

Microalbuminuria

José Javier Mediavilla Bravo

Centro de Salud Burgos Rural. Burgos

DEFINICIÓN

La medida de la excreción de proteínas en orina (normalmente inferior a 150 mg/día, de los cuales aproximadamente un 4-6% son albúmina) es útil en una gran variedad de procesos clínicos. Particularmente, su cuantificación nos permite establecer el diagnóstico y seguimiento del curso de la enfermedad glomerular renal.

La tasa normal de excreción de albúmina es inferior a 20 mg/día (15 µg/min). En adultos jóvenes se excretan aproximadamente de 4 a 7 mg/día. La excreción de albúmina aumenta con la edad y el incremento del peso corporal.

La microalbuminuria (MA) se define como una elevación persistente de albúmina en la orina entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 µg/min en orina minutada o un índice de albúmina-creatinina entre 30 y 300 mg/g). El nombre le viene dado por ser valores de proteínas inferiores a los detectados por las tiras reactivas comunes, que no resultan positivas hasta que la excreción supera de 300 a 500 mg/día.

La excreción de valores de albúmina superiores a los 300 mg/día (200 µg/min en orina minutada o un índice de albúmina-creatinina superior a 300 mg/g) se considera como proteinuria franca. Aunque para la definición de albuminuria se ha utilizado un parámetro cuantitativo (> 30 mg/g), en estudios recientes se ha observado que la albuminuria debe considerarse como una variable continua, que aumenta el riesgo cardiovascular a medida que lo hace su excreción en orina, ya desde valores tan bajos como 8-10 mg/día¹.

La presencia de niveles de proteínas en orina, incluso en niveles relativamente bajos, es el hallazgo clínico más temprano de enfermedad renal y constituye un marcador de riesgo de disfunción vascular generalizada y predictor independiente de riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes e hipertensión, así como en la población general².

En dos estudios poblacionales recientemente publicados, el Gubbio³ y el Copenhague⁴, la MA se confirmó como un importante predictor de eventos cardiovasculares; la *odds ratio* ajustada fue, respectivamente, de 2,15 y 3,10 veces mayor en pacientes con MA, comparados con los que no la tenían. En el estudio Gubbio³, la asociación de MA con bajo filtrado glomerular tuvo un efecto multiplicativo sobre los eventos cardiovasculares (*odds ratio* 5,93).

La presencia de MA en hipertensos se asocia con un incremento de 2,5 veces del riesgo de complicaciones cardiovasculares⁵, como hipertrofia ventricular izquierda e isquemia miocárdica, así como mayor grosor de la pared carotídea, más afectación retiniana y mayor presencia de enfermedad arterial periférica⁶. Igualmente, la MA se correlaciona en personas hipertensas con presiones sanguíneas más altas y dislipemia⁷.

En el estudio ADVANCE⁸, realizado en personas con diabetes tipo 2, el cambio de un estadio clínico de albuminuria al siguiente se asoció respectivamente con 1,6, 2,0 y 3,3 veces de incremento en el riesgo ajustado de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular y eventos renales. Los efectos de la excreción elevada de proteínas y la reducción estimada del filtrado glomerular eran independientes el uno del otro, pero la asociación de MA y filtrado glomerular inferior a 60 ml/min por 1,73 m² provocaba un aumento adicional de 3,2 veces más de eventos cardiovasculares, un aumento de 5,9 veces más de mortalidad cardiovascular y 22,2 veces más de presencia de eventos renales.

DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA

Se recomienda realizar la determinación de MA en los pacientes hipertensos en el momento del diagnóstico, y periódicamente dentro de la búsqueda de posibles lesiones subclínicas de los órganos diana⁹.

En las personas con diabetes se trata de una prueba esencial, ya que es un factor de riesgo establecido para la progre-

sión de enfermedad renal y diversos estudios sugieren que en diabéticos es un marcador de lesión renal y cardiovascular¹⁰. La presencia de MA en un paciente diabético es el mejor predictor actualmente conocido de nefropatía. Igualmente, la aparición de MA es un marcador de una mayor morbimortalidad y constituye una indicación para el rastreo de una posible patología vascular y para la aplicación de intervenciones agresivas destinadas a todos los factores de riesgo cardiovascular¹¹.

La medida de proteínas en orina está recomendada por la American Diabetes Association (ADA)¹² a partir de los cinco años de evolución de su enfermedad en personas con diabetes mellitus tipo 1, y desde el mismo momento del diagnóstico en los diabéticos tipo 2.

La prevalencia de MA en personas con diabetes mellitus tipo 1 es de un 30% en aquéllos con 15 años de evolución de la enfermedad, y de un 50% en personas con una evolución de 30 años. En personas con diabetes tipo 2, a los 10 años del diagnóstico, ronda entre el 25 y el 40%.

La determinación de MA puede realizarse cuantificando la excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas, en una muestra de orina minutada o mediante la determinación del índice albúmina-creatinina en una muestra aislada.

La medida del cociente albúmina-creatinina en una muestra de orina matutina es el método preferido en la práctica clínica habitual, ya que con este procedimiento se evitan las variaciones producidas en la concentración de albúmina dependientes del volumen de orina y las incomodidades y la dificultad de recogida que conlleva la cuantificación de la presencia de albuminuria o proteinuria en orina de 24 horas.

También existe una variedad de tiras semicuantitativas que pueden ser de gran utilidad en programas de despistaje si la excreción de albúmina en la orina no puede medirse directamente.

La clasificación como excreción normal, microalbuminuria o macroalbuminuria depende de la cantidad de proteínas excretadas y del tipo de muestra (tabla 1).

La excreción de albúmina es un 25% más alta durante el día que durante la noche, con una variación de día a día que puede llegar hasta un 40%. Debido a esta variabilidad, para poder determinar la presencia de microalbuminuria es necesario que dos de tres pruebas en un período de tres a seis meses estén dentro de los rangos de valores diagnósticos¹².

No se debe realizar la prueba, ya que la excreción urinaria de albúmina puede verse alterada, si los pacientes presen-

tan fiebre, infección, realización de ejercicio físico intenso en las 24 horas anteriores, mal control de la glucemia, hipertensión arterial mal controlada, insuficiencia cardíaca, dieta hipero proteica y contaminación por hematuria¹³ (figura 1).

El cribado de MA en personas con diabetes se llevará a cabo anualmente si el resultado es negativo en determinaciones previas, y se prolongará hasta los 70-75 años de edad.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

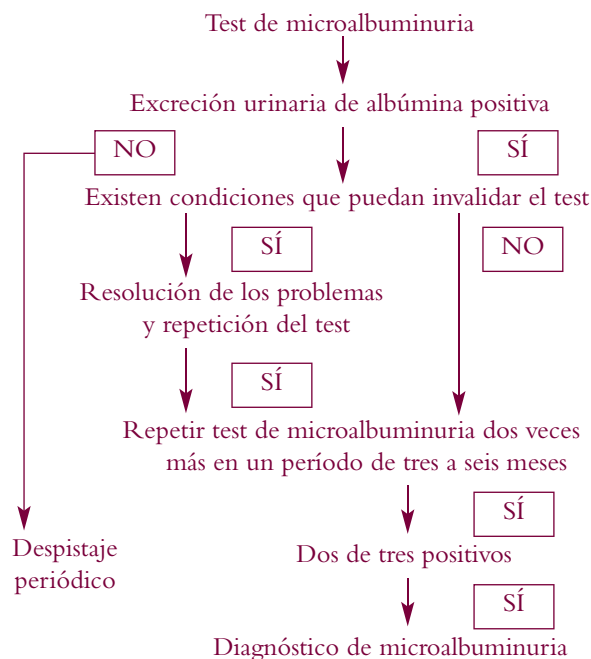
El objetivo del tratamiento es prevenir la aparición de MA, disminuir la progresión de MA a macroalbuminuria,

Tabla 1: Definición de microalbuminuria y proteinuria según la excreción urinaria de albúmina y los diversos tipos de muestras

	Orina 24 horas (mg)	Orina minutada (µg/min)	Índice albúmina-creatinina (mg/g)
Normal	< 30	< 20	< 30
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Proteinuria	≥ 30	≥ 200	≥ 300

Dada la variabilidad de excreción urinaria de albúmina, son necesarias dos de tres pruebas positivas en un plazo de 3-6 meses.

Figura 1: Despistaje de microalbuminuria



evitar la disminución de la función renal y prevenir eventos cardiovasculares.

Combatir el exceso de peso y el tabaquismo, junto con el control intensivo de la glucemia, de la hipertensión, y de las alteraciones lipídicas, puede evitar el daño renal y cardiovascular¹⁴.

Un buen control de la glucemia se acompaña con una disminución del riesgo de aparición de MA y nefropatía asociada en pacientes con diabetes^{15,16}. La ADA recomienda un valor inferior al 7% de HbA_{1c}, y marca esta cifra como barrera, superada la cual se incrementa el riesgo de nefropatía¹².

La dislipemia es un hallazgo frecuente en las personas con diabetes. La frecuencia de las alteraciones lipídicas aumenta con el desarrollo de insuficiencia renal y con la aparición de proteinuria en rango nefrótico¹⁷. Los valores que se deben alcanzar y mantener según la ADA son: colesterol LDL: < 100 mg/dl, colesterol HDL: > 40 mg/dl en varones, > 50 mg/dl en mujeres, y triglicéridos < 150 mg/dl¹².

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante de aparición y de progresión de la proteinuria y enfermedad renal, por lo que un estricto control de aquélla puede reducir en gran medida el ritmo de disminución de la tasa de filtración glomerular. La MA se relaciona con la gravedad de la HTA. Se ha observado una relación estadísticamente significativa entre MA y la presión arterial casual en la consulta y, especialmente, con la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

La excreción de albúmina puede reducirse y prevenirse la proteinuria franca por medio de una reducción agresiva de la presión sanguínea. La *National Kidney Foundation*¹⁸, la ADA¹² y la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC)⁹ recomiendan que los niveles objetivos de presión arterial que se consigan y mantengan sean niveles inferiores a 130/80 mmHg, tanto en presencia de diabetes como de enfermedad renal. De todas formas, la guía ESH/ESC reconoce que la disminución del objetivo en estos pacientes de 140/90 a 130/80 mmHg se basa en evidencias escasas, aun-

que puede recomendarse particularmente cuando está presente la MA por la evidencia de su favorable efecto sobre la regresión y progresión de este signo de daño orgánico¹⁹.

Existen evidencias de que, en general, en los pacientes hipertensos, todos los grupos farmacológicos han demostrado que el descenso de la presión arterial disminuye la MA²⁰. Algunos fármacos antihipertensivos, principalmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), o una combinación en dosis bajas de IECA y diurético, retrasan la aparición de enfermedad renal en fase terminal o el aumento significativo de la creatinina sérica, y reducen o previenen la microalbuminuria o la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética o no diabética^{9,21}.

Las Directrices Europeas de la guía ESH/ESC recomiendan especialmente el uso de IECA y ARA II en el tratamiento de pacientes diabéticos hipertensos con nefropatía diabética⁹. Asimismo, la ADA aconseja como fármacos adecuados en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 1 hipertensos con MA o albuminuria clínica el uso de IECA, y en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y MA los IECA o ARA II, ya que han demostrado retrasar la progresión a macroalbuminuria. Igualmente, y con el máximo nivel de evidencia, la ADA recomienda el uso de ARA II en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal, ya que algunos fármacos que pertenecen a esta clase de antihipertensivos han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía¹².

En caso de no conseguir el grado de control de la presión arterial establecido con el tratamiento en monoterapia, se añadirán otros antihipertensivos (diuréticos, calcioantagonistas, betabloqueantes) en dosis crecientes.

Los estudios en pacientes con diferentes etapas de nefropatía han demostrado que la restricción proteica ayuda a retardar la progresión de la albuminuria. Por lo tanto, se debe considerar la restricción de proteínas de la dieta en pacientes cuya lesión renal parece progresar a pesar del control óptimo de la glucosa, la presión arterial y el uso de inhibidores de la ECA o los ARA II²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Redon J. Urinary albumin excretion: lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension* 2005;46:19-20.
2. González I. La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2007;7:31-43.
3. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008;168:617-24.
4. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009;27:1165-71.
5. Karakiedde J, Viverti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004;17:968-93.
6. Tuttle KR. Cardiovascular implications of albuminuria. *J Clin Hypertens* 2004;11(3):13-7.
7. Calvino J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sánchez-Guisande D. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;34(6):996-1001.
8. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
9. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
10. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen ER, Rønn B, Jensen TJ, Feldt-Rasmussen BF, et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312:71-4.
11. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):s79-s83.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(1):s11-s61.
13. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED), Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha contra la HTA (SEH-LELHA), Sociedad Española de Medicina Familiar y comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), Sociedad Española de Nefrología (SEN). Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Semerger* 2002;28:631-8.
14. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro JP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitch T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:176-88.
15. The DCCT Research Group. Diabetes control and complications trial: results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987;10:1-19.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
17. Mulec H, Johnsen S, Wiklund O, Björck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993;22:196-201.
18. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
19. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
20. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
21. Giovanni F, Craig M, Deeks J, Schena F, Craig J. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-38.
22. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31:954-61.