



ORIGINAL

Determinación de la excreción urinaria de albúmina en la hipertensión arterial

A. de la Sierra^{a,*}, J.A. División^b, P. Garrido^c, A. Barbón^d y R. Arístegui^d,
en representación de los investigadores SEVIMAB

^a Unidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna, Hospital Mútua de Terrassa, Universidad de Barcelona, Terrasa, Barcelona, España

^b Centro de Salud Casa Ibáñez, Albacete, España

^c Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^d Departamento médico, Daiichi-Sankyo, Madrid, España

Recibido el 27 de julio de 2011; aceptado el 25 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Microalbuminuria;
Excreción urinaria de
albúmina;
Hipertensión;
Lesión de órgano
diana

Resumen

Antecedentes y objetivo: La determinación de la excreción urinaria de albúmina (EUA) está recomendada en el paciente con hipertensión arterial (HTA). Hemos evaluado la proporción de hipertensos en Atención Primaria con al menos una determinación de EUA en el último año, así como la metodología empleada para su cuantificación.

Pacientes y métodos: Un total de 958 investigadores evaluaron de forma consecutiva (los 5 primeros pacientes que acudieron a la consulta un día determinado) 4.786 enfermos con HTA esencial. Se recogió la determinación (o falta de ella) de una EUA en el último año. Se evaluó el tipo de recogida (24 horas, nocturna o matinal), así como el valor y las unidades de medida (mg/24 h, µg/min, mg/g o mg/L).

Resultados: La edad media (\pm DE) de los pacientes fue de 66 ± 11 años (51% varones). Se disponía de una determinación de la EUA en 2.301 pacientes (48,1%). En 329 (14%) el resultado de la EUA procedía de una orina de 24 horas, en 122 (5%) de una orina nocturna y en 1.850 (80%) de una orina de la mañana, aunque solo en 696 (30% del total) el resultado estaba corregido por la creatinina urinaria. Tan solo un 24% de los pacientes disponían de una medida válida de la EUA (mg/24 h, µg/min o mg/g creatinina). La prevalencia global de microalbuminuria fue del 36%. La determinación de la EUA se asoció con la edad, obesidad, diabetes y un mejor control de la presión arterial.

Conclusión: En el ámbito de la Atención Primaria, solamente uno de cada 4 enfermos con HTA esencial dispone de una determinación correcta de la EUA.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adelasierra@mutuaterrassa.es (A. de la Sierra).

KEYWORDS

Microalbuminuria;
Urinary albumin
excretion;
Hypertension;
Target organ damage

Determination of urinary albumin excretion in arterial hypertension**Abstract**

Background and aim: Urinary albumin excretion (UAE) measurement is recommended in the diagnosis and follow-up of the hypertensive patient. The aim of the study was to evaluate the proportion of hypertensives attended in Primary Care who had an evaluation of UAE in the last year, along with the methodology of the measurement.

Patients and methods: A total of 958 investigators consecutively recruited 4786 hypertensives (first five patients who attended). When present, the measurement of UAE during the last year was obtained from clinical records. In those having this measurement, the type of urine collection (24 hours, nighttime or morning spot), as well as the value and units of measure (mg/24 h, µg/min, mg/g or mg/L) were recorded.

Results: Mean age was 66 years. 51% were men and 49% women. UAE was determined in 2301 patients (48.1%). In 329, 24-hour urine was collected, nighttime urine in 122 and in 1850 the collection came from a morning spot sample. However, only 696 patients from the latter group had the value of albumin corrected by the creatinine excretion. Thus, only 24% of hypertensive patients had a valid UAE measurement (mg/24 h, µg/min or mg/g). Prevalence of microalbuminuria was 36%. The UAE determination was associated with older age, obesity, diabetes and better blood pressure control rates.

Conclusion: Only half of hypertensive patients have a UAE measurement and in only 1 out of 4 a validated methodology has been used. It seems necessary a reinforcement of the messages contained in guidelines, as well as its applicability to any particular setting in order to promote a generalized and correct evaluation of UAE in hypertension.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las guías clínicas de prácticamente todas las sociedades científicas enfatizan la importancia de la excreción urinaria de albúmina (EUA) como marcador de daño cardiovascular y renal¹⁻³ y aconsejan su determinación inicial y periódica en todos los pacientes con riesgo cardiovascular y, especialmente en pacientes con diabetes e hipertensión arterial (HTA)^{1,2,4}.

La presencia de microalbuminuria (MAU) constituye el primer elemento de daño renal en la diabetes^{5,6} y su reducción retraza la progresión de la enfermedad renal^{7,8}. En los pacientes hipertensos, la MAU refleja un estado generalizado de disfunción y daño endotelial⁹, predice la posibilidad de episodios cardiovasculares futuros¹⁰⁻¹² y su reducción obtenida con el tratamiento antihipertensivo se asocia a un mejor pronóstico cardiovascular^{13,14}.

La prevalencia de MAU en los pacientes hipertensos atendidos en centros de salud es del 23% en aquellos pacientes en los que dicha determinación se realiza de forma habitual¹⁵. No obstante, se desconoce la penetración de las recomendaciones de las sociedades científicas en la práctica habitual y se sospecha que la determinación rutinaria de MAU no se lleva a cabo en todos los pacientes hipertensos o, en su caso, se utilizan métodos de medida no validados.

En base a estas consideraciones, hemos evaluado la proporción de pacientes hipertensos en Atención Primaria con una medida de la EUA en un período de un año y el tipo de determinación más habitual. Finalmente, hemos examinado los factores asociados al hecho de que se determine o no la EUA.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Se incluyeron 4.786 hombres y mujeres con HTA esencial, mayores de 18 años. Los pacientes fueron reclutados por un total de 958 investigadores, que trabajan en centros de Atención Primaria de 13 Comunidades Autónomas (CC.AA.). El método de reclutamiento fue consecutivo con los 5 primeros pacientes que acudieron a la consulta en un día determinado. Los criterios de inclusión fueron la presencia de hipertensión arterial, definida por al menos tres tomas distintas con cifras superiores o iguales a 140 y/o 90 mmHg (130 y/o 80 mmHg en diabéticos) o el uso habitual de tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Diseño y métodos

Tras la obtención del consentimiento informado, se recogieron los datos clínicos de los pacientes a partir de la historia clínica previa o mediante interrogatorio y examen clínico directo. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presencia de tabaquismo y antecedente de diagnóstico de diabetes o de enfermedad cardiovascular o renal. La presión arterial se determinó mediante un esfigmomanómetro de mercurio o un aparato oscilométrico electrónico validado, en base a las recomendaciones de la Sociedad Española de Hipertensión (SEH-LELHA)² y se anotó el tratamiento antihipertensivo (monoterapia o combinación), así como los grupos farmacológicos utilizados.

¿Qué sabíamos antes de realizar este estudio?

Las guías clínicas recomiendan cuantificar la excreción urinaria de albúmina en los enfermos con hipertensión arterial, pero desconocemos cuántos pacientes en el ámbito de la Atención Primaria poseen esta determinación.

¿Qué hemos aprendido?

En este estudio transversal, únicamente el 48% de los enfermos con hipertensión arterial disponen de una determinación de microalbuminuria en los últimos 12 meses. Esta determinación solo era válida (mg/24 h, $\mu\text{g}/\text{min}$, o mg/g creatinina) en el 24% de todos los pacientes.

Tomando como base la historia clínica de cada enfermo, se recogió la presencia de alguna determinación de la EUA, así como la antigüedad de la misma. Se consideró una EUA válida a la obtenida en un período anterior menor de 15 meses (desde el día en que se revisó la historia clínica hasta la fecha de la determinación de la EUA). Es posible que se solicitaran determinaciones en un plazo inferior a 12 meses, pero que la recogida urinaria y su determinación se demoraran hasta 15 meses). Se recogió específicamente el tipo de determinación (primera orina de la mañana, orina nocturna u orina de 24 horas), así como el método de medida (mg/24 horas, $\mu\text{g}/\text{min}$ para la orina nocturna y mg/g de creatinina o mg/L para la orina matinal).

La presencia de una EUA elevada (MAU) se consideró cuando la EUA en orina de 24 horas fue superior a 30 mg, cuando la EUA en orina nocturna fue superior a 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ o cuando la EUA en muestra de orina matinal fue superior a 30 mg/g de creatinina.

Análisis estadístico

Los datos se expresan mediante su media \pm DE para variables continuas de distribución normal, mediante la mediana (intervalo intercuartil) para las variables continuas de distribución no gaussiana, p. ej. EUA) o mediante porcentajes para las variables categóricas.

Las posibles asociaciones de las variables demográficas y clínicas con el hecho de que se determine o no la EUA, de que dicha determinación se lleve a cabo mediante alguno de los métodos validados o no o de que los pacientes presenten una EUA normal o alterada se han llevado a cabo mediante pruebas de hipótesis bilateral resueltas con una t de Student (variables continuas) o de Chi-cuadrado (variables categóricas). Además, para cada una de las hipótesis se han llevado a cabo modelos de regresión logística binaria (método *stepwise forward*), con las variables que mostraron asociación en las pruebas bivariantes. Las variables continuas (edad, presión arterial [PA], índice de masa corporal [IMC]) se introdujeron en el modelo de forma categórica

con dos posibilidades (edad mayor o menor de 60 años; IMC mayor o menor de 30 kg/m², presión arterial sistólica (PAS) mayor o menor de 140 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) mayor o menor de 90 mmHg).

Resultados

Características de la población incluida

Se incluyeron un total de 4.786 pacientes (48,7 mujeres) con una edad media de $65,6 \pm 11,3$ años y un IMC de $29,0 \pm 4,4$ kg/m² (**tabla 1**). Los factores de riesgo añadidos incluían tabaquismo en un 25,1%, diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en un 34,6% y enfermedad cardiovascular o renal previa en un 21,3%. Las cifras medias de la PAS fueron de $140,4 \pm 14,5$ mmHg y de la PAD de $82,6 \pm 9,8$ mmHg. Los pacientes estaban mayoritariamente tratados (99%) con fármacos antihipertensivos (57,4% en monoterapia y 42,6% en combinación). Los grupos farmacológicos más comúnmente empleados fueron los antagonistas de los receptores de angiotensina (63,5%), diuréticos (49,5%), antagonistas del calcio (29,5%) e inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (25%).

Características clínicas relacionadas con la determinación de la EUA

Los pacientes a los que se les determinó la EUA eran de mayor edad, mayor IMC y padecían con mayor frecuencia diabetes (43% frente al 26%) y de antecedentes de ECV previa (23% frente al 18%; $p < 0,001$) que los enfermos sin determinación de la EUA (**tabla 1**). Por el contrario, la proporción de fumadores y las cifras de presión arterial fueron ligeramente inferiores con respecto a los pacientes a los que no se determinó la EUA ($p < 0,001$ para todas las comparaciones).

En un modelo de regresión logística con la determinación o no de la EUA como variable dependiente, la edad superior a 60 años (OR: 1,19; IC del 95%: 1,05-1,35), la presencia de diabetes (OR: 1,19; IC del 95%: 1,12-1,27), un IMC superior a 30 kg/m² (OR: 1,25; IC del 95%: 1,11-1,41) y una PAS por debajo de 140 mmHg (OR: 1,26; IC del 95%: 1,12-1,42) se asocian con la presencia de una determinación de la EUA.

Prevalencia y tipos de determinación de la excreción urinaria de albúmina

De los 4.786 pacientes, un total de 2.301 (48,1%) disponían de alguna determinación de la EUA. La determinación tenía una antigüedad mediana de tres meses; intervalo intercuartil: 1-6 meses. Del total de pacientes a los que se determinó la EUA, en 329 (14%) se realizó en orina de 24 horas, en 122 (5%) en una orina nocturna y en 1.850 (80%) en una muestra de orina de la mañana (generalmente al levantarse, la primera orina matutina). Solo en 696 enfermos (30% del total con determinación de la EUA) la EUA se corrigió por la excreción urinaria de creatinina (mg/g creatinina), mientras que en los 1.154 restantes se determinó en concentración de mg/L.

La **tabla 2** muestra los valores mediana de cada una de dichas determinaciones, así como las prevalencias de MAU

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes en función de la determinación o no, de la excreción urinaria de albúmina

Parámetro	Todos (N = 4.786)	EUA determinada (N = 2.301)	EUA no determinada (N = 2.485)	p ^a
Edad, años	65,6 ± 11,3	66,2 ± 10,8	65,0 ± 11,8	< 0,001
Edad > 60 años	67,3	69,6	64,8	0,001
Sexo, % varones	51,3	50,9	51,5	0,957
Fumadores, %	25,1	22,7	26,7	< 0,001
Diabetes, %	34,6	43,0	25,5	< 0,001
ECV previa, %	21,3	22,8	18,3	< 0,001
IMC, kg/m ²	29,0 ± 4,4	29,3 ± 4,5	28,8 ± 4,3	< 0,001
IMC > 30 kg/m ² , %	38,1	40,7	35,2	< 0,001
PAS, mmHg	140 ± 15	139 ± 14	141 ± 15	< 0,001
PAS ≥ 140 mmHg, %	55,6	52,5	58,1	< 0,001
PAD, mmHg	82,6 ± 9,8	82,0 ± 9,6	83,2 ± 9,9	< 0,001

^a El valor de la p compara los pacientes con EUA determinada y no determinada. ECV: enfermedad cardiovascular; EUA: excreción urinaria de albúmina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

para cada determinación. Así, solo en 1.147 pacientes de los 4.786 analizados (24%) se disponía de una medida válida de EUA. En ellos, la prevalencia global de MAU fue del 36,1%.

Características relacionadas con la determinación de EUA mediante alguna de las tres medidas válidas propuestas en las guías

Se consideró que la EUA se determinó de forma adecuada cuando se cuantificó en orina de 24 horas (mg/24 h), en orina nocturna (μg/min) o en una muestra de orina matutina corregida por la creatinina (mg/g).

La tabla 3 muestra la distribución de las diferentes características clínicas en los pacientes en función de que se determinara la EUA mediante alguno de estos tres métodos frente a los que se evaluó mediante una concentración simple no corregida por excreción de creatinina. No se observaron diferencias entre los pacientes de uno u otro grupo. Los pacientes a los que se determinó la EUA mediante alguna de las formas de medida validadas tenían cifras de presión arterial más elevadas, tanto sistólicas ($p < 0,001$) como diastólicas ($p < 0,001$). En el modelo de regresión logística solo una PAS > 140 mmHg se asoció positivamente (OR:

1,50; IC del 95%: 1,27-1,78) con la determinación correcta de la EUA.

Características relacionadas con la prevalencia de microalbuminuria

La tabla 4 muestra las diferencias entre los pacientes con una EUA normal o alterada.

Los pacientes con MAU fueron más frecuentemente varones, fumadores, diabéticos, con ECV previa y con cifras de PA, tanto sistólica como diastólica, más elevadas. En el modelo de regresión logística, la PAS > 140 mmHg (OR: 2,55; IC del 95%: 1,95-3,32) y el antecedente de diabetes (OR: 1,19; IC del 95%: 1,03-1,38) estuvieron ambos asociados con la EUA elevada.

Discusión

El presente estudio llevado a cabo en una cohorte de más de 4.700 pacientes hipertensos atendidos en centros de salud muestra que solo uno de cada 4 pacientes dispone de una medida correcta de la EUA en un período de un año (se permitió hasta 15 meses por posible demora en la obtención del resultado). Aunque la determinación de la EUA se

Tabla 2 Prevalencia de microalbuminuria, en función de la orina recogida para su determinación y valores de la mediana e intervalo intercuartil de la excreción urinaria de albúmina

Determinación	Prevalencia de microalbuminuria ^a	Mediana (P25%-P75%)
EUA en orina 24 h (mg/24 h)	57,4%/16,9%	45 (17,6-104)
EUA en orina nocturna (μg/min)	20,4%/2,3%	5,4 (2,2-15)
EUA en una muestra de orina matinal (mg/g)	28,2%/16,9%	16 (5-34,1)
EUA en una muestra de orina matinal (mg/L)		8,9 (3,3-21,9)

EUA: excreción urinaria de albúmina.

^a La prevalencia se estima cuando el valor es ≥ 30 mg/24 h, ≥ 20 μg/min o ≥ 30 mg/g. La primera cifra de las dos corresponde al porcentaje con valor elevado del total a los que se les ha determinado mediante esa técnica. La segunda cifra corresponde al porcentaje con valor elevado de los pacientes a los que se les ha determinado la EUA mediante alguna de las tres técnicas válidas. El porcentaje global de pacientes con microalbuminuria sería la suma de estos últimos tres valores, es decir 36,1%.

Tabla 3 Características clínicas de los pacientes en función de la determinación o no, de la excreción urinaria de albúmina mediante alguna de las tres medidas validadas

Parámetro	EUA válida (N = 1.147)	EUA no válida (N = 1.154)	p
Edad, años	66,2 ± 10,5	66,1 ± 11,1	0,702
Edad > 60 años	69,5	69,7	0,905
Sexo, % varones	52,2	49,6	0,431
Fumadores, %	23,1	22,4	0,367
Diabetes, %	42,9	43,2	0,685
ECV previa, %	24,1	21,5	0,187
IMC, kg/m ²	29,3 ± 4,4	29,2 ± 4,5	0,596
IMC > 30 kg/m ² , %	40,7	40,7	0,995
PAS, mmHg	141 ± 14	138 ± 14	< 0,001
PAS ≥ 140 mmHg, %	58,1	47,1	< 0,001
PAD, mmHg	82,8 ± 9,7	81,2 ± 9,3	< 0,001

ECV: enfermedad cardiovascular; EUA: excreción urinaria de albúmina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

realiza en uno de cada dos pacientes, solo la mitad de estos disponen de una determinación validada. Estos datos ponen de manifiesto una deficiente aplicación práctica de las recomendaciones contenidas en las guías clínicas¹⁻³.

La EUA está considerada en la HTA como un marcador de lesión orgánica silente^{1,2,16-18}. Diferentes estudios demuestran su relación con el pronóstico cardiovascular y renal^{5,6,10-12}, así como la mejoría del mismo cuando la EUA se reduce con el tratamiento antihipertensivo adecuado^{7,8,13,14,19,20}. Por todo ello y unido a la sencillez y bajo coste, las sociedades científicas recomiendan que forme parte de la evaluación sistemática de la lesión orgánica silente en el hipertenso, tanto en su diagnóstico (permite una evaluación más completa del daño orgánico) como en el seguimiento (ayuda a la valoración de la eficacia del tratamiento)^{1,2,16,17,21,22}. Aunque los principales estudios sobre el valor pronóstico de la MAU en pacientes diabéticos se llevaron a cabo mediante su determinación en orina de 24 horas o en orina nocturna, los ensayos más recientes han puesto de manifiesto la preferencia de su determinación en una orina matutina reciente, siempre que su concentración se corrija por la excreción urinaria de creatinina. En el

presente estudio podemos observar que la situación en práctica clínica habitual se halla bastante alejada de lo propuesto en las guías clínicas. En más de la mitad de los pacientes hipertensos no se determinó la EUA en el último año y en aquellos en los que se disponía de la EUA, en la mitad de ellos el valor no era correcto al no expresarse de forma validada. Del presente trabajo parece derivarse que no es suficiente con el establecimiento de recomendaciones generales en las guías clínicas, sino que es necesario elaborar protocolos precisos aplicables a cada centro en particular de forma que se lleven a cabo las medidas necesarias para una correcta evaluación del paciente hipertenso.

En el presente estudio hemos valorado qué características individuales se asocian a la determinación de la EUA, tanto en general como con una medida validada. Por lo que respecta al primer supuesto, la edad avanzada, la obesidad y la diabetes favorecen que se lleve a cabo la determinación de la EUA. No obstante, las características de los pacientes no parecen influir en que dicha determinación se lleve a cabo con una metodología adecuada o inadecuada. Ninguna de las variables asociadas con la determinación de la EUA se asoció con una determinación metodológicamente correcta o incorrecta.

Tabla 4 Características clínicas de los pacientes con excreción urinaria de albúmina normal o elevada

Parámetro	EUA normal (N = 733)	EUA elevada (N = 414)	p
Edad, años	65,9 ± 10,5	66,8 ± 10,4	0,162
Edad > 60 años	67,7	72,5	0,091
Sexo, % varones	49,4	57,2	0,033
Fumadores, %	23,6	30,9	0,016
Diabetes, %	38,9	50,0	0,001
ECV previa, %	21,3	29,2	0,006
IMC, kg/m ²	29,5 ± 4,5	29,0 ± 4,1	0,053
IMC > 30 kg/m ² , %	40,9	40,3	0,843
PAS, mmHg	139 ± 14	144 ± 14	< 0,001
PAS ≥ 140 mmHg, %	50,3	71,9	< 0,001
PAD, mmHg	81,5 ± 9,4	85,1 ± 9,9	< 0,001

ECV: enfermedad cardiovascular; EUA: excreción urinaria de albúmina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

La prevalencia de una EUA alterada en este estudio (36%) ha sido considerablemente superior a la comunicada en otro estudio previo en Atención Primaria¹⁵, aunque similar a la de estudios más recientes en pacientes con HTA resistente, procedentes mayoritariamente de Atención Primaria²³ o de unidades de referencia^{24,25}. La elevada prevalencia en los pacientes en los que se determina la orina de 24 horas orienta a que dicha determinación se reserva para pacientes en los que la sospecha de una EUA elevada es mayor (diabéticos y enfermedad renal crónica), por lo que la posibilidad de encontrar alteraciones es igualmente mayor. Por el contrario, la prevalencia de una EUA patológica en los pacientes con una determinación en mg/g de creatinina (28%) puede considerarse en el rango de estudios previos. El presente estudio tiene las limitaciones propias de un estudio transversal con muestreo de pacientes consecutivo en un mismo día y en el que se ha obtenido una información clínica básica fundamentada en las anotaciones existentes en la historia clínica. No obstante, creemos que supone un reflejo bastante fidedigno de la situación actual en la implementación de la determinación de la EUA en Atención Primaria, revelando que todavía existe un importante camino por recorrer para conseguir implantar las recomendaciones de las guías clínicas.

Conclusión

En conclusión, las recomendaciones de las guías clínicas no son seguidas mayoritariamente por los médicos de Atención Primaria, al menos en la determinación de la EUA, que no se realiza en la mitad de los pacientes y que en solo una cuarta parte se utiliza una metodología validada. Es evidente que son necesarios elementos de adaptación a la situación particular de cada centro, para poder trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las guías a verdaderos avances prácticos en la evaluación y manejo de los pacientes hipertensos.

Agradecimientos

A todos los investigadores del estudio SEVIMAB, que recogieron los datos de los pacientes incluidos. A los laboratorios Daiichi-Sankyo España por la financiación del estudio.

Bibliografía

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
- de la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2008. *Med Clin (Barc).* 2008;131:104-16.
- Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. A science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils for High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2006;114:1083-7.
- Executive Summary Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34:S4-10.
- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1987;1:1430-2.
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984;310:356-60.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2001;345:870-8.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med.* 2001;345:861-9.
- Pedrinelli R, Dell'omo G, Catapano G, Giampietro O, Carmassi F, Matteucci E, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* 1994;344:14-8.
- Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35: 898-903.
- Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals. Does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation.* 2003;108:2783-9.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003;139:901-6.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005;45:198-202.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galán BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1813-21.
- de la Sierra A, Egócheaga MI, Aguilera MT. Prevalencia y características clínicas de la microalbuminuria en la población española con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc).* 2008;130:201-5.
- Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. Target organ damage: how to detect and how to treat it? *J Hypertens.* 2009;27 Suppl 3:S13-8.
- 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.
- de la Sierra A. Prevención de la progresión y regresión de la lesión orgánica. Estrategias de futuro. *Rev Clin Esp.* 2011;211 Supl 1:S8-14.
- Galcerán JM. Nefroprotección y riesgo vascular: prevención del daño renal en la hipertensión arterial. *Rev Clin Esp.* 2011;211 Supl 1:S15-20.
- Porres LD, Solans MR, Oña MF, Morilla L, Isarn RM, Milian ES, et al. Control integral de los factores de riesgo vascular en los pacientes con diabetes tipo 2 de las regiones de Pallars Jussà y Sobirà (área de influencia del hospital Pallars-Lleida). *Rev Clin Esp.* 2010;210:332-7.
- Calderón A, Escobar C, Barrios V. ¿Debemos modificar nuestra conducta terapéutica como consecuencia de la revisión de 2009 de la guía para el manejo de la hipertensión arterial de la ESH/ESC? *Rev Clin Esp.* 2010;210:511-6.
- Díez J. ¿Qué ha cambiado en el manejo actual de la hipertensión arterial desde el punto de vista renal? *Rev Clin Esp.* 2010;210 Supl 1:S12-7.

23. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898–902.
24. Oliveras A, Armario P, Martell-Claros N, Ruilope LM, De la Sierra A. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension*. 2011;57:556–60.
25. Oliveras A, Armario P, Hernández-del-Rey R, Arroyo J, Poch E, Larrousse M, et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Human Hypertens*. 2010;24:27–33.