

## LA MEDICINA HOY

## Cribado de la microalbuminuria

I. Baños Pérez y M. Mateo Barrientos

Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

El término microalbuminuria fue introducido por Viberti et al<sup>1</sup> para describir la presencia de albúmina en la orina en valores superiores a los considerados normales, pero que no son cuantificables por métodos habituales de laboratorio. La microalbuminuria está presente en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos; en algunos de estos últimos es considerada como un indicador pronóstico de daño renal.

Es bien conocido que la microalbuminuria es un factor de riesgo independiente para la mortalidad de causa renal y cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), aunque su papel como indicador pronóstico en pacientes no diabéticos es controvertido.

Existen muchos estudios que sustentan que, en el inicio de la enfermedad, las intervenciones agresivas para disminuir la microalbuminuria, como son el control estricto de la glucemia y de la hipertensión arterial (HTA) con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), mejoran claramente el pronóstico de estos pacientes.

La necesidad de realizar cribados anuales de microalbuminuria en pacientes diabéticos se basa en estos datos. Los cribados sistemáticos de microalbuminuria en pacientes hipertensos no diabéticos no están recomendados en el momento actual.

## INTRODUCCIÓN

La albúmina es una proteína cargada negativamente que se filtra en pequeñas cantidades en el glomérulo y que en condiciones normales aparece en la orina en concentraciones inferiores a 20 mg/día, gracias a su absorción tubular. La microalbuminuria se produce por alteraciones de la membrana capilar glomerular, como consecuencia de diversos procesos fisiopatológicos (tabla I)<sup>2</sup>.

En el año 1982, en el Guy's Hospital de Londres se introdujo el concepto de microalbuminuria, que se define como el incremento de la excreción de albúmina en ausencia de proteinuria detectada por métodos convencionales de laboratorio, con valores entre 20 y 200 µg/min en muestras aisladas o entre 30 y 300 µg/24 h.

La microalbuminuria puede incrementarse o aparecer de forma transitoria en relación con la HTA mal controlada, la hiperglucemia, el ejercicio físico, las infecciones urinarias, la hipervolemia o la sobrecarga proteínica.

Otras circunstancias en las que se demostró un incremento de la microalbuminuria están relacionadas con la edad<sup>3</sup>, la raza o la obesidad<sup>4</sup> y se ha descrito un ritmo circadiano en la excreción de albúmina, que desciende durante la noche, atribuible a un descenso de la presión arterial (PA) (tabla II).

Además, hay una gran variación en las muestras tomadas de un mismo paciente en distintos días, por lo que se recomienda hallar 2 o 3 muestras positivas en un período de 3 a 6 meses antes de hacer el diagnóstico de microalbuminuria.

**TABLA I Procesos fisiopatológicos asociados a la microalbuminuria**

Aumento de la presión capilar intraglomerular
Pérdida de la carga eléctrica de la membrana glomerular
Aumento del paso de albúmina a través de los poros de la membrana glomerular

**TABLA II Variaciones normales de la microalbuminuria**

Posición erecta
Ejercicio físico
Aumento de la diuresis
Índice de masa corporal
Edad
Sexo
Ritmo circadiano

Numerosos estudios demuestran un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con DM1 y DM2 que presentan microalbuminuria asociada<sup>5-7</sup>. La presencia de microalbuminuria en estos pacientes se asocia a un incremento de la mortalidad de causa cardiovascular, de 3 a 5 veces mayor que en pacientes diabéticos que no presentan microalbuminuria, y unas 10 veces mayor si evaluamos la enfermedad renal terminal como causa de mortalidad en estos 2 grupos de pacientes. De este modo, en este tipo de pacientes, la detección precoz de la microalbuminuria y su modificación son fundamentales para la prevención de la mortalidad.

En pacientes hipertensos no diabéticos, la microalbuminuria no está asociada a una elevación significativa de la mortalidad de causa cardiovascular cuando los comparamos con la población general. Además, la microalbuminuria no es un predictor importante de mortalidad de causa renal en la población no diabética<sup>8</sup>. Esto sugiere que la microalbuminuria es reflejo del daño orgánico secundario a la elevación persistente de la PA, más que un predictor de daño renal progresivo.

## IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA MICROALBUMINURIA

*Microalbuminuria en la diabetes mellitus*

La diabetes es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal (ERT): origina aproximadamente un tercio de todos los casos. Un 20-30% de los pacientes con DM1 desarrollan ERT, mientras que en aquellos con DM2 varía entre el 10 y el 20%.

La historia natural de la nefropatía diabética pasa por varias fases y está mejor definida en la DM1 que en la DM2, pero nos sirve para conocer la evolución de ambas. Después del diagnóstico de diabetes existe una fase silente de duración variable y que se caracteriza por la presencia de hiperfiltración glomerular<sup>9</sup>. Las implicaciones pronósticas de la hiperfiltración glomerular no están claras.

## LA MEDICINA HOY

Cribado de la microalbuminuria  
I. Baños Pérez y M. Mateo Barrientos

La siguiente fase es de microalbuminuria intermitente y se denomina neuropatía incipiente. Su presencia es excepcional en los primeros 5 años de la enfermedad y se interpreta como un signo de afección renal temprana, con implicaciones pronósticas que comentaremos más adelante.

La fase clínica de la nefropatía diabética se inicia con la aparición de proteinuria persistente superior a 300 mg/24 h, cuya cuantía se correlaciona con la afección de los procesos podocitarios y el tamaño del poro de filtración y marca el inicio de la pérdida de la función renal. En esta fase hay un descenso progresivo de la tasa de filtración glomerular con evolución a ERT.

La fase de fallo renal terminal se acompaña de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de diálisis o trasplante renal. Por todo esto, el clínico debe prevenir esta progresión mediante diversas intervenciones, entre las que destacan un control metabólico estricto, la normalización de la PA y el uso de IECA.

Como ya hemos comentado anteriormente, numerosos estudios han demostrado que la microalbuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con DM. La presencia de microalbuminuria en sujetos normotensos con DM1 o DM2 se asocia a un aumento de la mortalidad por causa cardiovascular de 3 a 5 veces mayor y por causa renal casi 10 veces mayor si lo comparamos con sujetos diabéticos sin microalbuminuria.

Además, en la DM2, la hiperinsulinemia basal se relaciona con el desarrollo de microalbuminuria, y la presencia de microalbuminuria, a su vez, podría ser uno de los factores implicados en el síndrome de resistencia insulínica. La aparición simultánea de microalbuminuria e hiperinsulinemia duplica el riesgo de mortalidad cardiovascular cuando se compara con la presencia de microalbuminuria de forma aislada<sup>10</sup>.

El hallazgo de microalbuminuria es, por tanto, una indicación para la búsqueda de enfermedad vascular y para una intervención agresiva sobre estos factores de riesgo.

### Microalbuminuria en la hipertensión arterial

Durante mucho tiempo se ha discutido la extrapolación de estos datos a la HTA en pacientes no diabéticos, hasta que en 1974 Parving relacionó los valores de microalbuminuria con la HTA esencial mal controlada, sin enfermedad renal subyacente.

Los cambios hemodinámicos y estructurales en el riñón del paciente hipertenso influirán en la excreción urinaria de albúmina:

- El aumento de la presión intraglomerular se ha relacionado con la aparición de microalbuminuria<sup>11</sup> en numerosos estudios, apoyados en la disminución de ésta con el tratamiento antihipertensivo.

- Existe una relación inversa entre la actividad de la renina plasmática y la PA media<sup>12</sup>.

- Con relación a los cambios histológicos renales, Harvey et al<sup>13</sup> relacionan la hialinosis segmentaria con un incremento local del transporte de proteínas.

La prevalencia de microalbuminuria en pacientes con HTA y en la población general es muy variable y depende de factores que no siempre se tienen en cuenta debidamente (raciales, índice de masa corporal, hábito tabáquico, etc.). El 2-15% de los pacientes hipertensos presenta macroalbuminuria; esta cifra se eleva al 25-50% cuando se evalúa la microalbuminuria. En la enfermedad renal establecida, la macroalbuminuria está presente en el 20-40% de los pacientes con HTA.

La relación entre HTA y microalbuminuria es clara, tanto en los análisis transversales como longitudinales. Se ha observado una mayor correlación en la PA diastólica, sobre todo en cifras mayores de 90 mmHg.

Desde hace años, hay un interés creciente por relacionar la microalbuminuria con el pronóstico de la HTA esencial, tanto cuando hay nefropatía hipertensiva evidente como cuando no la hay. Por tanto, la microalbuminuria observada en la HTA se debe en parte a las alteraciones vasculorrenales y es de utilidad para evaluar el grado de afección renal del paciente hipertenso, pero hasta ahora no hay estudios que hayan relacionado la microalbuminuria con el pronóstico de los pacientes hipertensos, por lo que en la actualidad no estaría indicado el cribado de la microalbuminuria en este tipo de sujetos.

### CRIBADO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Se han desarrollado guías para el cribado sistemático de la microalbuminuria, ya que existe un número determinado de estrategias de intervención efectivas que pueden frenar la progresión de la enfermedad.

El método habitual empleado para la detección de la proteinuria es el que utiliza tiras reactivas, aunque existen otros métodos menos utilizados (inmunoturbidimetría, inmunodifusión radial, fluoroinmunoanálisis, ACS látex).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda el cribado anual en los pacientes con DM2 desde el diagnóstico y en aquellos con DM1 después de 5 años de enfermedad (pero no antes de la pubertad). Los resultados positivos deben ser confirmados con una segunda medición 3 a 6 meses después, dada la alta variabilidad de la excreción de albúmina en los pacientes diabéticos.

El papel de la valoración anual de la microalbuminuria está menos claro después de hecho el diagnóstico de microalbuminuria, aunque hay autores que lo consideran para realizar un adecuado control de la enfermedad.

Además de la valoración anual de la excreción urinaria de la albúmina, es importante la valoración de la función renal cada cierto tiempo.

### TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los factores de mayor riesgo de desarrollo o progresión de la nefropatía diabética son básicamente el control insuficiente de la glucemia y la presencia de HTA. Ambos factores han sido investigados en varios e importantes estudios prospectivos. Existen 4 intervenciones a considerar una vez que se ha detectado la albuminuria:

- *Control meticuloso de la glucemia.* Numerosos estudios han demostrado que el control meticuloso de la glucemia, manteniéndola lo más cercana posible a los valores normales, puede reducir el daño renal y prevenir la progresión a proteinuria establecida<sup>14</sup>. Algunas evidencias sugieren que el control de la glucemia es menos efectivo en el enlentecimiento de la progresión de la nefropatía una vez que el daño renal es más avanzado.

- *Control estricto de la PA.* Se ha demostrado ampliamente que el control estricto de la PA retarda el daño renal e incrementa la supervivencia<sup>15</sup>.

- *Dilatación selectiva de la arteriola eferente* con bloqueadores selectivos de la vía de la enzima de conversión de la angiotensina, ya sean los IECA o los antagonistas de los receptores de la angiotensina<sup>16,17</sup>.

- *Restricción de las proteínas de la dieta.* Disminuye el flujo plasmático, lo cual mejora la dinámica glomerular en la enferme-

dad renal en diabéticos<sup>18</sup>. La ADA recomienda 0,8 g/kg/día de proteínas (10% de las calorías totales) en pacientes con nefropatía clínica.

El desafío de los médicos de atención primaria y diabetólogos es lograr un control excelente de la glucemia y de la PA, y además asegurarse de que se realizan cribados sistemáticos de la microalbuminuria a los pacientes. Con estas medidas se asegura la reducción del daño renal y de la carga económica y de morbimortalidad de la nefropatía diabética. ■

### Bibliografía

1. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.
2. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:219-23.
3. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992;38:1802-8.
4. Lokkegaard N, Haupter I, Kristensen T. Microalbuminuria in obesity. *Scand Urol Nephrol* 1992;26:275-8.
5. Abbott KC, Sanders LR, Bakris GL. Microalbuminuria in non-insulin dependent diabetes mellitus: implications for renal survival. *Arch Intern Med* 1994;154:146-53.
6. Beatty OL, Ritchie CM, Bell PM, Hadden DR. Microalbuminuria as identified by a spot morning urine specimen in non-insuline threatened diabetes: an eight year follow up study. *Diabet Med* 1995;12:261-6.
7. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti GC, Keen M. Prospective study of microalbuminuria as a predictor of mortality NIDDM. *Diabetes* 1992;41:736-41.
8. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Herlitz H. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in non-diabetic men with treated hypertension? Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Hypertens* 1995;8:337-43.
9. Wiseman MJ, Viberti GC, Kelli H. Threshold effect of plasma glucose in the glomerular hyperfiltration in diabetes. *Nephro* 1984;38:257-60.
10. Niskanen LK, Penttila I, Parvianen M, Unsitupa MIJ. Evolution, risk factors and prognostic implications of albuminuria in NIDDM. *Diabet Care* 1996;19:486-93.
11. Erley CM, Haefele H, Heyne N, Risler T. Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993;21:810-5.
12. Rambausek M, Fliser D, Ritz E. Albuminuria of hypertensive patients. *Clin Nephrol* 1992;38(Suppl 1):40-5.
13. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ, Newbold KM, Adu D. Renal biopsy finding in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992;340:1435-6.
14. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive Insuline therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
15. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;28:1175-9.
16. Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insuline dependent diabetes mellitus: A 7 year follow up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
17. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
18. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. Dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal disease: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-2.