

## Protocolos de Nefrología

### Signos de enfermedad renal: hematuria y proteinuria

F.Á. ORDÓÑEZ ÁLVAREZ\*, S. MÁLAGA GUERRERO\*\*

\* *Pediatría. C.P. Vega-La Camocha. Gijón. Asturias.* \*\* *Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias*

#### HEMATURIA

La hematuria supone una de las manifestaciones más frecuentes de lesiones intrínsecas renales y de la vía urinaria. La incidencia estimada en la edad pediátrica se sitúa en 1,3% para la hematuria macroscópica y en 0,14-0,41% para la microscópica. Aunque no existe una definición consensuada de hematuria, en general, se considera patológico el hallazgo persistente de lecturas  $\geq 1+$  en la tira reactiva y recuentos  $\geq 5-10$  hematíes/campo de gran aumento en orina centrifugada o  $\geq 5$  hematíes/ $\text{mm}^3$  en orina no centrifugada.

Pocas patologías se benefician tanto de una correcta anamnesis como las hematurias. Toda historia clínica de un paciente hematórico debe recoger exhaustivamente características de presentación (forma, cronología, desencadenantes, sintomatología asociada, etc), antecedentes personales (infección urinaria, amigdalitis, litiasis, endocarditis, etc) y familiares (siempre interrogar por hematuria, insuficiencia renal crónica, litiasis, sordera o enfermedades quísticas renales) y una meticulosa exploración física que detecte masas renales, exantemas, hipertensión arterial, artritis, etc.

Aunque las causas de hematuria en la edad pediátrica son innumerables, resulta útil recordar tres grandes grupos diagnósticos: infecciones (globalmente, la causa más frecuente), trastornos metabólicos (hipercalciuria e hiperuricosuria, asociadas, o no, a litiasis) y glomerulopatías.

#### Manejo práctico

El manejo práctico desde la consulta de Atención Primaria de una sospecha de hematuria debe guiarse por cuatro pasos bien establecidos:

##### A. Primer paso: confirmar la hematuria.

Todos los casos sospechosos de hematuria (orina oscura y/o positividad de sangre en la tira reactiva) deben confirmarse mediante un examen microscópico de la orina, a fin de detectar la presencia real de hematíes en el sedimento. Son muy frecuentes los casos de orinas oscuras sospechosamente hematóricas, pero con tira reactiva negativa y sedimento normal, tras la ingesta de alimentos (moras, remolacha, frambuesas, etc) o fármacos (rifampicina, ibuprofeno, nitrofurantoína, etc) y por la presencia en orina de pigmentos metabólicos (bilirrubina, uratos, porfirinas, ácido homogentísico, etc). Por su parte, la hemoglobinuria y la mioglobinuria son dos situaciones que provocan orina de aspecto hematórico, positividad para sangre en la tira reactiva y ausencia de hematíes en el sedimento urinario.

En el caso específico de la hematuria microscópica aislada y asintomática, se recomienda confirmar su persistencia (2-3 muestras obtenidas durante un período de 2-4 semanas) antes de considerarla como clínicamente significativa.

*Correspondencia:* Flor Ángel Ordóñez Álvarez. C/ Celestino Álvarez 5, Portal D, 6º H. 33006 Oviedo. Asturias  
*Correo electrónico:* florangel.ordonez@sespa.princast.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

### B. Segundo paso: caracterizar su origen

Es un dato fundamental en el enfoque diagnóstico inicial de la hematuria, ya que limita las posibilidades diagnósticas e impide la práctica de exámenes complementarios innecesarios. Aunque el estudio de la morfología de hemáties mediante microscopía de contraste de fases y la valoración de los volúmenes eritrocitarios urinarios han sido empleados clásicamente para caracterizar la hematuria como glomerular o no glomerular, han perdido notoriedad en la actualidad por su baja sensibilidad y especificidad. Orientan a hematuria de origen glomerular los siguientes datos clínicos:

- Antecedentes familiares de fallo renal crónico.
- Coexistencia de enfermedad sistémica.
- Edemas y/o hipertensión arterial.
- Descenso de función renal y de las fracciones del complemento.
- Presencia en orina de proteínas y/o cilindros hemáticos.

### C. Tercer paso: tipificar y evaluar etiología

Es imprescindible recoger las características clínicas de presentación de la hematuria (micro o macroscópica, aislada o asociada a otros signos/síntomas, sintomática o asintomática y transitoria, intermitente o persistente). A efectos de manejo práctico, debe intentar encuadrarse los pacientes en uno de estos tres tipos diagnósticos de hematuria: (i) hematuria macroscópica; (ii) hematuria microscópica aislada, asintomática y sin evidencia de antecedentes familiares de nefropatía progresiva, y (iii) hematuria microscópica asociada a otros datos patológicos y/o antecedentes familiares de enfermedad renal progresiva.

#### *Hematuria macroscópica*

Salvo en el caso concreto en que se sospeche y confirme clínica y microbiológicamente una infección urinaria, situación que puede ser manejada por el pediatra de Atención Primaria, el resto de situaciones que se presenten como hematuria macroscópica deben ser valoradas a nivel hospitalario, especialmente, si no existe un diagnóstico claro, es recurrente y/o mantenida. En todos los casos, incluidas las infecciones, es recomendable realizar una ecografía abdominal, para descartar, entre otras, patologías tumorales enmascaradas.

De forma general, casi el 60% de los casos de un primer episodio de hematuria macroscópica son secundarios a causas evidentes y de detección relativamente sencilla con pruebas diagnósticas convencionales y de fácil acceso (infección, traumatismos, urolitiasis y glomerulopatías que debutan como síndrome nefrítico agudo), mientras que el 40% restante se corresponde con etiologías de diagnóstico diferido (hipercalciuria idiopática, hiperuricosuria, defectos de la membrana basal glomerular -hematuria familiar benigna, síndrome de Alport-, malformaciones vasculares y patologías vesicales).

#### *Hematuria microscópica aislada, asintomática y sin antecedentes familiares de nefropatía progresiva*

El conocimiento de que, en la mayoría de las ocasiones, esta forma de presentación clínica de hematuria es idiopática y transitoria (traumatismos imperceptibles, ingesta de fármacos, glomerulonefritis agudas subclínicas, etc) aconseja no realizar screening en la población pediátrica sana y posibilita el demorar la evaluación diagnóstica durante 1-2 años. Durante este período, únicamente hay que descartar la aparición de hipertensión arterial y proteinuria cada 3-6 meses a nivel de Atención Primaria. Si la hematuria permanece como aislada después de ese período de observación debe solicitarse un cociente calcio/creatinina en micción aislada y un sedimento en padres y hermanos. El resultado de estas pruebas permitirá etiquetar a los pacientes en tres categorías diagnósticas: *hipercalciuria idiopática, hematuria microscópica aislada familiar y hematuria microscópica aislada no familiar*. El rendimiento diagnóstico de exámenes complementarios (creatinina, complemento sérico, cistografía, etc) es muy bajo para recomendar sistemáticamente su realización, aunque puede valorarse la ecografía abdominal por su "efecto tranquilizador" en la familia del paciente. Aun cuando el pronóstico de este tipo de hematuria es, por lo general, excelente, es recomendable mantener un control anual para descartar la aparición de hipertensión arterial y/o proteinuria.

#### *Hematuria microscópica con otros hallazgos patológicos*

Se incluyen en este subgrupo aquellos pacientes que muestran hematuria asociada a manifestaciones de tipo general (fiebre, astenia, anemia, etc), específicas pero no relacionadas con el sistema nefro-urológico (exantemas, artritis).

**TABLA I.** HEMATURIA: CRITERIOS DE REMISIÓN A NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA.

- Presencia de proteinuria significativa, hipertensión arterial y/o edemas.
- Hematuria asociada a enfermedad sistémica.
- Hematuria con alteración de la función renal.
- Descenso de C3 de forma mantenida durante más de 8-12 semanas.
- Hematuria macroscópica recurrente de causa desconocida.
- Hematuria secundaria a urolitiasis o anomalía estructural de la vía urinaria.
- Hematuria secundaria a hipercalciuria idiopática.
- Hª familiar de hematuria asociada a enfermedad quística renal, insuficiencia renal y/o sordera.
- Ansiedad familiar.

tis, dolor abdominal, etc) o sí relacionadas con el sistema nefro-uroológico (disuria, masa renal, proteinuria, hipertensión arterial, etc), y aquéllos otros que presentan antecedentes familiares con nefropatía evolutiva hacia insuficiencia renal crónica. La lista de patologías que pueden mostrar hematuria es extensa, por lo que el primer paso es una evaluación clínica basada en los signos, síntomas o datos exploratorios anómalos y extenderla, o no, en función de la experiencia del pediatra general y de los criterios establecidos de derivación especializada. Especial interés diagnóstico y pronóstico tiene la asociación de hematuria y proteinuria. Salvo en el caso en que la proteinuria sea de escasa magnitud y el paciente se encuentre clínicamente bien (sin edemas, hipertensión arterial ni otros hallazgos significativos), situación que permite que el paciente sea reevaluado a corto plazo, tal asociación exige un estudio exhaustivo e inmediato por parte del nefrólogo pediátrico.

#### ***D. Cuarto paso: reconocer precozmente las indicaciones de valoración especializada***

Las indicaciones, absolutas y relativas, de remisión al nefrólogo y/o urólogo pediátricos se recogen en la Tabla I.

Los datos clínicos clave a recordar en el manejo global de la hematuria y de los diferentes tipos de la misma se recogen en la Tabla II.

#### **PROTEINURIA**

La proteinuria, aunque menos frecuente, es un signo de enfermedad renal de mayor relevancia clínica que la hema-

**TABLA II.** PUNTOS CLAVE EN EL MANEJO DE LA HEMATURIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

- Su detección mediante tira reactiva debe confirmarse con sedimento U.
- Imprescindible en Hª clínica:
  - Características de presentación: patrón, cronología, síntomas asociados.
  - Antecedentes personales: infección, amigdalitis, exantemas, endocarditis.
  - Antecedentes familiares: hematuria, IRC, litiasis, sordera, quistes.
  - Exploración física: talla baja, HTA, masa renal, exantema, hematoma.
- Tratar de etiquetar la hematuria en una categoría diagnóstica:
  - Hematuria macroscópica**
    - Evaluación urgente y hospitalaria, salvo ITU incuestionable
    - Obligada realización de ecografía abdominal
  - Hematuria microscópica aislada, asintomática y sin evidencia de antecedentes familiares de nefropatía progresiva**
    - Causa más frecuente: transitoria
    - Despistaje anual de HTA y/o proteinuria
    - Descartar hipercalciuria/hiperuricosuria y hematuria familiar si persiste
  - Hematuria microscópica asociada a otros hallazgos**
    - Evaluación en función de hallazgos
    - Remitir siempre a Nefrología Infantil si asocia proteinuria significativa

turia y que debe interpretarse siempre como una patología potencialmente grave. En condiciones normales, existe una pérdida fisiológica en orina de proteínas (proteína de Tamm-Horsfall, albúmina, beta<sub>2</sub>-microglobulina, transferrina, inmunoglobulinas, etc.) que no excede de los ≈100 mg/m<sup>2</sup>/día (4 mg/m<sup>2</sup>/hora). Se define como proteinuria, por tanto, toda eliminación proteica urinaria superior a ese valor. La presencia de proteinuria aislada por tira reactiva puede alcanzar el 15% de la población escolar, pero, al igual que en el caso de la hematuria, este porcentaje desciende significativamente si se considera como un hallazgo permanente: sólo en 10% de los casos en los que se detecta una proteinuria aislada de forma casual va a persistir tal anomalía después de un año de seguimiento.

La gran mayoría de las proteinurias son de origen glomerular, por aumento de la permeabilidad glomerular secundaria a defectos capilares en la membrana basal. La microalbuminuria, excreción subclínica de albúmina detectada

por técnicas específicas, representa un marcador precoz de afectación glomerular, siendo sus valores normales <15-20 mg/m<sup>2</sup>/día en niños y <23 mg/m<sup>2</sup>/día en niñas. De forma simplificada, puede emplearse el cociente microalbuminuria (µg)/creatinina (mg) en micción aislada, donde se consideran normales valores inferiores a 30.

También hay que tener presente causas tubulares, en las que disminuye la reabsorción tubular de proteínas filtradas fisiológicamente. Habitualmente, se asocian a otras anomalías tubulares (glucosuria, fosfaturia, hipercalciuria, etc), siendo sus marcadores bioquímicos la beta2-microglobulina (valor normal <400 µg/litro), lisozima, α1-microglobulina y proteína ligadora de retinol. Las proteinurias por sobrecarga (aumento de carga proteica filtrada, secundaria a infusiones endovenosas, rhabdomiólisis o mieloma) son infrecuentes en la edad pediátrica.

### Manejo práctico

Aunque con modificaciones, el manejo de la proteinuria por parte del pediatra de Atención Primaria puede seguir una sistemática de estudio semejante a la hematuria (Fig. 1):

#### A. Primer paso: detectar y confirmar adecuadamente la proteinuria

La proteinuria suele detectarse por tiras reactivas impregnadas con tetrabromofenol y graduadas desde indicios (15 mg/dl) hasta 4+ (>1000 mg/dl) de proteínas. *Se consideran patológicos hallazgos de ≥1+ en orinas con densidad <1015 ó ≥2+ con densidad >1015.* Es un método muy sensible para la detección de albúmina, pero menor para las globulinas y otras proteínas de bajo peso molecular (poco adecuado para las proteinurias tubulares) y en casos de orinas muy ácidas o diluidas. Las hematurias macroscópicas y las orinas concentradas, alcalinas o contaminadas con bacterias Gram negativas, secreciones vaginales en las niñas o antisépticos pueden provocar falsos positivos.

Los métodos turbidométricos de precipitación a pH ácido (ácido sulfosalicílico o tricloroacético) tienen la ventaja de ser sensibles para todo tipo de proteínas, incluidas las tubulares, y en concentraciones tan bajas como 0,25 mg/dl, pero debe tenerse en cuenta que los contrastes radiológicos y los antibióticos betalactámicos pueden provocar falsos positivos.

#### B. Segundo paso: descartar un carácter transitorio

Ante el hallazgo de una proteinuria de baja cuantía (1-2+ en tira reactiva), asintomática, aislada (por tanto, sin hematuria ni datos de infección urinaria) y con exploración física normal en un niño sin evidencia previa de afectación renal resulta razonable valorar inicialmente la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y autolimitado. Esta afirmación excluye, sin embargo, los casos de proteinurias de >2+ en la tira reactiva o las asociadas a patologías sistémicas (lupus eritematoso sistémico, diabetes, hipertensión arterial, etc) y/o renales (descenso de la función renal, hematuria, síndrome nefrótico, etc), situaciones que exigen un estudio prioritario, extenso y especializado.

La mayor parte de las proteinurias transitorias son secundarias a cuadros febriles, deshidratación, stress o ejercicio físico, y, como es lógico, exige la confirmación de su desaparición tras la exclusión, al menos 48 horas, del proceso causante.

#### C. Tercer paso: cuantificar las proteinurias significativas

En toda proteinuria persistente durante más de 3 meses, o en los casos referidos anteriormente (proteinuria >2+, asintomática, secundaria a patologías sistémicas y/o asociada a signos renales anómalos) debe establecerse la magnitud de la misma. Aunque su cuantificación en orina de 24 horas (valor normal: <4 mg/m<sup>2</sup>/hora en >2 años de edad y <12 mg/m<sup>2</sup>/hora en lactantes) es la forma más exacta, la determinación del cociente urinario proteína/creatinina (mg/mg) en una muestra matutina presenta una buena correlación con la eliminación diaria, siendo especialmente útil en niños pequeños incontinentes o familias poco colaboradoras. El valor normal de este cociente es <0,2 (<0,5 en lactantes), aunque hay que tener en cuenta que infravalora la proteinuria en sujetos con gran masa muscular y, por contra, sobrevalora en niños poco musculosos. De forma reciente se ha descrito un nuevo método semicuantitativo de detección del cociente proteína/creatinina, mediante tira reactiva, que se correlaciona aceptablemente con la excreción diaria proteica.

La correspondencia de rangos de proteinuria patológica, como determinación en 24 horas (mg/m<sup>2</sup>/hora) y cociente urinario proteína/creatinina (mg/mg), respectivamente, son proteinuria leve (4-20 y 0,2/0,5-1), moderada (20-40 y 1-3) y de rango nefrótico (>40 y >3).

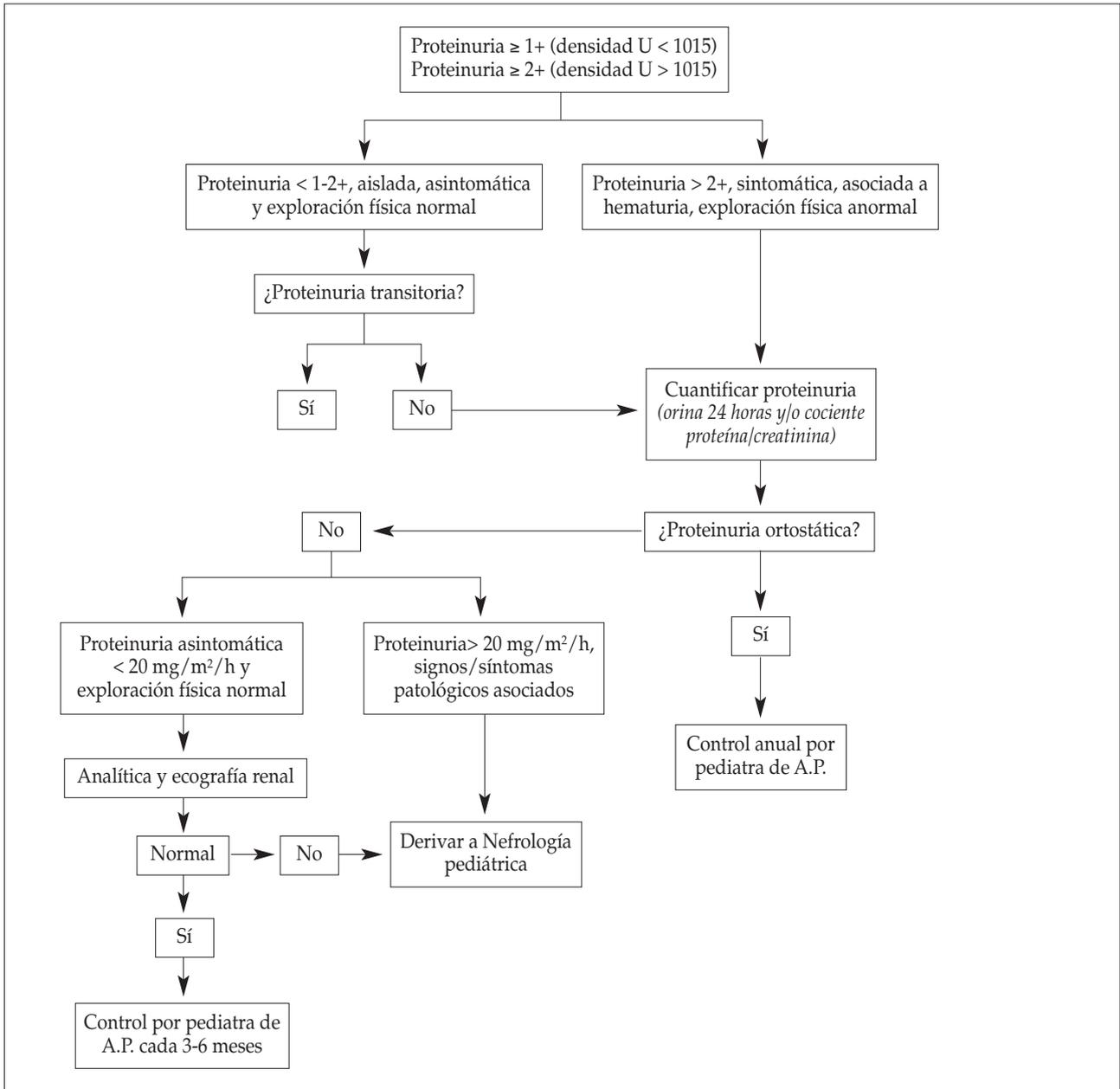


Figura 1. Manejo global de la proteinuria desde Atención Primaria.

**D. Cuarto paso: valorar la posibilidad de una proteinuria ortostática**

Supone la presencia de proteinuria, constante o intermitente, en posición erecta y normalización de la misma durante el reposo. No suele exceder de 1 g/m<sup>2</sup>/día y es más frecuente en niñas adolescentes altas, delgadas y con ten-

dencia la hipotensión ortostática. Su diagnóstico exige la cuantificación por separado de la proteinuria emitida durante el período de actividad normal y tras el reposo en cama, teniendo la precaución de recomendar orinar al paciente a las 2 horas de acostarse y de añadir esta micción al período de día. Aunque su pronóstico es excelente (tiende a remi-

tir con la edad), el diagnóstico de proteinuria ortostática aconseja mantener controles anuales en el paciente para descartar progresión de la afectación glomerular.

#### **E. Quinto paso: enfocar el diagnóstico etiológico de las proteinurias persistentes**

Una vez descartado su carácter transitorio, cuantificada adecuadamente y no etiquetada de ortostática, toda proteinuria persistente exige un estudio diagnóstico más extenso. Como en el caso de la hematuria, el interrogatorio sobre los antecedentes personales y familiares patológicos resulta de especial importancia. Siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la ingesta de fármacos (sobre todo, AINEs) sea la causa de la proteinuria. Tras la anamnesis, debe realizarse una exploración física exhaustiva que recoja peso y talla, índice de masa corporal, tensión arterial y cualquier dato anormal.

*Si la proteinuria es de carácter leve, el paciente está asintomático y la exploración física es normal*, es recomendable solicitar una ecografía renal (para descartar nefropatía por reflujo o hidronefrosis) y la siguiente analítica:

a. En sangre: urea, creatinina, iones, pH, colesterol, albúmina y glucosa, proteinograma, inmunoglobulinas, ASLO, serología de hepatitis B, C y VIH, ANA y sistema complemento.

b. En orina: además de la cuantificación global de la proteinuria (determinación de 24 horas o cociente proteína/creatinina en orina matutina) y en períodos de actividad y reposo, debe solicitarse urea, creatinina, calcio y fósforo en orina de 24 horas.

Si estos exámenes complementarios son normales, el cuadro clínico puede etiquetarse de proteinuria persistente

aislada benigna y ser controlado (exploración física y tira reactiva) cada 3-6 meses por el pediatra de Atención Primaria.

*Si la proteinuria es superior a 20 mg/m<sup>2</sup>/hora (moderada-severa), con o sin signos/síntomas patológicos asociados*, con independencia que pueda iniciarse el mismo estudio reflejado previamente, el paciente debe ser remitido al nefrólogo pediátrico, dada la alta posibilidad de traducir una nefropatía grave.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159:353-5.
2. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. Pediatr Nephrol 1999; 13:697-700
3. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. Pediatr Nephrol 2000; 14:65-72.
4. Feld LG, Meyers KEC, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. Pediatrics 1998; 102(4):E42.
5. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley MD, Ddy 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.
6. Leung AK, Robson WL. Evaluating the child with proteinuria. J R Soc Health 2000; 120:16-22.
7. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. Urol Clin North Am 2004; 31:559-73.
8. Patel HP, Bissler JJ. Hematuria in children. Pediatr Clin North Am 2001; 48:1519-37.
9. Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. Am J Med Sci 2000; 320:188-94.