

Consenso

Significado de la proteinuria en el niño y adolescente

The meaning of Proteinuria in children and adolescents

Dra. María Cristina Verocay

Pediatra, especialista en Terapia Intensiva Pediátrica, Consultante en Nefrología Pediátrica en Banco de Previsión Social y Asociación Española, Directora del Programa de Insuficiencia Renal Aguda de SENNIAD. Montevideo.

Dra. Anabella Rébori

Pediatra, nefróloga. Directora técnica de SENNIAD, Encargada de la Policlínica de Nefrología del Hospital Pereyra Rossell. Montevideo.

Dra. Mary Velasco

Pediatra integrante de la Policlínica de Nefrología del Hospital Pereyra Rossell, Consultante en Nefrología Pediátrica en Hospital Policial y Mucam. Montevideo

RESUMEN: Arch Med Interna 2012 - 34(1):12-16

Introducción: la proteinuria persistente en niños y adolescentes es indicador de enfermedad renal crónica, es factor de progresión de la misma y factor de riesgo cardiovascular, igual que en adultos. Pero niños y adolescentes pueden tener proteinurias transitorias condicionadas por alteraciones benignas que hay que diferenciar y otras etiologías que hay que descartar. **Objetivos:** enfoque diagnóstico de la proteinuria en niños y adolescentes y análisis de la aplicabilidad de las conclusiones del consenso de proteinurias a este grupo etario. **Material y Método:** se realiza búsqueda, evaluación y síntesis de evidencia bibliográfica existente en relación a la fisiopatología y detección de proteinuria en niños y adolescentes. **Se presenta un algoritmo diagnóstico. Resultados y Conclusiones:** el significado de proteinuria en niños y adolescentes es igual que en adultos pero existen diferencias en su etiología. Adecuando las unidades de expresión de resultados, las recomendaciones del consenso de proteinurias resultan válidas para esta población.

Palabras clave: Proteinuria, niños, adolescentes.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2012 - 34(1):12-16

Introduction: Persistent proteinuria in children and adolescents is an indicator of chronic kidney disease; it is a factor that causes it to progress, as well as a cardiovascular risk factor, as is the case in adults. However, children and adolescents may have transient proteinurias resulting from benign changes that need be discriminated, as well as other etiologies that have to be ruled out. **Objectives:** Diagnostic approach of proteinuria in children and adolescents and discussion on the adequacy of the conclusions reached by the Consensus on Proteinurias, as applied to this age group. **Material and Method:** Search, evaluation and summary of the evidence published in literature concerning the pathophysiology and detection of proteinuria in children and adolescents. **Results and Conclusions:** Although proteinuria in children and adolescents has the same meaning as in adults, its etiology may differ. By adapting the units in which the results are reported, the recommendations issued by the Consensus on Proteinurias are also applicable to this population.

Key words: Proteinuria, children, adolescents.

IMPORTANCIA DEL TEMA

La proteinuria es un hallazgo común, observándose en un 5 a 10% de niños en edad escolar, pero si los exámenes se repiten en semanas posteriores, la prevalencia cae al 0.1%⁽¹⁾.

La proteinuria fisiológica o normal es inferior 4 mg /m²/ día o 5 mg/kg/día.

La pérdida de proteínas en la orina es uno de los principales indicadores de enfermedad renal en niños y adolescen-

tes, que según la definición de OMS es la etapa que transcurre entre los 10 y 19 años. La proteinuria persistente puede ser un indicador de enfermedad renal evidente y también el primer indicador de un daño renal silente. Es además un determinante de enfermedad renal crónica (ERC) y un factor de riesgo de progresión de la misma⁽²⁾, y al igual que en adultos, es un factor de riesgo cardiovascular. Pero el enfoque de la proteinuria es diferente en adultos y niños porque en éstos puede estar condicionada por trastornos benignos⁽³⁾ y ser transitoria además de tener otras etiologías.

Recibido: 14/02/12 - Aprobado: 09/04/12

Trabajo del Servicio de Nefrología Niños y Adolescentes (SENNIAD-Diaverum Uruguay)- Sanatorio Evangélico, Asociación Española, Banco de Previsión Social; Servicio de Nefrología de niños y adolescentes (SENNIAD -Diaverum Uruguay) Sanatorio Evangélico, Unidad de nefrología pediátrica Hospital Pereyra Rossell; Unidad de nefrología pediátrica Hospital Pereyra Rossell, Hospital Policial, Mucam.

Correspondencia: Dra. María Cristina Verocay. Dirección: Roberto Koch 4179. Teléfono: 22084160. Correo electrónico: c_verocay@hotmail.com

OBJETIVO

Realizar un enfoque diagnóstico de proteinuria en niños y adolescentes para diferenciar de adultos, proponiendo un algoritmo diagnóstico y analizar las conclusiones del consenso de proteinurias y su aplicabilidad en esta población.

METODOLOGÍA

Se realizó búsqueda, evaluación y síntesis de las evidencias existentes en base a trabajos y guías clínicas seleccionadas de PubMed y Bireme. Se realiza: 1) revisión fisiopatológica y de los mecanismos de producción de la proteinuria con sus principales causas, 2) se analizó la forma de detección teniendo en cuenta las recomendaciones del consenso y 3) se elaboró un algoritmo diagnóstico considerando las diferencias con la población adulta. El análisis detallado de etiologías y tratamiento no son objetivos de esta revisión.

REVISIÓN FISIOPATOLÓGICA

La estructura de la membrana basal glomerular y las estructuras adyacentes están diseñadas anatómicamente y funcionalmente para permitir el paso de moléculas pequeñas e impedir el de las grandes, especialmente si tienen carga negativa (selectividad de tamaño y selectividad de carga). Las moléculas mayores de 40.000 dalton tienen un índice de permeabilidad cercano a cero, las de menor tamaño como α_1 microglobulina, β_2 microglobulina y proteína transportadora de retinol filtran libremente.

Las proteínas filtradas por el glomérulo son reabsorbidas en un 99% por el túbulo proximal en procesos que dependen de sus características físico-químicas. Son incorporadas al citoplasma de las células tubulares por pinocitosis o por un proceso de digestión que las lleva a oligopéptidos y aminoácidos para ser volcados desde la zona basolateral de las células a los capilares peritubulares. Los péptidos incorporados a las vacuolas pinocíticas se unen a un lisozoma formando un fagosoma donde son digeridos hasta la etapa de aminoácidos⁽⁴⁾. El asa de Henle secreta proteínas de origen renal como la proteína de Tamm-Horsfall.

Mecanismo de producción

La aparición de proteínas en niveles supra-fisiológicos en la orina obedece a tres mecanismos: sobreproducción, causas glomerulares y causas tubulares⁽⁵⁾. Las más frecuentes son las causadas por enfermedades glomerulares que alteran permeabilidad de la membrana.

Causas glomerulares o proteinurias glomerulares

Son las más frecuentes y donde aparecen las proteinurias más elevadas, están constituidas fundamentalmente por albúmina.⁽⁶⁾

Obedecen a variada etiología (Tabla I). En algunas glomerulopatías la proteinuria es la única manifestación, en otras se puede acompañar de diferentes alteraciones urinarias y/o de un cuadro clínico más o menos florido.

Entre ellas se destacan por su frecuencia e importancia el síndrome nefrótico idiopático, en especial la nefropatía a cambios mínimos, y las glomerulonefritis agudas post-infecciosas. Si se presenta con carácter masivo (definida por índice P/C > 2 o > 40 mg/m²/día) (P/C índice proteinuria/creatininuria) junto a edema, oliguria, colesterol aumentado e hipoproteinemia con hipoalbuminemia se planteará un síndrome nefrótico. Si se asocia a edemas, hematuria e hiper-

tensión arterial se plantea una glomerulonefritis aguda.

Causas tubulares o Proteinuria tubular

Se observan en patologías túbulo-intersticiales, congénitas o adquiridas que alteran los mecanismos de reabsorción proteica en el túbulo proximal o aumentan la excreción de proteínas en otros sectores tubulares.

Las enfermedades congénitas pueden alterar los mecanismos de endocitosis afectando directamente los receptores endocíticos megalina y cubilina⁽⁷⁾ o modificando los procesos de endocitosis o el reciclado de las proteínas. Ello impide la reabsorción normal de las proteínas de bajo peso molecular que forman parte habitual del filtrado, α_1 microglobulina, β_2 microglobulina, lisozima y proteínas ligadas al retinol.

Frecuentemente se acompañan de otros elementos de disfunción tubular: glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfatemia y pérdida de bicarbonato.

Es importante destacar que su presencia no se evidencia en las tiras reactivas y para detectarlas se debe recurrir a técnicas analíticas especiales como radioinmunoanálisis o nefelometría. Esto lleva a que, a menudo, la enfermedad que las provoca se diagnostique antes que la proteinuria.

Habitualmente son proteinurias no nefróticas y no se acompañan de edemas. Pueden ser primarias o secundarias y las secundarias son más frecuentes que las primarias. Su listado se muestra en la Tabla II.

La proteinuria secretoria de origen tubular se debe al aumento de la secreción de proteínas específicas por los túbulos renales. Es la proteinuria de menor intensidad y la responsable del aumento de la eliminación de proteínas en el período neonatal, obedece fundamentalmente al aumento de la producción de proteína de Tamm-Horsfall⁽⁸⁾. También puede verse en la infección urinaria y la nefropatía por analgésicos.

Proteinuria por sobreproducción o sobrecarga

Son las menos frecuentes en el niño, aparecen cuando hay una sobreproducción de proteínas de bajo peso molecular que supera la capacidad de reabsorción tubular. En la infancia se ven en la hemólisis intravascular (hemoglobina), en la rhabdomiólisis (mioglobina) y en la leucemia (lisozima), en tanto que en el adulto lo más frecuente es la eliminación de cadenas livianas secundarias a mieloma y sustancia amiloide en la amiloidosis.

DETECCIÓN

La detección de proteinuria se hace a través de tiras reactivas, o se cuantifica con el índice proteinuria/creatininuria (P/C) o albuminuria/creatininuria (A/C) en una micción. Estos valores se correlacionan bien con la medida de proteínas en orina de 24 horas, que correctamente realizada constituye el patrón oro, pero su recolección es dificultosa en todos los pacientes y casi imposible en niños sin control esfinteriano.

Los valores del índice A/C en mg/g, son iguales que en adultos (fisiológica menor de 30, albuminuria entre 30 y 300 y proteinuria más de 300). Los rangos que definen proteinuria fisiológica y proteinuria no nefrótica varían en las distintas edades (Tabla III).

Las pautas K/DOQI⁽⁹⁾ recomiendan que en niños no diabéticos se utilice la medida de la proteinuria, que detecta proteinuria glomerular (constituida fundamentalmente por albúmina) y tubular (constituidas por proteínas de bajo peso molecular que se observan en patologías túbulo-intersticiales de la infancia como uropatías malformativas y tubulopatías).

Tabla I. Etiología de las proteinuria glomerulares.

Primarias	Secundarias
Síndrome nefrótico idiopático	Glomerulonefritis post-infecciosas
Esclerosis focal y segmentaria	Diabetes mellitus
Nefropatía por IgA	Nefropatías en enfermedades sistémicas (lupus)
Nefropatía membranosa	Síndrome de Schönlein Henoch
Glomerulonefritis mesangiocapilar	Enfermedad de Alport
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Nefropatía por hepatitis B y C
Síndrome nefrótico congénito	Nefropatía por HIV
Otras nefropatías primarias	Síndrome Urémico
	Hemolítico
	Hipertensión
	Nefropatía por reflujo
	Hiperfiltración por pérdida nefronal

Tabla II. Etiologías de las proteinurias tubulares.

Primarias	Secundarias
Proteinuria aislada familiar esporádica	Síndrome de Fanconi secundario
Síndrome de Imlerslund-Gräsbeck: Enfermedad de Dent	Enfermedades poliúísticas
Megalínopáticas	Uropatía obstructiva
Cistinosis	Enfermedad mitocondrial
Síndrome de Loewe	Intoxicación por metales pesados
	Nefritis túbulo-intersticiales
	Necrosis tubular aguda

Tabla III. Valores de proteinuria según edad.

Definición de proteinuria	Orina temporizada	P/C mg/mg
Proteinuria fisiológica en > 2 años	< 4 mg/m ² /hora	< 0,2
en ≤ 2 años	< 12 mg/m ² /hora	< 0,5
No Nefrótica en > 2 años	4-40 mg/m ² /día	0,2-2,0
en ≤ 2 años	12-40 mg/m ² /día	0,5-2,0
Nefrótica (todas las edades)	> 40 mg/m ² /día	> 2.0

P/C: Proteinuria/Creatininuria

En niños diabéticos tipo 1 con más de cinco años de evolución la albuminuria es un marcador más sensible de nefropatía diabética que la proteinuria, igual que en adultos.

Revisiones bibliográficas recientes no muestran beneficios en la búsqueda de proteinuria en poblaciones de niños sanos en países occidentales y la desaconsejan ⁽¹⁰⁾. En las últimas recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría en los controles del niño sano ya no figura el examen de orina sistemático.

Las precisiones preanalíticas, analíticas y posanalíticas

del consenso se aplican también a la población de niños y adolescentes con las salvedades señaladas.

DIAGNÓSTICO

Frente a un niño con proteinuria es importante determinar si ésta tiene carácter transitorio, si es intermitente o persistente^(1,11), si es aislada o se acompaña de otras manifestaciones.

Proteinuria transitoria

Diferentes condiciones pueden causar proteinuria transitoria: ejercicios violentos, fiebre, convulsiones, estrés emocional, infecciones del aparato urinario, deshidratación y cirugía reciente. Está presente en el 4-6% de los niños en edad escolar, siendo más frecuente en mayores de 10 años y niñas. Una vez que la causa que la produjo desaparece la proteinuria también remite. Como no son indicadoras de enfermedad renal subyacente no está indicada su investigación.

Proteinuria intermitente

La proteinuria puede presentarse de forma intermitente como es el caso de la "proteinuria ortostática" que se detecta solamente en algunas muestras de orina ⁽¹²⁾. Se define por la presencia de proteínas en la orina sólo cuando el niño está en posición erecta mientras que están ausente si la orina se recoge cuando está en reposo y en decúbito. Por lo tanto requiere de 2 muestras separadas de orina (del día o en movimiento y de la noche o en reposo) para su diagnóstico. Raramente excede 1 g/m²/día.

En general es una condición benigna, que no requiere tratamiento y que frecuentemente se resuelve en la edad adulta pero en caso de persistir raramente es indicadora de enfermedad renal significativa. Se ve frecuentemente en adolescentes longilíneos con hiperlordosis, su causa es desconocida aunque muchos estudios la han vinculado con el síndrome de cascanueces (*nutcracker syndrome*) donde el incremento de la presión glomerular está determinado por la compresión de la vena renal entre la aorta y la arteria mesentérica superior. La proteinuria intermitente es el tipo más frecuente de proteinuria aislada.

Cuando la proteinuria se asocia a microhematuria el diagnóstico predominante es el de enfermedad renal.

Proteinuria persistente

La "proteinuria persistente" se define como la comprobación de 1 + o más de proteinuria en el test de tirilla, que se mantiene en reiteradas ocasiones. Requiere ser investigada.

La mayoría de las proteinurias persistentes son de origen glomerular. Su asociación a hipertensión arterial, cambios en el color y volumen de la orina, infección estreptocócica reciente, la comprobación de edemas o tumefacción abdominal, deterioro de la función renal y una historia familiar de enfermedad renal sugieren una enfermedad renal subyacente.

La proteinuria persistente es reconocida como un marcador de enfermedad renal crónica. Puede encontrarse formando parte del cuadro clínico y/o de laboratorio de múltiples enfermedades renales o ser un hallazgo en un examen de orina realizado por control de salud o para evaluación de otras enfermedades nefrourológicas como pielonefritis crónica o uropatías obstructivas que son las más frecuentemente observadas por pediatra.

Proteinuria aislada

Es una proteinuria persistente sin hematuria, hipertensión ni insuficiencia renal. Frente a aquellos niños en los que se detecta una proteinuria se recomienda una evaluación escalonada para evitar estudios innecesarios y costosos y para no pasar por alto condiciones patológicas significativas.

Algoritmo Diagnóstico

Se recomienda la siguiente aproximación diagnóstica Figura 1)(Tabla IV):

1. Descartar o confirmar la presencia "indicios" de proteinuria en una tira reactiva y con nuevas determinación pasado un tiempo prudencial.
Recordar que el test de tirilla puede dar falsos (+) por orinas muy concentradas y alcalinas, sangre menstrual y contaminación por secreciones vaginales en niñas adolescentes, contaminación por antisépticos (clorhexidina y benzalconio) y por antibióticos (penicilina). También orinas muy ácidas o muy diluidas pueden dar falsos (-).
2. La presencia de proteínas de 1+ o más requiere de la de-

terminación del cociente P/C en la primera micción de la mañana y de un examen microscópico de la orina siempre que no esté presente ninguna de las condiciones que favorecen una proteinuria transitoria.

Si la relación P/C es $< 0,2$ o de 0,5 según se trate de niños mayores o menores de 2 años bastará con un control a los 6 o 12 meses si no se acompaña de otras manifestaciones.

3. El examen físico del niño siempre debe acompañarse con medición de presión arterial. Se deberán buscar edemas, manifestaciones cutáneas, mucosas, articulares y tumefacción abdominal.
4. Si el índice P/C es superior a 0,2 y persistente o hay alteraciones en el sedimento deberá realizarse una valoración que incluya historia familiar de enfermedad renal, antecedentes de consumo de fármacos y la determinación sérica de urea, creatinina, Na, K, Cl, colesterol y albúmina, inmunoglobulina A, ecografía del aparato urinario, serología de Hepatitis B, C y HIV, niveles de complemento y anticuerpos anti DNA y ANA. Igualmente

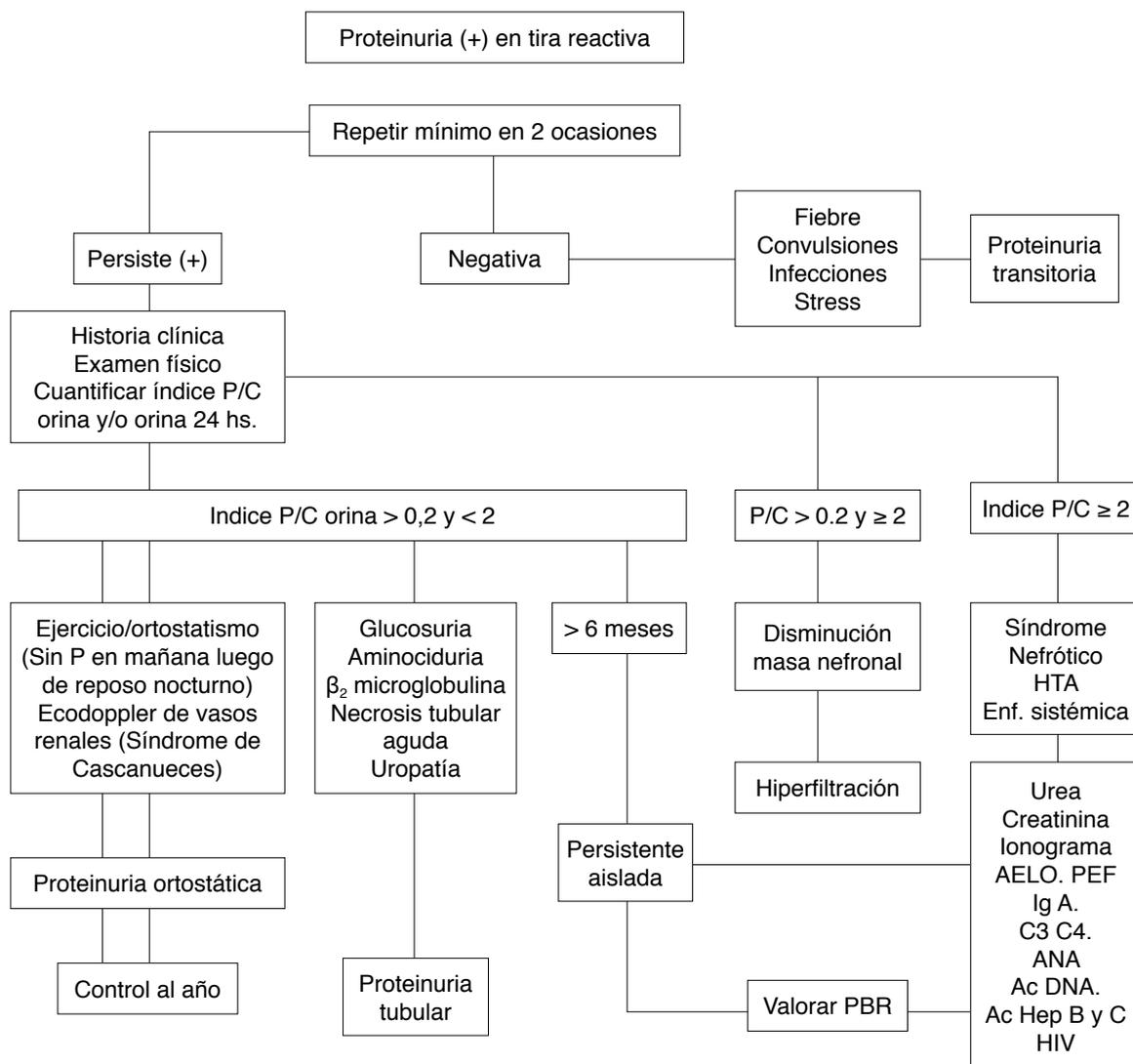


Fig. 1. Algoritmo de estudio de la proteinuria en niños y adolescentes.

ANA: anticuerpos antinucleares, Ac DNA: anticuerpos antiácido desoxirribonucleico, Ac Hep B y C: anticuerpos antihepatitis B y C AELO: Antiestreptolisina O, ANA: anticuerpos antinucleares, C3 y C4: fracciones 3 y 4 del complemento, Enf. sistémica: enfermedad sistémica, HTA: hipertensión arterial, HIV: virus inmunodeficiencia humana, IgA: inmunoglobulina A, P: proteinuria, PBR: punción biopsica renal, P/C: proteinuria /creatininuria, PEF proteinograma electroforético.

debe estudiarse si la proteinuria es nefrótica.

Obtenidos los resultados se considerará con el nefrólogo infantil si es necesaria la realización de biopsia renal.

ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

Si la proteinuria es persistente, además de ser un indicador de daño renal, se la considera un factor nefrotóxico, por lo que su reducción es un objetivo fundamental para prevenir la progresión del daño.

En líneas generales, el tratamiento de la proteinuria incluye:

- El tratamiento específico de la nefropatía subyacente según protocolo que puede incluir corticoides e inmunosupresores,
- El tratamiento inespecífico para disminuir la proteinuria y sus consecuencias.
- Evitar excesiva ingesta de sal.
- Evitar ingesta proteica exagerada, que puede aumentar su magnitud. En niños, las dietas con restricción proteica no han mostrado efectividad en reducir la progresividad de la ERC y pueden tener efectos negativos sobre el crecimiento y el estado nutricional, por lo que se debe asegurar al aporte proteico recomendado para la edad sin sobrepasarlo.
- Control de la presión arterial. La hipertensión arterial, al igual que en adultos, es factor de progresión de la ERC y su control un objetivo fundamental para enlentecer ésta y disminuir los riesgos de patología cardiovascular que también conlleva.
- Disminuir la proteinuria, tanto como sea posible, idealmente por debajo de 300 mg/m²/día. Al igual que en adultos, se utilizan drogas que bloquean el sistema renina angiotensina por su acción antihipertensiva sistémica e intrar-rena y su acción local principalmente antifibrótica, son antiproteinúricos y conllevan los mismos riesgos.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

El significado de la proteinuria en niños y adolescentes es el mismo que en adultos, si bien existen matices diferen-

tes que hay que diferenciar en el diagnóstico. Adecuando las unidades de expresión de resultados, las recomendaciones del consenso de proteinurias mejorarán la precisión diagnóstica y evolutiva nuestros pacientes con ERC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ariceta G. Clinical practice: Proteinuria. *Eur J Pediatr*. 2011; 170 (1): 15-20.
2. Narchi H. Assessment and management of non nephrotic range proteinuria in children. *Sri Lanca J Child Health*, 2008; 37: 85-92
3. Hui-Kim Y, Perry YW. Hematuria and Proteinuria. In: Geary D, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Elsevier, 2008: 179-193.
4. Kallen RJ, Arnold WA, Finberg L, Windle M, Travis L, Trachtman H. *Pediatric Proteinuria: Mechanisms of Proteinuria*. Medscape reference 2011: 1-4 [acceso 16/11/2011] Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/984289-overview>.
5. Govantes JM, Sánchez Moreno A. Proteinuria. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos en Nefrología Pediátrica [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008:148-152 [acceso 16/11/2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_3.pdf
6. Ordóñez Alvarez FA, Málaga Guerrero. Signos de enfermedad renal: hematuria y proteinuria. *Protocolos de nefrología*. *Bol Pediatr* 2006;46 (supl. 2): 238-243.
7. Nielsen U, Christensen EI. Proteinuria and events beyond the slit. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:813-822.
8. Wainsztein R, Voyer LE. Proteinuria. En: Ferraris J, Briones L. *Nefrología Pediátrica*. 2ª ed. Buenos Aires: Fundación Argentina de Pediatría, 2008. p. 108-117.
9. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, Classification and Stratification. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
10. Hogg R. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 509-515.
11. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KW, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a Pediatric Nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection and Elimination. (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105:1242-9.
12. Brandt JR, Aron J. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1131-37.