

Microalbuminuria: Su importancia como predictor de daño vascular.

Pizzorno, José Aníbal.

Introducción:

En condiciones normales los riñones reciben el 21% del volumen minuto cardíaco, aproximadamente 1200 ml de sangre, que equivalen a 650 ml/minuto Flujo Plasmático Renal. Ahora bien, dado que la Fracción de Filtración (Filtrado Glomerular / Flujo Plasmático) es de 0,20, el Filtrado Glomerular (cantidad de plasma que se filtra por minuto) es de 125 ml. A esta velocidad, la filtración glomerular en 24 hs es de 180 litros. Sin embargo, el volumen de orina es solo 1 a 2 litros / 24 hs debido a que, además del filtrado glomerular hay otros dos procesos para la formación de orina que son la reabsorción y la secreción tubular. Como la membrana de filtración glomerular es prácticamente impermeable a los elementos celulares de la sangre, y muy poco permeable a los coloides como proteínas y lípidos, el filtrado glomerular está formado fundamentalmente por el plasma sin proteínas y lípidos. La albúmina sérica cuyo peso molecular es de 69.000 daltons se filtra menos del 1%, y la mayor parte se reabsorbe nuevamente, por lo cual su excreción es de solo 1 a 22 mg en orina de 24 hs. Esta excreción posee la particularidad de tener una importante variación diaria individual que va del 31 al 52% dependiendo principalmente de la postura, el ejercicio y la presión arterial.^(1,2)

Cuando un paciente presenta una excreción urinaria de albúmina menor de 300 mg/24 hs pero igual o mayor a 30 mg / 24 hs en tres muestras consecutivas de orina, o cuando en orina nocturna de 12 hs hay una velocidad de excreción entre 20 y 200 microgramos / minuto decimos que dicho paciente presenta microalbuminuria.⁽³⁾ Esta anomalía primariamente se estudió como marcador temprano de daño renal en los diabéticos, encontrándose en ellos una prevalencia del 10 al 30%, mientras que en la población adulta no diabética es del 5 al 10%.^(2, 3, 4) Posteriormente se detectó presencia de microalbuminuria en casos de hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, resistencia a la insulina, alcoholismo, hipertrigliceridemia y bajo HDL-colesterol, circunstancia que lleva a considerar que la microalbuminuria podría ser un importante predictor de mortalidad cardiovascular.^(4,5)

Definición

Existe microalbuminuria cuando la excreción de albúmina es de 30 a 300 mg en orina de 24 hs, confirmada en tres muestras consecutivas de orina separadas por una semana cada una; o cuando su ritmo de excreción en orina de 12 hs proveniente de la noche (que evita las variaciones inducidas por el ortostatismo y el ejercicio) es de 20 a 200 microgramos/minuto (Tabla 1).^(3,6)

Métodos de detección

Actualmente existen métodos cualitativos y cuantitativos. Entre los primeros existen dos de gran confiabilidad, uno: el Micral-Test Boehringer Mannheim que basado en inmunoensayo, por tiras reactivas detecta albúmina en la primera orina de la mañana en el rango de 0,10,20,50 y 100 mg/litro, tiene una sensibilidad mayor del 90% y una especificidad del 87%, lo que lo hace muy atractivo como muestreo.⁽⁷⁾ El otro, cualitativo, es un test rápido de aglutinación de látex llamado AlbuScreening que, al igual que el anterior, tiene buena correlación con la medición por radioinmunoensayo lo que también lo habilita como un buen método de screening primario.

Entre los cuantitativos podemos mencionar los métodos de: radioinmunoensayo, enzaiminmunoensayo, inmunodifusión radial e inmunoturbidimetría que permiten procesar un gran número de muestras en poco tiempo, aunque su elevado costo constituye un factor que dificulta su utilización.⁽⁸⁾

Mecanismo de producción de la microalbuminuria

El filtrado glomerular depende de fuerzas que favorecen la filtración (presión hidrostática glomerular de 60 mmHg + presión oncótica de la cápsula de Bowman de 0 mmHg) y de fuerzas que se oponen a la filtración (presión coloidosmótica glomerular de 32 mmHg + presión hidrostática de la cápsula de Bowman de 18 mmHg) con el producto final de una presión de 10 mmHg⁽¹⁾ que favorece la filtración. Adicionalmente, la integridad de la membrana de filtración constituye un factor clave para que el proceso se produzca normalmente. Una albuminuria elevada refleja la presencia de un filtrado glomerular elevado de albúmina que no puede ser reabsorbido por el túbulo proximal.^(9,10) y su presencia puede deberse a un aumento de la presión capilar

Presidente de Distrito de la Sociedad Argentina de Medicina Vascular.
Docente por Concurso de la Cátedra 1 de Fisiología Humana, Carrera de Medicina de la UNNE.

intraglomerular, alteraciones de la barrera de filtración, o una disfunción tubular que sea incapaz de reabsorber normalmente la albúmina filtrada (Tabla 2)

Tabla 1: Valores de normoalbuminuria, microalbuminuria y proteinuria.

	Orina de 24 hs (mg/día)	Orina de 12 hs (µg/min)	Excreción fraccional de albúmina * (mg/mmol)
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 2
Microalbuminuria	30-300	20-200	2-20
Proteinuria	> 300	> 200	> 20

*Excreción fraccional de albúmina:

albuminuria (mg/l) / creatinina en orina (mmol / l)

Tabla 2: Mecanismos de microalbuminuria

Mecanismo	Efecto
Aumento de la presión capilar del glomérulo	Aumento de la presión neta de filtración
Alteración de la membrana glomerular	Permeabilidad aumentada para las proteínas
Disfunción tubular	Disminución de la reabsorción de las proteínas filtradas

Patologías asociadas a microalbuminuria

Diabetes Mellitus tipo I

La nefropatía diabética clínica, (excreción de albúmina por arriba de 300 mg/día) presupone una antigüedad de 10 a 20 años de la enfermedad. Sin embargo debido a que el aumento de la albuminuria aparece lentamente varios años antes que la proteinuria franca, se considera a esta un marcador incipiente de nefropatía diabética⁽¹¹⁾.

Los individuos diabéticos con el genotipo DD de la Enzima Convertidora de Angiotensina, que presentan niveles elevados de dicha enzima, comparados con los que tienen los genotipos no DD, poseen mayor riesgo de padecer infarto agudo de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda y nefropatía, presentando además niveles superiores de albuminuria que los del genotipo no DD. A ello se debe el efecto beneficioso de los inhibidores de la enzima convertidora en los pacientes diabéticos tipo I con el genotipo DD en quienes coexisten niveles elevados de enzima convertidora con microalbuminuria^(12,13).

Se ha demostrado una relación entre alteración del ritmo circadiano de la presión arterial y microalbuminuria en

diabéticos tipo I, postulándose que la pérdida de la caída nocturna de la presión arterial en pacientes previamente normoalbuminúricos preanunciara la elevación de la albuminuria y posterior nefropatía⁽¹⁴⁾.

Por otro lado la incidencia de enfermedad coronaria es ocho veces más alta en los diabéticos tipo I con microalbuminuria respecto de los que no tienen microalbuminuria, lo que ha llevado a sugerir que esta última es un marcador de morbilidad cardiovascular. Existirían defectos estructurales vasculares simultáneos y similares dentro de las paredes del glomérulo y de los grandes vasos de la economía en los microalbuminúricos que explicarían porqué la microalbuminuria indica daño vascular en otras partes de la economía además del glomérulo⁽¹⁷⁾.

Jensen y colaboradores demostraron en 1987,⁽¹⁵⁾ que después de 25 años de evolución de la diabetes, la mortalidad por causas cardiovasculares a los 40-45 años es 10 veces más alta en los que tienen microalbuminuria respecto de los que no la tienen y 50 veces más alta que en la población no diabética normoalbuminúrica. Crook por su parte demostró en 1994,⁽¹⁶⁾ que el nivel de ácido siálico en suero, que es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular en la población general, se correlaciona directamente con los niveles de microalbuminuria en los diabéticos.

La aterosclerosis precoz de los diabéticos tipo I podría explicarse por el descenso en la concentración de sulfato de heparina dentro de la matriz extracelular, que también se correlaciona con la microalbuminuria⁽¹⁷⁾.

Varios trabajos demuestran la relación entre la microalbuminuria y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía proliferativa y neuropatía diabética en los diabéticos tipo I^(18,19).

Diabetes Mellitus Tipo II

En la diabetes mellitus no insulino dependiente la microalbuminuria es un determinante mayor de muerte prematura de causa cardiovascular como también un factor mayor para determinar que pacientes diabéticos presentan alto riesgo de desarrollar proteinuria franca y nefropatía^(20,21).

La resistencia a la insulina a niveles altos coexiste con altos valores de microalbuminuria. Mykkanen y colaboradores en un Diabetes de 1994,⁽²²⁾ sugieren que la microalbuminuria sería un marcador de estado prediabético y que esto estaría condicionado por altos niveles de insulina y de glucosa y Nosadini en el mismo año,⁽²³⁾ postula que la resistencia a la insulina en los tejidos extrahepáticos en la diabetes tipo II sería un marcador de futura hipertensión y microalbuminuria.

La microalbuminuria en los pacientes diabéticos tipo II predice el desarrollo posterior de nefropatía, según un estudio clínico realizado por Mogensen,⁽²¹⁾ en 76 pacientes durante un periodo de 9 años. En este estudio el 22% de los

pacientes que tenían inicialmente concentraciones de albuminuria de 30 a 140 mg en 24 hs desarrollaron proteinuria franca; en contraste solo el 5% de los que tenían microalbuminuria debajo de 30 mg en 24 hs presentaron proteinuria durante el período de estudio. Jarrett por otro lado en su estudio clínico publicado en 1984⁽²⁴⁾ obtuvo resultados similares.

Varios estudios muestran una correlación inversa entre clearance de creatinina e hipertensión arterial y una correlación directa entre excreción de proteína en orina e hipertensión arterial^(25,26)

Como en la diabetes mellitus insulino dependiente los factores de riesgo que suelen asociarse a microalbuminuria son: el pobre control metabólico, la elevación de la presión arterial, el alcohol, el tabaquismo, la edad avanzada y los antecedentes cardiovasculares⁽²⁷⁾. También, aunque no tan marcada como en la diabetes insulino dependiente, existe una carga genética. Los pacientes que tienen el genotipo DD para el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina son más propensos a desarrollar microalbuminuria y nefropatía. También aquí se realiza la prevención secundaria para la nefropatía diabética administrando inhibidores de la enzima de conversión⁽²⁸⁾.

Hipertensión Arterial

La microalbuminuria es más frecuente entre los hipertensos que entre los normotensos. Entre los primeros es mayor en los no tratados que entre los tratados y, en estos últimos, disminuye con el tratamiento. Las primeras observaciones relacionadas a excreción urinaria de albúmina e hipertensión arterial fueron realizadas por Volhard y Fahr ya en 1914⁽³⁴⁾ cuando llamaron la atención sobre la presencia de albuminuria intermitente en los hipertensos y sugirieron que los glomérulos isquémicos serían los causales de la pérdida de proteínas. Recién seis décadas después de la observación de Volhard y Fahr, en 1974, Parving⁽⁹⁾ describe en hipertensos esenciales benignos, aumento de la excreción urinaria de albúmina. Esto último, es posteriormente confirmado y ampliado por otros autores, entre ellos, Kannel⁽²⁹⁾ con datos del Framingham en 1984, Ljungman⁽¹⁰⁾ en 1990, Ruilope⁽³⁰⁾ en 1992 y Agewall⁽³¹⁾ en 1993. Por otro lado existen varios estudios que demostraron que los hipertensos con microalbuminuria tienen más enfermedad vascular: Yudkin y colaboradores en 1988⁽⁴⁾ concluyen que la microalbuminuria al igual que lo que sucede en los diabéticos, constituye también en los hipertensos, un marcador de riesgo cardiovascular; Ljungman⁽¹⁰⁾ en su estudio clínico prospectivo realizado en pacientes hipertensos adultos con y sin microalbuminuria observó que un 1/3 del grupo con microalbuminuria desarrolló enfermedad cardiovascular no así los que no tenían microalbuminuria; Haffner por otro lado en 1990⁽³⁰⁾, en un trabajo sobre 316 Americanos Mexicanos no diabéticos encontró que el grupo con

microalbuminuria tenía, no solo más hipertensión, sino también más hiperlipemia, hiperinsulinismo, infarto de miocardio e hipertrofia ventricular izquierda que los que no tenían microalbuminuria; Hickey y colaboradores⁽³³⁾ por su parte, estudiando la claudicación intermitente de miembros inferiores, observaron una relación positiva con la microalbuminuria, al igual que Agrawal y colaboradores⁽⁷⁾ que además observaron mayor nivel de lípidos y de creatinina plasmática en los hipertensos microalbuminúricos.

Pese a lo evidenciado en los trabajos nombrados y a otros, existen cierta reticencia por algunos autores para atribuirle a la microalbuminuria un papel importante como predictor en la hipertensión arterial, sin embargo un trabajo reciente⁽³⁵⁾ sobre 141 individuos hipertensos seguidos durante siete años demostró que la microalbuminuria predice los acontecimientos cardiovasculares y el deterioro de la función renal en la hipertensión arterial.

Conclusiones

Múltiples ensayos clínicos demuestran que la microalbuminuria no solo es más frecuente en personas con diabetes e hipertensión arterial, sino que, dentro de estas patologías es más frecuente en los que tienen o que padecerán en un futuro inmediato o mediato una complicación cardiovascular o renal. Por lo tanto se puede considerar a la microalbuminuria como un indicador de futuras complicaciones y un predictor de gran importancia clínica. Como la microalbuminuria se encuentra en otras situaciones clínicas que conllevan un riesgo cardiovascular aumentado además de la diabetes y la hipertensión arterial (insuficiencia cardíaca y renal, enfermedad cerebrovascular, vejez, resistencia a la insulina, dislipidemia, fumadores, diabéticos con factor de Von Willebrand elevado, etc) también puede ser considerada como un marcador de daño vascular.

Tanto en la diabetes insulino dependiente como en la insulino independiente se la mide en forma rutinaria y en la hipertensión arterial son cada vez más los que la aconsejan, debido a su relativamente fácil medición. En la diabetes mellitus una vez detectada la microalbuminuria, aún con cifras tensionales sistémicas normales, se debe intentar normalizar la presión intraglomerular para así disminuir la microalbuminuria y retardar la progresión de la insuficiencia renal mediante un ajuste en el control glucémico, una disminución en la ingesta proteica y fármacos que disminuyan la presión glomerular. Los antihipertensivos más indicados para este fin son los inhibidores de la enzima convertidora y en caso de intolerancia a estos, los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina, que en la nefropatía diabética como expresé anteriormente se utilizan ambos tipos de fármacos aún con cifras sistémicas de tensión arterial dentro de rangos normales.^(35,36,27)

Bibliografía:

- 1- Guyton – Hall. Tratado de Fisiología Médica. 9ª Edición. McGraw-Hill Interamericana. 1997. 343:360.
- 2- Poulsen PE. Microalbuminuria-techniques of measurement. En Mogensen CE. editor. Microalbuminuria a marker for organ damage. Londres: Science Press Ltd., 1993. 10:19.
- 1- Viberti GC, Mackintos HD, Bilous R et al. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variations of glycemia. *Kidney Int* 1982. 21:714-720.
- 2- Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet* 2: 1988. 530-533.
- 3- Ferranini E. "The metabolic syndrome". In Target Organ Damage in the Mature Hypertensive. Part 2. En: Mogensen CE editor. Londres: Science Press Ltd, 1993. 31-49.
- 4- Ruilope LM, Rodicio JL. "Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria". *Current Opin Nephrol Hypertens*; 1993. 2: 962-967.
- 5- Agrawal Bhunesh, Berger A, Wolf K. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts risk in hypertension. *J. of Hypertension*; 1996. 14: 223-228.
- 6- Laragh-Brenner. Hypertension. Second Edition. Raven. 1995. 118: 1198-2001.
- 7- Parving HH, Jensen RA, Mogensen CE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*; 1974. 1: 1190-1192.
- 10- Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens*; 1990. 3: 955-960.
- 11- Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int*; 1987. 31: 673-689.
- 12- Doria A, Wramm JH, Krolewski AS et al. Genetic predisposition to diabetic nephropathy. Evidence for a role of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Diabetes*; 1994. 43: 690-695.
- 13- Cambien F, Poinier O, Lecerf L. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*; 1992. 359: 641-644.
- 14- Lurbe A, Redón J, Pascual JM. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I diabetes. *Hypertension*; 1993. 21: 227-235.
- 15- Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A. Coronary heart disease in young type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987. 30: 144-148.
- 16- Crook M, Earle K, Morocutti A. Serum sialic acid, a risk factor for cardiovascular disease, is increased in IDDM patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. *Diab Care*; 1994. 17: 305-310.
- 17- Deckert T. Nephropathy and coronary death-the fatal twins in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*; 1994. 9: 1069-1071.
- 18- Molgaard H, Christensen PD, Hermansen K. Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus. *Diabetologia*; 1994. 37: 788-796.
- 19- Deckert T, Feld-Rasmussen B, Borch-Johnsen K. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*; 1988. 32: 219-226.
- 20- Mogensen CE, Poulsen PL. Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 1994. 3: 248-256.
- 21- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Eng J Med*; 1984. 310: 356-360.
- 22- Mykkanen L, Haffner SM, Kousisto J. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994. 43: 552-557.
- 23- Nosadini R, Solin A, Velussi M. Impaired insulin-induced glucose uptake by extrahepatic tissue is hallmark of NIDDM patients who have or will develop hypertension and microalbuminuria. *Diabetes*; 1994. 43: 491-494.
- 24- Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Med*; 1984. 1: 17-19.
- 25- Mogensen CE. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. *J. Intern Med* 1984; 235: 297-316.
- 26- Mogensen CE, Hansen KW, Sommer S. et al. Microalbuminuria: studies in diabetes, essential hypertension and renal diseases as compared with a background population. *Adv Nephrol* 1991; 20: 191-228.
- 27- Gorgojo JJ. Nefropatía diabética. Diagnóstico y tratamiento. *Jarpyo Editores*. 1995. 3-8.
- 28- Dudley CH, Keane IM, Stratton R. Relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. *Kidney Int*; 1995. 48: 1907-1911.
- 29- Kannel WB. Hypertension and the risk of cardiovascular disease. En Laragh-Brenner edit. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. N. York Raven Press. 1990. 101-117.
- 30- Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens*; 1992. 10 (Supl 7): 85-90.
- 31- Agewall S, Persson B, Samuelsson O. Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease. *J Hypertens*; 1993. 11: 459-461.
- 32- Haffner SM, Stern MP, Kuzlowski Gruber MK. Microalbuminuria-potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects?. *Arteriosclerosis*; 1990. 10: 727-731.
- 33- Hickey NC, Shearman CP, Gosling P. Assessment of intermittent claudication by quantitation of exercise-induced microalbuminuria. *Eur J Vasc Surg*; 1990. 4: 603-606.
- 34- Volhard F, Fahr T. Die Bright'sche Nierenkrankheit. *Klinik, Pathologie und Atlas* Berlin; Springer; 1914. 225.
- 35- Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D. La microalbuminuria predice los acontecimientos cardiovasculares y la insuficiencia renal en los pacientes con hipertensión esencial. *Iberoam J of Hypertens*; 1999. 4: 18-26.
- 36- Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G. Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. *Am J Med*; 1992. 93: 525-528.