su determinación en pacientes diabéticos, hipertensos, obesos y con reducción de la masa renal²⁻⁵. El objetivo de esta revisión es analizar las evidencias actuales sobre su utilidad clínica en el ámbito pediátrico.

Definición y medida

En condiciones normales, se excreta en orina una cantidad de proteínas considerada fisiológica y formada fundamentalmente por proteínas secretadas por el epitelio tubular. La otra mitad corresponde a proteínas plasmáticas filtradas a través del capilar glomerular como albúmina (menos del 30% del total), proteínas de bajo peso molecular y aminoácidos, las cuales son reabsorbidas en su mayor parte por el túbulo proximal⁶.

No hay un rango universalmente aceptado de normalidad para la excreción urinaria de albúmina en niños y adolescentes, oscilando los valores medios entre 2 y 6 $\mu\text{g}/\text{min}$ y el percentil 95 entre 4,5 y 28 $\mu\text{g}/\text{min}$. La tabla 1 muestra los límites utilizados habitualmente como referencia^{2-4,6}.

Clásicamente, la excreción anormal de albúmina en ausencia de proteinuria manifiesta se ha denominado microalbuminuria (mAlb), siendo este un término inadecuado ya que no hace referencia a una fracción de tamaño más pequeño de la albúmina sino a la detección de pequeñas cantidades de la misma.

Este grado de albuminuria no es detectable por las tiras convencionales de orina y, aunque lo ideal sería efectuar la

cuantificación en orina de 24 h, es fiable siempre que haya buena función renal su determinación en orina de períodos más cortos o en muestras en fresco de primera hora de la mañana, para evitar la influencia del ortostatismo; determinando en este caso su relación con la concentración de creatinina (Cr) para compensar diferencias en el flujo urinario^{2,6}.

Dada la variabilidad de la excreción urinaria de albúmina, una determinación elevada debe confirmarse en al menos 2 de 3 muestras en el plazo de 3-6 meses, teniendo en cuenta que la fiebre, el ejercicio y la insuficiencia cardíaca pueden causar albuminuria transitoria. Además, la exactitud de estos índices está influida por las condiciones que modifican la excreción urinaria de creatinina: masa muscular, insuficiencia renal, etc. Por este motivo, *en adultos* la definición de mAlb basada en el cociente urinario es 20-200 mg/g en el hombre, por su mayor masa muscular, y 30-300 mg/g en la mujer^{2,6}.

No obstante, es conocido en población adulta que el grado de albuminuria es una variable continua, como la presión arterial, con riesgo incluso con valores dentro del rango de normalidad, tan bajos como 2-5 $\mu\text{g}/\text{min}$, aportando nuevos argumentos para sustituir el término de microalbuminuria por *albuminuria*. Queda por definir si el uso de nuevas técnicas, como la cromatografía líquida de alto rendimiento, que detecta fragmentos de albúmina no inmunorreactivos, no detectados por las técnicas convencionales, permite identificar mayor número de personas en situación de riesgo^{5,7}.

Prevalencia y fisiopatología

Es difícil estimar la prevalencia de microalbuminuria en niños y adolescentes debido al alto porcentaje de presentación transitoria aislada, estimándose en alrededor de 5,7-7,3% en los varones y 12,7-15,1% en las niñas, siendo el mayor porcentaje en el grupo de menor edad y encontrándose una correlación positiva entre sus valores y el desarrollo puberal³. Es preciso recordar que la presión hidrostática del capilar glomerular y su permeabilidad selectiva son los factores principales que determinan la mAlb⁶. La microalbuminuria constituye, por tanto, un signo precoz de daño glomerular en procesos que cursan con hiperfiltración. En estas circunstancias, las nefronas sanas ejercen una respuesta compensatoria incrementando su perfusión glomerular, con la posible aparición de proteinuria y desarrollo de lesiones irreversibles¹.

Tabla 1. Rango de albuminuria

Albuminuria	mg/día/1,73 m ²	$\mu\text{g}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	mg/g Cr	mg/mmol Cr
Fisiológica	< 30	< 20	< 30	< 3,4
Microalbuminuria	30-300	20-200	30-300	3,4-34
Proteinuria	> 300	> 200	> 300	> 34

Cr: creatinina.

Albuminuria como marcador de enfermedad renal y de su progresión

Al igual que en adultos, la proteinuria y la albuminuria en niños también se han relacionado con la disminución del filtrado glomerular renal y la perpetuación del daño renal, cuya progresión puede retrasarse con estrategias de renoprotección que disminuyan la excreción urinaria de proteínas antes del inicio de la glomerulosclerosis y fibrosis intersticial^{1,2,5}.

Albuminuria como marcador de enfermedad cardiovascular

A diferencia de la población adulta, donde hay evidencias de que la microalbuminuria es un factor predictivo independiente de enfermedad cardiovascular, esta relación no ha sido bien estudiada en niños, aunque sí se ha asociado al síndrome metabólico y la resistencia a la insulina³⁻⁵. Además, hay evidencias de que la programación perinatal de la diabetes e hipertensión, así como del número de nefronas, pueden tener un efecto sinérgico en el desarrollo posterior de hipertensión, resistencia a la insulina y enfermedad renal^{5,8,9}.

Aplicaciones clínicas de la medición de albuminuria en la edad pediátrica

Albuminuria en el niño hipertenso

La presencia de albuminuria elevada se asocia con una mayor intensidad de la hipertensión arterial (HTA) en adultos, en especial con los valores de presión arterial sistólica y la pérdida del ritmo circadiano¹⁰. Sin embargo, el papel que desempeña la determinación de la albuminuria en la valoración de la HTA esencial en niños está por demostrar, aunque algunos estudios confirman la presencia de microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda (HVI), así como la regresión de la HVI con el descenso de la albuminuria, en niños con hipertensión arterial esencial, por lo que las guías actuales también aconsejan su valoración^{3,4,11}. Además, se ha encontrado una excreción urinaria mayor de proteínas en niños con prehipertensión y en niños de padres hipertensos^{12,13}.

Albuminuria en el niño diabético

Como en población adulta, la albuminuria en el niño diabético se asocia a la hiperfiltración glomerular persistente y es un buen factor predictivo del desarrollo de nefropatía diabética, presentando mayor riesgo aquellos con niveles de albuminuria en el rango alto de la normalidad y con microalbuminuria intermitente o persistente. No obstante, hay datos en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 que

muestran que los niveles de microalbuminuria tienen gran variabilidad, pudiendo regresar incluso a la normalidad en un gran porcentaje de los casos^{3,4}.

En lo que respecta al niño con diabetes mellitus tipo 2, asociada a la obesidad y al síndrome metabólico, cada vez más frecuentes en edades precoces de la vida, existen estudios que demuestran una mayor prevalencia de microalbuminuria que en adolescentes con diabetes tipo 1, lo que conduce a un serio problema de salud pública en todo el mundo^{3,4}.

Albuminuria en el niño obeso

En adultos, el síndrome metabólico se asocia a un incremento de riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular y es un factor de riesgo independiente de enfermedad renal crónica, siendo bien conocida la relación entre obesidad y albuminuria. Estas alteraciones son más evidentes en sujetos con obesidad central y podrían revertirse en fases iniciales con la pérdida de peso⁵.

En la última década, numerosos estudios en niños también ponen de manifiesto una alta prevalencia de albuminuria en población obesa, siendo mayor en éstos con alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. No obstante, existen aún resultados controvertidos. Además, en los últimos años también está aumentando en población pediátrica la glomerulosclerosis secundaria a la obesidad y hay evidencias de empeoramiento y progresión de la disfunción renal en niños obesos con nefropatía IgA y de menor supervivencia del injerto en pacientes trasplantados. Otro aspecto importante ya comentado son los factores de riesgo prenatales para el desarrollo de obesidad, hipertensión y resistencia insulínica, como los recién nacidos pretérmino o de bajo peso al nacer (BPN)¹⁴.

En cualquier modo, son precisos mayor número de estudios longitudinales para determinar el valor pronóstico real de la albuminuria en el niño obeso y su relación con el desarrollo de enfermedad arterial del adulto, si bien en un reciente estudio la obesidad, intolerancia a la glucosa e hipertensión en la infancia, se asociaron a un incremento de riesgo de muerte prematura (OR 1,57; IC 95%, 1,10-2,24)^{2-4,15}.

Albuminuria e infección del tracto urinario

La localización de la infección urinaria (IU) tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, y la afectación gammagráfica se considera el «patrón oro» en el diagnóstico de *pielonefritis aguda*. Se han realizado estudios con biomarcadores urinarios con resultados controvertidos, y en este caso la albuminuria es poco precisa en comparación con otros parámetros como la osmolalidad urinaria máxima. Lo que sí se ha observado es la normalización de estos marcadores tras la resolución de la infección, así como que la bacteriuria asintomática no se asocia de modo consistente con proteinuria ni albuminuria^{16,17}.

En lo que respecta a la *nefropatía cicatricial* tras IU, asociada o no a reflujo vesicoureteral (RVU), varios estudios clásicos indican el incremento de riesgo de complicaciones en aquellos casos con lesiones bilaterales y graves, asociándose el deterioro de la función renal y el grado de albuminuria a la pérdida de masa renal^{16,18}.

Albuminuria y anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT)

Con el término CAKUT se agrupan las anomalías del riñón y del tracto urinario que comparten defectos comunes en el desarrollo embriológico: aplasia e hipoplasia renal, riñón displásico multiquístico, estenosis pieloureteral, megauréter, ectopia ureteral, duplicidad sistema excretor, RVU, anomalías de uretra y vejiga, etc.

Estudios realizados en niños con riñón único congénito, donde la reducción de la masa nefrogénica conlleva la hiperfiltración glomerular, muestran una prevalencia elevada de microalbuminuria, por lo que se recomienda su determinación periódica, especialmente en aquellos que tuvieron BPN^{19,20}.

Según la teoría del brote, cualquier interferencia en la interacción entre la yema ureteral y el mesénquima metanéfrico al inicio del desarrollo puede conducir a malformaciones del tracto urinario, siendo la frecuencia de CAKUT de 3-6 por cada 1.000 nacimientos. No obstante, la dilatación prenatal de la vía urinaria se detecta hasta el 4% de los embarazos, por lo que sólo un pequeño porcentaje corresponde a uropatías significativas. El dilema estriba en la indicación equilibrada de las pruebas invasivas a realizar en estos pacientes, evitando molestias innecesarias al niño y su familia. El uso de marcadores urinarios, como la albuminuria, puede ayudar en la toma de decisiones inicial y en el seguimiento evolutivo, permitiendo identificar aquellos niños que precisan tratamiento quirúrgico y/o ampliar el estudio con otras exploraciones como cistografía, si bien se hace necesario delimitar los valores de corte con mayor predicción pronóstica²¹⁻²³.

Albuminuria en otras situaciones

Otras situaciones en la infancia con reducción de masa nefrogénica en las que la albuminuria es reflejo de la hipertrofia glomerular compensadora son: nefrectomía, enfermedades quísticas renales, trasplante renal, nefropatía IgA o asociada a enfermedad de Schönlein-Henoch, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras enfermedades sistémicas con afectación renal^{2,20,24}.

En el contexto del paciente con trasplante renal, la albuminuria y la proteinuria persistente están asociadas con peor supervivencia y disfunción crónica del injerto²⁶.

En relación a la nefropatía IgA, al margen de la información como marcador de progresión, la albuminuria ha resultado ser un buen predictor de aparición de lesiones histológicas en la biopsia renal cuando se evalúan niños con hematuria microscópica aislada²⁵.

La enfermedad de Fabry es una esfingolipoidosis con herencia ligada al cromosoma X y afectación sistémica heterogénea que evoluciona a fallo renal crónico sin tratamiento sustitutivo, por lo que en niños con parestesias, intolerancia a los cambios de temperatura y molestias gastrointestinales, debe solicitarse la medición de albuminuria para un diagnóstico y tratamiento precoces².

La albuminuria también ha sido utilizada como marcador pronóstico de desarrollo de enfermedad renal crónica después del síndrome hemolítico urémico y en la enfermedad

de células falciformes^{26,27}. Así mismo, se aconseja su determinación, junto a otros marcadores, tras un episodio de insuficiencia renal aguda²⁸.

También se ha propuesto el uso de albuminuria como marcador de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la fiebre mediterránea familiar^{29,30}. Finalmente, destacar su utilidad, junto a otros marcadores, en el seguimiento de enfermedades inflamatorias con afectación renal evolutiva o asociada al tratamiento, como la artritis idiopática juvenil, así como en la evaluación de la toxicidad nefrológica de algunos fármacos y contaminantes ambientales.

Conclusiones

La albuminuria es un importante indicador de enfermedad renal crónica y puede constituir el primer signo de una lesión renal silente potencialmente reversible, estando por determinar su valor pronóstico real como marcador de enfermedad cardiovascular desde la infancia.

Se trata de una herramienta sencilla, accesible y barata que los pediatras generales deberían incorporar a la práctica clínica, realizando su medición cuantificada en la primera orina de la mañana en pacientes de alto riesgo: diabéticos, hipertensos, obesos y aquellos con alteración estructural y/o funcional renal conocida o posible.

Su detección precoz, antes de la aparición de la proteinuria clínica, es mandatoria para seleccionar pacientes de riesgo que se beneficien de una intervención agresiva con hábitos de vida saludable, valorando la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento farmacológico, especialmente en el contexto de la diabetes.

Debería remitirse a una unidad de nefrología infantil todo paciente con albuminuria confirmada y persistente en el tiempo más de 6-12 meses, para valorar estudios más avanzados y tratamiento antiproteinúrico y específico de la posible enfermedad subyacente.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Antón Gamero M. Progresión del fallo renal. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editores. Nefrología pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 671-82.
2. Ariceta G. Clinical practice: Proteinuria. Eur J Pediatr. 2011;170:15-20.
3. ●● Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K, Stefanidis CJ, Stefanadis C. Microalbuminuria in the paediatric age: current knowledge and emerging questions. Eur J Acta Paediatr. 2011;100:1180-4.
4. ●● Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009;18:246-51.
5. ●● Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? Kidney Int. 2006;70:1214-22.
6. 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.
7. Puddu M, Podda MF, Mussap M, Tumbarello R, Vassilios F. Early detection of microalbuminuria and hypertension in children of very low birthweight. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22:83-8.

8. Barker DJ, Osmond C, Goldring J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality for cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298:564-7.
9. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;97:S68-77.
10. Redón J, Pascual JM, Miralles A, Sanz C, Gutiérrez M, Ros MJ, et al. Microalbuminuria en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin*. 1991;96:525-9.
11. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *An Pediatr*. 2010;73:51.e1-51.e28.
12. Lubrano R, Travasso E, Raggi C, Guido G, Masciangelo RE. Blood pressure load, proteinuria and renal function in pre-hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:823-31.
13. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension*. 1990;15:257-61.
14. Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:303-11.
15. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers MD, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362:485-93.
16. ●● Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2009/01.
17. 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.
18. Karlen J, Linne T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol*. 1996;10:705-8.
19. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökemkamp A, Delemarre-Van de Waal HA, Van Wijk JA. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health*. 2008;44:363-8.
20. de Lucas C, Nocea A, San RJ, Espínola B, Ecija JL, Vázquez Martul M. Riñón único. Estudio de la morfología y función renal en 95 niños. *Nefrología*. 2006;26:56-63.
21. García Nieto V, González Cerrato S, García Rodríguez VE, Mesa Medina O, Hernández González MJ, Monge Zamorano M, et al. ¿Debe realizarse una cistografía a todos los lactantes con dilatación leve y moderada de las vías urinarias? Las pruebas de función renal pueden ayudar a responder a esta pregunta. *Nefrología*. 2011;31:192-8.
22. González Rodríguez JD, Fuentes Gutiérrez C, García González A, Llopi C, Llorca JM, García de Guadiana Romualdo L, et al. Management of the antenatal urinary tract dilatation. *Ped Nephrol*. 2010;25:573-80.
23. León González J, García Nieto V, Hernández Rodríguez A, Fernández González LM. Estudio de la función renal en niños diagnosticados de ectasia piélica en el primer año de la vida. *An Esp Pediatr*. 2001;54:458-62.
24. Sharp C, Johnson A, Gabow P. Factors relating to urinary protein excretion in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1908-14.
25. Assadi FK. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting glomerular lesions in children with isolated microscopic hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1131-5.
26. Lou-Meda R, Oakes RS, Gilstrap JN, Williams CG, Siegler RL. Prognostic significance of microalbuminuria in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:117-20.
27. Imuetinyan BA, Okoeguale MI, Egberue GO. Microalbuminuria in children with sickle cell anemia. *Saudi J Kidney Dis Transp*. 2011;22:733-8.
28. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*. 2006;69:184-9.
29. Mahmud N, Stinson J, O'Connell MA, Mantle TJ, Keeling PWN, Feely J, et al. Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35:1599-604.
30. Saatci U, Ozdemir S, Ozen S, Bakaloglu A. Serum concentration and urinary excretion of β 2-microglobulin and microalbuminuria in familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child*. 1994;70:27-9.

Bibliografía recomendada

Ariceta G. Clinical practice: Proteinuria. *Eur J Pediatr*. 2011;170:15-20.

Ofrece una buena y sencilla aproximación, adecuada para pediatras generales.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2009/01.

Excelente guía de práctica clínica recientemente editada por nuestro sistema nacional de salud, bajo el auspicio de numerosas sociedades científicas, que constituye un manual de referencia para el manejo de esta enfermedad en la infancia.

Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *An Pediatr*. 2010;73:51.e1-51.e28.

Conferencia de consenso actualizada de la Sociedad Europea de Hipertensión de obligada lectura para el manejo de la hipertensión arterial en la edad pediátrica.

Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:246-51.

Revisión exhaustiva y actualizada del tema.

Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K, Stefanidis CJ, Stefanadis C. Microalbuminuria in the paediatric age: current knowledge and emerging questions. *Eur J Acta Paediatr*. 2011;100:1180-4.

Excelente revisión actualizada del tema para complementar con otras revisiones.