

La microalbuminuria como factor de riesgo cardiovascular

A. Calvo Cebrián^a, N. Monge Ropero^b, R. Gómez Moreno^c y M. Cruz Arnés^d

^aMédico de Familia. Médico de refuerzo. Centro de Salud. Galapagar. Área VI. Madrid. ^bMédico de Familia. Médico de refuerzo. Segovia.
^cMédico de Familia. Médico de refuerzo. Mallorca. ^dMédico de Familia. Centro de Salud. Galapagar. Área VI. Madrid.

La microalbuminuria como hallazgo clínico, se considera un marcador del daño orgánico renal en el paciente diabético. Además, su tratamiento en este tipo de pacientes ha demostrado una disminución en la progresión de la nefropatía diabética. En el presente trabajo, se realiza una revisión bibliográfica para intentar resolver hasta que punto se considera a la microalbuminuria un factor de riesgo cardiovascular, si sería correcto hacer determinaciones a la población general y si un tratamiento posterior mejoraría bien el riesgo cardiovascular o bien el pronóstico de los que presenten ya en algún grado la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: microalbuminuria, factor, cardiovascular.

Microalbuminuria as a clinical finding is considered a marker of renal organic injury in the diabetic patient. In addition, its treatment in this type of patients has demonstrated a decrease in the progression of diabetic nephropathy. In the present study, a bibliographic review is performed to try to resolve up to what point microalbuminuria is considered a cardiovascular risk factor, if it would be correct to make determinations in the general population and if a posterior treatment would well improve the cardiovascular risk or the prognosis of those who already present cardiovascular disease in some grade.

Key words: microalbuminuria, factor, cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

El primer hallazgo clínico en la nefropatía diabética es un aumento en la excreción de proteínas urinarias. La técnica más sensible para esta determinación, es la detección de albúmina urinaria. En el caso de la diabetes mellitus, valores persistentes de excreción de albúmina en orina, entre 30 y 300 mg/día se denominan microalbuminuria y ésta se considera como la primera muestra de la nefropatía diabética. Los valores superiores a 300 mg/día entran en el rango de la proteinuria.

La medición de la albúmina en orina se hace generalmente en orina de 24 horas, proponiéndose esta prueba como el "gold standard", pero puede simplificarse utilizando una muestra de la primera orina de la mañana, considerándose normal si la concentración de albúmina es menor de 20 a 30 mg/l. Los valores que se sitúan por encima han de confirmarse ante la posibilidad de que se trate de falsos positivos, realizando nuevas determinaciones matutinas o bien recogiendo una orina de 24 horas. Además, los valores matutinos de la concentración de albúmina en orina pueden estar influidos por el volumen de ésta,

efecto que se minimiza haciendo recogidas seriadas o bien con el valor de 24 horas¹.

Otra posibilidad es la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina. Un valor por encima de 30 mg/g sugiere que la excreción de albúmina está por encima de 30 mg/día².

La correlación de la microalbuminuria con la nefropatía diabética puede objetivarse tras biopsia renal que varía, desde unos hallazgos histológicos normales en el paciente con una excreción menor de 45 mg/día, a una clara evidencia de nefropatía diabética en los que tienen una microalbuminuria franca y en aquellos que además presentan hipertensión o reducción del aclaramiento de creatinina³.

La microalbuminuria es un marcador de daño orgánico comprobado, y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM) está plenamente establecida. La importancia de su detección reside en que implica una afectación glomerular incipiente. Con todo esto se propone que se considere un factor de predicción de riesgo cardiovascular⁴.

En general hoy día se acepta la detección de la microalbuminuria y su ulterior tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA 2) solos o en terapia combinada, en el caso de pacientes diabéticos, pues se ha demostrado una correlación entre la microalbuminuria y la enfermedad renal.

Correspondencia: A. Calvo Cebrián.
C/ Estiradores, 3, 3ºB.
40002 Segovia.
Correo electrónico: antonio.calvo@ozu.es

Recibido el 23-10-02; aceptado para su publicación el 13-02-03.

Llegados a este punto cabe preguntarse si sería correcto hacer determinaciones a la población general y si un tratamiento posterior mejoraría el riesgo cardiovascular o el pronóstico de los que presenten ya en algún grado la enfermedad cardiovascular.

FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Pasamos a evidenciar los diferentes hallazgos literarios, que sugieren que la microalbuminuria es también un factor de riesgo cardiovascular independientemente de que el paciente presente diabetes y/o hipertensión arterial.

Un estudio de cohortes de 12.239 mujeres posmenopáusicas demostró un aumento de la mortalidad cardiovascular en aquellas con una excreción más elevada de albúmina, en comparación con las que tenían cifras normales de la misma (13,2 frente a 2,6 por 1.000 años). Esta relación se demostró independientemente de presentar diabetes o hipertensión⁵.

En el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) de entre 9.000 participantes se observó un aumento en el riesgo relativo de desarrollar un evento cardiovascular grave (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita) en los que presentaban microalbuminuria frente a los que no (1,97 y 1,61, respectivamente)⁶.

En nuestro medio se encuentran datos de prevalencia de microalbuminuria del 9,3% en la población general adulta y cuando se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular, como sexo masculino, mayor edad, HTA, obesidad, diabetes y dislipidemia, aumenta a un 21%. En este estudio, las concentraciones más bajas de microalbuminuria corresponden a los no diabéticos ni hipertensos y a los diabéticos no hipertensos, y los valores más elevados se encuentran en los hipertensos y en los diabéticos con hipertensión. Proponen que la hipertensión es el hecho determinante en la microalbuminuria, donde no está demostrado que ésta cause daño renal sino que se trata de un marcador del daño endotelial y del riesgo cardiovascular asociado⁷.

La microalbuminuria se ha asociado al daño que se produce directamente sobre el órgano diana, observándose, independientemente de la hipertensión y la diabetes, un aumento significativo de la hipertrofia de ventrículo izquierdo y del grosor de la íntima arterial, en los pacientes con presencia de la misma⁸.

Por otro lado, se ha asociado con alteraciones electrocardiográficas sugerentes de isquemia. Proponiendo la valoración de la microalbuminuria como instrumento para identificar de forma precoz, a aquellos pacientes con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria⁹.

En un estudio observacional en pacientes hipertensos no diabéticos se encontró, además de la asociación ya mencionada anteriormente de la microalbuminuria a diferentes eventos cardiovasculares, una corrección de ésta con el tratamiento antihipertensivo¹⁰.

Otros autores proponen que en los pacientes hipertensos la nefrosclerosis parece ir en paralelo a la arteriosclerosis sistémica, refiriendo que los parámetros que indican una disfunción renal (elevación de la creatinina sérica,

proteinuria y microalbuminuria) son predictores independientes de una morbimortalidad cardiovascular aumentada en dichos pacientes. Proponiendo que los parámetros de función renal han de ser considerados e incluidos en cualquier estratificación de riesgo cardiovascular para el paciente hipertenso¹¹.

En estudios comparativos se demuestra que los hipertensos con microalbuminuria presentan mayor prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular agudo, infarto agudo de miocardio, retinopatía hipertensiva y dislipidemia que los que no la presentan¹².

Por otra parte, hay autores que refieren que el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con microalbuminuria, en parte puede deberse a una asociación con la hiperhomocisteinemia, factor de riesgo para la aterosclerosis (asociación estadísticamente significativa)¹³.

Hay estudios que sugieren una relación estadísticamente significativa con el uso de anticonceptivos orales y de terapia hormonal sustitutiva. Señalando que ambos tratamientos se asocian con un incremento del riesgo de microalbuminuria y enfermedad cardiovascular, si bien el aumento del riesgo se ve afectado por la presencia de otros factores de riesgo conocidos, como el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes¹⁴.

TRATAMIENTO DE LA MICROALBUMINURIA

En la práctica clínica habitual es común el tratamiento con IECA en el caso de los diabéticos tipo II que presentan microalbuminuria. Los IECA disminuyen la excreción proteica y pueden preservar la función renal en este tipo de enfermos. Se ha demostrado una estabilización en la creatinina sérica y la excreción proteica en diabéticos no hipertensos durante 5 años de tratamiento con IECA. En el mismo estudio los tratados con placebo aumentaron un 13% la creatinina sérica, la excreción media de albúmina aumentó de 123 a 310 mg/día y se encontró un aumento en la tasa de progresión a proteinuria franca (42% frente a 12% en el grupo tratado con IECA)¹⁵.

La mayoría de estudios a largo plazo, realizados con IECA con el fin de evaluar la reducción de la microalbuminuria en los diabéticos tipo 2, han utilizado el enalapril para evaluar el efecto renoprotector de estos fármacos.

Se ha demostrado frente a placebo una reducción de la microalbuminuria y, por tanto, una renoprotección con el enalapril, observándose una progresión de la enfermedad renal si se interrumpe el tratamiento^{15,16}.

Otro estudio muestra cómo los regímenes terapéuticos que incluyen enalapril preservan la función renal mejor que aquellos que no utilizan IECA. No encuentran relación entre las cifras de tensión arterial de los individuos y la modificación de su función renal¹⁷.

De entre los ARA-2, se ha realizado un ensayo clínico con irbesartán demostrando un efecto protector renal independiente de su efecto hipotensor en pacientes con DM tipo 2 y microalbuminuria¹⁸.

Hay estudios que combinan IECA (lisinopril) y ARA-2 (candesartán), demostrando una efectividad similar de

ambos fármacos por separado, en cuanto a la reducción de la tensión arterial y la microalbuminuria en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. La terapia combinada se considera bien tolerada y es más efectiva en la reducción de la tensión arterial¹⁹.

Hay autores, que dada la relevancia que toma la microalbuminuria como factor de riesgo cardiovascular aislado o como una alteración de la respuesta vascular, proponen que ha de tenerse en cuenta ésta al elegir un fármaco para el tratamiento de la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia. Han de ser sustancias que además de su efecto sobre la tensión arterial o el colesterol disminuyan los niveles de microalbuminuria (IECA, ARA-2, betabloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y estatinas)²⁰.

De igual modo, encontramos autores que ya introducen los IECA o ARA-2 como tratamiento de inicio de la hipertensión arterial dados los efectos de protección renal y los estudios que reducen la mortalidad²¹.

Por otra parte, los IECA (ramipril) han demostrado una reducción significativa de eventos cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular en la población general. En los diabéticos, esta reducción se ha demostrado independiente de la reducción de las cifras de tensión arterial. Este estudio demostró que es igualmente seguro y beneficioso, reducir las cifras de tensión arterial en un paciente normotenso con otros factores de riesgo cardiovasculares conocidos^{22,23}.

Los efectos beneficiosos de los antihipertensivos sobre la microalbuminuria son proporcionales a la reducción de la tensión arterial. Si dicha disminución es suficientemente amplia, las diferencias en cuanto a sus efectos sobre la microalbuminuria, entre los diferentes tipos de drogas hipotensoras, se reducen al mínimo. Observándose en todas ellas reducciones similares de la progresión de la microalbuminuria a proteinuria²⁴. Hay trabajos que demuestran que la disminución de la tensión arterial en diabéticos tanto con captopril como con atenolol es igualmente efectiva en la reducción de las complicaciones de la diabetes, sugiriendo los autores que el control de las cifras de tensión arterial es de mayor importancia que el tratamiento usado²⁵.

RECOMENDACIONES

Actualmente, se ha demostrado que la microalbuminuria aparece en la población general, en individuos no hipertensos y no diabéticos y se asocia de modo independiente con un incremento de los factores de riesgo cardiovascular y de la morbilidad cardiovascular. Algunas de estas asociaciones se presentan con niveles de albúmina en orina, considerados como normales. Estos hallazgos sugieren que mediciones de la albúmina en orina pueden ser útiles para realizar perfiles de riesgo tempranos y para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la población general²⁶.

No obstante, no encontramos recomendaciones en cuanto a la periodicidad con que se deben realizar a la población general dichas determinaciones.

Hoy día se considera que la microalbuminuria es el aviso renal de la existencia de un problema vascular. La microalbuminuria puede ser reducida y la progresión a proteinuria franca prevenida mediante una reducción agresiva de las cifras de tensión arterial. En el caso de los pacientes hipertensos ya hay grupos que proponen una periodicidad anual para la determinación de la microalbuminuria y cada seis meses durante el primer año de tratamiento antihipertensivo para asegurar un adecuado control de la misma²⁷. Otros autores recomiendan realizar una determinación de microalbuminuria en orina de 24 horas únicamente en la evaluación inicial del paciente hipertenso⁴.

The National Kidney Foundation recomienda mantener cifras de tensión arterial por debajo de 130/80 en cualquier individuo con diabetes o enfermedad renal. Debería realizarse dicha reducción con agentes que reduzcan el rango de microalbuminuria y eviten la progresión a proteinuria, principalmente IECA y ARA-2. A todos los pacientes con diabetes mellitus y/o hipertensión arterial se les debe realizar una determinación de albúmina en orina de primera hora de la mañana. Para evitar el desarrollo de la microalbuminuria se proponen las siguientes normas:

1. Mantener cifras de tensión arterial por debajo de 130/80, acompañadas de una dieta hiposódica y moderada en potasio.
2. La HbA1c en los diabéticos ha de situarse por debajo del 7%.
3. El índice de masa corporal ha de ser menor de 30 en el paciente obeso.
4. El colesterol LDL ha de mantenerse por debajo de 120 mg/dl, y por debajo de 100 mg/dl si el paciente es diabético²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572-81.
2. Nakamura Y, Myers BD. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1988;37:1202-11.
3. Fioretto P, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994;43:1358-64.
4. Abellán J, Hernández F, García-Galbis JA, Gómez JB, Madrid J, Martínez A, et al. Los nuevos factores de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2001;4:171-85.
5. Roest M, Banga JD, Janssen WMT, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:3057-61.
6. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
7. Bonet J, Vila J, Alsina MJ, Ancochea L, Romero R. Prevalencia de microalbuminuria en la población general de un área mediterránea española y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;116: 573-4.
8. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Crijns HJ. Microalbuminuria is related to marked end organ damage in previously untreated, elderly hypertensive patients. *Blood Press* 2002;11: 84-90.

9. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Jansen WM, Kors JA, de Jong PE, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Eur Heart J* 2002;21:1922-7.
10. Luft FC, Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33 Suppl 1: S11-5; discussion S41-3.
11. Ruilope LM. Prevalence of renal disease in elderly hypertensive patients with cardiovascular problems. *Coron Artery Dis* 1997;8:483-8.
12. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-8.
13. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, et al. Serum Homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int* 1998; 54:203-9.
14. Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med* 2001;161:2000-5.
15. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-Term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
16. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachamani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8.
17. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994;45:S150-5.
18. Parving HH, Lehnert H, Brochner-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 Engl J Med* 2001;345:870-8.
19. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The candesartan an lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321: 1440-4.
20. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
21. Moser M. Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? *J Hypertens* 2002;20 Suppl 1:S3-10.
22. Sleight P. The HOPE study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000;1:18-20.
23. Sleight P. Future perspectives and implications. *Int J Clin Pract*. 2001;(Suppl 117):22-3.
24. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens* 1998;16(12Pt2): 2091-100.
25. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-20.
26. Hillege HL, Janssen WN, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factor and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-26.
27. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? why is it important? what should be done about it? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3:99-102.