

## Microalbuminuria

La presencia de proteinuria en los pacientes con riesgo de padecer una enfermedad renal, especialmente en los pacientes diabéticos, es un fuerte predictor del desarrollo de nefropatía progresiva. El componente más importante de la proteinuria (en un 60 % aproximadamente) es la albúmina. El desarrollo en la década de los 60 de técnicas de determinación de albúmina más sensibles<sup>1</sup> llevó a varios grupos de investigadores a estudiar la tasa de excreción urinaria de albúmina en pacientes diabéticos sin proteinuria en un intento de detectar elevaciones precoces y subclínicas que pudieran identificar subgrupos de pacientes con un riesgo más elevado de padecer nefropatía. Estudios longitudinales en la década de los ochenta confirmaron que esta elevación subclínica de la tasa de excreción urinaria de albúmina, a la que denominaron "microalbuminuria", se asociaba con el desarrollo de nefropatía<sup>2</sup>. Sin embargo, aunque esto era cierto, especialmente en la Diabetes tipo I, llamó poderosamente la atención el hecho de que en la Diabetes tipo II la presencia de microalbuminuria, aunque sí se asociaba con el desarrollo de lesión renal, presentaba una asociación mucho más marcada con la presencia de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular<sup>3,4</sup>. Estudios posteriores demostraron que estos pacientes con microalbuminuria presentaban un perfil cardiovascular mucho más desfavorable, con mayor elevación de las cifras de presión arterial y dislipemia<sup>5</sup>.

En la población general, la tasa de excreción urinaria de albúmina normal se sitúa entre 2 y 30 mg/24 horas, con una media de 9,3 mg/24 horas. La proteinuria se diagnostica cuando la tasa de excreción urinaria de albúmina supera los 300 mg/24 horas. Por ello, el término microalbuminuria se definió como la eliminación en orina de cantidades de albúmina superiores a lo normal, pero inferiores a la capacidad de detección de los métodos habituales de determinación de proteínas en orina. Estos niveles se encuentran entre 30 y 300 mg/24 horas (entre 20 y 200 µg/min).

En la población diabética es muy frecuente la existencia de microalbuminuria, describiéndose en un 40 % de pacientes con diabetes tipo 1 y en un 30 % de los pacientes con diabetes tipo 2<sup>6</sup>. Sin embargo, la presencia de microalbuminuria no es un dato exclusivo de los pacientes diabéticos, sino que también se observa con elevada frecuencia en pacientes hipertensos (entre un 20-30 %), indicando que estos pacientes presentan un riesgo cardiovascular elevado. Incluso entre un 5 y un

10 % de la población general no diabética presenta microalbuminuria, asociándose a un mayor riesgo cardiovascular<sup>7</sup>.

La presencia de una cantidad de albúmina en orina superior a lo normal se debe a un aumento en el paso de albúmina a través de la barrera glomerular que supera la capacidad tubular de reabsorber albúmina. Esto parece ser debido, más que a una lesión específica renal, a una lesión endotelial difusa, que favorece el aumento de la permeabilidad endotelial en vasos de distintas localizaciones, comportándose como un factor facilitador del desarrollo de arteriosclerosis, explicando de esta manera el aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular<sup>8</sup>.

Por todo lo anteriormente referido, parece evidente que la microalbuminuria presenta un elevado valor como marcador de riesgo cardiovascular. La Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología así lo reconocen en sus Directrices para el Tratamiento de la Hipertensión, publicadas en junio de 2003, al incluir la presencia de microalbuminuria como marcador de lesión de órganos diana, equiparándola con otros hallazgos tan clásicos y de tanta relevancia como la hipertrofia de ventrículo izquierdo<sup>9</sup>.

### Cómo y cuándo determinar la microalbuminuria

Cuando la concentración de albúmina urinaria se determina en una muestra aislada de orina, se consideran como microalbuminuria valores entre 30 y 300 mg/L. Sin embargo, la concentración urinaria de albúmina está influenciada por muchos factores que hacen que exista una gran variación en los resultados obtenidos en sucesivas determinaciones. Existe una variación biológica que puede diferir hasta en un 40 %.

Determinados factores como el ejercicio físico, episodios febriles, la sobrecarga líquida, la ingesta oral excesiva de proteínas, las infecciones urinarias, la elevación de las cifras de presión arterial o el embarazo pueden influir en la concentración urinaria de albúmina. Por ello, se requiere que al menos 2 de 3 determinaciones en un periodo de 3 a 6 meses sean positivas para considerar la presencia de microalbuminuria.

Otro factor, y probablemente uno de los más importantes en los valores obtenidos en una muestra aislada, es la dilución urinaria. En función de lo concentrada

que este la muestra urinaria, los valores de albúmina pueden variar de forma muy significativa. Así por ejemplo, para una excreción urinaria de albúmina de 200 mg/24 horas:

- Si el volumen urinario es de 500 ml, la concentración de albúmina será de 400 mg/L.
- Si el volumen urinario es de 4000 ml, la concentración urinaria de albúmina será de 50 mg/L

Es decir, para una misma excreción diaria, en función del volumen urinario la concentración de albúmina puede variar desde una microalbuminuria leve hasta una proteinuria franca.

Para obviar la influencia de estos factores, especialmente del volumen urinario, se han utilizado distintas formas de determinar la microalbuminuria:

- Determinación de albúmina en una muestra de orina de 24 horas: representa el valor de referencia de la determinación urinaria de albúmina, ya que refleja de forma exacta la cantidad de albúmina eliminada en 24 horas. Tiene el inconveniente de que la recolección de toda la cantidad de orina emitida en 24 horas es compleja y es frecuente la recogida incompleta, que puede conducir a errores. Se considera microalbuminuria a valores de 30 a 300 mg/24 horas (20 a 200 µg/min).
- Determinación de albúmina en una muestra de orina de 12 horas o del periodo nocturno: la recolección de orina en un periodo de tiempo conocido permite calcular la excreción diaria de albúmina de forma bastante exacta. Frente a la recolección de 24 horas tiene la ventaja de que al ser el periodo menor, es más sencillo que la recolección sea completa, siendo menor el margen de error. Además, si el periodo recogido es el nocturno los valores obtenidos son más reales, ya que se evita el efecto que el ejercicio físico y la bipedestación tienen sobre la eliminación urinaria de albúmina. El inconveniente es que, al multiplicar por un factor de corrección para obtener el valor en 24 horas, cualquier error cometido se multiplica por dicho factor. Se considera microalbuminuria a valores de 30 a 300 mg/24 horas (20 a 200 µg/min).
- Determinación de albúmina en una muestra aislada de orina: la determinación de la microalbuminuria en una muestra aislada de orina conduce con frecuencia a errores por la influencia, como ya hemos comentado, de la concentración urinaria sobre los valores de microalbuminuria. Para evitar estos se ha intentado evaluar la microalbuminuria en la primera orina de la mañana. Aunque este valor correlaciona mejor con la excreción urinaria de albúmina en 24 horas, continúa teniendo grandes variaciones. Se considera microalbuminuria a valores de 20 a 200 mg/L.
- Determinación del cociente albúmina/creatinina (Alb/Cr) en una muestra aislada de orina: cuando la concentración urinaria de albúmina se corrige a

la excreción de creatinina se obvia el problema de la influencia del volumen urinario, ya que su efecto es similar sobre el numerador y el denominador. Este cálculo correlaciona de forma significativa con la excreción urinaria de albúmina en 24 horas. Tiene la ventaja de que evita la recolección de varias muestras de orina y por lo tanto el error al que pueden estar sometidas la recolección de orina en un intervalo prolongado de tiempo. Si además se realiza en la primera orina de la mañana, la correlación con la excreción de albúmina es todavía superior. El inconveniente que presenta esta maniobra es con aquellas situaciones en que se modifica la excreción urinaria de creatinina, como son:

- Mujeres: presentan menor excreción urinaria de creatinina, con lo que el cociente Alb/Cr es mayor.
- Ancianos: presentan menor excreción urinaria de creatinina, con lo que el cociente Alb/Cr es mayor.
- Amputados: al tener menor masa muscular, presentan menor excreción urinaria de creatinina, con lo que el cociente Alb/Cr es mayor.
- Raza negra o varones con gran masa muscular: presentan mayor excreción urinaria de creatinina, con lo que el cociente Alb/Cr es menor.

El resultado de este cociente se obtiene de dividir la albúmina expresada en miligramos por la creatinina expresada en gramos (ó µg de albúmina por mg de creatinina) y los valores para considerarlo microalbuminuria son de 30 a 300 mg/g (ó µg/mg).

En general, se acepta que el screening inicial de la microalbuminuria se puede hacer con tiras reactivas específicas para albúmina (que presentan una alta especificidad) y si el resultado es positivo cuantificar mediante la determinación del cociente Alb/Cr por técnicas cuantitativas. En caso de que el resultado sea negativo, pero exista un riesgo elevado de padecer enfermedad renal, se debe realizar siempre el cociente Alb/Cr, ya que las tiras reactivas presentan un elevado número de falsos positivos<sup>10</sup>. La muestra de orina será la de primera hora de la mañana y se expresará como cociente Alb/Cr. La determinación de albúmina en orina de 24 horas se reservara para casos de alteración de la excreción urinaria de creatinina (insuficiencia renal, niños, ancianos, alteraciones musculares, etc.), cifras límite en que sea importante confirmar la microalbuminuria y en casos en que sea necesaria la recogida de orina minutada por otros motivos. Todas estas recomendaciones son recogidas por la National Kidney Foundation en sus guías para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica publicadas en 2002<sup>11</sup>.

En el momento actual parece indudable que en determinados grupos de pacientes es mandatoria la determinación de microalbuminuria. Así, en la evaluación inicial

de pacientes con Hipertensión Arterial la determinación de microalbuminuria es básica, ya que su presencia va a influir tanto en la decisión de tratar (al modificar de forma importante el riesgo cardiovascular y por lo tanto el umbral de tratamiento) como en el tipo de fármaco a usar (su presencia haría recomendable el uso de IECA o ARA-II)<sup>9,12</sup>. En el caso de pacientes diabéticos, el documento de consenso sobre detección, prevención y tratamiento especifica claramente la frecuencia de determinación de la microalbuminuria (1-2 veces al año)<sup>13</sup>. También estaría indicada su determinación en pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedad renal crónica, como son pacientes con edad avanzada, historia familiar de enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de vías urinarias o uso de fármacos nefrotóxicos<sup>11</sup>.

En resumen, parece evidente que la microalbuminuria es un predictor tanto de enfermedad cardiovascular como de enfermedad renal y que su determinación es obligatoria en un amplio número de pacientes. Recientemente se ha sugerido que existe una relación lineal entre niveles de albúmina urinaria y riesgo cardiovascular, de forma que los umbrales aceptados en el momento actual como patológicos podrían ser reducidos en un futuro próximo<sup>14</sup>.

Respecto a la forma de evaluar la microalbuminuria, parece imponerse claramente la determinación del cociente Alb/Cr como la técnica más útil para su valoración, dejando las recolecciones minutadas de orina para situaciones especiales. Es evidente que la determinación cuantitativa de albúmina en una muestra aislada de orina carece de todo valor. Por ello, siempre que se solicite dicha determinación, ésta debería ir acompañada de la determinación de creatinina para poder calcular dicho cociente.

Fernando Tornero Molina, Juan Antonio División Garrote, Pedro Horcajo Aranda, Francisco Javier Alonso Moreno, Javier Nieto Iglesias, Luis Rodríguez Padial, Antonio Segura Frago, Begoña Rincon Ruiz, Gustavo Rodríguez Roca, Luis Miguel Artigao Rodenas y Emilio Olivas García.

En nombre de la **Sociedad Castellano-Manchega de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular**.

Correspondencia: Fernando Tornero Molina  
Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Luz (Cuenca)  
e-mail: ftornero@sescam.jccm.es.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keen H, Chlouverakis C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet* 1963; 186:913-914.
2. Messent JWC, Elliot TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty three year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41:836-839.
3. Schmitz A, Veath M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10 year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* 1987; 5:126-134.
4. Damsgaard EM, Froland A, Jorsensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of increased mortality in elderly people. *British Med J* 1990; 300:297-300.
5. Messent J, Morocutti A, Piras G, Mattock M, Sethi M, Viberti GC. Insulin sensitivity and other cardiovascular risk factors in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetología* 1992; 35 (Suppl 1): A95.
6. Segura J, Ruilope LM. ¿Microalbuminuria en la evaluación inicial del paciente hipertenso? En: Coca A, Dela Sierra A, ed. *Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso*. Barcelona: Editorial Medica Jims SI; 2002. p. 243-247.
7. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey*. *Lancet* 1988; 2:530-533.
8. Pedrinelli R, Giampetro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Olmo G, Catapano G et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hipertensión. *Lancet* 1994, 344:14-18.
9. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
10. Rodrigo E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 2004; 24 (Suppl 6):35-46.
11. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
12. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. *Hipertensión* 2005; 22 (Suppl 2):27-36.
13. Martínez-Castelao A, GEENDIAB, SEN. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 2002; 22: 521-530
14. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353-355.